

Журнал кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Современная Онкология

2020

Том 22, №2

Тема номера: Клиническая онкология

Journal of Modern Oncology

2020

Vol. 22, No. 2

CONSILIUM
MEDICUM

Наша забота
сегодня

ИХ БУДУЩЕЕ



Уверенный и длительный контроль множественной миеломы

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТОВАРНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: **Ревлимид®**, РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-003870/09.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: **леналидомид**


Ревлимид®
(леналидомид)

на правах рекламы

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы 5 мг, 10 мг, 15 мг, 25 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Множественная миелома. Для поддерживающего лечения в монотерапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Для лечения в составе комбинированной терапии взрослых пациентов с ранее не леченной множественной миеломой, которым не показана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В комбинации с дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с множественной миеломой, которые получили, по меньшей мере, одну линию терапии. **Миелодиспластические синдромы.** Для лечения взрослых пациентов с трансфузионно-зависимой анемией, развившейся на фоне миелодиспластических синдромов низкой или промежуточной-1 группы риска, ассоциированных с цитогенетическим нарушением в виде делеции 5q в присутствии или в отсутствие других цитогенетических нарушений. **Лимфома из клеток мантийной зоны.** Для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой из клеток мантийной зоны. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к леналидомиду или другим компонентам препарата; беременность и период грудного вскармливания; сохраненный репродуктивный потенциал, за исключением случаев, когда возможно соблюдение всех необходимых условий Программы контролируемого медицинского применения препарата Ревлимид®; невозможность соблюдать необходимые меры контрацепции; детский возраст до 18 лет. **Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.** **СОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ:** У пациентов с ВДММ в возрасте 75 лет и старше; у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью; у пациентов, имеющих факторы риска тромбозов, включая тромбоз в анамнезе (при лечении леналидомидом в комбинации с дексаметазоном); при совместном применении со статинами; с миелодепрессивными препаратами; с препаратами, повышающими риск кровотечений; с препаратами, повышающими риск тромбозов, а именно, с препаратами, обладающими эритропоэтической активностью, и гормонозаместительной терапией у пациентов с ММ, принимающих леналидомид в комбинации с дексаметазоном; у пациентов с ЛМК с высокой опухолевой массой; у пациентов с гепатитом В (HBV) в анамнезе, включая пациентов с положительным результатом на антитела к ядерному антигену HBV (анти-НВс) и отрицательным результатом на поверхностный антиген вируса HBV (HBsAg); у пациентов с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или нарушенным всасыванием глюкозы-галактозы. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Учитывая наличие тератогенного потенциала применение леналидомида должно осуществляться в строгом соответствии с Программой контролируемого медицинского применения препарата Ревлимид®, за исключением тех случаев, когда отсутствие репродуктивного потенциала у пациентки надежно подтверждено. Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции. Вследствие ожидаемого тератогенного эффекта леналидомида его прием противопоказан во время беременности. В период лечения леналидомидом грудное вскармливание должно быть прекращено. **Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.** **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь. Капсулы препарата Ревлимид® нельзя открывать, разламывать или разжевывать, их рекомендуется принимать согласно схеме терапии в одно и то же время до или после приема пищи, проглатывая целиком и запивая водой. **Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.** **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические), инфекции с нейтропенией, бронхит, грипп, гастроэнтерит, синусит, назофарингит, ринит, фарингит, инфекции, инфекции мочевыводящих путей, инфекции нижних дыхательных путей, инфекционные заболевания легких, сепсис, миелодиспластический синдром, синдром «вспышки» опухоли, нейтропения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, лимфопения, геморрагические нарушения, панцитопения, гипотиреоз, гипертиреоз, гипокальциемия, гиперкалициемия, снижение аппетита, снижение массы тела, гипомagneмия, гиперурикемия, обезвоживание, гиперкальциемия, перегрузка железом, дегидратация, депрессия, бессонница, парестезии, периферическая нейропатия, периферическая нейропатия (за исключением двигательной нейропатии), головокружение, тремор, извращение вкуса (дисгевзия), головная боль, атаксия, нарушение равновесия, катаракта, нечеткость зрительного восприятия, снижение остроты зрения, глухота (в т. ч. тугоухость), шум в ушах, вертиго, фибрилляция предсердий, брадикардия, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоэмболические нарушения (преимущественно тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболии легочной артерии), снижение и повышение артериального давления, эхиноз, гематома, кашель, одышка, ринорея, носовое кровотечение, диарея, запор, боль в животе, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диспепсия, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное, геморроидальное, гингивальное кровотечение и кровотечение при пептической язве), сухость во рту, стоматит, дисфагия, сыпь (включая аллергический дерматит), сухость кожи, кожный зуд, крапивница, гипергидроз, гиперпигментация кожи, экзема, эритема, ночная потливость, мышечные судороги, миалгия, костно-мышечная боль, боль в костях, боль и дискомфорт со стороны костно-мышечной и соединительной ткани (включая боль в спине), артралгия, мышечная слабость, припухлость суставов, костно-мышечная боль (в т. ч. боль в спине и боли в конечностях), отклонения от нормы значений показателей функциональных проб печени, почечная недостаточность (включая острую), гематурия, задержка мочи, недержание мочи, эректильная дисфункция, повышенная утомляемость, астения, лихорадка, отеки (включая периферические), гриппоподобный синдром (включая лихорадку, кашель, фарингит, миалгию, костно-мышечную боль, головную боль и озноб), озноб, боль в груди, летаргия, повышение концентрации С-реактивного белка, падение, ушиб. **Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.** **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** При температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** По рецепту. 2019-RUS-090

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ: Селджен Интернешнл Сарл., Швейцария

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ: Представительство корпорации «Селджен Интернешнл Холдингз Корпорейшн» (США)

125047, Россия, г. Москва, ул. 1-ая Тверская-Ямская, д. 21, 7 этаж.

Тел.: 8 (495) 777 65 55, факс: 8 (495) 213 09 39

Celgene | Bristol Myers Squibb
Company

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

2020-RUS-026

Современная Онкология

modernonco.orscience.ru

Том 22, №2, 2020

«Современная онкология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере онкологии, гематологии и химиотерапии. Год основания журнала – 1999.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г.

Журнал включен в базу данных ВИНИТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», международный каталог Worldcat, Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» [DOAJ].

Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования, Scopus.

Главный редактор

Поддубная

Ирина Владимировна,
академик РАН, д.м.н.,
профессор, Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования, Москва,
Россия

Ответственные секретари

Огнерубов

Николай Алексеевич,
д.м.н., профессор,
Тамбовский
государственный
университет
им. Г.Р. Державина,
Тамбов, Россия

Подвизников

Сергей Олегович,
д.м.н., профессор,
Российская медицинская
академия непрерывного
профессионального
образования,
Москва, Россия

Редакционная коллегия

Стилиди Иван Сократович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Важенин Андрей Владимирович, академик РАН, д.м.н.,
профессор, Челябинский областной клинический центр
онкологии и ядерной медицины, Южно-Уральский
государственный медицинский университет,
Челябинск, Россия

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Дворниченко Виктория Владимировна, д.м.н., профессор,
Иркутская медицинская академия последипломного
образования – филиал Российской медицинской академии
непрерывного профессионального образования, Областной
онкологический диспансер, Иркутск, Россия

Жордания Кирилл Иосифович, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Блохина, Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
Москва, Россия

Кадагидзе Заира Григорьевна, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Лазарев Александр Федорович, д.м.н., профессор, Алтайский
государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

Моисеенко Владимир Михайлович, д.м.н., профессор,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический
центр специализированных видов медицинской помощи
(онкологический), Санкт-Петербург, Россия

Поляков Владимир Георгиевич, академик РАН, д.м.н.,
профессор, Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования,
Москва, Россия

Хасанов Рустем Шамильевич, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Казанская государственная медицинская академия,
Казань, Россия

Редакционный совет

Алиев Мамед Джавадович, академик РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский исследовательский центр
радиологии, Москва, Россия

Гарин Август Михайлович, д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Давыдов Михаил Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор,
Ассоциация онкологов России, Москва, Россия

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский исследовательский центр
радиологии, Москва, Россия

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, Российская
медицинская академия непрерывного профессионального
образования, Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

Кушлинский Николай Евгеньевич, чл.-кор. РАН, д.м.н.,
профессор, Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
Москва, Россия

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Ван де Вельде Корнелис, профессор, Университетский
медицинский центр, Лейден, Нидерланды

Галламины Андреа, профессор, Центр по борьбе с раком
Антуана Лаккассана, Ницца, Франция

Диль Волкер, профессор, Университет Кельна, Кельн, Германия

Драйлинг Мартин, профессор, Университет Мюнхена,
Мюнхен, Германия

Кавалли Франко, профессор, Онкологический институт
Южной Швейцарии, Беллинзона, Швейцария

Ломбарт Антонио, профессор, Онкологическая клиника
больницы Арнау де Виланова, Валенсия, Испания

Энгерт Андреас, профессор, Университетский госпиталь,
Кельн, Германия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63964.

Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 5 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 45140.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены
с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: orscience.ru
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением
редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного
производственно-практического издания допускаются без размещения знака
информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2020 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Жолудева
u.zholudeva@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова
n.timakova@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева
s.ogneva@conmed.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Работа с подписчиками:

podpiska@conmed.ru

ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hpmr.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Исполнительный директор:

Эвелина Батова

Научный редактор:

Маргарита Капелович

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Евгения Аратова

Дизайн и верстка: Лариса Капырина

Типография: ООО «Группа Компаний Море»
101000, Москва, Хохловский пер., д. 7-9, стр. 3

OmniDoctor.ru



CONSILIUM
MEDICUM

объединённая
редакция

Journal of Modern Oncology

Vol. 22, No. 2, 2020

modernonco.orscience.ru

Journal of Modern Oncology is a peer reviewed scholarly Journal for healthcare professionals, based on the principles of evidence-based medicine.

This periodical publishes papers of scientists and practitioners-oncologist not only from Russia as well as from the near and far abroad. The Journal publishes articles on clinical problems in oncology.

Journal of Modern Oncology has been issued since 1999.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Library Catalog Worldcat, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), CyberLeninka Electronic Library, and Directory of Open Access Journals (DOAJ).

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI) and Scopus.

Editor-in-Chief

Irina V. Poddubnaya,
M.D., Ph.D., Professor,
Academician
of the Russian Academy
of Sciences, Russian
Medical Academy
of Continuous Professional
Education, Moscow, Russia

Executive secretaries

Nikolai A. Ognerubov,
Dr. Sci. (Biol.), Professor,
Blokhin National Medical
Research Center
of Oncology,
Moscow, Russia

Sergey O. Podvyaznikov,
M.D., Ph.D., Professor,
Derzhavin Tambov State
University, Tambov, Russia

Editorial Board

Ivan S. Stilidi, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences, Blokhin National Medical
Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Andrei V. Vazhenin, M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences, Chelyabinsk Regional
Center of Oncology and Nuclear Medicine, South Ural State
Medical University, Chelyabinsk, Russia

Vera A. Gorbunova, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National
Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Victoria V. Dvornichenko, M.D., Ph.D., Professor, Irkutsk Medical
Academy of Postgraduate Education – branch of Russian
Medical Academy of Continuous Professional Education,
Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia

Kirill I. Zhordaniya, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National
Medical Research Center of Oncology, Yevdokimov Moscow
State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Zaira G. Kadagidze, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National
Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Alexander F. Lazarev, M.D., Ph.D., Professor, Altai State Medical
University, Barnaul, Russia

Vladimir M. Moiseenko, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg
Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types
of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

Vladimir G. Polyakov, M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Rustem Sh. Khasanov, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding
Member of the Russian Academy of Sciences, Kazan State
Medical Academy, Kazan, Russia

Editorial Council

Mamed D. Aliev, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian
Academy of Sciences, National Medical Research Radiological
Center, Moscow, Russia

August M. Garin, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical
Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Mikhail I. Davydov, M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences, Russian Association
of Oncologists, Moscow, Russia

Andrey D. Kaprin, M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research
Radiological Center, Moscow, Russia

Irina V. Kolyadina, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical
Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Moscow, Russia

Nikolay E. Kushlinskii, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding
Member of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov
Moscow State University of Medicine and Dentistry,
Moscow, Russia

Sergey A. Tyulyandin, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National
Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Cornelis Van de Velde, M.D., Ph.D., Professor, Leiden University
Medical Centre, Leiden, The Netherlands

Andrea Gallamini, M.D., Professor, Antoine-Lacassagne Cancer
Center, Nice, France

Volker Diehl, M.D., Professor, German Hodgkin Study Group,
University of Cologne, Cologne, Germany

Martin Dreyling, M.D., Professor, Department of Internal Medicine,
University Hospital, Ludwig Maximilian University Munich,
Munich, Germany

Franco Cavalli, M.D., Professor, Oncology Institute of Southern
Switzerland, Bellinzona, Switzerland

Antonio Llombart, M.D., Professor, Department of Medical
Oncology, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Spain

Andreas Engert, M.D., Professor, German Hodgkin Study Group,
University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications,
Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63964.

Publication frequency: 4 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 5000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 45140.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing
agreement before submitting an article. Information for authors at orscience.ru
The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial
official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical
edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited
without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2020.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106
127055, Moscow, Russia

Department of Advertising

and Marketing:

Yuliya Zholudeva

u.zholudeva@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Natalia Timakova

n.timakova@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Svetlana Ogneva

s.ogneva@conmed.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Subscription:

podpiska@conmed.ru

OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

Address: 31c4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Website: orscience.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Chief Executive:

Evelina Batova

Science Editor:

Margarita Kapelovich

Literary editors-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Evgeniia Aratova

Design and layout: Larisa Kapryrina

Printing House: Gruppa Kompanii More
7-9b3 Khokhlovsky al., Moscow, Russia



КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Клинические рекомендации

Лимфома Ходжкина

Е.А. Демина, Г.С. Тумян, Т.Н. Моисеева, Н.Б. Михайлова, Н.В. Мякова, А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, К.Д. Капланов, Р.Г. Шмаков, Н.А. Фалалеева, В.В. Птушкин, Е.А. Османов, И.В. Поддубная, В.В. Байков, А.М. Ковригина, Д.М. Коновалов, О.П. Трофимова, В.М. Сотников, Н.В. Ильин, Ю.Н. Виноградова, А.В. Нечеснюк, Р.А. Пархоменко, Д.Н. Стефанов, А.А. Невольских, С.А. Иванов, Ж.В. Хайлова, Т.Г. Геворкян

Клинические рекомендации

Фолликулярная лимфома

Л.Г. Бабичева, Г.С. Тумян, Е.А. Османов, С.К. Кравченко, Н.А. Фалалеева, Д.Н. Стефанов, И.В. Поддубная, Н.В. Мякова, А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, В.В. Птушкин, В.В. Байков, А.М. Ковригина, Ю.А. Криволапов, Д.М. Коновалов, А.А. Невольских, С.А. Иванов, Ж.В. Хайлова, Т.Г. Геворкян

Материалы конференций

Терапия лимфомы Ходжкина в России в период пандемии COVID-19. Резолюция. Экспертный совет

Лекция

Особенности ведения онкологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.

Учебный модуль. Версия 2 от 30.04.2020

И.В. Поддубная, Д.А. Сычев, Г.Р. Абузарова, А.К. Аллавердиев, П.П. Архир, Л.Г. Бабичева, М.П. Баранова, М.И. Волкова, А.В. Игнатова, А.Ю. Кашурников, Р.И. Князев, И.В. Колядина, И.Г. Комаров, А.В. Крюков, Н.В. Левицкая, В.К. Лядов, О.А. Малихова, С.Н. Неред, Н.Ф. Орел, С.О. Подвизников, И.В. Сагайдак, Р.Р. Сарманова, И.С. Стилиди, О.П. Трофимова, Г.С. Тумян, Т.В. Харитонов

Оригинальная статья

Ведение онкогематологических больных с новой коронавирусной инфекцией: опыт Городской клинической больницы №52

Е.А. Барях, О.Л. Кочнева, Е.Н. Мисюрин, Е.И. Желнова, К.В. Яцков, А.И. Загребнева, Р.Р. Зянгилов, И.В. Самсонова, Н.Г. Потешкина, М.А. Лысенко, И.В. Поддубная

Материалы конференций

Совет экспертов «Новые возможности системной терапии CD30+ первичных кожных Т-клеточных лимфом». Резолюция.

Обзор

Биобанки в онкологии – мировой опыт и российская действительность
А.Д. Каприн, С.А. Иванов, В.А. Петров, Н.Н. Духова, Н.Ю. Двинских, Н.А. Фалалеева, Л.Ю. Гривцова

Обзор

Сопроводительная терапия онкогематологических пациентов при вторичных иммунодефицитах
Л.Г. Бабичева, И.В. Поддубная

Практический опыт

Перспективы применения эрибулина у пациентов с HR+HER2-негативным метастатическим раком молочной железы после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах: теоретические предпосылки и первый опыт
И.В. Колядина, И.П. Ганьшина, С.В. Кузьмичева, А.И. Текеева, Д.Д. Колоколов, М.В. Волконский, И.В. Поддубная

Обзор

Адьювантная таргетная терапия при мелкоклеточном раке легкого
К.К. Лактионов, А.М. Казаков, М.Г. Гордиев, П.В. Кононец, Б.Б. Ахмедов, Ю.Н. Маевская

Клинический случай

Клинический случай длительного применения осимертиниба при лечении EGFR-положительной аденокарциномы легкого
С.В. Одинцова, М.А. Свириденко, А.О. Черемных, Е.А. Филиппова, М.А. Уртенкова, С.В. Орлов

Клинический случай

Клинический случай длительного применения дурвалумаба в лечении распространенного мелкоклеточного рака легкого
Г.Б. Стаценко, В.И. Куракин, И.В. Плехотенко

Обзор

Ингибин В в диагностике и мониторинге гранулезоклеточных опухолей яичников
Н.В. Любимова, А.М. Бейшембаев, Ю.С. Тимофеев, К.И. Жордания, Н.Е. Кушлинский

Оригинальная статья

Первая линия терапии индолентных неходжкинских лимфом в рутинной клинической практике
Л.Г. Бабичева, И.В. Поддубная

Оригинальная статья

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток при множественной миеломе в условиях реальной клинической практики: 12-летний опыт Пироговского центра
Н.Е. Мочкин, В.О. Саржевский, Ю.Н. Дубинина, Е.Г. Смирнова, Д.А. Федоренко, А.Е. Банникова, Д.С. Колесникова, В.С. Богатырев, А.А. Самойлова, Н.М. Фаддеев, В.Я. Мельниченко

Практический опыт

SDH-deficient-гастроинтестинальные стромальные опухоли: парадоксальный эффект иматиниба
Д.А. Филоненко, А.А. Мещеряков, П.П. Архир, М.П. Никулин, Е.С. Колобанова

Клинический случай

Вирассоциированные опухолевые заболевания глотки у мальчика 16 лет: описание клинического случая
Т.В. Горбунова, Е.Ю. Радциг, О.А. Меркулов, М.Р. Богомилский, В.Г. Поляков

CLINICAL ONCOLOGY

Guidelines

6

Hodgkin Lymphoma

Elena A. Demina, Gaiane S. Tumian, Tatiana N. Moiseeva, Natalia B. Mikhailova, Natalia V. Miakova, Aleksandr G. Rumiantsev, Aleksei A. Maschan, Kamil' D. Kaplanov, Roman G. Shmakov, Natalia A. Falaleeva, Vadim V. Ptushkin, Evgenii A. Osmanov, Irina V. Poddubnaia, Vadim V. Baikov, Alla M. Kovrigina, Dmitrii M. Kononov, Oksana P. Trofimova, Vladimir M. Sotnikov, Nikolai V. Il'in, Yulia N. Vinogradova, Aleksei V. Nechesniuk, Roman A. Parkhomenko, Dmitrii N. Stefanov, Aleksei A. Nevol'skikh, Sergei A. Ivanov, Zhanna V. Khailova, Tigran G. Gevorkian

Guidelines

34

Follicular lymphoma

Lali G. Babicheva, Gaiane S. Tumian, Evgenii A. Osmanov, Sergei K. Kravchenko, Natalia A. Falaleeva, Dmitrii N. Stefanov, Irina V. Poddubnaia, Natalia V. Miakova, Aleksandr G. Rumiantsev, Aleksei A. Maschan, Vadim V. Ptushkin, Vadim V. Baikov, Alla M. Kovrigina, Iuri A. Krivolapov, Dmitrii M. Kononov, Aleksei A. Nevol'skikh, Sergei A. Ivanov, Zhanna V. Khailova, Tigran G. Gevorkian

Conference Proceedings

52

Therapy of Hodgkin lymphoma in Russia during the COVID-19 pandemic

Lecture

56

Cancer patient management during the COVID-19 pandemic
Training module. Version 2 from 30.04.2020

I.V. Poddubnaya, D.A. Sychev, G.R. Abuzarova, A.K. Allakhverdiev, P.P. Arkhri, L.G. Babicheva, M.P. Baranova, M.I. Volkova, A.V. Ignatova, A.I. Kashurnikov, R.I. Kniazev, I.V. Kolyadina, I.G. Komarov, A.V. Kriukov, N.V. Levitskaia, V.K. Liadov, O.A. Malikhova, S.N. Nered, N.F. Ore, S.O. Podvaznikov, I.V. Sagaidak, R.R. Sarmanova, I.S. Stilidi, O.P. Trofimova, G.S. Tumian, T.V. Kharitonova

Original Article

74

Maintenance oncohematological patients and new coronavirus infection: experience of the City Clinical Hospital No. 52

Elena A. Baryakh, Olga L. Kochneva, Elena N. Misyurina, Evgenia I. Zhelnova, Konstantin V. Yatskov, Alena I. Zagrebneva, Rushan R. Zyngirov, Inna V. Samsonova, Natalia G. Poteshkina, Mariana A. Lysenko, Irina V. Poddubnaya

Conference Proceedings

79

Совет экспертов «Новые возможности системной терапии CD30+ первичных кожных Т-клеточных лимфом». Резолюция. 15 марта 2020 г.

Review

82

Biobanks in oncology – global experience and Russian reality

Andrei D. Kaprin, Sergei A. Ivanov, Vladimir A. Petrov, Natalia N. Dukhova, Nina Iu. Dvinskikh, Natalia A. Falaleeva, Liudmila Iu. Gritsova

Review

89

Accompanying therapy in oncohematological patients with secondary immunodeficiency

Lali G. Babicheva, Irina V. Poddubnaya

Best Practice

98

Prospects of eribulin administration for patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer after progression on CDK4/6 inhibitors: theoretical background and first experience

Irina V. Kolyadina, Inna P. Ganshina, Svetlana V. Kuzmicheva, Asiat I. Tekeeva, James D. Kolokolov, Mikhail V. Volkonskii, Irina V. Poddubnaya

Review

104

Adjuvant targeted therapy for non-small cell lung cancer

Konstantin K. Laktionov, Aleksei M. Kazakov, Marat G. Gordiev, Pavel V. Kononets, Bakhrom B. Akhmedov, Julia N. Maevskaia

Clinical case

108

Clinical case of long-term use of osimertinib in the treatment of EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma

Svetlana V. Odintsova, Mariia A. Sviridenko, Antonina O. Cheremnykh, Elena A. Filippova, Magaripa A. Urtenova, Sergei V. Orlov

Clinical case

112

Clinical case of long-term use of durvalumab in the treatment of advanced small-cell lung cancer

Galina B. Statsenko, Vyacheslav I. Kurakin, Irina V. Plokhotenko

Review

116

Inhibin B in diagnosis and monitoring of granulosa-cell tumors of ovary

Nina V. Lyubimova, Almaz M. Beishembaev, Yuri S. Timofeev, Kirill I. Zhordania, Nikolai E. Kushlinski

Original Article

119

First-line therapy of indolent non-Hodgkin's lymphoma in routine clinical practice

Lali G. Babicheva, Irina V. Poddubnaya

Original Article

126

High-dose chemotherapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma in the real world setting. Single-center experience

Nikita E. Mochkin, Vladislav O. Sarzhevskiy, Julia N. Dubinina, Elena G. Smirnova, Denis A. Fedorenko, Anna E. Bannikova, Dina S. Kolesnikova, Vladimir S. Bogatyrev, Anastasia A. Samoylova, Nikolay M. Faddeev, Vladimir Ya. Melnichenko

Best Practice

133

SDH-deficient gastrointestinal stromal tumors: paradoxical effect of imatinib

Daria A. Filonenko, Andrey A. Meshcheryakov, Petr P. Arkhri, Maxim P. Nikulin, Evgenia S. Kolobanova

Clinical Case

137

Virus-associated pharynx tumors in a 16-year-old boy: the description of the clinical case

Tatiana V. Gorbunova, Elena Iu. Radtsig, Oleg A. Merkulov, Mikhail R. Bogomil'skii, Vladimir G. Poliakov

Лимфома Ходжкина

Клинические рекомендации

Е.А. Демина¹, Г.С. Тумян^{2,3}, Т.Н. Моисеева⁴, Н.Б. Михайлова⁵, Н.В. Мякова⁶, А.Г. Румянцев⁶, А.А. Масчан⁶, К.Д. Капланов^{7,8}, Р.Г. Шмаков⁹, Н.А. Фалалеева¹⁰, В.В. Птушкин¹¹, Е.А. Османов^{3,12}, И.В. Поддубная², В.В. Байков⁵, А.М. Ковригина^{4,13}, Д.М. Коновалов⁶, О.П. Трофимова^{2,3}, В.М. Сотников¹⁴, Н.В. Ильин¹⁵, Ю.Н. Виноградова¹⁵, А.В. Нечеснюк⁶, Р.А. Пархоменко¹⁴, Д.Н. Стефанов⁶, А.А. Невольских¹⁰, С.А. Иванов¹⁰, Ж.В. Хайлова¹⁰, Т.Г. Геворкян³

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России Волгоград, Россия;

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁰Медицинский радиологический научный центр им. им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

¹¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», Москва, Россия;

¹²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

¹³Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия;

¹⁴ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁵ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

Для цитирования: Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 6–33.
DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200132

Guidelines

Hodgkin Lymphoma

Clinical recommendations

Elena A. Demina¹, Gaiane S. Tumian^{2,3}, Tatiana N. Moiseeva⁴, Natalia B. Mikhailova⁵, Natalia V. Miakova⁶, Aleksandr G. Rumiantsev⁶, Aleksei A. Maschan⁶, Kamil' D. Kaplanov^{7,8}, Roman G. Shmakov⁹, Natalia A. Falaleeva¹⁰, Vadim V. Ptushkin¹¹, Evgenii A. Osmanov^{3,12}, Irina V. Poddubnaia², Vadim V. Baikov⁵, Alla M. Kovrigina^{4,13}, Dmitrii M. Konovalov⁶, Oksana P. Trofimova^{2,3}, Vladimir M. Sotnikov¹⁴, Nikolai V. Il'in¹⁵, Yulia N. Vinogradova¹⁵, Aleksei V. Nechesniuk⁶, Roman A. Parkhomenko¹⁴, Dmitrii N. Stefanov⁶, Aleksei A. Nevol'skikh¹⁰, Sergei A. Ivanov¹⁰, Zhanna V. Khailova¹⁰, Tigran G. Gevorkian³

¹Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁴National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

⁵Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁶Dmitriy Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia;

⁷Volgograd Regional Clinical Oncology Center, Volgograd, Russia;

⁸Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

⁹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

¹⁰Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;

¹¹Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

¹²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

¹³Postgraduate Academy Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia;

¹⁴Russian Scientific Center of X-ray Radiology, Moscow, Russia;

¹⁵Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology, Saint Petersburg, Russia

For citation: Hodgkin Lymphoma. Clinical recommendations. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 6–33.
DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200132

Международная классификация болезней 10-го пересмотра: C.81

Год утверждения (частота пересмотра): 2020

ID: KP139/1

Профессиональные ассоциации:

- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»
- Региональная общественная организация «Общество онкогематологов»
- Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество»
- Региональная общественная организация «Национальное общество детских гематологов и онкологов»

Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России

Оглавление

Ключевые слова

Список сокращений

Термины и определения

1. Краткая информация

2. Диагностика

3. Лечение

4. Реабилитация

5. Профилактика

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Критерии оценки качества медицинской помощи

Список литературы

Приложение А1. Состав рабочей группы

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Приложение А3. Связанные документы

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Приложение В. Информация для пациентов

Приложение Г

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, клинические рекомендации.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

аутоТГСК – аутологичная транспланта-

ция гемопоэтических стволовых клеток

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

ВОЗ – Всемирная организация здраво-

охранения

Г-КСФ – гранулоцитарно-макрофагаль-

ный колониестимулирующий фактор

(L03AA)

ГСК – гемопоэтические стволовые клетки

кЛХ – классическая лимфома Ходжкина

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛТ – лучевая терапия

ЛХ – лимфома Ходжкина

МПИ – Международный прогностиче-

ский индекс

МРТ – магнитно-резонансная томография

НЛПЛХ – нодулярная с лимфоидным

преобладанием ЛХ

ОАК – общий анализ крови

ПР – полная ремиссия

ПХТ – полихимиотерапия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томогра-

фия

ПЭТ/КТ – ПЭТ, совмещенная с КТ

РФП – радиофармпрепарат

СОД – суммарная очаговая доза

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

T4 – тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон

УДД – уровень достоверности доказа-

тельств

УЗИ – ультразвуковое исследование

УУР – уровень убедительности рекомен-

даций

ФВД – функция внешнего дыхания

ХТ – химиотерапия

ЧР – частичная ремиссия

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

GTV – макроскопический объем опухоли

CTV – клинический объем мишени

PTV – планируемый объем мишени

Ig – иммуноглобулин

** – жизненно необходимые и важней-

шие лекарственные препараты

– препарат, применяющийся не в соот-

ветствии с показаниями к применению и

противопоказаниями, способами приме-

нения и дозами, содержащимися в ин-

струкции по применению лекарственно-

го препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

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

В-симптомы – неспецифические симптомы опухолевой ин-
токсикации, включающие лихорадку выше 38°C не менее
3 дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные
поты; похудение на 10% массы тела за последние 6 мес.

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200166>

1. Краткая информация

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 ЛХ в России составляет 2,2 случая на 100 тыс. населения в год, смертность достигает 0,61 случая на 100 тыс. населения в год (в 2016 г. впервые выявлено у 3129 человек, умерли 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. ЛХ.

- C81.0. Нодулярный тип лимфоидного преобладания ЛХ.
- C81.1. Нодулярный склероз (классической) ЛХ.
- C81.2. Смешанно-клеточный вариант (классической) ЛХ.
- C81.3. Лимфоидное истощение (классической) ЛХ.
- C81.4. Лимфоцитарная (Lymphocyte-rich) (классическая) ЛХ.
- C81.7. Другие формы (классической) ЛХ.
- C81.9. ЛХ неуточненная.

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200167>

2. Диагностика

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии с шкалами оценки уровня достоверности доказательств – УДД и уровня убедительности рекомендаций – УУР 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 ЛХ устанавливается на основе морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала и формулируется в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. [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].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: 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 (ХТ), при оценке ремиссии через 2 мес после завершения терапии, при контрольных обследованиях и при подозрении на реци-

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В пересмотренной классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. выделяют 2 типа ЛХ: классическую ЛХ – кЛХ (по Международной классификации болезней – МКБ-10 C81.1–C81.9) и нодулярную с лимфоидным преобладанием ЛХ – НЛПЛХ (по МКБ-10 – C81.0. Нодулярный тип лимфоидного преобладания ЛХ). кЛХ включает следующие гистологические варианты: вариант с нодулярным склерозом (1 и 2-го 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 6.1) [3].

Кроме определения типа ЛХ и гистологического варианта кЛХ, у каждого пациента должна быть определена стадия заболевания, а для кЛХ также группа риска [4].

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

Клинические симптомы заболевания могут включать следующие [4]:

- бессимптомное увеличение периферических лимфоузлов;
- симптомы интоксикации (В-симптомы – лихорадка выше 38°C не менее 3 дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудение на 10% массы тела за последние 6 мес);
- интермиттирующая лихорадка;
- кожный зуд до расчесов;
- у пациентов с массивным поражением средостения – боль в груди, кашель, одышка, симптомы сдавления верхней полой вены.

при заболевании **рекомендуется** сбор жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови [4].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: 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 3 дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудение на 10% массы тела за последние 6 мес), 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 ХТ, при оценке ремиссии через 2 мес 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].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: при осмотре необходимо оценить общее состояние пациента по шкале ECOG (шкала, разработанная Восточной объединенной онкологической группой – Eastern Cooperative Oncology Group; см. приложение Г1), а также осмотреть кожные покровы, миндалины и полость рта; пальпация должна включать в себя пальпацию всех

доступных групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

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

УУР С (УДД 5).

Комментарий: оценка абсолютного содержания лимфоцитов в периферической крови до начала лечения необходима для оптимального выбора ХТ 1-й линии – входит как фактор риска в подсчет числа баллов Международного прогностического индекса (МПИ) для распространенных стадий кЛХ (см. раздел 6.3).

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

УУР С (УДД 5).

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

УУР С (УДД 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 – Ig G, A и M) в крови для уточнения риска развития инфекционных осложнений и необходимости назначения соответствующей профилактики [5, 6].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: если $IgG < 4$ г/л, клиническая ситуация оценивается как симптоматическая гипогаммаглобулинемия. В этих случаях показана заместительная терапия Ig (см. раздел 3.9. Сопутствующая и сопроводительная терапия).

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

УУР С (УДД 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 (КТ) шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов [1].
- 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]:
- рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) лимфатических узлов и внутренних органов.

УУР С (УДД 5).

Комментарий: при УЗИ необходимо оценить периферические лимфатические узлы, внутрибрюшные, забрюшинные узлы, органы брюшной полости и малого таза. Лимфоузлы диаметром менее 1 см считаются непораженными, лимфоузлы диаметром 1–2 см требуют динамического наблюдения в процессе терапии, лимфоузлы диаметром более 2 см считаются пораженными.

- Всем пациентам при установлении диагноза ЛХ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** при наличии возможности выполнить позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) всего тела с туморотропными радиофармпрепаратами – РФП (фтордезоксиглюкозой) для более точного стадирования заболевания и лучшей оценки эффекта на терапию [1, 4, 8].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: ПЭТ, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), 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 (ЛТ) 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.

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

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

УУР С (УДД 5).

- Всем пациентам с установленным диагнозом ЛХ, которым планируется лечение с использованием противоопухолевого антибиотика доксорубицина** (в схемах ABVD, BEACOPP, OEPA – см. приложение А3.1), а также пациентам со сниженной сердечной функцией, получающим это лечение, **рекомендуется** выполнить эхокардиографию (ЭхоКГ) с определением фракции сердечного выброса, для контроля кардиологической токсичности [4].

УУР С (УДД 5).

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

УУР С (УДД 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 [1, 9]:

- эзофагогастродуоденоскопию;
- ультразвуковую доплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей.

УУР С (УДД 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].

УУР С (УДД 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 патологом.
- Крайне желательно присутствие патолога при биопсии.
- Материал для патологоанатомического исследования должен быть помещен в фиксирующую среду как можно быстрее. Нельзя допускать высыхания материала.
- Соотношение объема фиксирующей среды к объему фиксируемого объекта не менее чем 10:1.
- Время фиксации не должно быть менее 12 и более 48 ч.

Неадекватная (слабая или чрезмерная) фиксация приводит к изменению морфологических свойств ткани и артефактиальным результатам иммуногистохимического исследования.

Гистологический материал должен сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, дли-

тельности и характере заболевания, локализации очага поражения, описании биопсии [10].

Диагностические полостные операции – торакоскопия/томия, лапароскопия/томия с биопсией внутригрудных, внутрибрюшных лимфатических узлов 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. Описание морфологической и иммуногистохимической картины ЛХ представлено в разделе 7.2.

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

УУР С (УДД 5).

- Пациентам с кЛХ, за исключением пациентов с кЛХ IA стадии без признаков поражения костного мозга по данным ПЭТ/КТ **рекомендуется** получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для уточнения стадии опухолевого процесса [11].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: у пациентов с кЛХ I–II стадии с поражением выше диафрагмы и без очагового поражения костного мозга по результатам ПЭТ/КТ (за исключением пациентов с изменениями в 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%. У пациентов с выявленными на ПЭТ/КТ очаговыми поражениями костей/костного мозга проведение трепанобиопсии необязательно, кроме сомнительных случаев. У пациентов III–IV стадии, у которых не выполнялась ПЭТ/КТ, выполнение трепанобиопсии является обязательным.

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

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

- Пациентам с ЛХ перед проведением 1-й и последующих линий противоопухолевой терапии **рекомендуется** в зависимости от сопутствующей патологии осмотр (консультация) врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невропатолога, врача-инфекциониста и других врачей-специалистов для определения необходимости терапии сопутствующих заболеваний [12].

УУР С (УДД 5).

- тромбоциты более $100 \times 10^9/\text{л}$.

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.

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200168>

3. Лечение

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 более $1 \times 10^9/\text{л}$;

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

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

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, подтвержденной ПЭТ/КТ, с благоприятным прогнозом, **рекомендуется** проведение 2–4 циклов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ABVD – доксорубинин*, блеомицин*, винбластин*, дакарбазин* (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующей ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю) [13, 14].

УУР А (УДД 2).

Комментарий: у части пациентов можно ограничить проведение 2–4 циклов ABVD с последующей ЛТ на зоны исходного поражения 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 1–2 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 (1–2 балла по шкале Deauville) или КТ (остаточные образования менее 2,5 см), рекомендована ЛТ на исходно пораженные лимфатические узлы 20 Гр, а при ответе 3 балла по шкале Deauville либо остаточных образованиях более 2,5 см СОД 30 Гр.

- 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 ХТ по схеме BEACOPP-эскалированный – этопозид*, доксорубинин*, циклофосфамид*, винкристин*, блеомицин*, прокарбазин* или дакарбазин*, преднизолон* (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующей ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю) [4, 15].

УУР С (УДД 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 ПХТ по схеме ABVD (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующей ЛТ в СОД 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю) [16].

УУР А (УДД 1).

- Ранее не получавшим лечение пациентам 18–50 лет с верифицированной I–IIA или IB стадией 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 СОД 30 Гр на зоны исходного поражения [17].

УУР А (УДД 2).

- Ранее не получавшим лечение пациентам 18–60 лет с верифицированной только по данным КТ I–IIA или IB стадией кЛХ, но не подтвержденной ПЭТ/КТ, и потому не удовлетворяющим 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 СОД 30 Гр на зоны исходного поражения [16].

УУР А (УДД 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 ХТ по схеме BEACOPP-эскалированный (описание режимов – см. приложение А3.1) с КТ или ПЭТ/КТ-контролем после каждых 2 циклов и последующей ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения [4, 15].

УУР С (УДД 5).

- Ранее не получавшим лечение пациентам старше 18 лет с верифицированной I–IIA или IB стадией 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].

УУР С (УДД 5).

- Пациентам с верифицированной кЛХ, которым показано проведение ЛТ, **рекомендуется**, при наличии технической возможности, выполнение облучения с применением протонной терапии для снижения токсичности и риска развития вторичных радиоиндуцированных опухолей [18–20].

УУР С (УДД 4).

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

Стандартном 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 1/2 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 1-й 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 менее $0,6 \times 10^9/\text{л}$ **рекомендуется** ПХТ по схеме ABVD (описание режимов – см. приложение А3.1) [16].

УУР А (УДД 1).

Комментарий: количество циклов ABVD зависит от ответа на лечение (оценка после 2–4 циклов). Рекомендуется суммарно 6 циклов при достижении полной ремиссии (ПР) после 2 и/или 4 циклов. Назначение 8 циклов при достижении частичной ремиссии (ЧР) после 4 циклов нежелательно ввиду увеличения кумулятивной дозы доксорубина*. В последнем случае возможно обсуждение альтернативного продолжения лечения: при достижении ЧР после 4 циклов ABVD – проведение дополнительно только 2 циклов ABVD (всего 6 циклов) с последующим проведением ЛТ СОД 30 Гр. В случае необходимости возможно подведение дополнительной дозы облучения 6 Гр на резидуальные очаги «буст».

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте от 18 до 50 лет с распространенными стадиями кЛХ с симптомами интоксикации и/или с МПИ 3–7 **рекомендуется** ПХТ 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 с последующим сокращением поля облучения до размеров резидуального очага «буст» и подведением дозы 6 Гр [16, 21].

УУР А (УДД 2).

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте от 18 до 50 лет с распространенными стадиями кЛХ с симптомами интоксикации и/или с МПИ 3–7 как альтернатива режимам BEACOPP-14 или BEACOPP-эскалированный **рекомендуется** ПХТ по схеме EACOPP-14 (6 циклов) с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером 2,5 см и более СОД 30 Гр с последующим сокращением поля облучения до размеров резидуального очага «буст» и подведением дозы 6 Гр [22].

УУР С (УДД 4).

Комментарий: если после окончания терапии для оценки эффективности лечения выполнялась ПЭТ/КТ, то при метаболическом ответе 1–3 по шкале Deauville достаточной является СОД 30 Гр, а при ответе 4–5 по шкале Deauville предпочтительно СОД 36 Гр или обсуждение вопроса о 2-й линии терапии. Решение о проведении 2-й линии терапии целесообразно принимать на основании биопсии ПЭТ+ лимфатического узла, так как частота ложноположительных результатов ПЭТ на этом этапе повышена.

Схемы BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 и EACOPP-14 характеризуются большей токсичностью, чем схема ABVD, и требуют обязательного планового применения колониестимулирующих факторов (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор – 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 следует начинать с префазы – одного введения винбластина** или введения циклофосфида** 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 с симптомами интоксикации и/или с МПИ 3–7 **рекомендуется** ПХТ 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 СОД 30 Гр [22, 23].

УУР С (УДД 4).

- У пациентов от 18 до 60 лет с распространенными стадиями кЛХ, получивших интенсивную лекарственную терапию в полном объеме, с резидуальной опухолью 2,5 см и с полным метаболическим ответом по данным ПЭТ-2 и ПЭТ/КТ после окончания терапевтического лечения, **рекомендуется** рассмотреть вопрос о возможности отказа от ЛТ [21, 24].

УУР А (УДД 2).

- У пациентов от 18 до 60 лет с распространенными стадиями кЛХ, выполнивших ПЭТ/КТ до начала лечения, ПЭТ/КТ-позитивных (4–5 баллов по шкале Deauville) после 2 циклов ABVD, **рекомендуется** интенсификация терапии до BEACOPP-эскалированный (4–6 циклов) или BEACOPP-14 – 6 циклов (описание режимов – см. приложение А3.1) [25].

УУР В (УДД 2).

- Всем пациентам с кЛХ, получающим терапию режимами BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 или EACOPP-14, **рекомендуется** плановое назначение Г-КСФ для обеспечения возможности проведения следующего очередного цикла терапии в требуемые сроки и при требуемых показателях крови [22, 26, 27].

УУР В (УДД 3).

Комментарий: введение Г-КСФ начинается на 9-е сутки (через 1 сут после введения винкристина**) независимо от количества лейкоцитов и продолжается до восстановления уровня нейтрофилов более $1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$, но только в том случае, если пик падения уже пройден. Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков при проведении ХТ в зависимости от показателей крови – см. приложение А3.2.

- Пациентам от 18 до 60 лет с кЛХ, завершившим плановую ПХТ, **рекомендуется** локальная ЛТ с консолидирующей целью в следующих случаях [4, 28, 29]:

- пациентам с исходным поражением костей, в случае сохранения ПЭТ-позитивных резидуальных очагов в костях и отсутствия других проявлений заболевания – локальная ЛТ СОД 36 Гр на остаточные очаги;

- пациентам с исходным поражением позвонка с мягкотканым компонентом и неврологической симптоматикой – до СОД 36 Гр на исходно пораженный позвонок, независимо от результатов лекарственного лечения.

УУР С (УДД 5).

- Пациентам старше 18 лет с кЛХ, подтвержденной иммуногистохимически, которым показано, но невозможно проведение или продолжение интенсивных программ ХТ 1-й линии, или имеющим высокий риск развития пульмонита при применении блеомицина**, в качестве варианта терапии 1-й линии может быть рекомендована комбинация брентуксимаба ведотина** с ХТ по схеме AVD – режим BV-AVD (описание режимов – см. приложение А3.1) [30].

УУР В (УДД 2).

- Пациентам с кЛХ, получающим в качестве 1-й линии терапии режим BV-AVD, рекомендована первичная профилактика нейтропении Г-КСФ, начиная с 1-го цикла ХТ [30].

УУР В (УДД 2).

Комментарий: профилактику нейтропении следует начинать не позднее 5-го дня после каждого введения химиопрепаратов по схеме BV+AVD, начиная с 1-го введения, независимо от числа лейкоцитов в день введения.

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

После проведения каждого 2 циклов ХТ проводится контрольное обследование [см. Раздел 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики] – через 10–14 дней от окончания цикла.

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте до 18 лет с IА/В или IА стадиями ЛХ **рекомендуется** ПХТ по схеме OEPA – 2 цикла (описание режимов – см. приложение А3.1) [31].

УУР В (УДД 3).

- Пациентам в возрасте до 18 лет с IА/В или IА стадией ЛХ, достигшим полного метаболического ответа (подтвержденного ПЭТ/КТ) после 2 циклов OEPA **рекомендуется** проведение 1 цикла по схеме COPDAC (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующим отказом от ЛТ [32].

УУР С (УДД 5).

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте до 18 лет с IЕА/В, IЕА, IВ или IА стадией ЛХ **рекомендуется** ПХТ по схеме OEPA (2 цикла) + COPDAC – 2 цикла (описание режимов – см. приложение А3.1) [31].

УУР В (УДД 3).

- Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте до 18 лет с IЕВ, IЕА/В, IВ, IА/В стадией ЛХ **рекомендуется** ПХТ по схеме OEPA (2 цикла) + COPDAC – 4 цикла (описание режимов – см. приложение А3.1) [31].

УУР В (УДД 3).

- Пациентам в возрасте до 18 лет с ЛХ с ПЭТ/КТ-позитивной опухолью после 2-го блока ПХТ **рекомендуется** ЛТ на первично пораженные области СОД 19,8 Гр [33].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: при наличии показаний к проведению ЛТ у пациентов с ЛХ необходимо облучить все пораженные лимфоузлы, выявленные при инициальном, выполненном до начала ХТ, ПЭТ-исследовании. При формировании объемов облучения необходимо следовать ICRU 50/62 [34].

Минимальные требования к проведению облучения у детей – 3D-конформная ЛТ. ЛТ должна проводиться на линейном ускорителе фотонами с энергией не менее 6 МВ, 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-модулированной ЛТ (VMAT), TomoTherapy, протонотерапии.

ЛТ опухолей у детей должна проводиться с применением механической иммобилизации (индивидуальная маска из термoplastического материала, вакуумный матрац). Необходимо предусмотреть возможность облучения под общей анестезией пациентов в возрасте до 4 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 ЛТ включаются остаточные опухолевые массы либо зоны с исходным обширным поражением. Перерыв между этапами ЛТ должен быть не более 2 нед.

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_п) 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 корневых 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 ХТ с дополнительным захватом 1–2 см.

ЛТ должна быть начата на 2–4-й неделе после завершения ХТ, т.е. на 14–28-й день от приема последней дозы преднизолона.

- Пациентам в возрасте до 18 лет с ЛХ, с остаточной опухолью более 100 см³, а также пациентам с остаточной опухолью более 5 см³ и регрессией опухоли 75% от исходного объема **рекомендуется** дополнительное облучение СОД 10 Гр (РОД 2 Гр) [33].

УУР С (УДД 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_п.

- Пациентам в возрасте до 18 лет с экстранодальным поражением ЛХ **рекомендуется** проведение ЛТ в зависимости от пораженного органа [29];
- Селезенка: орган считается пораженным при наличии очагового накопления РФП при инициальном ПЭТ/КТ. 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 2 курсов ХТ, выявленных на первичном ПЭТ/КТ. При наличии солитарного поражения органа после 2 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 2 и более очагов орган облучается тотально до СОД 12–15 Гр, РОД 1–1,2 Гр.

- Печень: показанием к облучению печени является ее инициальное поражение. При наличии солитарного очага поражения в печени необходимо проведение локальной ЛТ СОД 19,8 Гр. При этом необходимо учесть безопасный край 1–2 см и отступ PTV. В случае выявления 2 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 инициальное поражение, также регистрируемое после 2 курсов ПХТ. 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 инициальное поражение. 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. В случае выявления более 2 очагов костного поражения необходимость их облучения обсуждается индивидуально.

УУР С (УДД 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** 30–60 мг/м² в течение 3–5 дней до проведения манипуляций под общей анестезией [35].

УУР С (УДД 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, 36, 37].

УУР С (УДД 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 1-й линии для этих пациентов. Плохая переносимость относительной дозоинтенсивности лечения, приоближенной к адекватной расчетной величине, приводит к снижению относительной дозоинтенсивности до 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 VACOPP – снижает данный показатель до 12%, что все же является неприемлемым риском для пациентов с ЛХ. В 2 проспективных исследованиях, показавших эффективность режима VEREMB, смертность от токсичности терапии составляла 3 и 7%.

Имеющаяся сердечная патология и/или риск развития кардиальных осложнений требуют проведения программ без препаратов из группы антрациклинов, например, CbVPP, 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 [38].

С целью снижения риска кардиотоксических осложнений доксорубицин** возможна замена последнего на менее кардиотоксичные – митоксантрон** или идарубицин** (из расчета: доксорубицин** 50 мг/м² – митоксантрон** или идарубицин** 12 мг/м², доксорубицин** 25 мг/м² – митоксантрон** или идарубицин** 5 мг/м²) [38].

Кроме того, с целью минимизации риска миелотоксических осложнений или при коморбиднойотягощенности возможно применение программ СНОР-21, СVP. В крайних случаях пациентам, имеющим серьезные противопоказания к назначению ПХТ, можно назначать метронуковую терапию типа РЕРС или монотерапию агентами, активными против ЛХ. Кратность назначения и длительность курса в данном случае будут зависеть от эффективности и токсических осложнений. Применяются винбластин** по 10 мг внутривенно 1 раз в 10 дней, этопозид** по 50 мг/м² или циклофосфамид** по 50–150 мг перорально, курсами по 7–14 дней.

3.5. Выбор терапии 2-й 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 1-й линии терапии только 2 цикла по схеме АВVD с последующим облучением зон исходного поражения, при рецидиве заболевания **рекомендуется** рассмотреть возможность проведения 6 циклов по схеме ВЕАСОРР-эскалированный (описание режимов – см. приложение А3.1) [4].

УУР С (УДД 5).

• Пациентам до 50 лет с кЛХ с хорошим соматическим статусом (ЕСОГ 0–1, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний) с рефрактерным течением заболевания (не достигнута ЧР после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо в первом позднем рецидиве с большой массой опухоли или во втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника и костей таза, и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как мелфалан** и ломустин**, **рекомендуется** проведение консултации в трансплантологическом центре для решения вопроса о возможности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), и, при возможности ее выполнения, планирование режимов и сроков противорецидивной терапии [4, 39].

УУР С (УДД 5).

• Пациентам до 50 лет с рефрактерным течением заболевания (не достигнута ЧР после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо в первом позднем рецидиве с большой массой опухоли или во втором позднем рецидиве, не получавшим в первом рецидиве высокодозной ХТ (ВДХТ) с аутоТГСК, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника, костей таза, и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как мелфалан** и ломустин**, которым планируется аутоТГСК, **рекомендуется** проведение ХТ по любой из схем терапии 2-й линии на выбор лечащего врача для определения химиочувствительности опухолевых клеток, уменьшения опухолевой массы и мобилизации стволовых клеток перед этапом ВДХТ [39, 40].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: в качестве терапии 2-й линии могут применяться комбинации ICE, DHAP, IGEV, GDP, ESHAP, GemOx, IEP и др. (описание режимов – см. приложение А3.1). Все эти режимы имеют сопоставимую эффективность и токсичность и могут применяться в зависимости от опыта и предпочтений лечащего врача.

• Пациентам до 50 лет с рефрактерным течением заболевания (не достигнута ЧР после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо в первом позднем рецидиве с большой массой опухоли или во втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника и костей таза и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как мелфалан** и ломустин**, которым планируется аутоТГСК и начата ХТ рецидива, **рекомендуется** проведение стимуляции гемопоэза с мобилизацией и последующим сбором гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для последующего проведения аутоТГСК [41].

УУР С (УДД 5).

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

• Пациентам до 50 лет с рефрактерным течением заболевания (не достигнута ЧР после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо в первом позднем рецидиве с большой массой опухоли или во втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника, костей таза и грудины и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как мелфалан** и ломустин**, которым запланирована аутоТГСК и у которых достигнута полная ПЭТ-негативная ремиссия после ХТ рецидива, **рекомендуется** проведение высокодозной терапии одним из режимов кондиционирования (описание режимов – см. приложение А3.1) с последующей трансплантацией ГСК [39, 40].

УУР С (УДД 5).

• Пациентам до 50 лет с рефрактерным течением заболевания (не достигнута ЧР после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), либо в первом позднем рецидиве с большой массой опухоли или во втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения не проводилось облучение поясничного отдела позвоночника и костей таза и/или не использовались циклы, включающие такие алкилирующие препараты, как мелфалан** и ломустин**, которым запланирована аутоТГСК и у которых не достигнута полная ПЭТ-негативная ремиссия после ХТ рецидива, **рекомендуется** проведение альтернативной терапии рецидива для достижения полной ПЭТ-негативной ремиссии перед высокодозной терапией с последующей трансплантацией ГСК [42].

УУР С (УДД 4).

• Пациентам с иммуногистохимически доказанной кЛХ, которым выполнена аутоТГСК, имеющим повышенный риск рецидива или прогрессирования заболевания (резистентность к 1-й линии терапии, рецидив или прогрессирование лимфомы в течение 12 мес после окончания 1-й линии терапии, наличие экстранодального поражения при рецидиве до аутоТГСК), после восстановления от аутоТГСК **рекомендуется** проведение консолидирующей терапии брентуксимабом ведотином** с целью воздействия на минимальную остаточную болезнь [43].

УУР А (УДД 2).

Комментарий: консолидирующую терапию рекомендуется проводить в объеме 16 циклов (введений), с контролем обследованием каждые 4 введения.

Пациентам с кЛХ до 18 лет терапия брентуксимабом ведотином** проводится после аутоТГСК только в тех случаях, когда до трансплантации не была достигнута метаболическая ремиссия.

- Пациентам с рецидивами или рефрактерным течением кЛХ, которым не планируется аутоТГСК, **рекомендуется** проведение ХТ рецидива по любой из схем терапии 2-й линии на выбор лечащего врача [39, 40].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: в качестве терапии 2-й линии могут применяться комбинации ICE, DHAP, IGEV, GDP, ESHAP, GemOx, IEP и др. (описание режимов – см. приложение А3.1). Все эти режимы имеют сопоставимую эффективность и токсичность и могут применяться в зависимости от опыта и предпочтений лечащего врача.

- Пациентам с кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после аутоТГСК, а также не-кандидатам на аутоТГСК, рецидивировавшим после 2 или более линий предшествующей терапии, **рекомендуется** проведение терапии брентуксимабом ведотинумом** в монорежиме (описание режима – см. приложение А3.1) [44].

УУР В (УДД 3).

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

- Пациентам с кЛХ старше 18 лет с рецидивом или рефрактерностью после аутоТГСК и брентуксимаба ведотина** либо после 3 и более линий системной терапии, включающей аутоТГСК, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** проведение терапии ниволумабом** (описание режима – см. приложение А3.1) [45].

УУР А (УДД 3).

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

- Пациентам с кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после 3 и более линий системной терапии в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** проведение терапии пембролизумабом** (описание режима – см. приложение А3.1) [46].

УУР В (УДД 3).

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

- Пациентам с кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после аутоТГСК, брентуксимаба ведотина** и ингибиторов иммунных контрольных точек (ниволумаб**, пембролизумаб** и др.) **рекомендуется** консультация в трансплантологическом центре для решения вопроса о целесообразности и возможности проведения трансплантации аллогенных ГСК крови [47, 48].

УУР В (УДД 2).

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

УУР С (УДД 5).

Комментарий: с паллиативной целью возможно использование гемцитабин** (для пациентов старше 18 лет), или ломустинсодержащих** режимов, бендамустина** в монорежиме, и/или локальной ЛТ, что позволяет у части пациентов получить достаточно длительные ремиссии, 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 метростатических режимов на фоне сопроводительной терапии. Такой подход позволяет у части пациентов достичь удовлетворительного качества жизни даже без достижения ремиссии.

3.6. Лечение НЛПЛХ

Вторым типом ЛХ в пересмотренной классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. является НЛПЛХ. 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 крупноклеточную В-клеточную лимфому, богатую Т-лимфоцитами. Лечение в ранних стадиях может проводиться даже без применения химиопрепаратов, но с ЛТ +/- ритуксимабом**. В случае рецидива крайне необходима повторная биопсия, так как есть вероятность трансформации НЛПЛХ в диффузную В-клеточную крупноклеточную неходжкинскую лимфому, богатую Т-лимфоцитами.

- Ранее не получавшим лечение пациентам 18 лет и старше с НЛПЛХ I–IIА стадии без массивного опухолевого поражения **рекомендовано** проведение ЛТ СОД 30 Гр и/или монотерапии ритуксимабом** в режиме для ранних стадий В-клеточных неходжкинских лимфом [49–51].

УУР С (УДД 4).

- Ранее не получавшим лечение пациентам моложе 18 лет с НЛПЛХ I–IIА стадии без массивного опухолевого поражения **рекомендовано** хирургическое удаление очага и динамическое наблюдение [52, 53].

УУР В (УДД 3).

- Ранее не получавшим лечение пациентам 18 лет и старше с НЛПЛХ I–II стадии с массивным опухолевым поражением и/или с симптомами интоксикации (В-симптомами) **рекомендовано** проведение ХТ по схеме ABVD в комбинации с ритуксимабом** и ЛТ СОД 30 Гр [54].

УУР С (УДД 5).

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

- Ранее не получавшим лечение пациентам моложе 18 лет с НЛПЛХ I–II стадии с массивным опухолевым поражением и/или с симптомами интоксикации (В-симптомами) **рекомендовано** проведение ХТ по схеме CVP с ритуксимабом** [55].

УУР С (УДД 5).

- Ранее не получавшим лечение пациентам с распространенными (III–IV) стадиями НЛПЛХ **рекомендовано** применение режима R-CHOP (описание режимов – см. приложение А3.1) [56].

УУР С (УДД 5).

- Пациентам с рецидивами или рефрактерным течением НЛПЛХ без признаков трансформации в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому рекомендована терапия рецидивов по схемам ХТ, аналогичным схемам для лечения рецидивов кЛХ, с добавлением ритуксимаба** [57].

УУР С (УДД 5).

- 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 аутоТГСК [58, 59].

УУР С (УДД 5).

3.7. ЛХ и беременность

- Пациенткам с активным течением ЛХ, у которых определяется беременность, или при выявлении ЛХ во время беременности **рекомендовано** проведение консилиума, включающего гематолога и акушера-гинеколога, для индивидуального выбора тактики ведения пациент-

ки [7, 60]. Диагноз ЛХ обязательно должен быть верифицирован морфологически, для определения степени распространенности процесса предпочтение отдается ультразвуковой диагностике и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [7, 60].

УУР С (УДД 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 алкилирующие препараты. При проведении ПХТ необходимо назначение низкомолекулярного гепарина с целью профилактики венозных тромбозомболических осложнений.

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

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

5. Во всех случаях возможность сохранения беременности при активном течении ЛХ, 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 и врачами-онкологами или врачами-гематологами. Когда это необходимо, плод должен быть извлечен в срок наибольшей безопасности для его здоровья (после 33–34 нед беременности) и здоровья матери. В связи с возможной миелосупрессией как у матери, так и у плода, ПХТ должна быть отменена за 3 нед 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 каждые 2–4 нед для стабилизации болезни и до родоразрешения [7, 60].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: у пациенток с симптомами ЛХ, резистентных к монокимиотерапии винбластином***, схемой выбора является схема ABVD [61]. После родоразрешения проводят полное обследование и адекватный для конкретной ситуации объем лечения, учитывающий уже полученную терапию.

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

УУР С (УДД 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 ХТ, 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 6.4) [1, 4, 62].

УУР С (УДД 5).

3.9. Сопутствующая и сопроводительная терапия

• Всем пациентам с ЛХ с исходно массивным поражением, получающим противоопухолевую терапию, **рекомендовано** проведение профилактики синдрома лизиса опухолей согласно существующим профильным рекомендациям [63].

УУР С (УДД 5).

• Всем пациентам с ЛХ со сниженной концентрацией гемоглобина крови **рекомендовано** лечение анемии согласно существующим профильным рекомендациям [64, 65].

УУР С (УДД 5).

• Всем пациентам с ЛХ, получающим противоопухолевую ХТ или ЛТ, **рекомендованы** профилактика и лечение тошноты и рвоты в зависимости от эметогенного потенциала проводимого лечения согласно существующим профильным рекомендациям [66].

УУР С (УДД 5).

• Пациентам с ЛХ с выявленной симптоматической гипогаммаглобулинемией (перенесенная тяжелая инфекция, IgG < 4 г/л) **рекомендовано** проведение заместительной терапии Ig# человека нормальным 0,2–0,4 г/кг внутривенно каждые 3–4 нед в течение 12 мес [67, 68].

УУР С (УДД 5).

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

• Для пациентов с ЛХ детородного возраста **рекомендуется** проведение консультации о риске бесплодия после терапии и о потенциальных методах сохранения фертильности (криоконсервация спермы у мужчин, овариальная супрессия у женщин) [69].

УУР С (УДД 5).

• Для пациенток с ЛХ – девочек и молодых женщин, у которых планируется ЛТ на подвздошную область, **рекомендуется** рассмотрение вопроса о необходимости лапароскопической транспозиции яичников для их защиты [70].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: транспозиция яичников 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 ЛТ проводится с противоположных полей в СОД 20 Гр и яичник находится, как минимум, на расстоянии 2 см от границы лучевой области.

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

Обезболивание

• Пациентам с ЛХ при возникновении острого или хронического болевого синдрома **рекомендуется** провести диагностику причины болевого синдрома и последующую патогенетическую или симптоматическую терапию болевого синдрома в соответствии с существующими профильными рекомендациями [71, 72].

УУР С (УДД 5).

Диетотерапия – не применяется.

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200169>

4. Реабилитация

- Всем пациентам с ЛХ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения рекомендуется комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия [73].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: специальных методов реабилитации при ЛХ не существует. Реабилитация пациентов с ЛХ должна носить комплексный характер, охватывая не только медицинские, но и социально-психологические

аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Такая реабилитация требует, кроме медицинской помощи, обязательного участия социальных работников и психологов. Программы реабилитации разрабатываются индивидуально, в зависимости от выявленных осложнений лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем.

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

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200170>

5. Профилактика

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 по лечению, избегать провоцирующих заболевание факторов, изменить виды и условия труда на невредные и облегченные, ограничить инсоляции и физиотерапевтические методы лечения, женщинам детородного возраста в ПР заболевания – придерживаться тактики планирования беременности [4].

УУР С (УДД 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 мес, 2-го года – каждые 6 мес, в дальнейшем – ежегодно, после 5 лет – каждые 2 года [1, 4].

УУР С (УДД 5).

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

тических коллекторов. Для пациентов, получавших антрациклины 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 [35].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: см. табл. 5.1.

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

УУР С (УДД 5).

- Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу ЛХ с достижением ПР, **рекомендуется** скрининг поздних эффектов терапии (табл. 5.2), скрининг органических осложнений проведенного лечения (табл. 5.3) и скрининг по кардиотоксическим эффектам (в зависимости от проведенного лечения и возраста пациента – табл. 5.4) [35].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: см. табл. 5.2, 5.3, 5.4.

Таблица 5.1. График диспансерного наблюдения детей после завершения терапии по поводу ЛХ (время от окончания ЛТ)
Table 5.1. The plan of the dispensary observation of children after the completion of Hodgkin's lymphoma (HL) therapy (time points after the end of radiation therapy)

Обследование	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	6-й год
Клинический осмотр	4–8х	4–8х	4х	2х	2х	Индивидуально
ОАК	4х	4х	2х	2х	2х	
ФВД	1х	Индивидуально				
УЗИ	4х	4х	2х	2х	2х	
КТ, МРТ	2х	2–1х	1х	1х	1х	
Гормоны щитовидной железы	1х	1х	1х	1х	1х	
ЭКГ, ЭхоКГ		1х			1х	
Примечание. ФВД – функция внешнего дыхания.						

Таблица 5.2. Скрининг поздних эффектов противолимфомной терапии
Table 5.2. The screening of late effects of lymphoma therapy

1-й год от окончания терапии (каждые 3 мес)	• Осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания) • Ежемесячное самообследование молочных желез • ОАК+СОЭ • Рентгенография органов грудной клетки/КТ шей/грудной клетки для I–II + КТ живота/таза для III–IV стадии • ЭКГ/ЭхоКГ/Холтер, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, эстрогены/тестостерон, гормон щитовидной железы
2-й год от окончания терапии	• Осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес • Ежегодно – исследование молочных желез, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
3-й год от окончания терапии	• Осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес • Ежегодно – исследование молочных желез, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
4-й год от окончания терапии	То же
5-й год от окончания терапии	Переход под наблюдение в катamnестическую службу

Таблица 5.3. Скрининг органых осложнений проведенного лечения
Table 5.3. The screening of organ complications after the treatment

Рак молочной железы	Самообследование ежемесячно после пубертата + клиническое обследование ежегодно, начиная с пубертата. Маммография через 8 лет после ЛТ 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 ТТГ/Т4 для всех
Болезни легких	Пациенты после облучения грудной клетки и блеомицина** – группа риска. Рентгенография органов грудной клетки и ФВД базово, перед любым наркозом и по потребности (симптоматика)
Другие опухоли	Все те, кто получал ЛТ – 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 прокарбазином, более 7,5 г/м циклофосфамида** или облучение таза/яичек Менархе чаще всего наступает, но лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон и эстрадиол могут говорить о незрелой функции яичников У мужчин редко снижен тестостерон, даже если они бесплодны, фолликулостимулирующий гормон повышен

Примечание. Т4 – тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон.

Таблица 5.4. Скрининг по кардиотоксическим эффектам
Table 5.4. Cardiotoxicity screening

Функция сердца			
Возраст, лет	Облучение средостения	Доза антрациклинов, мг/м ²	ЭхоКГ
<1	+	Любая	1 раз в год
		<200	Каждые 2 года
	–	>200	1 раз в год
1–4	+	Любая	1 раз в год
		<100	Каждые 5 лет
	–	100–300	Каждые 2 года
		>300	1 раз в год
>5	+	<300	Каждые 2 года
		>300	1 раз в год
	–	<200	Каждые 5 лет
		200–300	Каждые 2 года
		>300	1 раз в год

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200171>

Организация медицинской помощи

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

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

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

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

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

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

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

При выявлении ЛХ или подозрении на него в ходе оказания скорой медицинской помощи пациент переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие ме-

дицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

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

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

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-гематологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ЛХ, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний, требующих использования специальных ме-

тодов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

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

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

Показания для плановой госпитализации:

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

Показания для экстренной госпитализации:

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

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200172>

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1. Общие требования к морфологической диагностике лимфом

До биопсии лимфатического узла необходимо выполнить ОАК 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 ЛХ 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 инцизионной или 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 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 тканевая 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 варианта «нодулярный склероз КЛХ» 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

Ig; 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) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга.

В процессе первичного обследования рекомендуется выполнять биопсию билатерально.

Морфологическое исследование пунктата костного мозга (стерильного или др.) не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата.

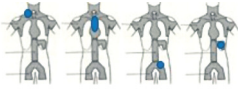
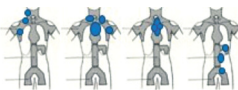
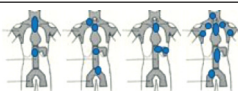
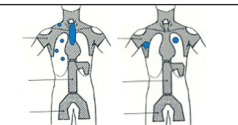
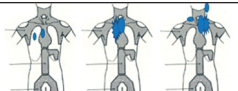
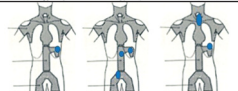
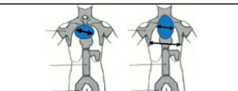
Показания к трепанобиопсии для кЛХ и НЛПЛХ описаны в разделе 2.5.

При наличии в ОАК или миелограмме лимфоцитоза, независимо от числа лейкоцитов, а также при преобладании лимфоидных клеточных элементов, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в плевральной

Таблица 6.2.1. Морфологическая классификация ЛХ ВОЗ, 2017 г.
Table 6.2.1. WHO morphological classification of HL, 2017

ЛХ	Варианты	Иммунофенотип опухолевого субстрата
кЛХ	С нодулярным склерозом, 1–2-й типы; 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)
НЛПЛХ		CD20+, CD45+, CD30- (экспрессируется в единичных случаях), CD15-, Oct-2+ (очень ярко), BoB.1+, BCL-6+, J- chain+

Таблица 6.3.1. Стадирование лимфом по Ann Arbor, модификация Cotswold
Table 6.3.1. Ann Arbor staging classification for lymphomas, The Cotswold modification of Ann Arbor staging system

I стадия	• Поражение одной лимфатической зоны (рис. 6.3.1) или структуры ¹	
II стадия	• Поражение двух или более ² лимфатических зон по одну сторону диафрагмы ³	
III стадия	• Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы ⁴	
IV стадия	• Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов • Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов • Поражение печени и/или костного мозга	
Для всех стадий		
A	• Отсутствие признаков В-стадии	
B ⁵	Один или более из следующих симптомов: • Лихорадка выше 38°C не менее 3 дней подряд без признаков воспаления • Ночные профузные поты • Похудение на 10% массы тела за последние 6 мес	
E ⁶	• Локализованное (единственное) экстралифатическое поражение (только при I–II стадиях): – Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента с поражением только регионарных лимфатических узлов – При I или II стадиях с ограниченным экстралифатическим вовлечением прилежащего органа или ткани	
S	• Поражение селезенки (при I–III стадиях)	
X ⁷	• Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс ⁸ более 1/3	

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

²При ЛХ для II стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 6.3.1) (например, стадия II4).

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

⁴Рекомендуется различать стадию III1, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные лимфоузлы), и стадию III2, с поражением забрюшинных лимфоузлов.

⁵Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

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

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

⁸Медиастинально-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.

ной, асцитической или других биологических жидкостях необходимо выполнить иммунофенотипирование методом проточной цитометрии. Проточная цитометрия позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента. Материалом для анализа методом проточной цитометрии 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 тонкоигольной 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 обязательно выполнение повторной биопсии и морфологического исследования пораженных лимфатических узлов или экстранодальных очагов. 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. У пациентов с поражением костного мозга цитологическое исследование пунктата для оценки изменений объема опухолевой инфильтрации не всегда информативно.

6.2. Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика ЛХ

Все варианты 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);

Рис. 6.3.1. Лимфатические зоны.

Fig. 6.3.1. Lymphatic sites

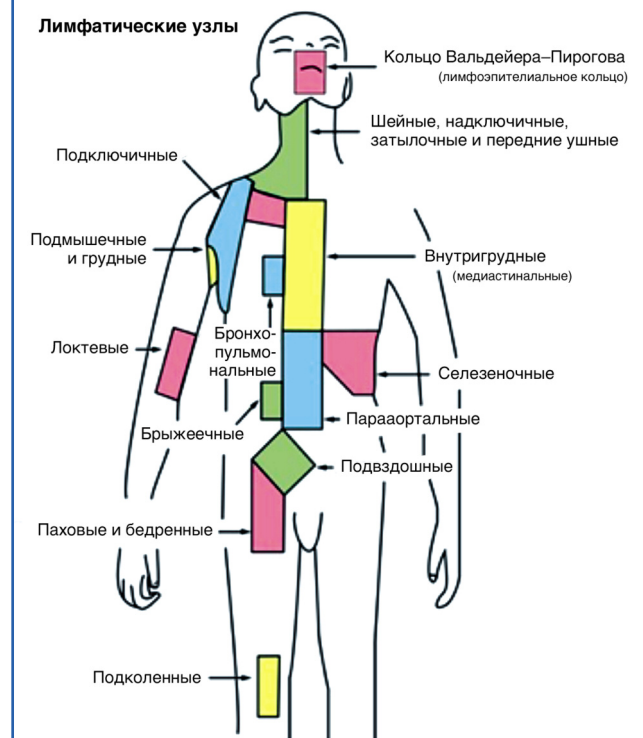


Таблица 6.3.2. Прогностические группы при ЛХ для пациентов старше 18 лет
Table 6.3.2. The prognostic groups of HL patients over 18 years of age

Схема определения прогностической группы и выбора терапии по критериям GHSG

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

*При определении прогностической группы используется понятие «область» поражения, которое может включать несколько зон (рис. 6.3.2):

- 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.

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

*** Массивные лимфатические узлы 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.

Рис. 6.3.2. Области лимфатических коллекторов для определения прогностической группы по системе GHSG.
Fig. 6.3.2. The areas of lymphatic basin to determine prognostic groups according to the GHSG system.

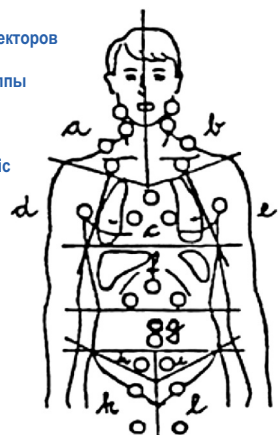


Таблица 6.3.3. Определение терапевтических групп (риска) для пациентов до 18 лет
Table 6.3.3. The identification of therapeutic groups (groups of risk) of patients under 18 years of age

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

Таблица 6.3.4. Международный прогностический индекс
Table 6.3.4. The International Prognostic Index

МПИ (каждый фактор = 1)
- Альбумин менее 40 г/л - Гемоглобин менее 105 г/л - Мужской пол - Возраст ≥ 45 лет - IV стадия - Лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ - Лимфопения менее 8% при подсчете формулы крови или менее $0,6 \times 10^9/\text{л}$

экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует. Дополнительным признаком, позволяющим отличить ЛХ от диффузной В-крупноклеточной лимфомы, является отсутствие экспрессии CD79a, BCL-6, В-клеточного транскрипционного фактора BoB.1 (в части случаев наблюдается слабая ядерная реакция в отдельных опухолевых клетках).

При установлении диагноза кЛХ необходимо указать гистологический вариант и особенности иммунофенотипа (экспрессия CD20, EBV); см. табл. 6.2.1. Иммуногистохимической верификации подлежат все случаи ЛХ.

НЛПЛХ отличается от кЛХ по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам. Опухолевые (LP-) клетки одинаково интенсивно экспрессируют CD20, PAX-5, Ост-2 и другие В-клеточные антигены, их окружают розетки из CD3+, CD57+, PD1+ TFH-лимфоцитов. Экспрессия CD30 и CD15 на опухолевых клетках отсутствует.

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

6.3. Стадирование и определение прогностической группы при ЛХ

Стадирование осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor (модификация Cotswold); табл. 6.3.1.

При установлении стадии лимфомы по критериям классификации Ann Arbor используется понятие «зона» (zone); рис. 6.3.1.

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. 6.3.2, 6.3.3) согласно критериям Немецкой группы по изучению ЛХ (GHSG). В группе пациентов с распространенными стадиями для выбора терапии может использоваться также МПИ (табл. 6.3.4).

6.4. Оценка ответа на лечение при лимфомах

Оценка ответа на лечение проводится в соответствии с обновленными критериями, предложенными Международной рабочей группой по лимфомам в 2007 г. [62].

ПР:

1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.

2. Размеры лимфатических узлов:

а) $\leq 1,5$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5 см;

б) $\leq 1,0$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5–1,1 см.

3. Печень, селезенка, если были 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 мес или констатируется дальнейшее улучшение.

Неуверенная ПР 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 ее диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 мес.

2. По другим показателям – соответствие критериям ПР.

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, относится 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.

6.5. 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 РТУ должно быть симметричным. Недопустимо создавать градиент дозы в телах позвонков более 20%.

Спинной мозг

У детей до 6 лет центральная нервная система проходит процесс созревания и поэтому особенно радиочувствитель-

на. Максимальная доза на шейный отдел спинного мозга не должна превышать 20 Гр. Следует избегать доз больше 30 Гр на спинной мозг; и индивидуальное планирование должно быть направлено на минимизацию дозы на спинной мозг без влияния на запланированную дозу в мишени.

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 постоянно-му снижению жизненной емкости легких.

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.

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.

Почки

Почки очень радиочувствительны. Нет четкой информации о влиянии возраста на момент облучения. Рекомендуемая толерантная доза облучения всей почки составляет 12 Гр. При облучении целого органа в данной дозе не ожидается никаких существенных долгосрочных неблагоприятных последствий. Частичное облучение почки (например, верхний левый полюс почки при облучении селезенки и ножки селезенки) в дозе 20 Гр или более может привести к фиброзу верхнего полюса почки и вызвать локальные функциональные нарушения.

Печень

Рекомендуется рассматривать толерантную дозу для всего органа 15 Гр. Это относится и к ЛТ печени при диссеминированном заболевании органа. Частичное облучение печени (например, при ЛТ верхней части парааортальной области) в дозах 20 Гр и более не приведет к клинически значимому снижению функции печени в целом.

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.

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.

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).

Вторичные опухоли

ЛТ в детском возрасте увеличивает риск развития широкого спектра вторичных опухолей. Наиболее часто встречается рак молочной железы у женщин, которым в детском возрасте проводилась ЛТ 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 том числе злокачественных, щитовидной железы.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	У пациента с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания выполнен развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов	Да/нет
2.	У пациента с подозрением на ЛХ или выявленной ЛХ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, и при подозрении на рецидив заболевания выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с включением следующих параметров: ЛДГ, мочевины, креатинина, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, калий, натрий, хлор, кальций	Да/нет
3.	У пациента при установлении диагноза ЛХ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания выполнена КТ грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) либо (при наличии противопоказаний к КТ либо при невозможности выполнения КТ) рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях и УЗИ лимфатических узлов и внутренних органов	Да/нет
4.	Пациенту с подозрением на ЛХ выполнены биопсия 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-го циклов ХТ, 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

Литература/References

1. Демина Е.А. и др. Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; с. 9–27. [Demina E.A. et al. General principles for the diagnosis of lymphomas. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Pod red. I.V. Poddubnoi, V.G. Savchenko 2018; s. 9–27. (in Russian).]
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. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 201 (in Russian).]
3. Swerdlow SH et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC), 2017.
4. Демина Е.А. и др. Лимфома Ходжкина. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; с. 28–43. [Demina E.A. et al. Hodgkin's lymphoma. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Pod red. I.V. Poddubnoi, V.G. Savchenko. 2018; s. 28–43 (in Russian).]
5. Kennedy-Nasser AA, Hanley P, Bollard CM. Hodgkin disease and the role of the immune system. *Pediatr Hematol Oncol* NIH Public Access 2011; 28 (3): 176–86.
6. Good RA. Relations between immunity and malignancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1972; 69 (4): 1026–32.
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; с. 143–50. [Shmakov R.G., Demina E.A. Lymphomas and pregnancy. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Pod red. I.V. Poddubnoi, V.G. Savchenko. 2018; s. 143–50 (in Russian).]
8. Kanoun S, Rossi C, Casasnovas O. [18F]FDG-PET/CT in hodgkin lymphoma: Current usefulness and perspectives. *Cancers* 2018.
9. Yokoyama K. Thrombosis in lymphoma patients and in myeloma patients. *Keio J Med*. Keio University School of Medicine 2015; 64 (3): 37–43.
10. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. СПб: КОСТА, 2006. [Krivolapov Ju.A., Leenman E.E. Morphological diagnosis of lymphomas.. Saint Petersburg: KOSTA, 2006 (in Russian).]
11. Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma. *Blood Rev Churchill Livingstone* 2015; 29 (6): 417–25.
12. 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. Под ред. В.Г. Савченко. НМИЦ Гематологии. 2018; с. 39–56. [Moiseeva T.N., Al-Radi L.S., Dorokhina E.I. Protocol for the diagnosis and treatment of classical Hodgkin lymphoma. Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system. Pod red. V.G. Savchenko. NMITs Gematologii. 2018; s. 39–56 (in Russian).]
13. Engert A et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: Final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007; 200: 3495–502.
14. Meyer RM et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 366 (5): 399–408.
15. Allen PB, Gordon LI. Frontline Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma by Stage and Prognostic Factors. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. SAGE Publications Ltd, 2017; 11.
16. 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.
17. Von Tresckow B et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (9): 907–13.
18. Hoppe BS 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; 84 (2): 449–55.
19. Hoppe BS et al. Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2017; 28 (9): 2179–84.
20. Tseng YD et al. Evidence-based Review on the Use of Proton Therapy in Lymphoma From the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) Lymphoma Subcommittee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99 (4): 825–42.
21. 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; 379 (9828): 1791–9.
22. Демина Е.А. и др. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность интенсивной схемы EACOPP-14 (опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России»). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2017; 10 (4): 443–52. [Demina E.A. i dr. Optimizatsiia terapii pervoi linii u patsientov s rasprostranennymi stadiami limfomy Khodzhekina: effektivnost' i toksichnost' intensivnoi skhemy EACOPP-14 (opyt FGBU "NMITs onkologii im. N.N. Blokhina Minzdrava Rossii). Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentallye issledovaniya i klinicheskaya praktika. 2017; 10 (4): 443–52. (in Russian).]
23. 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. *J Clin Oncol* 2003; 21 (9): 1734–9.
24. 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; 37: 147–8.
25. Barrington SF et al. PET-CT for staging and early response: Results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood Am Soc Hematol* 2016; 127 (12): 1531–8.
26. Wedgwood A, Younes A. Prophylactic use of filgrastim with ABVD and BEACOPP chemotherapy regimens for Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007; 8 (Suppl. 2): S63–6.
27. 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 Off J Eur Soc Med Oncol* 2000; 11 (9): 1105–14.
28. Lymphoma H. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) NCCN.org NCCN Guidelines for Patients® available at www.nccn.org/patients. 2019.
29. 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* 2015; 92 (1): 11–31.
30. Connors JM et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378 (4): 331–44.
31. Mauz-Körholz C et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPFA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: The GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (23): 3680–6.
32. Dörfler 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. *J Clin Oncol* 2013; 31 (12): 1562–8.
33. Hudson MM, Constine LS. Refining the role of radiation therapy in pediatric hodgkin lymphoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. From the Department of Oncology, Division of Cancer Survivorship, St. Jude's Children's Research Hospital, Memphis, TN; Departments of Radiation Oncology and Pediatrics, Philip Rubin Center for Cancer Survivorship, James P. Wilmot Cancer Center at Unvers: American Society of Clinical Oncology, 2012; p. 616–20.
34. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). 1999.
35. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста. М.: Медпрактика-М, 2004. [Rumiantsev A.G., Samochatova E.V. A practical guide to childhood illnesses. Pediatric Hematology /Oncology. Moscow: Medpraktika-M, 2004 (in Russian).]
36. Borchmann S, Engert A, Böll B. Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Curr Opin Oncol* 2018; 30 (5): 308–16.
37. Thyss A et al. Hodgkin's lymphoma in older patients: An orphan disease? *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6 (1): 1–10.
38. Капланов К.Д. и др. Программа IVDG – возможный выбор первой линии терапии лимфомы Ходжкина у пациентов пожилого возраста с сопутствующими сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. *Клин. онкогематология*. 2017; 10 (3): 358–65. [Kaplanov K.D. et al. Programma IVDG – vozmozhnyi vybor pervoi linii terapii limfomy Khodzhekina u patsientov pozhilogo vozrasta s soputstvuiushchimi serdechno-sosudistymi i legochnymi zabolevaniyami. Klin. onkogematologiya. 2017; 10 (3): 358–65 (in Russian).]
39. Fedele R et al. Clinical Options in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: An Updated Review. *J Immunol Res* 2015; 2015: 968212.
40. Nikolaenko L, Chen R, Herrera AF. Current strategies for salvage treatment for relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2017; 8 (10): 293–302.
41. 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 Transplant* 2014; 20: 295–308.
42. Moskowitz AJ et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010; 116 (23): 4934–7.
43. Moskowitz CH et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood* 2018; 132 (25): 2639–42.

44. Chen R et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128 (12): 1562–6.
45. 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; 17 (9): 1283–94.
46. Chen R et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood. Am Soc Hematol* 2019; 134 (14): 1144–53.
47. Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (4): 521–8.
48. Peggs KS. Should all patients with Hodgkin lymphoma who relapse after autologous SCT be considered for allogeneic SCT? *Blood Adv Am Soc Hematol* 2018; 2 (7): 817–20.
49. 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; 104 (6): 1221–9.
50. Nogová L et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2005; 16 (10): 1683–7.
51. Eichenauer DA et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2011; 118 (16): 4363–5.
52. Appel BE et al. Minimal treatment of low-risk, pediatric lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2016; 34 (20): 2372–9.
53. 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; 110 (1): 179–85.
54. Cencini E, Fabbri A, Bocchia M. Rituximab plus ABVD in newly diagnosed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2017; 176 (5): 831–3.
55. Shankar A et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVF] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma – An Anglo-French collaborative report. *Eur J Cancer* 2012; 48 (11): 1700–6.
56. Fanale MA et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017; 130: 472–7.
57. Advani RH, Hoppe RT. How i treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2013; 122 (26): 4182–8.
58. Eichenauer DA et al. Relapsed and refractory nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: An analysis from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2018; 132 (14): 1519–25.
59. Eichenauer DA, Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A unique disease deserving unique management. *Hematology* 2017; 2017 (1): 324–8.
60. Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep* 2013; 8 (3): 211–7.
61. Avilés A, Neri N, Nambo MJ. Hematological malignancies and pregnancy: Treat or no treat during first trimester. *Int J Cancer* 2012; 131 (11): 2678–83.
62. Cheson BD et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (5): 579–86.
63. 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; с. 251–3.
[Bariakh E.A., Miakova N.V., Poddubnaia I.V. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Pod red. I.V. Poddubnoi, V.G. Savchenko. 2018; s. 251–3 (in Russian).]
64. Ааро М и др. Клинические рекомендации по лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями. М.: Ассоциация онкологов России, 2014.
[Aaro M et al. Clinical recommendations for the treatment of anemia in patients with malignant neoplasms. Moscow: Assotsiatsiya onkologov Rossii, 2014 (in Russian).]
65. Орлова Р.В. и др. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018; с. 494–501.
[Orlova R.V. et al. Practical recommendations for the treatment of anemia in malignant neoplasms. Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Leikarstvennoe lechenie zlokachestvennykh opukholei. Podderzhivaiushchaya terapiia v onkologii. 2018; s. 494–501 (in Russian).]
66. Владимиров Л.Ю. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018; с. 502–11.
[Vladimirova L.Yu. et al. Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniiu toshnoty i rovoty u onkologicheskikh bol'nykh. Prakticheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva klinicheskoi onkologii. Leikarstvennoe lechenie zlokachestvennykh opukholei. Podderzhivaiushchaya terapiia v onkologii. 2018; s. 502–11 (in Russian).]
67. Константинова Т.С., Клясова Г.А., Капланов К.Д. Лечение и профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лимфолиферативными заболеваниями. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфолиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; с. 289–311.
[Konstantinova T.S., Kliasova G.A., Kaplanov K.D. Treatment and prevention of infectious complications in patients with lymphoproliferative diseases. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Pod red. I.V. Poddubnoi, V.G. Savchenko. 2018; s. 289–311 (in Russian).]
68. Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency-causes and approach to diagnosis. *Clin Med J R Coll Physicians* 2016; 16: 571–6.
69. Traila A et al. Fertility preservation in Hodgkin's lymphoma patients that undergo targeted molecular therapies: An important step forward from the chemotherapy era. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 1517–26.
70. Meirou D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7 (6): 535–43.
71. Абузарова Г.Р. и др. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2016.
[Abuzarova G.R. et al. Obezbolivanie vzroslykh i detei pri okazanii meditsinskoi pomoshchi. Metodicheskie rekomendatsii. FGBOU VO RNIMU im. N.I. Pirogova Minzdrava Rossii, 2016 (in Russian).]
72. Абузарова Г.Р. Лечение болевого синдрома у онкологических больных. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфолиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; с. 278–88.
[Abuzarova G.R. Lechenie bolevogo sindroma u onkologicheskikh bol'nykh. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabollevanii. Pod red. I.V. Poddubnoi, V.G. Savchenko. 2018; s. 278–88 (in Russian).]
73. Paul KL. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 90: 5 (Suppl. 1): S88–94.
74. Hancock BW 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; 84 (10): 1293–300.
75. 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. *J Clin Oncol* 1997; 15: 7: 2652–8.
76. 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 Off J Eur Soc Med Oncol* 2004; 15 (2): 276–82.
77. 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* 2016; 172 (6): 879–8.
78. Levis A et al. Results of a low aggressivity chemotherapy regimen (CVP/CEB) in elderly Hodgkin's disease patients. *Haematologica* 1996; 81 (5): 450–6.
79. Santoro A et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: A new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92, (1): 35–41.
80. Jeon SY 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 J Intern Med* 2018; 33 (6): 1169–81.
81. Ramzi M, Rezvani A, Dehghani M. GDP versus ESHAP Regimen in Relapsed and/or Refractory Hodgkin lymphoma: A Comparison Study. *Int J Hematol Stem Cell Res* 2015; 9 (1): 10–4.
82. 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* 2018; 59 (4): 863–70.
83. Gutierrez A et al. Gemcitabine and oxaliplatin: An effective regimen in patients with refractory and relapsing Hodgkin lymphoma. *Oncotargets Ther* 2014; 7: 2093–100.
84. 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. *J Clin Oncol* 2005; 23 (25): 6181–9.
85. Long GV et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol* 2018; 29 (11): 2208–13.
86. Singer S et al. BEAM versus BUCYVP16 Conditioning before Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25 (6): 1107–15.
87. Oken MM et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649–55.
88. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009; 50 (8): 1257–60.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Демина Елена Андреевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов

Тумян Гаяне Сергеевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов

Моисеева Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, зав. консультативным гематологическим отд-нием с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», член Национального гематологического общества

Михайлова Наталья Борисовна – д-р мед. наук, рук. отд. клинической онкологии (химиотерапии) НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов

Мякова Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по лечебной работе, зав. отд-нием онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Национального общества детских гематологов и онкологов

Румянцев Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов

Масчан Алексей Александрович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член правления Национального общества детских гематологов и онкологов

Капланов Камилль Даниялович – канд. мед. наук, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», ассистент каф. онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов и Национального гематологического общества

Шмаков Роман Георгиевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. института акушерства, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, член правления Российского общества акушеров-гинекологов

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевого лекарственного лечения, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», глав. внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения города Москвы, член Национального гематологического общества и Российского общества онкогематологов

Османов Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, проф. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский госу-

дарственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, засл. деятель образования РФ, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов

Байков Вадим Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии, зав. лаб. патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, проф. каф. патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов

Коновалов Дмитрий Михайлович – канд. мед. наук, зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Трофимова Оксана Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. радиологического отд-ния ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доц. каф. онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, член Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов

Сотников Владимир Михайлович – д-р мед. наук, рук. лаб. лучевой терапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России

Ильин Николай Васильевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. радиологии, хирургии и онкологии, глав. науч. сотр. отд. лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России

Виноградова Юлия Николаевна – д-р мед. наук, рук. отд. лучевых и комбинированных методов лечения, глав. науч. сотр. отд. лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России

Нечеснюк Алексей Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд-нием лучевой терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», член Национального общества детских гематологов и онкологов

Пархоменко Роман Алексеевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. комплексных методов лечения онкологических заболеваний у детей ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России

Стефанов Дмитрий Николаевич – науч. сотр. научно-организационного отд., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов

Невольских Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной работе, Медицинский радиологический научный центр им. им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Иванов Сергей Анатольевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир., Медицинский радиологический научный центр им. им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицин-

ский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Хайлова Жанна Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе. Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – фи-

лиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Геворкян Тигран Гагикович – зам. дир. НИИ КЭР ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

Приложение A2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором более 0,3;
- поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств. Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных Pubmed и Medline. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. A2.1, A2.2).

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).

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

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

Таблица A2.1. Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table A2.1. Scale for assessing the strength of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

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 A2.2. Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table A2.2. Scale for assessing the strength of evidence for prevention, treatment and rehabilitation methods (prevention, treatment and rehabilitation interventions)

УДД	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 том числе 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 A2.3. Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table A2.3. Scale for assessing the strength of recommendations for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation methods (prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация [все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными]
B	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]
C	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]

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных федеральных центров РФ и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2017–2018 гг., на Форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопротеративных заболеваний «Лимфорум», ежегодной Российской конференции с международным участием «Злокаче-

ственные лимфомы», а также в рамках IV Конгресса гематологов России.

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

Приложение А3. Связанные документы

Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения ЛХ

При проведении ХТ рекомендуется контролировать массу тела пациента и производить пересчет доз химиопрепаратов при изменении массы тела.

3.3.1. Схемы 1-й линии терапии КЛХ

ABVD [13, 14, 16]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Доксорубин**	25 мг/м ²	Внутривенно капельно или струйно	1, 15 (каждые 14 дней)
Блеомицин**	10 мг/м ²	Внутривенно струйно	1, 15 (каждые 14 дней)
Винбластин**	6 мг/м ² (не более 10 мг)	Внутривенно, за 5–10 мин	1, 15 (каждые 14 дней)
Дакарбазин**	375 мг/м ²	Внутривенно капельно	1, 15 (каждые 14 дней)
Лечение возобновляется на 29-й день			

BEACOPP-эскалированный [4, 15, 17]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	1250 мг/м ²	Внутривенно капельно	1
Доксорубин**	35 мг/м ²	Внутривенно капельно или струйно	1
Этопозид**	200 мг/м ²	Внутривенно капельно	1–3
Прокарбазин**	100 мг/м ²	Внутрь	1–7
Блеомицин**	10 мг/м ²	Внутривенно струйно	8
Винкристин**	1,4 мг/м ² (не более 2 мг)	Внутривенно, за 5–10 мин	8
Преднизолон**	40 мг/м ²	Внутрь	1–14
Г-КСФ	Согласно инструкции по медицинскому применению		С 8 до 12-го дня или до восстановления лейкоцитов
Лечение возобновляется на 22-й день. Накануне и с 1-го дня цикла рекомендуется увеличивать объем потребляемой жидкости до 2 л в день. При большой опухолевой массе каждому пациенту назначают аллопуринол** в дозе 300 мг/сут и в первые 3 дня цикла назначают гидратирующую терапию в объеме до 3 л/м ² при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями [12]			

BEACOPP-14 [16, 21]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	650 мг/м ²	Внутривенно капельно	1
Доксорубин**	25 мг/м ²	Внутривенно капельно или струйно	1
Этопозид**	100 мг/м ²	Внутривенно капельно	1–3
Прокарбазин**	100 мг/м ²	Внутрь	1–7

BEACOPP-14 [16, 21]. Продолжение			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Блеомицин**	10 мг/м ²	Внутривенно струйно	8
Винкристин**	1,4 мг/м ² (не более 2 мг)	Внутривенно, за 5–10 мин	8
Преднизолон** или	40 мг/м ²	Внутрь	1–14 Отмена преднизолона** в 1 день на 8-й день цикла. При возникновении синдрома отмены – в 3 дня 1–3-й дни
Дексаметазон**	20 мг	Внутривенно	
Г-КСФ	Согласно инструкции по медицинскому применению		9–13-й дни в плановом порядке независимо от количества лейкоцитов
Лечение возобновляется на 15-й день. Накануне и с 1-го дня цикла рекомендуется увеличивать объем потребляемой жидкости до 2 л в день. При большой опухолевой массе каждому пациенту назначают аллопуринол** в дозе 300 мг/сут и в первые 3 дня цикла назначают гидратирующую терапию в объеме до 3 л/м ² при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями [12]			

EACOPP-14 [22]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	650 мг/м ²	Внутривенно капельно	1
Доксорубин**	50 мг/м ²	Внутривенно капельно или струйно	1
Этопозид**	100 мг/м ²	Внутривенно капельно	1–3
Прокарбазин** или	100 мг/м ²	Внутрь	1–7
Дакарбазин*	375 мг/м ²	Внутривенно	1
Винкристин**	1,4 мг/м ² (не более 2 мг)	Внутривенно, за 5–10 мин	8
Преднизолон** или	40 мг/м ²	Внутрь	1–7 Отмена преднизолона** в 1 день на 8-й день цикла. При возникновении синдрома отмены – в 3 дня 1–3-й дни
Дексаметазон**	20 мг	Внутривенно	

ЕАСОРР-14 [22]. Продолжение			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Г-КСФ	Согласно инструкции по медицинскому применению		9–13-й дни в плановом порядке независимо от количества лейкоцитов
Лечение возобновляется на 15-й день. Накануне и с первого дня цикла рекомендуется увеличивать объем потребляемой жидкости до 2 л в день. При большой опухолевой массе каждому пациенту назначают аллопуринол** в дозе 300 мг/сут и в первые 3 дня цикла назначают гидратирующую терапию в объеме до 3 л/м² при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями [12]			

BV-AVD [30]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Брентуксимаб ведотин**	1,2 мг/кг	Внутривенно инфузия 30 мин через 1 ч после завершения введения AVD	1, 15
Доксорубин**	25 мг/м ²	Внутривенно капельно или струйно	1, 15
Винбластин**	6 мг/м ² (не более 10 мг)	Внутривенно, за 5–10 мин	1, 15
Дакарбазин**	375 мг/м ²	Внутривенно капельно	1, 15
Лечение возобновляется на 29-й день. Накануне и с первого дня цикла рекомендуется увеличивать объем потребляемой жидкости до 2 л в день. При большой опухолевой массе каждому пациенту назначают аллопуринол** в дозе 300 мг/сут и в первые 3 дня цикла назначают гидратирующую терапию в объеме до 3 л/м ² при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями [12]. Первичная профилактика Г-КСФ рекомендована всем пациентам независимо от их возраста, начиная с первой дозы, начиная в первые 4 дня после введения химиопрепаратов, но не позднее 5-го дня [30]			

3.3.2. Схемы терапии ЛХ у пациентов до 18 лет

ОЕРА [31]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Преднизолон**	60 мг/м ² /сут на 3 приема	Внутрь	1–15
Винкристин**	1,5 мг/м ² (не более 2 мг)	Внутривенно струйно	1, 8, 15
Доксорубин**	40 мг/м ²	Внутривенно в течение 1–6 ч	1, 15
Этопозид**	125 мг/м ²	Внутривенно в течение 1–2 ч	2–6
Лечение возобновляется на 29-й день			

COPDAC [31]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Преднизолон**	40 мг/м ² /сут р.о. на 3 приема	Внутрь	1–15
Винкристин**	1,5 мг/м ² (макс. 2 мг)	Внутривенно струйно	1, 8
Дакарбазин**	250 мг/м ²	Внутривенно в течение 30 мин	1, 2, 3
Циклофосфамид**	500 мг/м ²	Внутривенно в течение 1 ч	1, 8
Лечение возобновляется на 29-й день			

3.3.3. Схемы терапии пожилых пациентов с ЛХ

ChIVPP [74]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Хлорамбуцил**	6 мг/м ²	Внутривенно	1–14
Прокарбазин**	100 мг/м ²	Внутривенно	1–14
Винбластин**	6 мг/м ²	Внутривенно	1, 8
Преднизолон**	40 мг/м ²	Внутрь	1–14
Лечение возобновляется на 29-й день			

CVPP [75]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	600 мг/м ²	Внутривенно	1, 8
Прокарбазин**	100 мг/м ²	Внутрь	1–14
Винбластин**	6 мг/м ²	Внутривенно	1, 8
Преднизолон**	40 мг/м ²	Внутрь	1–14
Лечение возобновляется на 29-й день			

COPP [76]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	600 мг/м ²	Внутривенно	1, 8
Прокарбазин**	100 мг/м ²	Внутрь	1–14
Винкристин	1,4 мг/м ² (не более 2 мг)	Внутривенно, за 5–10 мин	1, 8
Преднизолон**	40 мг/м ²	Внутрь	1–14
Лечение возобновляется на 29-й день			

IVDG [38]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Идарубин**	5 мг/м ²	Внутривенно	1, 15
Винбластин**	5 мг/м ²	Внутривенно	1, 15
Дакарбазин**	375 мг/м ²	Внутривенно	1, 15
Гемцитабин**	800 мг/м ²	Внутривенно	1, 15
Лечение возобновляется на 29-й день. Редукция дозы гемцитабина** до 500 мг/м ² , дакарбазина** – до 300 мг/м ² предусмотрена при числе лейкоцитов менее 2×10 ⁹ /л и/или тромбоцитов менее 75×10 ⁹ /л ко дню очередного введения препаратов, т.е. ко времени окончания перерыва или при лейкопении 4-й степени по критериям ВОЗ длительностью более 4 дней в период предыдущего цикла			

VEREMV [77]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Винбластин**	6 мг/м ²	Внутривенно	1
Циклофосфамид**	500 мг/м ²	Внутривенно	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	Внутривенно	15
Блеомицин**	10 мг/м ²	Внутривенно	15
Лечение возобновляется на 29-й день			

CVP [78]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Циклофосфамид**	1000 мг/м ²	Внутривенно	1
Винбластин**	6 мг/м ²	Внутривенно	1
Преднизолон**	40 мг/м ²	Внутрь	1–5
Лечение возобновляется на 22-й день			

3.3.4. Схемы 2-й линии терапии ЛХ

IGEV [79]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Преднизолон**	100 мг	Внутрь	1–4
Ифосфамид**	2000 мг/м ²	Внутривенно капельно	1–4
Винорелбин**	20 мг/м ²	Внутривенно	1
Гемцитабин**	800 мг/м ²	Внутривенно капельно	1, 4

DHPH [80]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Дексаметазон**	40 мг	Внутривенно	1–4
Цисплатин***	100 мг/м ²	Внутривенно капельно 24-часовая инфузия	1
Цитарабин**	2 мг/м ²	Внутривенно капельно 2 раза в день	2

ESHAP [81]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Этопозид**	40 мг/м ²	Внутривенно капельно	1–4
Метил-преднизолон**	500 мг	Внутривенно капельно	1–4
Цисплатин**#	25 мг/м ² /сут	Внутривенно непрерывная инфузия	1–4
Цитарабин**	2000 мг/м ²	Внутривенно капельно	5

ICE [82]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Этопозид**	100 мг/м ²	Внутривенно капельно	1–3
Ифосфамид**	5000 мг/м ²	Внутривенно 24-часовая инфузия	1
Карбоплатин***	AUC 5	Внутривенно капельно	1

GDP [81]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Цисплатин***	75 мг/м ²	Внутривенно капельно	1
Гемцитабин**	1000 мг/м ²	Внутривенно капельно	1, 8
Дексаметазон**	40 мг	Внутрь	1–4

GemOX [83]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Гемцитабин**	1000 мг/м ²	Внутривенно капельно	1
Оксалиплатин***	100 мг/м ²	Внутривенно капельно	1

IEP [84]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Ифосфамид**	2000 мг/м ²	Внутривенно суточной инфузией (с месной)	1–5
Этопозид**	125 мг/м ²	Внутривенно в течение 2 ч	1–5
Преднизолон**	100 мг/м ²	Внутривенно или внутрь	1–5

Монотерапия брентуксимабом ведотином** [44]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Брентуксимаб ведотин**	1,8 мг/кг	Внутривенно в течение 30 мин	1

Введения повторяются каждые 3 нед. Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг. У пациентов, не кандидатов на ВДХТ с аутоТГСК, при достижении стабилизации или при положительной динамике заболевания лечение продолжают до 16, но не менее 8 циклов, при отсутствии прогрессирования и с оценкой чувствительности каждые 4 введения. Полная длительность лечения составляет приблизительно 1 год

Монотерапия ниволумабом** [45, 85]			
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	Внутривенно в течение 60 мин	1

Лечение возобновляется на 15-й день (для дозы 3 мг/кг или 240 мг) или на 29-й день (для дозы 480 мг)

Монотерапия пембролизумабом [46]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Пембролизумаб**	200 мг	Внутривенно в течение 30 мин	1

Лечение возобновляется на 22-й день

3.3.5. Схемы терапии пациентов с НЛПЛХ

R-CHOP [56]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Ритуксимаб***	375 мг/м ²	Внутривенно капельно	0 или 1
Доксорубин**	50 мг/м ²	Внутривенно капельно	1
Циклофосфамид**	750 мг/м ²	Внутривенно капельно	1
Винкристин**	1,4 мг/м ² (не более 2 мг)	Внутривенно, за 5–10 мин	1
Преднизолон**	100 мг	Внутрь	1–5

Лечение возобновляется на 22-й день

R-CVP (дозировки для детей и подростков с НЛХЛП) [55]			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Ритуксимаб***	375 мг/м ²	Внутривенно капельно	0 или 1
Циклофосфамид**	500 мг/м ²	Внутривенно	1
Винбластин**	6 мг/м ²	Внутривенно	1, 8
Преднизолон**	40 мг/м ²	Внутрь	1–8

Лечение возобновляется на 22-й день

Схема Б2. Первая линия терапии детей и подростков до 18 лет с кЛХ.
Scheme B2. The first-line therapy in children and adolescents under 18 years of age with cHL.

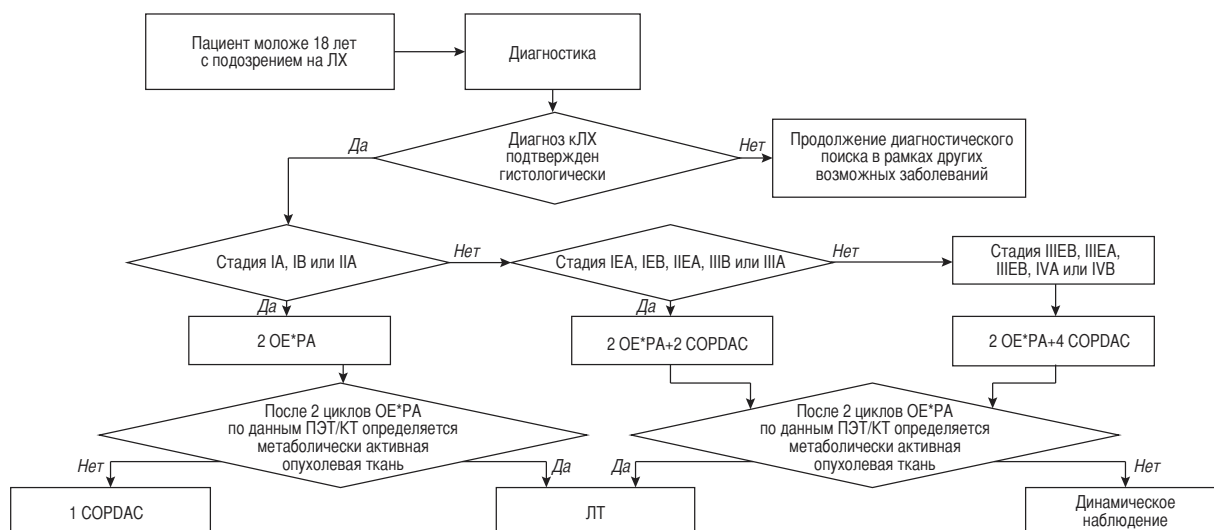
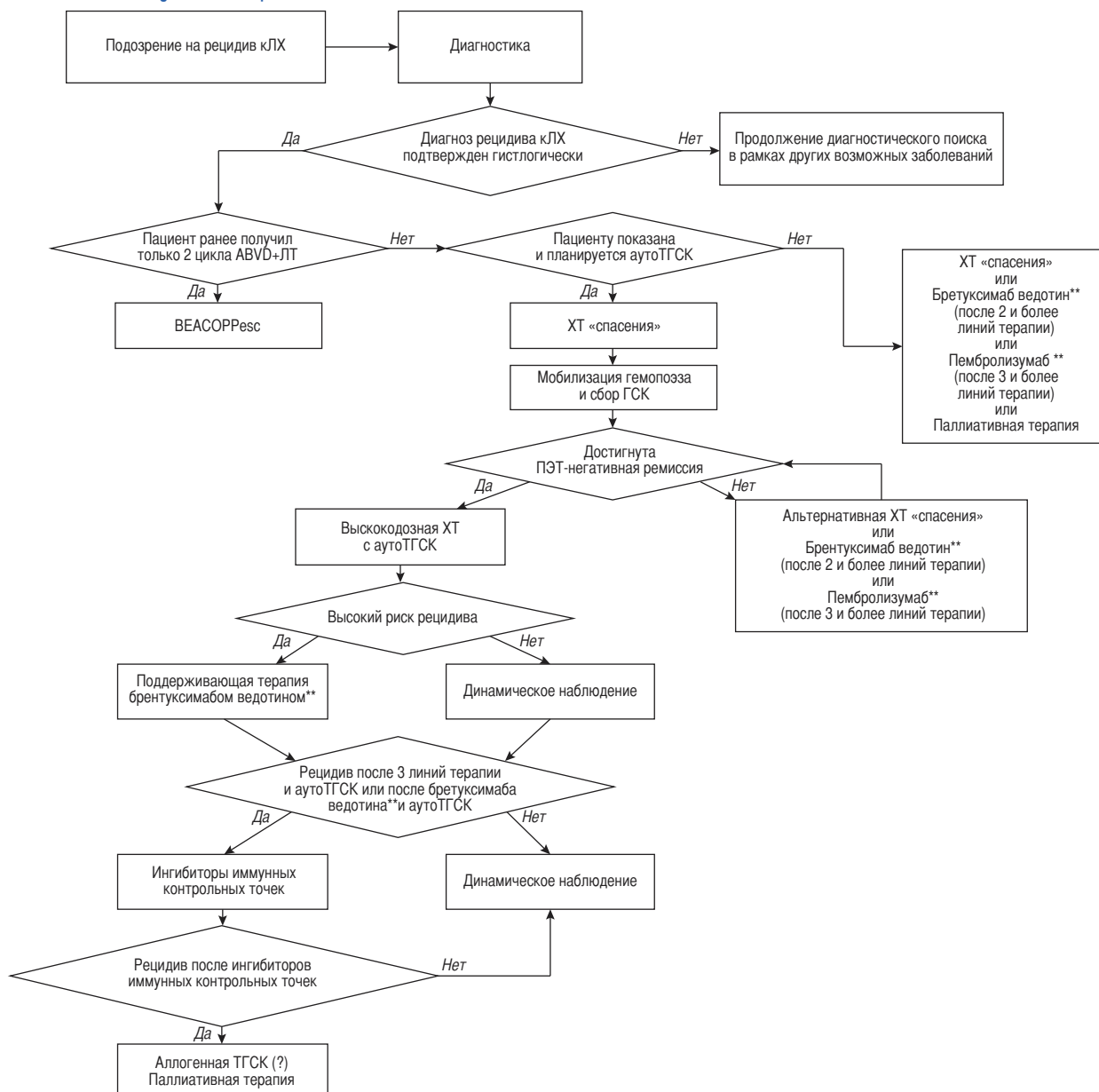


Схема Б3. Лечение рецидивов кЛХ.
Scheme B3. Treatment algorithm for relapsed cHL.



Приложение В. Информация для пациентов

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

ЛХ болеют в любом возрасте, но наиболее часто заболевание встречается у молодых людей, пик приходится на возрастную период от 16 до 34 лет. Люди старшего возраста, особенно те, кому больше 55 лет, также могут заболеть ЛХ.

Диагноз ЛХ 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 ЛХ 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, особенно в тех случаях, когда необходимо использовать узконаправленные (таргетные) препараты и иммунотерапию. ЛХ изучена лучше любого другого типа лимфом. К счастью, при современных методах лечения более 80% заболевших ЛХ 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 ЛХ:

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

Самый частый симптом ЛХ – увеличение лимфатических узлов, чаще на шее, реже в других областях тела. Температура обычно в пределах 37,5°C 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 ЛХ. Причина его неизвестна.

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

Приложение Г

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

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status.

Источник: Oken MM et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5 (6): 649–65 [87].

Тип: шкала оценки.

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента.

Содержание и интерпретация:

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

Приложение Г2. Шкала визуальной оценки ПЭТ-данных

Оригинальное название: The Deauville 5-point scale.

Источник: Meignan M et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. Leuk Lymphoma 2009; 50 (8): 1257–60 [88].

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка результатов ПЭТ/КТ-исследования

Содержание и интерпретация: для стандартизации, воспроизводимости и возможности сравнения результатов ПЭТ/КТ, полученных в различных медицинских учреждениях, при оценке эффективности лечения у пациентов с лимфомами используется визуальный анализ ПЭТ-данных по 5-балльной шкале [88]. При этом интенсивность накопления 18F-фтордезоксиглюкозы в патологическом очаге сравнивается с интенсивностью накопления препарата в неизмененных отделах средостения или в правой доле печени:

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

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

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

Клинические рекомендации

Фолликулярная лимфома

Клинические рекомендации

Л.Г. Бабичева¹, Г.С. Тумян^{1,2}, Е.А. Османов^{2,3}, С.К. Кравченко⁴, Н.А. Фалалеева⁵, Д.Н. Стефанов⁶, И.В. Поддубная¹, Н.В. Мякова⁶, А.Г. Румянцев⁶, А.А. Масчан⁶, В.В. Птушкин⁷, В.В. Байков⁸, А.М. Ковригина^{4,9}, Ю.А. Криволапов¹⁰, Д.М. Коновалов⁶, А.А. Невольских⁵, С.А. Иванов⁵, Ж.В. Хайлова⁵, Т.Г. Геворкян²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁹ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, Москва, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Османов Е.А. и др. Фолликулярная лимфома. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 34–51. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200131

Guidelines

Follicular lymphoma

Clinical recommendations

Lali G. Babicheva¹, Gaiane S. Tumian^{1,2}, Evgenii A. Osmanov^{2,3}, Sergei K. Kravchenko⁴, Natalia A. Falaleeva⁵, Dmitrii N. Stefanov⁶, Irina V. Poddubnaia¹, Natalia V. Miakova⁶, Aleksandr G. Rumiantsev⁶, Aleksei A. Maschan⁶, Vadim V. Ptushkin⁷, Vadim V. Baikov⁸, Alla M. Kovrigina^{4,9}, Iurii A. Krivolapov¹⁰, Dmitrii M. Konovalov⁶, Aleksei A. Nevol'skikh⁵, Sergei A. Ivanov⁵, Zhanna V. Khailova⁵, Tigran G. Gevorkian²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁵Tsyba Medical Radiological Scientific Center – branch of Scientific Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia;

⁶Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia;

⁷Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁸Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁹Institute of Advanced Studies, Moscow, Russia;

¹⁰Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Babicheva L.G., Tumian G.S., Osmanov E.A. et al. Follicular lymphoma. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 34–51. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200131

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C82
Год утверждения (частота пересмотра): 2020

ID: KP151/1

Профессиональные ассоциации:

- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»;
- Региональная общественная организация «Общество онкогематологов»;
- Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество»;
- Региональная общественная организация «Национальное общество детских гематологов и онкологов»

Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России

Оглавление

Ключевые слова

Список сокращений

Термины и определения

1. Краткая информация

2. Диагностика

3. Лечение

4. Реабилитация

5. Профилактика

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Критерии оценки качества медицинской помощи

Список литературы

Приложение А1. Состав рабочей группы

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Приложение А3. Связанные документы

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Приложение В. Информация для пациентов

Приложение Г

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, клинические рекомендации.

Список сокращений

Анти-CD20 МКА – анти-CD-20 моноклональные антитела

аутоТГСК – трансплантация аутологических гемопоэтических стволовых клеток в/в – внутривенный

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВТЭО – венозные тромбозомболические осложнения

ДВКЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛУ – лимфатический узел

ОВ – общая выживаемость

ОР – относительный риск

ПР – полная ремиссия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РКИ – рандомизированные клинические исследования

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ФЛ – фолликулярная лимфома

ЧР – частичная ремиссия

ECOG – шкала оценки общего состояния

FLIPI – международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы

Ig – иммуноглобулины

**Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

#Препарат, применяемый не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл).

Термины и определения

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

В-симптомы – неспецифические симптомы опухолевой интоксикации, включающие лихорадку выше 38°C не менее 3 дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудение на 10% массы тела за последние 6 мес.

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200159>

1. Краткая информация

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Фолликулярная лимфома (ФЛ) – опухоль, происходящая из В-клеток центра фолликула (герминального центра), представленная центроцитами и центробластами (крупными трансформированными лимфоидными клетками), которая в подавляющем большинстве случаев имеет, по крайней мере частично, фолликулярный тип роста. Очень редко встречается ФЛ, при патологоанатомическом исследовании которой в дебюте заболевания отмечается только диффузный рост опухоли из мелких и крупных лимфоидных клеток. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), состоящая преимущественно из центробластов, считается проявлением прогрессии ФЛ с исходом в ДВКЛ [1, 2].

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

Этиология ФЛ не выяснена. При ФЛ выявлена характерная хромосомная абберация: t(14;18), однако для развития ФЛ необходимы дополнительные генетические и молекулярные события, а также вероятно иммунологическое воздействие на трансформированные лимфоидные клетки со стороны клеточного микроокружения. Риск развития ФЛ также связывают с длительным лечением иммунодепрессантами.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ФЛ занимает 2-е место в мире по встречаемости среди лимфом, составляя в среднем 20% от всех злокачественных

лимфопролиферативных заболеваний взрослых. Этот показатель значительно варьирует в различных географических регионах, а также зависит от этнической и расовой принадлежности пациентов: в азиатских странах доля ФЛ в структуре лимфопролиферативных заболеваний существенно ниже, чем в Европе, – 9–10%. По данным различных источников, в западных странах заболеваемость ФЛ равна 5–7 на 100 тыс. населения. В США ежегодно этот диагноз устанавливается у 14 тыс. человек. Медиана возраста пациентов составляет 60 лет, соотношение мужчин и женщин приблизительно 1/1,7 [3].

В возрастной группе до 18 лет в разных странах (Япония, США, Европа) частота педиатрической ФЛ составляет не более 1%.

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

C82 – фолликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома:

C82.0 – мелкоклеточная лимфома с расщепленными ядрами, фолликулярная;

C82.1 – смешанная, мелкоклеточная лимфома с расщепленными ядрами и крупноклеточная;

C82.2 – крупноклеточная лимфома, фолликулярная;

C82.7 – другие типы фолликулярной неходжкинской лимфомы;

C82.9 – фолликулярная неходжкинская лимфома неуточненная.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В соответствии с морфологическими характеристиками (в зависимости от соотношения площади фолликулярно-го/диффузного типов роста опухоли) ФЛ традиционно подразделяется на 3 группы. Так, при нодулярном типе ФЛ более 75% опухоли представлено фолликулярным поражением, при нодулярно-диффузном этот показатель составляет от 25 до 75%, при диффузном – менее 25%. В зависимости от клеточного состава (соотношение количества centroцитов/центробластов, подсчитанное при микроскопической оценке 10 пораженных фолликулов) определяется цитологический тип ФЛ. При 1-м цитологическом типе процент центробластов составляет от 0 до 5, при 2-м цитологическом типе – от 6 до 15, при количестве центробластов более 15% устанавливается 3-й цитологический тип ФЛ. ФЛ 3-го типа также подразделяется на 2 подтипа на основе наличия или отсутствия centroцитов в гистологическом препарате, при их обнаружении диагностируется 3А тип, в случае их отсутствия – 3В. Большинство впервые выявленных случаев ФЛ (80–90%) представлены 1–2-м цитологическим типом и могут быть объединены в одну группу в связи с отсутствием значимой разницы в морфологических и клинических проявлениях [1].

При установлении диагноза следует учитывать наличие 4 вариантов ФЛ (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ, 2016) [1]:

1. Фолликулярная неоплазия *in situ* (характеризуется низким риском прогрессирования заболевания).

2. Дуоденальный тип ФЛ: опухоль локализуется исключительно в двенадцатиперстной кишке, риск диссеминации низкий, прогностически благоприятна, профиль экспрессии генов семейства BCL2 сходен с нодальной ФЛ; общее с *Helicobacter pylori*-ассоциированной MALT-лимфомой, в отличие от нодальной ФЛ, – высокая экспрессия CCL20, MADCAM1.

3. ФЛ яичек: крупноклеточная (3А цитологический тип), нет транслокации t(14;18)(q32;q21), нет экспрессии белка BCL2, нет реаранжировки гена BCL и аномалий гена TP53, благоприятный прогноз, наличие экспрессии белка BCL6 говорит об альтернативном молекулярном пути патогенеза (биологически отлична от нодальной ФЛ).

4. Диффузный вариант ФЛ: как правило, вовлечены крупные подязычные узлы, тенденция к диссеминации минимальна, микрофолликулы, CD10+, CD23+, BCL2 – слабая экспрессия или совсем отсутствует, нет t(14;18)(q32;q21), нет

перестройки гена BCL2, но профиль экспрессии генов соответствует нодальной ФЛ, del(1p36) выявляется в большинстве случаев, но не является специфичной.

Педиатрический тип ФЛ – индолентная клональная фолликулярная пролиферация в виде локализованной лимфаденопатии преимущественно в области головы и шеи и – крайне редко – экстранодулярных очагов. Чаще болеют мальчики. Цитологически опухоль чаще относится к 3-му типу с высоким индексом пролиферации (медиана Ki-67 – 35%). В большинстве случаев педиатрической ФЛ не выявляются аномальная экспрессия белка BCL2 и реаранжировка соответствующего гена, отсутствует t(14;18)-транслокация. Общепринятые стандарты стадирования и факторы риска детских ФЛ не разработаны, чаще используют принятое в детской онкогематологии стадирование по S. Murphy. Описаны единичные случаи трансформации в ДВКЛ, в основном у подростков. Как правило, течение доброкачественное, пациентам без трансформации не требуется срочное начало лечения. Прогноз педиатрической ФЛ благоприятный, ремиссии получены при использовании химиотерапии умеренной интенсивности, рецидивы развиваются редко. Описаны случаи достижения ремиссии в результате удаления единичных увеличенных лимфатических узлов (ЛУ), не рецидивирующих без применения системной терапии.

Локализованное расположение очагов и доброкачественное клиническое течение вызывают сомнения, является ли педиатрическая ФЛ злокачественной опухолью или представляет доброкачественную клональную пролиферацию с очень низким злокачественным потенциалом.

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

Для ФЛ в первую очередь характерно увеличение ЛУ – как периферических, так и висцеральных. ЛУ при ФЛ могут быть как одиночными, небольшими, эластической консистенции, так и в виде довольно крупных конгломератов. Других клинических симптомов может долго не быть. Со временем присоединяются симптомы интоксикации – слабость, потливость, снижение массы тела. Иногда симптомы заболевания при ФЛ могут быть связаны со специфической инфильтрацией нелимфоидных органов. Заболевание в основном характеризуется длительным индолентным течением, однако в некоторых случаях возможно агрессивное течение лимфомы.

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200160>

2. Диагностика

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств – УДД и уровня убедительности рекомендаций – УУР) 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 ФЛ устанавливается на основе патологоанатомического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала и формулируется в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. [1, 4].

2.1. Жалобы и анамнез

- Всем пациентам с подозрением на ФЛ, а также всем лицам с верифицированной ФЛ на каждом врачебном приеме **рекомендуется** сбор анамнеза при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки состояния пациента, а также для установления факторов, которые могут оказать влияние на определения лечебной тактики пациента [3, 4].
УУР С (УДД 5).

Комментарии: сбор жалоб и анамнеза позволит определить характер течения заболевания (индолентный или агрессивный), а также дифференцировать симптомы, связанные с ФЛ, от проявлений прочих сопутствующих заболеваний и состояний.

2.2. Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на ФЛ или с выявленной ФЛ, при первичном или повторном приеме, контрольных обследованиях и подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента по органам и системам [3, 4].

УУР С (УДД 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 ЛУ, печени, селезенки.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ФЛ или выявленной ФЛ при первичном или повторном приеме, после завер-

шения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, контрольных обследованиях и 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 [3, 4]:

- развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы с оценкой абсолютного содержания лейкоцитов и количества ретикулоцитов, оценкой скорости оседания эритроцитов;
- общий (клинический) анализ мочи;
- анализ крови биохимический общетерапевтический с включением следующих параметров: определение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевины, креатинина, общий белок, альбумин, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, калий, натрий, хлор, кальций, β_2 -микроглобулин (другие параметры биохимического анализа крови могут быть включены в исследование на усмотрение врача); исследование свертывающей системы крови (коагулограмма) с включением следующих параметров: протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген, D-димер.

УУР С (УДД 5).

Комментарий: объем исследования включает в себя дифференциальный подсчет клеток крови с использованием автоматического анализатора; исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов по мазку; при необходимости – оптический подсчет количества тромбоцитов (по Фонио).

- Всем ранее не получавшим лечение пациентам с ФЛ перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора) для возможности выполнения гемотрансфузии, при наличии показаний, до, во время или после терапии [3, 4].
- УУР С (УДД 5).**
- Всем ранее не получавшим лечение пациентам с ФЛ перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии **рекомендуется** для уточнения наличия сопутствующих инфекционных заболеваний и планирования необходимой сопутствующей терапии выполнение следующих исследований [3, 4]:
- 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 *Treponema pallidum*.

УУР С (УДД 5).

Комментарий: значения маркеров вирусного гепатита В представлены в Приложении А3.2.

- Всем пациентам с ФЛ младше 18 лет до начала противоопухолевой терапии, а также всем пациентам с ФЛ независимо от возраста, получающим или получавшим противоопухолевую терапию, после первого эпизода тяжелой инфекции **рекомендуется** определение иммунного статуса (исследование уровня иммуноглобулинов – Ig G, A и M) в крови для уточнения риска развития инфекционных осложнений и необходимости назначения соответствующей профилактики [4].

УУР С (УДД 5).

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

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам при установлении диагноза ФЛ, оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить компьютерную томографию (КТ) шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов [4].

УУР С (УДД 5).

- Пациентам с противопоказаниями к КТ либо при невозможности выполнения КТ, при установлении диагноза ФЛ, 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 [4]:
- рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях;
- ультразвуковое исследование ЛУ и внутренних органов.

УУР С (УДД 5).

- Всем пациентам при установлении диагноза ФЛ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** при наличии возможности выполнить позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) всего тела с туморотропными радиофармпрепаратами (фтордезоксиглюкозой) для более точного стадирования заболевания и лучшей оценки эффекта на терапию [5].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: ПЭТ, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), является высокоинформативным методом диагностики. ПЭТ/КТ, выполненная до начала лечения, позволяет не только уточнить стадию, но и более точно определить локализацию очагов поражения, особенно экстранодальные вовлечения, которые могут плохо диагностироваться при КТ, 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 нересмотренными критериями оценки ответа, в первую очередь у пациентов с минимальным объемом опухоли, а также с учетом возможной коррекции лечения.

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

- Всем пациентам с установленным диагнозом ФЛ при наличии неврологической симптоматики перед началом лечения **рекомендуется** выполнить КТ или магнитно-резонансную томографию головного мозга для уточнения наличия поражения центральной нервной системы и планирования противоопухолевой терапии [4].

УУР С (УДД 5).

- Всем пациентам с установленным диагнозом ФЛ, которым планируется лечение по поводу впервые установленного заболевания либо по поводу рецидива, **рекомендуется** для своевременного выявления сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной системы и определения необходимости их профилактики или лечения выполнить следующие исследования [4]:

- электрокардиографию; эхокардиографию; эзофаго-гастроудоденоскопию;
- ультразвуковую доплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей.

УУР С (УДД 5).

2.5. Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ФЛ или с подозрением на рецидив ФЛ, а также при наличии клинической картины трансформации ФЛ в ДВКЛ **рекомендуется** выполнить биопсию (взятие биопсийного материала) ЛУ либо другого очага поражения, патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза [3, 4].

УУР С (УДД 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 малоинформативны.
- Фрагментация материала крайне затрудняет его оценку.
- Материал для гистологического исследования должен быть помещен в фиксирующую среду как можно быстрее. Нельзя допускать высыхания материала.
- Соотношение объема фиксирующей среды к объему фиксируемого объекта не менее чем 10:1.
- Время фиксации не должно быть менее 12 и более 48 ч.

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

Гистологический материал должен сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, длительности и характере заболевания, локализации очага поражения, описании биопсии [6].

Диагностические полостные операции – торакоскопия, томиа, лапароскопия/томиа с биопсией внутригрудных, внутрибрюшных ЛУ или печени проводятся только при отсутствии увеличенных периферических ЛУ и невозможности верификации диагноза.

Гистологические и иммуногистохимические характеристики ФЛ, а также обязательные требования к патологоанатомическому заключению представлены в разделе 6.1 данных рекомендаций. Описание патологоанатомической и иммуногистохимической картины ФЛ представлено в разделе 6.2 данных рекомендаций.

При прогрессировании ФЛ и подозрении на развитие трансформации ФЛ (в случаях с неравномерным увеличением различных групп пораженных ЛУ, высоким уровнем ЛДГ или при наличии В-симптомов) целесообразно применение ПЭТ/КТ для выявления зон с вероятной трансформацией. Если интенсивность накопления препарата отчетливо различается в разных зонах, необходимо выполнение биопсии наиболее активного очага.

- Всем пациентам при подозрении или наличии подтвержденного диагноза ФЛ первично (для стадирования заболевания), после завершения терапии (для оценки противоопухолевого ответа), при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** [4];
- получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), а при повышении количества лимфоидных клеток, наличия атипичных лимфоцитов

или клеток с бластной морфологией в костном мозге – исследование биологического материала (аспирата костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии;

- получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов.

УУР С (УДД 5).

Комментарии: исследование костного мозга (аспират и трепанат) также проводится при появлении клинически немотивированных цитопении и лихорадки (вне зависимости от наличия исходного поражения).

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

- Пациентам с верифицированной ФЛ с абсолютным лимфоцитозом в периферической крови при первичном обследовании **рекомендуется** иммунофенотипирование биологического материала (периферической крови) для дифференциальной диагностики с реактивным лимфоцитозом [4].

УУР С (УДД 5).

Комментарии: выполнение иммунофенотипического исследования обязательно при наличии лимфоцитоза в общем анализе крови (независимо от числа лейкоцитов), или в миелограмме, а также при преобладании лимфоидных клеток, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в плевральной, асцитической либо других биологических жидкостях. Выполнение иммунофенотипического исследования позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента.

- Пациентам с верифицированной ФЛ при первичном обследовании и планировании терапии **рекомендуется** оценить риск развития венозных тромбозомболических осложнений – ВТЭО (шкала оценки риска ВТЭО по Khorana – см. Приложение Г3 данных рекомендаций) для выявления пациентов, требующих назначения и определения способов профилактики тромботических осложнений при проведении цитостатической терапии [7, 8].

УУР С (УДД 5).

- Всем женщинам детородного возраста с впервые выявленной ФЛ, а также с рецидивом ФЛ перед началом терапии **рекомендуется** выполнение комплекса исследований по определению беременности для коррекции терапевтической тактики и консультации акушера-гинеколога в случае наличия беременности и желания женщины ее сохранить [4, 9].

УУР С (УДД 5).

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200161>

3. Лечение

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:

- гранулоциты выше $1 \times 10^9/\text{л}$;
- тромбоциты выше $100 \times 10^9/\text{л}$.

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.

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

3.1. Показания к началу терапии ФЛ

- Пациентам с верифицированным диагнозом ФЛ **рекомендовано** начало терапии только при наличии как минимум одного из следующих признаков [3, 10, 11]:

- поражение 3 лимфатических зон и более с размером ЛУ ≥ 3 см в диаметре;
- любые нодальные или экстра nodальные вовлечения более 7 см в диаметре (bulky);
- наличие В-симптомов;
- спленомегалия;
- плеврит и/или асцит;
- цитопения (лейкоциты ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоциты ниже $100 \times 10^9/\text{л}$);
- лейкоэмический состав крови (опухолевые клетки более $5,0 \times 10^9/\text{л}$).

УУР С (УДД 5).

Комментарий: при отсутствии перечисленных выше показаний к началу терапии подробное клиническое обследование должно проводиться 1 раз в 3 мес, инструментальная визуализация очагов поражения – 1 раз в 6 мес. В случае отсутствия признаков активности заболевания в течение 2 лет интервал может быть увеличен до 6 и 12 мес соответственно. Согласно данным Национальной группы по изучению лимфом в США 18% пациентам с ФЛ после установления диагноза предлагается тактика «наблюдать и ждать», причем у около 40% пациентов лечение может быть отложено на срок 3 года и более, а в 15–20% слу-

чаев даже наблюдается спонтанная ремиссия. В большинстве проспективных исследований медиана времени до начала лечения составила 2,5–3,5 года. Однако тактика «наблюдай ижди» применима только при адекватной оценке клинической ситуации, реальной возможности детального динамического наблюдения и имеет свои альтернативы.

3.2. Первая линия терапии ФЛ у пациентов старше 18 лет

- Ранее не получавшим лечение пациентам с ФЛ 1–2-го цитологического типа, ранними стадиями (I–II стадия), при низкой опухолевой нагрузке **рекомендовано** проведение одного из следующих режимов терапии (на выбор лечащего врача):
- лучевая терапия на зоны поражения, суммарная очаговая доза (СОД) 24–30 Гр [12–14].

УУР В (УДД 4).

- Монотерапия ритуксимабом** (см. Приложение А3.1) [15].

УУР А (УДД 2).

Комментарий: параметры лучевой терапии определяются в зависимости от первичной распространенности процесса, локализации и объема опухолевого поражения. Определение исходных очагов поражения должно осуществляться с использованием КТ с внутривенным (в/в) контрастированием, ПЭТ. Применяемая в настоящее время технология планирования лучевой терапии (3D, 4D) позволяет более точно определять границы опухоли и, соответственно, корректировать поля облучения. При планировании облучения должны быть рассчитаны гистограмма «доза–объем» и вероятность лучевых реакций со стороны нормальных тканей, которые должны быть учтены врачом-радиотерапевтом при принятии окончательного плана облучения.

В настоящее время при дозиметрическом планировании облучения следует выделять: общий объем опухоли – gross-tumor volume (GTV), клинический объем опухоли – clinical target volume (CTV), планируемый объем цели – planning target volume (PTV). PTV определяется в каждом конкретном случае в зависимости от цели и задачи лучевого лечения.

При ФЛ I, II стадий, когда клинически определяемое поражение ограничено ЛУ, необходимо учитывать, что имеется вероятность большего объема поражения за счет потенциального микроскопического вовлечения рядом расположенных тканей. Следовательно, при использовании лучевой терапии как единственного метода лечения целесообразно применение объема облучения вовлеченных мест (ISRT), а не вовлеченных ЛУ (INRT). Планируемый объем цели при ранних стадиях ФЛ будет соответствовать клиническому объему опухоли (CTV) на момент начала лечения.

Планирование дистанционной лучевой терапии осуществляется с помощью методов визуализации, позволяющих получать трехмерные изображения. Лечение целесообразно осуществлять на линейном ускорителе электронов с использованием стандартного фракционирования дозы (одна фракция в день, 5 раз в неделю), разовая очаговая доза (РОД) – 1,8–2,0 Гр, СОД составляет 24–30 Гр на зоны поражения. При отсутствии полной регрессии опухоли может быть использовано дополнительно локальное облучение («буст») в СОД 6–10 Гр.

Ритуксимаб** применяется в режиме 4 еженедельных введений в качестве индукции, а затем 4 введения каждые 2 мес (короткий курс) или поддерживающая терапия каждые 8 нед в течение 2 лет (продолженный курс). Ранее начало лечения ритуксимабом** имеет преимущества в выживаемости без прогрессирования (ВБП) в сравнении с тактикой «наблюдай ижди», но данных об улучшении общей выживаемости (ОВ) на сегодняшний день нет. Согласно результатам исследования RESORT повторное 4-недельное лечение ритуксимабом** при прогрессировании заболевания является не менее эффективной тактикой в сравнении с длительным его применением. Обинутузумаб** в настоящее время не применяется в качестве монотерапии у пациентов с ФЛ.

- Ранее не получавшим лечение пациентам с ФЛ 1–2-го цитологического типа, ранними стадиями (I–II стадия) с большим объемом опухоли либо с распространенными

стадиями, а также пациентам с ФЛ 3-го цитологического типа при наличии показаний к началу лечения **рекомендовано** для достижения ремиссии проведение одного из следующих режимов системной лекарственной терапии (на выбор лечащего врача – см. Приложение А3.1) [16–18]:

- 6 циклов СНОР + ритуксимаб** или обинутузумаб** + 2 дополнительных введения ритуксимаба** или обинутузумаба** соответственно;
- 6 циклов бендамустин** + ритуксимаб** или обинутузумаб** + 2 дополнительных введения ритуксимаба** или обинутузумаба** соответственно;
- 6 циклов CVP + ритуксимаб** или обинутузумаб** + 2 дополнительных введения ритуксимаба** или обинутузумаба** соответственно.

УУР А (УДД 2).

Комментарий: в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что добавление ритуксимаба** к стандартной химиотерапии увеличивает ВБП и ОВ пациентов. Последние годы стандартом лечения 1-й линии большинства пациентов с ФЛ является иммунохимиотерапия. Программа R-CHOP – предпочтительный режим лечения пациентов с ФЛ 3-го цитологического типа или при подозрении на трансформацию опухоли (повышение ЛДГ, В-симптомы, экстра-нодальное вовлечение, преимущественный рост изолированного ЛУ). Режим R-B является равно эффективным по сравнению с режимом R-CHOP с несколько более благоприятным профилем токсичности.

Исследование III фазы GALLIUM сравнило эффективность и безопасность комбинации анти-CD20 моноклонального антитела (анти-CD20 МКА) III поколения обинутузумаба** с различными режимами химиотерапии (CHOP, CVP или бендамустин), и дальнейшей поддерживающей терапией обинутузумабом** или ритуксимабом** у пациентов с генерализованными стадиями индолентных неходжкинских лимфом (85% пациентов с ФЛ).

Обновленные данные по ВБП (на момент медианы наблюдения 41,1 мес) демонстрируют устойчивость результатов: в группе обинутузумаба** + химиотерапия ВБП была достоверно выше, чем в группе ритуксимаба** + химиотерапия [относительный риск – ОР 0,68 (0,54–0,87); $p=0,0016$]. Риск прогрессирования, рецидива или смерти на 32% ниже в группе обинутузумаба** + содержащей иммунохимиотерапии, чем в группе ритуксимаба** + содержащей терапии. Трехлетняя ВБП составила 81,5% в группе обинутузумаба** и 75,0% – в группе ритуксимаба** (на момент медианы наблюдения 41,1 мес).

- Ранее не получавшим лечение пожилым соматически скомпрометированным пациентам с ФЛ, которые не могут получать интенсивную полихимиотерапию, при наличии показаний к началу лечения **рекомендовано** применение хлорамбуцила** или циклофосфамида** в комбинации с ритуксимабом** (см. приложение А3.1) [3].

УУР С (УДД 5).

3.3. Консолидация ремиссии ФЛ у пациентов старше 18 лет

- Пациентам с ФЛ, достигшим полной (ПР) или частичной ремиссии (ЧР) после 1-й линии терапии с применением монотерапии ритуксимабом** или полихимиотерапии с включением ритуксимаба**, **рекомендовано** поддерживать лечение ритуксимабом** 1 раз в 2 мес в течение 2 лет, всего 12 введений для поддержания ремиссии [15, 19].

УУР В (УДД 3).

Комментарий: при появлении признаков прогрессирования поддерживающую терапию следует прекратить.

- Пациентам с ФЛ, достигшим ПР или ЧР после 1-й линии терапии с применением полихимиотерапии с включением обинутузумаба**, **рекомендовано** поддерживать лечение обинутузумабом** 1 раз в 2 мес (начинать спустя 2 мес с момента введения последней дозы индукционной терапии) в течение 2 лет, всего 12 введений [16].

УУР А (УДД 2).

Комментарий: при появлении признаков прогрессирования поддерживающую терапию следует прекратить.

- Пациентам с ФЛ с исходно массивным или экстранодальным (кости, мягкие ткани) поражением, достигшим ЧР, **рекомендовано** выполнение лучевой терапии на оставшуюся опухоль, СОД 26–30 Гр [12].
УУР С (УДД 4).

3.4. Лечение рецидивов и рефрактерных форм ФЛ у пациентов старше 18 лет

Выбор оптимальной лечебной тактики у пациентов с рецидивом/прогрессированием ФЛ зависит от: сроков развития рецидива/прогрессирования по отношению к ранее проведенному лечению, варианта ранее проведенного лечения, клинической манифестации рецидива/прогрессирования, возраста и соматического состояния пациента, наличия или отсутствия признаков рефрактерности к ритуксимабу** [20].

- Пациентам с рецидивом ФЛ **рекомендовано** начало терапии только при наличии как минимум одного из следующих признаков [3, 10, 11]:
- поражение 3 и более лимфатических зон с размером ЛУ 3 см в диаметре;
- любые нодальные или экстранодальные вовлечения более 7 см в диаметре (bulky);
- симптомы интоксикации, соматический статус ECOG > 2, связанный с присутствием опухоли (если другие причины исключены);
- спленомегалия;
- плеврит и/или асцит;
- симптомы сдавления органов и нарушения их функций, поражение печени, почек, костей;
- цитопения (лейкоциты ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоциты ниже $100 \times 10^9/\text{л}$);
- лейкоэмический состав крови (опухолевые клетки более $5,0 \times 10^9/\text{л}$);
- гистологически/иммуногистохимически подтвержденная трансформация ФЛ в ДВКЛ.

УУР С (УДД 5).

Комментарий: так же как и при первичном обращении, в период рецидива пациенту может быть предложена выжидательная тактика, и начало лечения может быть отложено, если на это нет оснований, которые перечислены выше. Тактика лечения рецидивов зависит от многих факторов, однако решающими все же являются: длительность предшествующей ремиссии и метод ее достижения. Например, прогноз на повторную длительную выживаемость пациентов с прогрессированием ФЛ на фоне наблюдения без противоопухолевой терапии или пациентов с рецидивами принципиально различается, как если бы речь шла о двух разных заболеваниях. ОВ напрямую зависит от периода наступления прогрессирования заболевания. Промежуточный анализ ОВ у пациентов с или без прогрессирования заболевания в течение первых 24 мес (POD24) показывает, что POD24 ассоциируется с плохими результатами.

- Пациентам с рецидивом ФЛ без признаков трансформации в ДВКЛ, развившимся более чем через год после предшествующей терапии, при наличии показаний к началу лечения **рекомендовано** повторение терапии первой линии [3, 10, 11].
УУР С (УДД 5).

- Пациентам с рецидивом ФЛ без признаков трансформации в ДВКЛ, развившимся через 6–12 мес после предшествующей терапии, при наличии показаний к началу лечения **рекомендовано** применение альтернативных вариантов химиотерапии (например, бендамустин** после СНОР) в комбинации с тем же анти-CD20 МКА [3, 10, 11].
УУР С (УДД 5).

- Пациентам с рецидивом ФЛ без признаков трансформации в ДВКЛ, развившимся через 6–12 мес после предшествующей терапии с включением ритуксимаба**, при наличии показаний к началу лечения в качестве одной из терапевтических опций может быть **рекомендовано** применение комбинации ритуксимаба** и *леналидомида** [21].
УУР А (УДД 2).

Комментарий: по данным крупного международного рандомизированного исследования III фазы AUGMENT (n=358) по сравнению эффективности комбинации *леналидомид** + ритуксимаб** (R2) и ритуксимаб** + плацебо (группа контроля) у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ФЛ и лимфомой из клеток маргинальной зоны, терапия *леналидомидом** оказывала положительное влияние на такие показатели, как ВБП, общая частота ответа и время до следующей противолимфомной терапии.

*Леналидомид** применяли в дозе 20 мг в день с 1 по 21-й день 28-дневного цикла (12 циклов), если клиренс креатинина составлял от 30 до <60 мл/мин, то доза *леналидомида** – 10 мг в день. Ритуксимаб** назначали в дозе 375 мг/м² в дни 1, 8, 15, 22 1-го цикла и в день 1 циклов 2–5.

В ходе исследования продемонстрировано статистически значимое улучшение ВБП в группе пациентов, получавших схему R2. Продолжительность ВБП при лечении комбинацией R2 по сравнению с группой контроля составила 39,4 мес vs 14,1 мес соответственно (p<0,0001). Общая частота ответа в группе R2 составила 78% против 53% в группе контроля (p=0,001). Длительность ответа в группе R2 составила 36,6 мес, а в группе контроля – 21,7 мес (p=0,0015). Время до следующей противолимфомной терапии в группе R2 не достигнуто. В группе контроля этот показатель достиг 32,3 мес (p<0,0007).

- Пациентам с рецидивом ФЛ без признаков трансформации в ДВКЛ, развившимся менее чем через 6 мес после предшествующей терапии, при наличии показаний к началу лечения **рекомендовано** применение альтернативных вариантов химиотерапии (например, бендамустин** после СНОР) в комбинации с другим анти-CD20 МКА (например, обинутузумаб** после ритуксимаба**) [22].
УУР А (УДД 2).

Комментарий: рандомизированное исследование III фазы GADOLY продемонстрировало высокую эффективность обинутузумаба** при ФЛ, рефрактерной к ритуксимабу** (отсутствие ответа на ритуксимаб**-содержащую терапию или прогрессирование менее чем через 6 мес после введения как минимум 4 введений ритуксимаба** в монотерапии или 4 циклов ритуксимаб**-содержащей полихимиотерапии). Применение препарата обинутузумаб** в комбинации с бендамустином** и последующая поддерживающая терапия обинутузумабом** позволили более чем в 2 раза увеличить ВБП по сравнению с монотерапией бендамустином**, что позволяет рекомендовать обинутузумаб** в комбинации с бендамустином** и последующей поддерживающей монотерапией пациентам с ФЛ, не ответившим на лечение ритуксимабом** или на терапию по содержащим ритуксимаб** схемам, а также пациентам, у которых развилось прогрессирование заболевания во время или после такого лечения.

- Пациентам до 60 лет с рецидивом ФЛ без признаков трансформации в ДВКЛ, развившимся менее чем через 2 года, или с высоким риском по FLIPI в случае достижения ответа на терапию рецидива **рекомендовано** проведение высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) с целью консолидации ремиссии [3, 10].
УУР С (УДД 5).

Комментарий: наиболее благоприятным временем проведения высокодозной терапии с трансплантацией аутоТГСК является 2 или 3-я ремиссия. Необходимость назначения в последующем поддерживающей терапии ритуксимабом** требует дополнительного подтверждения, поскольку ассоциируется с выраженной гитогаммаглобулинемией и лейкопенией.

- Пациентам с рецидивом ФЛ, ответившим на терапию рецидива, которым не показана аутоТГСК, **рекомендована** поддерживающая терапия анти-CD20 МКА в режиме, аналогичном поддерживающей терапии после 1-й линии лечения для поддержания ремиссии [3, 10].
УУР С (УДД 5).

Комментарий: у чувствительных к ритуксимабу** пациентов поддерживающую терапию можно проводить ритуксимабом** для в/в или подкожного введения каждые

8 нед на протяжении 2 лет. В случаях рефрактерности к ритуксимабу**, когда ремиссия достигнута в результате применения комбинации обинутузамаба** и бендамустина**, обинутузамаб** применяется в дозе 1000 мг в/в каждые 2 мес на протяжении 2 лет или до прогрессирования заболевания.

- Пациентам с верифицированной при повторной биопсии трансформацией ФЛ в ДВКЛ **рекомендована** следующая тактика, в зависимости от предшествовавшего лечения [23];
- в случае отсутствия применения иммунохимиотерапии в дебюте (наблюдательная тактика, монотерапия ритуксимабом**, лучевая терапия) **рекомендуется** использование режима R-CHOP;
- в случае применения иммунохимиотерапии в дебюте заболевания **рекомендуется** терапия в соответствии с рекомендациями по лечению рецидивов/рефрактерных форм ДВКЛ с последующим проведением этапа высокодозной химиотерапии с аутоТГСК при достижении ПР и/или лучевой терапии на зоны исходного поражения (при достижении ПР или ЧР).

УУР С (УДД 5).

- Пациентам с химиорезистентным локальным рецидивом ФЛ **рекомендовано** применение лучевой терапии в низких суммарных дозах с использованием крупных фракций – РОД 4 Гр однократно или РОД 2 Гр x 2 раза фракции с паллиативной целью [10, 24].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: в отдельных клинических ситуациях СОД на патологический очаг может быть увеличена до 30 Гр.

3.5. Лечение педиатрической ФЛ

- Пациентам до 18 лет с верифицированным диагнозом ФЛ I стадии **рекомендовано** оперативное удаление опухоли с последующим динамическим наблюдением [25].
- Пациентам до 18 лет с верифицированным диагнозом ФЛ распространенных стадий или которым не может быть выполнено оперативное удаление опухоли без признаков трансформации в ДВКЛ **рекомендовано** лечение в соответствии с рекомендациями для лечения взрослых пациентов [26, 27].

УУР С (УДД 4).

Комментарий: учитывая, что данная патология встречается крайне редко, имеет благоприятное течение и лишь недавно выделена в отдельную нозологию в классификации ВОЗ, до сих пор нет достаточной убедительной базы по применению лекарственных препаратов в этой группе пациентов, и многие препараты не имеют зарегистрированных показаний к применению у детей. Поэтому терапия должна назначаться консилиумом врачей по жизненным показаниям.

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200162>

4. Реабилитация

- Всем пациентам с ФЛ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия [37].

УУР С (УДД 5).

Комментарий: специальных методов реабилитации при ФЛ не существует. Реабилитация пациентов с ФЛ должна носить комплексный характер, охватывая не только медицинские, но и социально-психологические

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200163>

5. Профилактика

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

3.6. Оценка ответа на лечение

- Всем пациентам с ФЛ после 3 циклов химиотерапии и завершения всей программы лечения **рекомендуется** оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом (см. раздел 6.5 данных рекомендаций) для определения дальнейшей тактики ведения пациента [4, 28].

УУР С (УДД 5).

3.7. Сопутствующая и сопроводительная терапия

- Всем пациентам с ФЛ с исходно массивным поражением, получающим противоопухолевую терапию, **рекомендовано** проведение профилактики синдрома лизиса опухолей согласно существующим профильным рекомендациям [29].
- Всем пациентам с ФЛ со сниженной концентрацией гемоглобина крови **рекомендовано** лечение анемии согласно существующим профильным рекомендациям [30, 31].
- Всем пациентам с ФЛ, получающим противоопухолевую химио- или лучевую терапию, **рекомендованы** профилактика и лечение тошноты и рвоты в зависимости от эметогенного потенциала проводимого лечения согласно существующим профильным рекомендациям [32].

УУР С (УДД 5).

- Пациентам с ФЛ с выявленной симптоматической гипогаммаглобулинемией (перенесенная тяжелая инфекция, IgG<4 г/л) **рекомендовано** проведение заместительной терапии #Ig человека нормальным** 0,2–0,4 г/кг в/в каждые 3–4 нед в течение 12 мес для лечения вторичного иммунодефицита [33, 34].

УУР С (УДД 5).

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

Обезболивание

- Пациентам с ФЛ 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 [35, 36].

УУР С (УДД 5).

Диетотерапия – не применяется.

аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Такая реабилитация требует кроме медицинской помощи обязательного участия социальных работников и психологов. Программы реабилитации разрабатываются индивидуально, в зависимости от выявленных осложнений лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем.

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

- Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу ФЛ с достижением ПР, **рекомендуется** диспансерное наблюдение у онколога или гематолога в течение 1-го года

после завершения терапии каждые 3 мес, 2-го года – каждые 6 мес, в дальнейшем – ежегодно, после 5 лет – каждые 2 года [4].

УУР С (УДД 5).

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200164>

Организация медицинской помощи

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

1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «Онкология», обязательным для исполнения на территории РФ всеми медицинскими организациями;

3) на основе настоящих клинических рекомендаций;

4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

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

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

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Показания для плановой госпитализации:

1. Проведение терапии в случаях, требующих круглосуточного наблюдения за пациентом по причине тяжести состояния, которое обусловлено опухолью, или по причине риска осложнений, связанных с программой лечения или сопутствующими заболеваниями.

2. Обследование пациента, включающее биопсию и инвазивные вмешательства, в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно.

Показания для экстренной госпитализации:

1. Развитие тяжелой инфекции (необязательна госпитализация в гематологический стационар).

2. Развитие угрожающих жизни цитопений (глубокой анемии, геморрагического синдрома, нейтропении).

3. Развитие осложнений ФЛ: симптоматическая лимфаденопатия и органоmegалия с риском развития тяжелых осложнений, нейтропения, специфический плеврит, хилоторакс, синдром компрессии верхней полой вены с признаками дыхательной недостаточности и другие осложнения, угрожающие жизни.

4. Развитие осложнений терапии, включая синдром лизиса опухоли, тяжелые инфузионные реакции, миелотоксический агранулоцитоз с лихорадкой и другие осложнения, угрожающие жизни.

Показания к выписке пациента из стационара:

1. Завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.

2. Отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, меди-

цинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях.

3. Необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

4. Решение врачебной комиссии об отсутствии показаний к пребыванию пациента в стационаре в связи с бесперспективностью лечения и необходимостью оказания только паллиативной помощи.

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.

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200165>

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1. Общие требования к морфологической диагностике лимфом

До биопсии ЛУ необходимо выполнить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, чтобы исключить выполнение биопсии у пациентов с 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, тимома, «стрессорный» лимфоцитоз).

Диагноз ФЛ устанавливают на основании патологоанатомического и иммуногистохимического исследования биопсийного или операционного материала. В части случаев необходимо проведение молекулярно-биологических и генетических тестов. Цитологическое исследование пунктатов или мазков-отпечатков ЛУ либо 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 инцизионной или эксцизионной биопсии патологического очага или операционного материала при обязательном предоставлении врачу-патологоанатому выписки из амбулаторной карты/истории болезни пациента. Пунктировать ЛУ для аспирации клеточной взвеси 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 тканевый 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 патологоанатомического 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 морфоло-

гия, наличие многоядерных форм, характеристика ядер), наличия реактивных и резидуальных компонентов.

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 Ig; мембраны – в реакциях на CD20, CD10), интенсивность, особенности иммуногистоархитектоники. Представление результатов иммуногистохимических тестов только в виде «крестов» («плюсов») и перечня антител недопустимо.

4. Патологоанатомическое заключение, сформулированное в соответствии с действующей редакцией классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей (ВОЗ, 2017).

Обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В процессе первичного обследования биопсия выполняется билатерально.

Патологоанатомическое исследование пунктата костного мозга (стерильного или др.) не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата.

При наличии в общем анализе крови или 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 необходимо выполнить иммунофенотипирование методом проточной цитометрии. Проточная цитометрия позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента. Материалом для анализа методом проточной цитометрии могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, бронхоальвеолярного смыва, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, ЛУ и т.д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигльной пункции ЛУ.

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

При рецидиве или прогрессировании заболевания обязательно выполнение повторной биопсии и патологоанатомического исследования пораженных ЛУ или экстраанальных очагов. Повторная биопсия также показана при наличии резидуальных очагов для подтверждения ремиссии. Проведение повторной биопсии патологического очага яв-

ляется 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. У пациентов с поражением костного мозга цитологическое исследование пунктата для оценки изменений объема опухолевой инфильтрации не всегда информативно.

6.2. Патологоанатомическая и иммуногистохимическая диагностика ФЛ

При ФЛ гистологическое заключение должно учитывать клеточный состав опухолевых инфильтратов и характер роста опухоли. Согласно классификации ВОЗ 2017 г. цитологические типы 1 и 2 (до 15 центробластов в поле зрения микроскопа при увеличении 400) необходимо объединять. Большинство ФЛ относятся к 1–2-му цитологическому типу. Реже (20%) встречается 3-й цитологический тип, который, в свою очередь, подразделяется на 3А (с присутствием центроцитов) и 3В (фолликулоподобные/нодулярные структуры, сформированные, среднего размера и крупными лимфоидными клетками с округло-овальными и многодольчатыми ядрами с морфологией центробластов). При гистологическом исследовании может быть выявлена гетерогенность опухоли: наличие участков ФЛ 1–2-го цитологического типа и ФЛ 3-го типа в различных соотношениях, и/или фокусов ДВКЛ (признаки трансформации). В таких случаях следует указывать долю площади опухоли, приходящуюся на ФЛ того или иного цитологического типа и ДВКЛ (в процентах). ФЛ 3В не может содержать полей крупных клеток с диффузным ростом, в этих случаях заключение следует формулировать как сочетание ФЛ 3В и ДВКЛ.

В гистологическом заключении необходимо также описывать характер роста опухоли: фолликулярный/нодулярный (опухолевые фолликулы занимают более 75% площади ЛУ), нодулярно-диффузный (25–75%) и преимущественно диффузный тип роста (менее 25%). Диффузный вариант ФЛ характерен для ФЛ паховых ЛУ, протекающей с del1p/mutTNFRSF14 при отсутствии t(14;18). Эта опухоль обычно экспрессирует CD25.

ФЛ – В-клеточная лимфома с иммунофенотипом CD20+, BCL-6+, CD10+/-, BCL-2+, CD5-, CD23-/-, Cyclin D1-. В большинстве случаев в клетках ФЛ BCL-2 не выявляется. Иногда это связано с наличием дефектной молекулы BCL-2, ее обнаружение возможно при использовании спектра клонов антител к BCL-2 (например, E17). При ФЛ 1–2-го цитологического типа с преобладанием диффузного роста, а также при ФЛ 3-го цитологического типа экспрессия CD10 может отсутствовать, что нередко сочетается с отсутствием экспрессии BCL-2. В этих случаях обычно дополняют диагностическую панель антител другими маркерами герминальной (фолликулярной) дифференцировки, например, HGAL (GCET2). При ФЛ 3-го цитологического типа может присутствовать экспрессия MUM.1. Индекс пролиферативной активности Ki-67 при ФЛ 1–2-го цитологического типа обычно не превышает 20%; Ki-67>30% ассоциируется с

неблагоприятным прогнозом. При ФЛ 3-го цитологического типа пролиферативный индекс может достигать 70–80%.

Для подтверждения диагноза ФЛ целесообразно цитогенетическое/FISH-исследование для выявления t(14;18) или реаранжировки BCL-2. Вместе с тем примерно в 10% ФЛ t(14;18) не выявляется.

Примерно в 1/3 случаев ФЛ отмечается трансформация в ДВКЛ, редко – в плазмобластную лимфому, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности, ассоциированную с реаранжировкой MYC, BCL-2, В-лимфобластную лимфому.

ФЛ «детского» типа представляет собой ФЛ 3-го цитологического типа (3А/3В, бластоидный вариант), характеризуется иммунофенотипом CD10+/-, BCL-6+ без экспрессии BCL-2 и MUM.1, реаранжировок BCL-2 и IRF4, встречается у детей/подростков или молодых взрослых с преобладанием пациентов мужского пола, характеризуется I (реже II) клинической стадией, протекает с изолированной периферической лимфаденопатией (чаще шейные ЛУ), может вовлекать кольцо Вальдейера.

ФЛ яичек чаще встречается у детей, иногда – у взрослых, характеризуется экспрессией CD10, BCL-6 при отсутствии BCL-2 и реаранжировки BCL-2, по клеточному составу представлена, как правило, 3-м цитологическим типом.

ФЛ «дуоденального типа» диагностируется в тонкой, чаще двенадцатиперстной, кишке, представлена ФЛ 1–2-го цитологического типа с нодулярным ростом, протекает с вовлечением собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы, характеризуется иммунофенотипом: CD10+, BCL-2+, BCL-6+/-.

Лимфома, представленная крупными клетками с морфологией центробластов, нодулярными/диффузными или нодулярно-диффузными участками опухолевого роста, мономорфной экспрессией MUM.1 и реаранжировкой IRF4, согласно классификации ВОЗ 2017 г., должна быть отнесена к крупноклеточной В-клеточной лимфоме с реаранжировкой IRF4. Эта лимфома характеризуется клинической картиной, сходной с ФЛ «детского» типа.

6.3. Стадирование ФЛ

Стадирование ФЛ осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor (табл. 6.3.1).

6.4. Определение групп риска ФЛ

Для анализа индивидуального риска раннего прогрессирования используются два варианта Международного прогностического индекса ФЛ (Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI и FLIPI-2); табл. 6.4.1 [39–41].

К группе низкого риска относятся пациенты с 0–1 фактором, промежуточного риска – 2 факторами, высокого риска – 3–5 факторами.

6.5. Оценка ответа на лечение при лимфомах

Оценка ответа на лечение проводится в соответствии с обновленными критериями, предложенными Международной рабочей группой по лимфомам в 2007 г. [28].

Полная ремиссия:

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.

Таблица 6.3.1. Стадирование лимфом по Ann Arbor (модификация Лугано, 2014) [38]

Table 6.3.1. Ann Arbor staging classification for lymphomas (Lugano modification of Ann Arbor staging system, 2014) [38]

Стадии	Поражение ЛУ	Экстранодальное поражение
I	Вовлечение одного ЛУ или одной группы ЛУ	Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани без поражения ЛУ
II	Вовлечение 2 групп и более ЛУ по одну сторону диафрагмы Стадия II bulky – стадия II с массивным поражением ЛУ	Локализованное поражение экстралимфатического органа или ткани + поражение регионарных ЛУ по одну сторону диафрагмы
III	Вовлечение ЛУ по обе стороны диафрагмы или вовлечение ЛУ выше диафрагмы с поражением селезенки	
IV	Диффузное или диссеминированное поражение экстралимфатического органа или ткани с/без вовлечения ЛУ либо поражение экстранодального органа или ткани + поражение нерегионарных ЛУ	
Примечание. Миндалины, кольцо Вальдейера, селезенка относятся к нодальным образованиям. Note. Nodal tissues: tonsils, Waldeyer's ring, spleen.		

Таблица 6.4.1. FLIPI и FLIPI-2
Table 6.4.1. FLIPI и FLIPI-2

Параметры	Факторы риска FLIPI	Факторы риска FLIPI-2
Зоны поражения*	Более 4 зон**	Максимальный размер более 6 см
Возраст	Старше 60 лет	Старше 60 лет
Биохимические маркеры	Повышение ЛДГ	Повышение β_2 -микроглобулина
Стадия	III–IV	Поражение костного мозга
Гемоглобин	Ниже 12 г/дл	Ниже 12 г/дл

*Учитываются лимфатические и экстралимфатические зоны вовлечения; **зоны определяются согласно шаблону FLIPI.
*The involvement of lymphatic and extralymphatic sites is taken into account; **the sites are defined according to FLIPI.

2. Размеры ЛУ:

а) $\leq 1,5$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры ЛУ были больше 1,5 см;

б) $\leq 1,0$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры ЛУ были 1,5–1,1 см.

3. Печень, селезенка, если 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.

Неуверенная ПР 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 ее диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 мес.

2. По другим показателям – соответствие критериям ПР.

Частичная ремиссия:

1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (ЛУ 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 2 перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения они обязательно должны учитываться при измерении.

2. Отсутствие новых очагов поражения, признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.

3. В случае исходного поражения костного мозга статус костного мозга для определения ЧР незначим. 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 ЛУ или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.

2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Пациенту с подозрением на ФЛ или с выявленной ФЛ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, контрольных обследованиях или подозрении на рецидив заболевания выполнен развернутый клинический анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы с оценкой абсолютного содержания лейкоцитов и количества ретикулоцитов, оценкой скорости оседания эритроцитов	Да/нет
2.	Пациенту с подозрением на ФЛ или с выявленной ФЛ при первичном или повторном приеме, после завершения каждого цикла терапии и перед началом каждого нового цикла терапии, при оценке ремиссии после завершения терапии, контрольных обследованиях или подозрении на рецидив заболевания выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический с включением следующих параметров: ЛДГ, мочевины, креатинина, общий белок, альбумин, билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, калий, натрий, хлор, кальций	Да/нет
3.	Пациенту при установлении диагноза ФЛ, при оценке ответа на лечение, а также при подозрении на рецидив заболевания выполнена КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) либо (при противопоказаниях к КТ или невозможности ее проведения) выполнены рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях и ультразвуковое исследование ЛУ и внутренних органов	Да/нет
4.	Пациенту с подозрением на ФЛ, трансформацию ФЛ в ДВКЛ выполнены биопсия (взятие биопсийного материала) ЛУ либо другого очага поражения, патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза	Да/нет
5.	Пациенту при подозрении или наличии подтвержденного диагноза ФЛ перед началом терапии выполнены получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), а также получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов	Да/нет

Литература/References

1. Swerdlow SH et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC). Ed. S.H.Swerdlow, E.Campo, N.L.Harris et al. 2017.
2. Armitage JO. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89 (11): 3909–18.
3. Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Кравченко С.К. Фолликулярная лимфома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко. 2018; с. 43–52. [Babicheva L.G., Tumyan G.S., Kravchenko S.K. Follikuliarnaia limfoma. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. I.V.Poddubnoi, V.G.Savchenko. 2018; p. 43–52 (in Russian).]
4. Демина Е.А. и др. Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко. 2018; с. 9–27. [Demina E.A. et al. Obshchie printsipy diagnostiki limfom. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. I.V.Poddubnoi, V.G.Savchenko. 2018; p. 9–27 (in Russian).]
5. Мухортова О.В. Использование ПЭТ/КТ при лимфопролиферативных заболеваниях. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко. 2018; с. 168–79. [Mukhortova O.V. Ispol'zovanie PET/CT pri limfoproliferativnykh zabolevaniyakh. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. I.V.Poddubnoi, V.G.Savchenko. 2018; p. 168–79 (in Russian).]
6. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. СПб.: Коста, 2006. [Krivolapov Ju.A., Leenman E.E. Morfologicheskaya diagnostika limfom. Saint Petersburg: Kosta, 2006 (in Russian).]
7. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО). Флебология. 2015; 4 (2): 3–52. [Bokeria L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike vennykh tromboembolicheskikh oslozhnenii (VTEO). Flebologiya. 2015; 4 (2): 3–52 (in Russian).]
8. Кириенко А.И., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений при лимфопролиферативных заболеваниях. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко. 2018; с. 268–78. [Kirienko A.I., Galstian G.M., Savchenko V.G. Profilaktika vennykh tromboembolicheskikh oslozhnenii pri limfoproliferativnykh zabolevaniyakh. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. I.V.Poddubnoi, V.G.Savchenko. 2018; p. 268–78 (in Russian).]
9. 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; с. 143–50. [Shmakov R.G., Demina E.A. Limfomy i beremennost'. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. I.V.Poddubnoi, V.G.Savchenko. 2018; p. 143–50 (in Russian).]
10. Zelenetz AD et al. B-cell lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 5. 2019.
11. Dreyling M et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 5): v83–v90.
12. Campbell BA et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer* 2010; 116 (16): 3797–806.
13. Wilder RB et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (5): 1219–27.
14. Brady JL et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by 18F-FDG PET-CT: A collaborative study by ILROG. *Blood* 2019; 133 (3): 237–45.
15. Ardesna KM et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: An open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (4): 424–35.
16. Hiddemann W et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol* 2018; 36 (23): 2395–404.
17. Cheson BD et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study. *J Clin Oncol* 2018; 36 (22): 2259–66.
18. Flinn IW et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014; 123 (19): 2944–52.
19. Dührsen U et al. Rituximab maintenance therapy of follicular lymphoma in clinical practice. *Cancer Med* 2018; 7 (7): 2903–12.
20. Поддубная И.В. Рецидивы фолликулярной лимфомы: проблемы и пути решения. Современная онкология. 2011; 1: 10–5. [Poddubnaia I.V. Retsidivy follikuliarnoi limfomy: problemy i puti resheniya. Journal of Modern Oncology. 2011; 1: 10–5 (in Russian).]
21. Leonard JP et al. AUGMENT: A Phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37 (14): 1188–99.
22. Sehn LH et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (8): 1081–93.
23. Godfrey J, Leukam MJ, Smith SM. An update in treating transformed lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018; 31 (3): 251–61.
24. Grignano et al. Radiotherapy of relapse-refractory follicular lymphoma. *Cancer Radiother* 2018; 22 (2): 126–30.
25. Attarbaschi A et al. Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a "watch and wait" strategy after complete resection. *Ann Hematol* 2013; 92 (11): 1537–41.
26. Liu Q et al. Follicular lymphomas in children and young adults: A comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2013; 37 (3): 333–43.
27. Kumar R et al. Rituximab in combination with multiagent chemotherapy for Pediatric follicular lymphoma. *Pediatr. Blood Cancer* 2011; 57 (2): 317–20.
28. Cheson BD et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (5): 579–86.
29. 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; с. 251–3. [Bariakh E.A., Miakova N.V., Poddubnaia I.V. Profilaktika i lechenie sindroma lizisa opukholi. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. I.V.Poddubnoi, V.G.Savchenko. 2018; p. 251–3 (in Russian).]
30. Аapro M и др. Клинические рекомендации по лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями. М.: Ассоциация онкологов России, 2014. [Aapro M et al. Clinical recommendations for the treatment of anemia in patients with malignant neoplasms. Moscow: Association of Oncologists of Russia, 2014 (in Russian).]
31. Орлова Р.В. и др. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018; с. 494–501. [Orlova R.V. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu anemii pri zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh. Prakticheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva klinicheskoi onkologii. Lekarsvennoe lechenie zlokachestvennykh opukholei. Podderzhivaiushchaia terapiia v onkologii. 2018; p. 494–501 (in Russian).]
32. Владимиров Л.Ю. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018; с. 502–11. [Vladimirova L.Yu. et al. Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniiu toshnoty i rvoty u onkologicheskikh bol'nykh. Prakticheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva klinicheskoi onkologii. Lekarsvennoe lechenie zlokachestvennykh opukholei. Podderzhivaiushchaia terapiia v onkologii. 2018; p. 502–11 (in Russian).]
33. 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; с. 289–311. [Konstantinova T.S., Kliasova G.A., Kaplanov K.D. Lechenie i profilaktika infektsionnykh oslozhnenii u patsientov s limfoproliferativnymi zabolevaniyami. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. I.V.Poddubnoi, V.G.Savchenko. 2018; p. 289–311 (in Russian).]
34. Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency-causes and approach to diagnosis. *Clin Med* 2016.
35. Абузарова Г.Р. и др. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, 2016. [Abuzarova G.R. et al. Obezbolivanie vzroslykh i detei pri okazanii meditsinskoi pomoshchi. Metodicheskie rekomendatsii. FGBOU VO RNIMU im. N.I.Pirogova Minzdrava Rossii, 2016 (in Russian).]
36. 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; с. 278–88.

- [Abuzarova G.R. Lechenie bolevogo sindroma u onkologicheskikh bol'nykh. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. I.V.Poddubnoi, V.G.Savchenko. 2018; p. 278–88 (in Russian).]
37. Paul KL. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 90 (5 Suppl. 1): S88–94.
 38. Cheson BD et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3059–67.
 39. Solal-Céligny P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104 (5): 1258–65.
 40. Buske C et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 2006; 108 (5): 1504–8.
 41. Federico M et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009; 27 (27): 4555–62.
 42. Yelvington BJ. Subcutaneous Rituximab in Follicular Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Adv Pract Oncol* 2018; 9 (5): 530–4.
 43. Davies A et al. Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development. *Adv Ther* 2017; 34 (10): 2210–31.
 44. García-Muñoz R et al. Safety of switching from intravenous to subcutaneous rituximab during first-line treatment of patients with non-Hodgkin lymphoma: the Spanish population of the MabRella study. *Br J Haematol* 2020; 188 (5): 661–73.
 45. Macdonald D et al. A canadian perspective on the subcutaneous administration of rituximab in non-Hodgkin lymphoma. *Curr Oncol* 2017; 24 (1): 33–9.
 46. Huang YH et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol* 2013; 31 (22): 2765–72.
 47. Oken MM et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649–55.
 48. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leukemia Lymphoma* 2009; 50 (8): 1257–60.
 49. Khorana A et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111 (10): 4902–7.

Приложение A1. Состав рабочей группы

Бабичева Лали Галимовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, член Российского общества онкогематологов

Тумян Гаяне Сергеевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член правления Российского общества онкогематологов

Османов Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), член правления Российского общества онкогематологов

Кравченко Сергей Кириллович – канд. мед. наук, доц., зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии», член Национального гематологического общества

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», член Ассоциации онкологов России и Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов

Стефанов Дмитрий Николаевич – науч. сотр., зав. научно-организационным отд. ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», член Российского общества онкогематологов

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деятель образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов

Мякова Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по лечебной работе, зав. отд-нием онкогематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», член Национального общества детских гематологов и онкологов

Румянцев Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», президент Национального общества детских гематологов и онкологов

Масчан Алексей Александрович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», член правления Национального общества детских гематологов и онкологов

Пушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», гл. внештат. специалист-гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы, член Национального гематологического общества и Российского общества онкогематологов

Байков Вадим Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии, зав. лаб. патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, проф. каф. патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии ФГБОУ ДПО ИПК, зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ гематологии», член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов

Криволапов Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. патологоанатомическим отд-нием клинической молекулярной морфологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», член панели патологов Европейской сети исследования лимфом, член Европейской рабочей группы исследования костного мозга, член президиума Российского общества патологоанатомов

Коновалов Дмитрий Михайлович – канд. мед. наук, зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», член президиума Российского общества патологоанатомов

Невольских Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Иванов Сергей Анатольевич – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Хайлова Жанна Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Геворкян Тигран Гагикович – зам. дир. НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Приложение A2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- 1) врачи-гематологи;
- 2) врачи-онкологи;
- 3) детские онкологи;

- 4) специалисты лучевой диагностики;
- 5) студенты медицинских вузов.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором выше 0,3;
- поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованные для сбора/селекции доказательств. Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных PubMed и MEDLINE. Глубина поиска составила 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. A2.1, A2.2, A2.3).

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций.

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

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных федеральных центров РФ и практикующими врачами. Проект клинических рекомендаций рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2017–2018 гг., Форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопротиферативных 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 повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

Таблица A2.1. Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table A2.1. Scale for assessing the strength of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

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

Примечание. РКИ – рандомизированные клинические исследования.

Таблица A2.2. Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table A2.2. Scale for assessing the strength of evidence for prevention, treatment and rehabilitation methods (prevention, treatment and rehabilitation interventions)

УДД	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 том числе когортные исследования
4	Несравнимые исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица A2.3. Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table A2.3. Scale for assessing the strength of recommendations for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation methods (prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	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]
C	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]

Приложение А3. Связанные документы

Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения ФЛ

При проведении химиотерапии необходимо контролировать массу тела пациента и производить пересчет доз химиопрепаратов при изменении массы тела.

Монотерапия ритуксимабом** [15]

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в капельно 1 раз в неделю в течение 4 нед

R-CHOP [16]

- Ритуксимаб**
 - 375 мг/м² в/в капельно 1 раз в неделю в течение 4 нед или
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее ритуксимаб** 1400 мг подкожно, день 0 или 1 [42–45]
- Доксорубин** 50 мг/м² в/в капельно, день 1
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в капельно, день 1
- #Винкристин** 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1–5
Лечение возобновляется на 22-й день

R-CVP [16]

- Ритуксимаб**
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее ритуксимаб** 1400 мг подкожно, день 0 или 1 [42–45]
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в капельно, день 1
- #Винкристин** 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1–5
Лечение возобновляется на 22-й день

RB [18]

- Ритуксимаб**
 - 375 мг/м² в/в капельно, день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в капельно 1 цикл, далее ритуксимаб** 1400 мг подкожно, день 0 или 1 [42–45]

- #Бендамустин** 90 мг/м² в/в капельно, дни 1, 2
Лечение возобновляется на 22-й день

GB (режим лечения ФЛ) [17]

- Обинутузумаб**
 - Цикл 1: 1000 мг в/в капельно, дни 1, 8 и 15
 - Циклы 2–6: 1000 мг в/в капельно в 1-й день
- #Бендамустин** 90 мг/м² в/в капельно в 1 и 2-й дни
Лечение возобновляется на 29-й день

G-CHOP (режим лечения ФЛ) [16]

- Обинутузумаб**
 - Цикл 1: 1000 мг в/в капельно, дни 1, 8 и 15
 - Циклы 2–6: 1000 мг в/в капельно в 1-й день
- Доксорубин** 50 мг/м² в/в капельно, день 1
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в капельно, день 1
- #Винкристин** 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1–5
Лечение возобновляется на 22-й день

G-CVP (режим лечения ФЛ) [16]

- Обинутузумаб**
 - Цикл 1: 1000 мг в/в капельно, дни 1, 8 и 15
 - Циклы 2–6: 1000 мг в/в капельно в 1-й день
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в капельно, день 1
- #Винкристин** 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1–5
Лечение возобновляется на 22-й день

R2 [21]

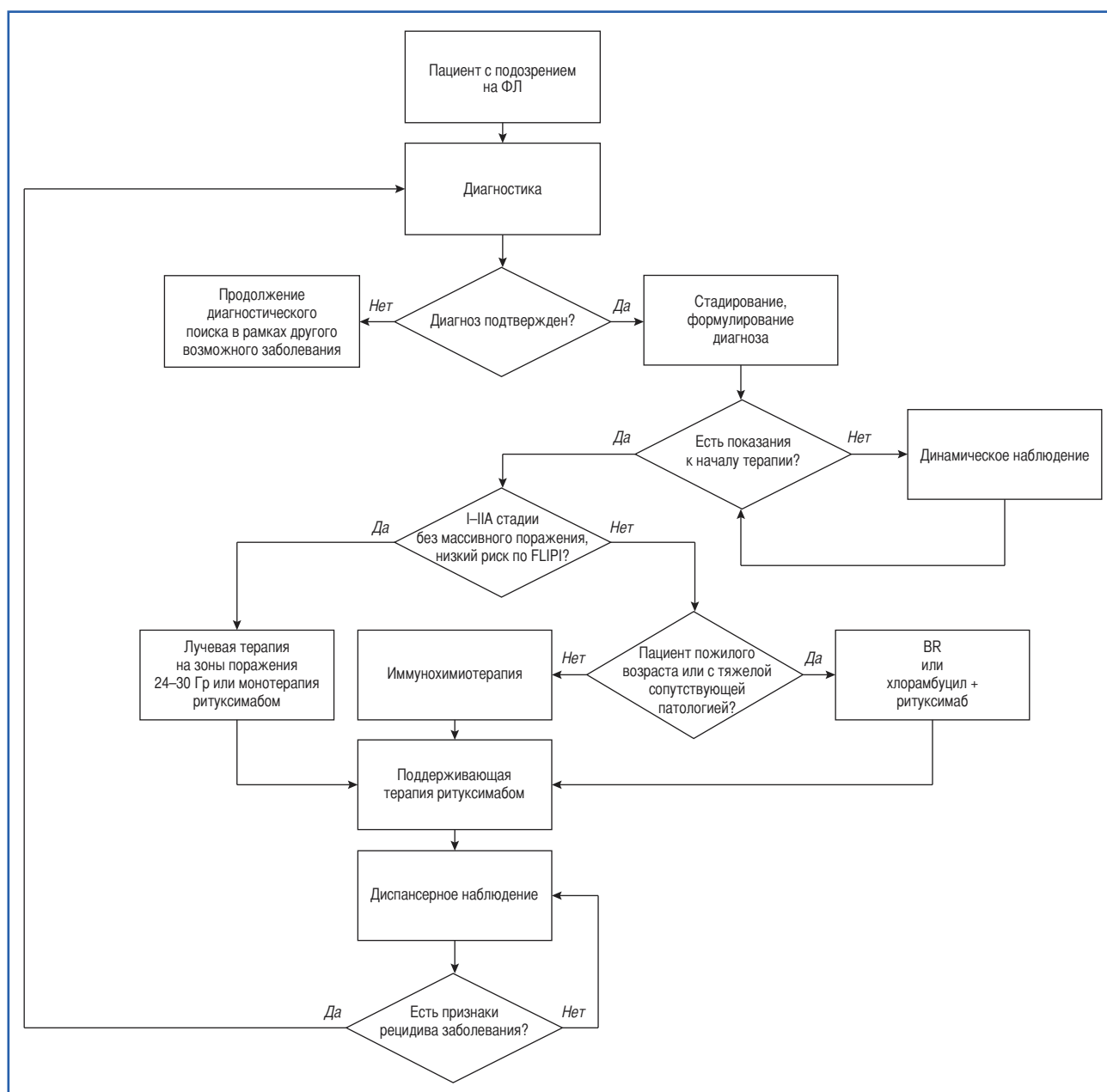
- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в капельно, дни 1, 8, 15, 22 1-го цикла и в день 1 циклов 2–5
- #Леналидомид** 20 мг/день внутрь (при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин – 10 мг/день), дни 1–21
Лечение возобновляется на 29-й день. Суммарно проводится 12 циклов.

Приложение А3.2. Значение маркеров вируса гепатита В при ФЛ

Значение маркеров HBV-инфекции и предполагаемые действия представлены в табл. А3.2.1.

Таблица А3.2.1. Значение маркеров вирусного гепатита В Table A3.2.1.					
Расшифровка	HBsAg	Анти-HBc	Анти-HBs	ДНК HBV	Действия
Не контактировал с HBV	–	–	–	–	Провести вакцинацию. Противопоказаний к анти-CD20 нет
Вакцинация проведена	–	–	+	–	Противопоказаний к анти-CD20 нет
Реконвалесцент	–	+	+	–	Противопоказаний к анти-CD20 нет
Возможное латентное носительство HBV	–	+	–	+/-	Контроль ДНК HBV каждые 2 мес во время терапии анти-CD20, назначение противовирусной терапии при появлении HBsAg или ДНК HBV
Неактивное носительство HBsAg	+	±	–	±	Назначение противовирусных препаратов во время терапии анти-CD20+ 1 год после окончания
Хронический гепатит В	+	*	*	±	Отказаться от анти-CD20 или противовирусная терапия до терапии, весь период лечения + 1 год после окончания*
*При необходимости назначения анти-CD20 показан постоянный прием энтекавира** 0,5 мг/сут [46]. Энтекавир** назначают на весь период лечения/поддерживающей терапии и не менее 1 года после завершения иммуносупрессивной терапии при неоднократных отрицательных результатах тестирования на ДНК вируса гепатита В в крови. Оптимальная продолжительность терапии энтекавиром** после завершения терапии ритуксимабом** не определена. Если пациенту с ФЛ специфическая терапия не показана, в профилактическом назначении энтекавира** нет необходимости. При развитии устойчивости к энтекавиру** показан переход на тенофовир**.					

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациентов

Лимфомы – это опухоли из лимфоидных клеток. Лимфома – не одна болезнь, это большая группа, включающая более 30 разных заболеваний, которые отличаются друг от друга по своим проявлениям, течению, ответу на лечение. Главное, что надо понимать – то, что 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.

ФЛ – самый частый вариант вялотекущих лимфом. Она составляет 1/3 от всех случаев лимфом. Вялотекущие лимфомы растут очень медленно, но обычно не излечиваются полностью: лечение может остановить рост лимфомы, но со временем возникают рецидивы, которые требуют повторного лечения.

Очень часто, после установления диагноза, необходимости в немедленном лечении нет. В этом случае придерживаются тактики выжидательного наблюдения до тех пор, пока лимфома не начнет прогрессировать. Пациенты с вя-

лотекущими лимфомами многие годы живут с болезнью. Эти годы представляют собой чередующиеся периоды ремиссий и рецидивов. Благодаря усилиям ученых и врачей сегодня достигнуты большие успехи в лечении лимфом.

При ФЛ аномальные лимфоциты не погибают в отведенный им срок, а накапливаются в организме. Скорость накопления этих клеток отличается у разных пациентов. У некоторых после установления диагноза ФЛ существует годами и десятилетиями, не вызывая никаких серьезных симптомов. У других наблюдается довольно быстрая прогрессия, и скоро появляются симптомы. Во многих случаях начинать лечение немедленно после установления диагноза нет необходимости. Терапия часто откладывается до тех пор, пока клетки опухоли не начнут расти быстрее. Иногда лечение проводят для купирования симптомов, связанных с локальным ростом опухоли. Сегодня ФЛ неизлечима, однако большинство пациентов живут многие годы, причем продолжительность их жизни такая же, как в общей популяции людей.

Приложение Г

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

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken MM et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5 (6): 649–55 [47].

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация

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

Приложение Г2. Шкала визуальной оценки ПЭТ-данных

Оригинальное название: The Deauville five point scale

Источник: Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma. Leukemia Lymphoma 2009; 50 (8): 1257–60 [48].

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка результатов ПЭТ/КТ-исследования

Содержание и интерпретация: для стандартизации, воспроизводимости и возможности сравнения результатов ПЭТ/КТ, полученных в различных медицинских учреждениях, при оценке эффективности лечения у пациентов с лимфомами используется визуальный анализ ПЭТ-данных по 5-балльной шкале [48]. При этом интенсивность накопления ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы в патологическом очаге сравнивается с интенсивностью накопления препарата в неизменных 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 неизменных отделах средостения;
- 3 балла – накопление препарата в патологическом очаге выше, чем в средостении, но не превышает накопление препарата в правой доле печени;
- 4 балла – накопление препарата в патологическом очаге несколько выше, чем в печени;
- 5 баллов – накопление препарата в патологическом очаге значительно выше, чем в печени, или определяется появление новых патологических очагов, связанных с заболеванием.

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

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

Приложение Г3. Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию

Источник: Khorana A et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008; 111 (10): 4902–7 [49].

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация

Факторы риска	Баллы
Локализация опухоли Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	2
Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	1
Количество тромбоцитов в крови перед началом химиотерапии $\geq 350\ 000/\text{мл}^3$	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом химиотерапии $> 11\ 000/\text{мл}^3$	1
Ожирение (индекс массы тела выше $35\ \text{кг}/\text{м}^2$) и выше	1
	Риск развития ВТЭО за 2–5 мес, %
Высокий риск, сумма баллов ≥ 3	6,7–7,1
Средний риск, сумма баллов 1–2	1,8–2
Низкий риск, сумма баллов 0	0,3–0,8

Уважаемые читатели и коллеги!

Возникшая пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 ставит перед врачами – онкологами и онкогематологами новые задачи по адаптации ведения онкологических больных в этих условиях.

Перед клиницистами возникает целый ряд закономерных вопросов: чаще ли инфицируются COVID-19 онкологические пациенты, как у них развивается инфекция, есть ли показатели повышенного риска инфицирования и тяжелого течения инфекции, следует ли изменять лечебную стратегию, как и в каких клинических ситуациях это необходимо? На сегодняшний день вопросов значительно больше, чем ответов. Быстрота распространения инфекции диктует необходимость поиска правильного решения на основании накапливающегося практического опыта мировых профессиональных сообществ.

С целью своевременной информированности врачей онкологов и гематологов о существующем мировом и отечественном опыте ведения онкологических больных в условиях пандемии COVID-19 журнал публикует актуальные образовательные материалы.

Главный редактор журнала, академик И.В. Поддубная



<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200206>

Материалы конференций

25 апреля 2020 г., Москва

Экспертный совет

Терапия лимфомы Ходжкина в России в период пандемии COVID-19. Резолюция

Аннотация

Актуальность. Пандемия COVID-19 в настоящий момент оказывает существенное негативное влияние на лечение пациентов с онкологической патологией, в том числе больных классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). Обобщенные данные по публикациям по влиянию сопутствующей патологии на тяжесть инфекции демонстрируют значимое повышение риска смерти от инфекции у пациентов мужского пола, в возрасте старше 60 лет, с наличием 3 сопутствующих заболеваний и более, среди которых особенно негативную роль играют болезни сердечно-сосудистой системы, диабет, онкология, хронические болезни легких, иммунодефицитные состояния. Особенную опасность представляет развитие инфекции COVID-19 в интервале времени менее 14 дней от проведения курса противоопухолевой терапии. В то же время пациенты с кЛХ требуют незамедлительного лечения, связанного зачастую с токсической, иммуносупрессивной терапией, нередкими визитами в клинику, госпитализациями. Международные сообщества еще не выработали четкие рекомендации по ведению пациентов с кЛХ. С учетом понимания, что циркуляция коронавирусной инфекции сохранится в популяции, проведение Совета экспертов по проблемам терапии кЛХ в условиях пандемии COVID-19 высокоактуально.

Цель. Изменение и адаптация текущих подходов к лечению в сложившейся эпидемиологической обстановке.

Результаты. Определены основные аспекты влияния пандемии COVID-19 на лечение пациентов с кЛХ; выявлены ключевые проблемы при проведении лечения кЛХ во время пандемии COVID-19 и разработаны мероприятия, направленные на снижение риска для пациентов. Адаптированы подходы к 1-й линии терапии кЛХ; терапии рецидивирующей/рефрактерной кЛХ, проведению аллогенной и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, COVID-19, таргетная терапия, брентуксимаб ведотин.

Для цитирования: Поддубная И.В. и др. Терапия лимфомы Ходжкина в России в период пандемии COVID-19. Резолюция. Экспертный совет. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 52–55. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200206

Conference Proceedings

Therapy of Hodgkin lymphoma in Russia during the COVID-19 pandemic

Abstract

Relevance. COVID-19 pandemic currently has a significant negative impact on the treatment of patients with oncological pathology, including patients with classic Hodgkin lymphoma. Generalized data on publications on the impact of concomitant pathology on the severity of infection show a significant increase in the risk of death from infection in male patients, aged >60 years, with the presence of ≥3 concomitant diseases, among which particularly negative role is played by diseases of the cardiovascular system, diabetes, oncology, chronic lung disease, immunodeficiency conditions. Particularly dangerous is the development of COVID-19 infection in an interval of less than 14 days from the course of antitumor therapy. At the same time, patients with Hodgkin lymphoma require immediate treatment, often associated with toxic, immunosuppressive therapy, frequent visits to the clinic, hospitalizations. International communities have not yet developed clear guidelines for the management of patients with Hodgkin's lymphoma. Taking into account the understanding that the circulation of coronaviral infection will continue in the population, the Advisory board on the Problems of Hodgkin Lymphoma Therapy in the COVID-19 Pandemic is highly relevant.

Aim. To change and adapt current treatment approaches in the current epidemiological environment.

Results. The main directions of the impact of the COVID-19 pandemic on the treatment of patients with cancer pathology, including patients with classical Hodgkin lymphoma, were determined, key problems in the treatment of LC during the COVID-19 pandemic were identified, and measures aimed at reducing the risk for patients were developed. Existing approaches to first-line, relapse/refractory cHL therapy, including salvage therapy, and auto/allo SCT during the COVID-19 pandemic, have been adapted.

Key words: Hodgkin lymphoma, COVID-19.

For citation: Poddubnaya I.V. et al. Therapy of Hodgkin lymphoma in Russia during the COVID-19 pandemic. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 52–55. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200206

Участники экспертного совета

Председатель:

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Эксперты:

Барях Елена Александровна – д-р мед. наук, ассистент каф. гематологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

Воробьев Владимир Иванович – канд. мед. наук, зав. отд-нием трансплантации костного мозга ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

Демина Елена Андреевна – д-р мед. наук, проф. каф. гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Жуков Николай Владимирович – д-р мед. наук, рук. отд. междисциплинарной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» (Москва)

Капланов Камилль Даниялович – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. отд-нием гематологии

ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», главный специалист-гематолог Комитета по здравоохранению администрации Волгоградской области (Волгоград)

Константинова Татьяна Семеновна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гематологии ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», врач-гематолог высшей категории, глав. внештатный гематолог Уральского федерального округа и Минздрава Свердловской области (Екатеринбург)

Моторин Дмитрий Васильевич – канд. мед. наук, отд-ние химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по гематологии, Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», глав. внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

Саржевский Владислав Олегович – д-р мед. наук, проф. каф. гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Тумян Гаяне Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

25 апреля 2020 г. в формате интернет-конференции состоялся Национальный совет экспертов по проблемам терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ) в условиях пандемии COVID-19, проведенный с целью изменений и адаптации текущих подходов к лечению в сложившейся эпидемиологической обстановке.

В совещании приняли участие ведущие специалисты федеральных и региональных центров гематологии и онкологии. Основными вопросами, обсужденными в ходе Совета экспертов, стали:

- влияние пандемии COVID-19 на подходы к терапии классической ЛХ (кЛХ) в рутинной клинической практике России;
- нерешенные терапевтические проблемы при проведении лечения кЛХ во время пандемии COVID-19;
- адаптация существующих подходов к 1-й линии терапии распространенных стадий кЛХ во время пандемии COVID-19;
- адаптация существующих подходов к интенсивной терапии спасения и проведению аллогенной (аллоТТСК) и

аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении рецидивов и резистентных форм кЛХ во время пандемии COVID-19;

- эффективность и безопасность брентуксимаба ведотина при проведении лечения кЛХ во время пандемии COVID-19;
- «клинические профили» пациентов, которым назначение брентуксимаба ведотина для лечения кЛХ во время пандемии COVID-19 принесет наибольшую пользу.

Академик И.В. Поддубная представила данные по текущей эпидемиологической ситуации с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в мире и России [1], публикации по влиянию сопутствующей патологии на тяжесть инфекции, рекомендации ключевых американских, европейских и российских научных сообществ по ведению пациентов с онкопатологиями на фоне пандемии [2–4]. Обобщенные данные по публикациям демонстрируют значимое повышение риска смерти от инфекции у пациентов мужского пола, в возрасте старше 60 лет, с наличием 3 сопутствующих заболеваний и более, среди которых особенно негативную роль играют болезни сердечно-сосудистой системы, диабет, онкология, хронические болезни легких, иммунодефицитные состояния. Особенную опасность представляет развитие инфекции COVID-19 в интервале времени менее 14 дней от проведения курса противоопухолевой терапии [5, 6]. В международных публикациях подчеркнута важность ограничения визитов пациентов в клиники, выделены группы пациентов, особенно нуждающихся в начале/продолжении противоопухолевой терапии [7, 8].

Далее профессор Г.С. Тумян представила обзор данных по адаптации терапии ЛХ к ситуации пандемии по информации, опубликованной на сайтах крупнейших научных обществ США (ASH) и Европы (ESMO). Основными тенденциями такой адаптации являются максимально возможный отказ от блеомицина, применения токсичных режимов терапии, требующих длительных госпитализаций и частых визитов в клиники. Вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ВДХТ + аутоТТСК) остается дискуссионным. Ряд клиник США и Европы приостановили проведение данной терапевтической опции вследствие проблем с обеспечением компонентами крови и недостатком медицинского персонала, что требует альтернативных методов лечения. Проведение аллогенных трансплантаций рекомендовано остановить на время пандемии [3, 4]. Также эксперты из Италии особо подчеркнули важность крайне осторожного применения ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) в период пандемии из-за возможного риска развития тяжелого течения COVID-19. Рекомендовано откладывать лечение ИИКТ у пациентов с симптомами гриппа/ОРВИ и подозрением на COVID-19 [9].

Необходим индивидуальный подход к назначению ИИКТ пациентам с онкологическими заболеваниями с учетом их разного иммунного статуса и ограниченного доступа к высокотехнологичным медицинским сервисам в период пандемии.

Опираясь на собственный опыт и международные клинические рекомендации, эксперты, представляющие федеральные и региональные гематологические центры России, выработали консолидированное мнение экспертов и пришли к представленным ниже выводам по заявленной проблематике:

1. Пандемия COVID-19 в настоящий момент оказывает существенное негативное влияние на лечение пациентов с онкологической патологией, в том числе больных кЛХ:

- Часть онкологических клиник перепрофилированы на оказание медицинской помощи пациентам с COVID-19, в том числе без онкологической патологии, в связи с чем часть врачей и медсестер командированы на борьбу против новой коронавирусной инфекции.
- Отмечается снижение доступа к диагностическим инструментальным методам, таким как позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ).
- Затруднительно всесторонне оценить риски для онкологических пациентов и рассчитать требуемые ресурсы здравоохранения для лечения онкологических больных в связи с недостаточностью информации по эпидемиоло-

гии и патогенезу SARS-CoV-2, эффективности противовирусной терапии, графику разработки вакцины, что препятствует прогнозированию сроков окончания эпидемии и возвращению к существующим стандартам лечения онкологических заболеваний. В настоящее время отсутствуют научные данные о сроках окончания пандемии.

- Наличие опухоли, требующей патогенетического противоопухолевого лечения в момент пандемии или онкологического заболевания в анамнезе, согласно мировым научным данным, представляет собой фактор риска тяжелого течения и смерти от COVID-19.

2. Определены ключевые проблемы при проведении лечения кЛХ во время пандемии COVID-19 и мероприятия, направленные на снижение риска для пациентов.

- Следует с осторожностью подходить к профилактическому назначению антибиотиков для предотвращения развития множественной лекарственной устойчивости, учитывая возможное тяжелое течение COVID-19 у онкологических пациентов, требующее длительного нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии с проведением инвазивной искусственной вентиляции легких и назначением массивной антибактериальной терапии.
- Следует с осторожностью применять колониестимулирующий фактор, так как существуют теоретические предположения о риске развития чрезмерной воспалительной реакции, которая потенциально может быть опасна для пациента с COVID-19-инфекцией. Вместе с тем наибольшую опасность во время пандемии представляют собой длительные периоды нейтропении, в связи с чем назначение колониестимулирующего фактора для профилактики данных состояний (например, после курсов интенсивной противоопухолевой терапии, ВДХТ + аутоТТСК) целесообразно.
- Эффективное противоопухолевое лечение является наиболее действенным средством восстановления иммунного статуса пациента с онкологическим заболеванием.
- В условиях пандемии и самоизоляции предлагается разделить всех больных на 3 группы:

1) пациенты, нуждающиеся в немедленном начале или продолжении лечения злокачественного заболевания (например, острый лейкоз или впервые выявленная кЛХ), поскольку риски прогрессирования или смерти от него выше риска потенциального инфицирования COVID-19;

2) пациенты, которым можно отложить начало противоопухолевой терапии (например, лица с непрерывным рецидивирующим течением ЛХ, уже получившие множество линий терапии и не имеющие клинически значимых симптомов заболевания);

3) пациенты, находящиеся под динамическим наблюдением без признаков болезни, у которых плановые обследования следует отменить в ближайшие 2–3 мес.

- К посещению стационаров во время пандемии допускаются только пациенты 1-й группы. Во всех остальных случаях, при необходимости, рекомендовано консультирование с использованием Интернета или телефонной связи.
- Минимизировать перечень и частоту выполняемых диагностических процедур в период пандемии:

– В перечне обязательных обследований у первичных больных кЛХ является иммуноморфологический анализ опухолевой ткани, для которого предпочтительна эксцизионная биопсия. В сложившейся ситуации можно отдать предпочтение проведению трепанобиопсии при условии получения количества ткани опухоли, достаточного для полноценного исследования.

– В перечне крайне желательных процедур при кЛХ остается ПЭТ/КТ. Если выполнение ПЭТ невозможно, необходимо выполнение КТ органов грудной клетки и брюшной полости.

– Возможно, ограничить ряд диагностических процедур при ЛХ, в частности допустить отказ от трепанобиопсии (для исключения поражения костного мозга), гастроскопии и бронхоскопии без явных клинических показаний. У молодых больных без предшествующего анамнеза сердечно-сосудистой патологии можно ограничиться выполнением только электрокардиографии.

3. Необходимо адаптировать существующие подходы к 1-й линии терапии КЛХ к новым реалиям периода пандемии COVID-19:

- Желательно выполнение ПЭТ-2 для возможной деэскалации терапии.
- Необходим максимально возможный отказ:
 - от проведения интенсивных режимов полихимиотерапии (BEACOPP-esc, BEACOPP-14);
 - от препаратов, обладающих повреждающим действием на легочную ткань (полный или частичный отказ от блеомицина);
 - ограничение применения кортикостероидов.
- Режимы выбора являются:
 - ABVD;
 - AVD (особенно для ранних стадий);
 - брентуксимаб ведотин + AVD (для распространенных стадий с учетом показаний для брентуксимаба ведотина и доступа к данному препарату);
 - для пациентов старшей возрастной группы представляется допустимым проведение монотерапии брентуксимабом ведотином*;
 - возможно начинать лечение с монотерапии брентуксимабом ведотином* – 2–3 цикла, далее у молодых пациентов возможен переход на AVD + брентуксимаб ведотин, а у пожилых присоединение дакарбазина – переход на брентуксимаб ведотин + дакарбазин*;
 - EACOPP представляет собой опцию терапии для распространенных стадий, свободную от блеомицина и высоких доз кортикостероидов.
- Ограничение применения лучевой терапии. При планировании лучевой терапии следует отдавать предпочтение протоколам с гиподифракционированием, если данная методика не ухудшает результаты лечения, – для уменьшения количества сеансов облучения и, соответственно, визитов в клинику. Во время пандемии COVID-19 следует избегать использования методик активного контроля за дыханием из-за высокого риска инфицирования воздушно-капельным путем, для минимизации применения устройств, требующих дезинфекции. Рекомендуется использовать методику с задержкой дыхания на глубоком вдохе. У больных с распространенными стадиями и полным метаболическим ответом по результатам ПЭТ-2/ПЭТ-6 возможен отказ от лучевой терапии.

4. Необходимо адаптировать существующие подходы к терапии, рецидивирующей/рефрактерной КЛХ, включая подходы к терапии спасения, проведению ауто/аллоТГСК на период пандемии COVID-19.

- В качестве 2-й линии терапии КЛХ рекомендовано использование режимов, не ассоциированных с глубокой и длительной нейтропенией, минимизирующих длительность и необходимость в госпитализациях и визитах в клинику. Предлагаемые опции:

- GDP;
- GemOx;
- брентуксимаб ведотин + бендамустин*;
- брентуксимаб ведотин + ниволумаб* (с учетом доступа к препаратам и с осторожностью – см. ниже).
- Вопрос о применении ВДХТ + аутоТГСК решается индивидуально в зависимости от эпидемиологической ситуации и резервов здравоохранения. Необходимо учитывать, что в условиях пандемии адекватное обследование больного, сбор гемопоэтических стволовых клеток и проведение ВДХТ + аутоТГСК являются крайне проблематичными и высокорискованными.
- При первом рецидиве КЛХ в качестве альтернативы проведению стандартной интенсивной терапии спасения с последующей ВДХТ + аутоТГСК возможно применение монотерапии брентуксимабом ведотином* (российское исследование фазы II BASALT, NCT03474133, спонсор – Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева [10]).
- В качестве терапии рецидивов после ВДХТ + аутоТГСК рекомендовано назначение брентуксимаба ведотина, а применение ИИКТ возможно в ситуации прогрессии/рецидива после терапии брентуксимабом ведотином (с учетом доступа к препаратам и с осторожностью – см. ниже). Возможно назначение режима брентуксимаб ведотин + бендамустин* для достижения ответа, далее переход на монотерапию брентуксимабом ведотином до прогрессии или улучшения эпидемиологической обстановки с последующей аллоТГСК.
- В качестве терапии 2-го и последующих рецидивов у пациентов, которым невозможно проведение ВДХТ + аутоТГСК (вследствие статуса пациента или недоступности трансплантации из-за ситуации в регионе), рекомендованы:
 - монотерапия брентуксимабом ведотином;
 - брентуксимаб ведотин + бендамустин*;
 - применение ИИКТ возможно в ситуации прогрессии/рецидива после терапии брентуксимабом ведотином.
- Необходимо остановить выполнение аллоТГСК.
- Необходимо с осторожностью назначать ИИКТ (ниволумаб, пембролизумаб), так как имеющихся научных данных недостаточно для исключения риска развития синдрома высвобождения цитокинов (CRS), синдрома «цитокинового шторма» (CSS) и легочной токсичности, ассоциированных с применением данного класса препаратов. Имеются теоретические научные данные о возможной негативной синергии между патогенозом COVID-19 и механизмом действия ингибиторов PD-1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/>
3. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-hodgkin-lymphoma>
4. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-hodgkin-lymphoma-in-the-covid-19-era/>
5. Liang W et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncology* 2020; 21 (3): 335–7. DOI: 10.1016/S1473-0166(20)30096-6
6. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323 (18): 1775–6. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
7. Lambertini M, Toss A, Passaro A et al. Cancer care during the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy: young oncologists' perspective. *ESMO Open* 2020; 5: e000759. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000759
8. Hanna TP, Evans GA, Booth CM et al. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; 17: 268–70.
9. Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy* 2020; 0(0): imt-2020-0067. DOI: 10.2217/imt-2020-0067
10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474133?term=basalt&draw=2&rank=1>

*Препарат/комбинация препаратов, применяемый не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл), назначение по решению врачебной комиссии.

Лекция

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

Особенности ведения онкологических пациентов во время пандемии коронавируса инфекции COVID-19

Учебный модуль. Версия 2 от 30.04.2020

И.В. Поддубная, Д.А. Сычев, Г.Р. Абузарова, А.К. Аллахвердиев, П.П. Архири, Л.Г. Бабичева, М.П. Баранова, М.И. Волкова, А.В. Игнатова, А.Ю. Кашурников, Р.И. Князев, И.В. Колядина, И.Г. Комаров, А.В. Крюков, Н.В. Левицкая, В.К. Лядов, О.А. Малихова, С.Н. Неред, Н.Ф. Орел, С.О. Подвизников, И.В. Сагайдак, Р.Р. Сарманаева, И.С. Стилиди, О.П. Трофимова, Г.С. Тумян, Т.В. Харитонов

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Учебный модуль разработан коллективом кафедры под руководством зав. кафедрой академика РАН, профессора И.В. Поддубной и ректора ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, чл.-кор. РАН, профессора Д.А. Сычева.

Ключевые слова: COVID-19, пандемия, коронавирусная инфекция у онкологических больных.

Для цитирования: Поддубная И.В., Сычев Д.А., Абузарова Г.Р. и др. Особенности ведения онкологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Учебный модуль. Версия 2. 30.04.2020. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 56–73. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200138

Lecture

Cancer patient management during the COVID-19 pandemic

Training module. Version 2 from 30.04.2020

I.V. Poddubnaya, D.A. Sychev, G.R. Abuzarova, A.K. Allakhverdiev, P.P. Arkhiri, L.G. Babicheva, M.P. Baranova, M.I. Volkova, A.V. Ignatova, A.Iu. Kashurnikov, R.I. Kniazev, I.V. Kolyadina, I.G. Komarov, A.V. Kriukov, N.V. Levitskaia, V.K. Liadov, O.A. Malikhova, S.N. Nered, N.F. Orel, S.O. Podviaznikov, I.V. Sagaidak, R.R. Sarmanaeva, I.S. Stilidi, O.P. Trofimova, G.S. Tumian, T.V. Kharitonova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Key words: COVID-19, pandemic, coronavirus infection in cancer patients.

For citation: Poddubnaya I.V., Sychev D.A., Abuzarova G.R. Cancer patient management during the COVID-19 pandemic. Training module. Version 2 from 30.04.2020 Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 56–73. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200138

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Этиология

Коронавирусы (Coronaviridae) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома. По результатам серологического и филогенетического анализа коронавирусы разделяются на четыре рода: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus*. Естественными хозяевами большинства известных в настоящее время коронавирусов являются млекопитающие.



www.rmapo.ru 1

Для человека патогенными (способными вызвать заболевание) до 2019 г. были 6 представителей коронавируса. После вспышки коронавирусной инфекции в китайском Ухане добавился еще 7-й представитель – вирус 2019-nCoV. Он является новым штаммом, который ранее не был идентифицирован у человека и никогда не встречался. Считается, что первый заболевший мог заразиться на продуктовом рынке в городе Ухань. Эта инфекция вынудила Пекин ввести карантин в 18 крупных городах, фактически заблокировав более 56 млн человек.

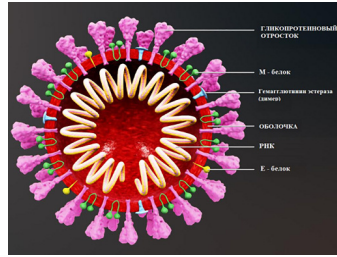
Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила 30 января глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения, в связи с чем могут быть приняты чрезвычайные меры.



www.rmapo.ru 2

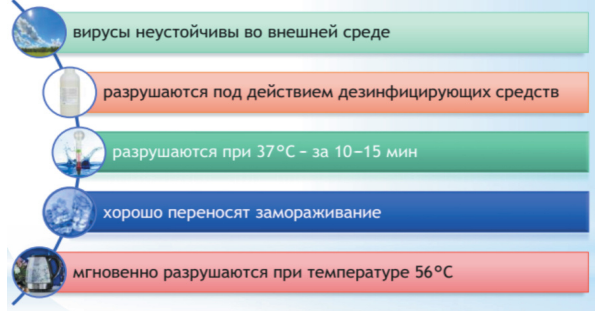
Новый коронавирус SARS-CoV-2

Представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству *Coronaviridae*, линии Beta-CoV B. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV). Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79%



www.rmapo.ru 3

Устойчивость вируса



www.rmapo.ru 4

Как распространяется коронавирус?

Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ACE2). Основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки 2-го типа (AT2) легких, что определяет развитие пневмонии. Также обсуждается роль CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2. Диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку ретикулярной кости (Lamina cribrosa) может привести к поражению головного мозга. Гипосмия у больного на ранней стадии заболевания может свидетельствовать о поражении центральной нервной системы (ЦНС)

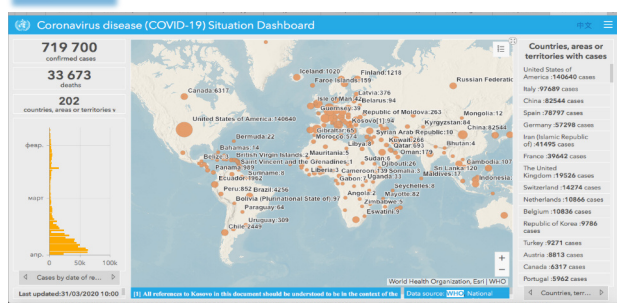
Большинство коронавирусов распространяется так же, как и другие вирусы, вызывающие острые респираторные инфекции, – воздушно-капельным путем: кашель и чихание инфицированных людей. Но 2019-nCoV также распространяется при тесном личном контакте: близкое дыхание или разговор с инфицированным человеком либо при прикосновении к зараженному предмету, а затем поднесении грязных рук ко рту или глазам



www.rmapo.ru 5

Эпидемиология

11 марта 2020 г. ВОЗ декларировала начало пандемии COVID-19



www.rmapo.ru 6

Пандемия COVID-19

Статус на 29 апреля 2020 г.

В мире

- Подтвержденные случаи – 3 038 013
- Смерти – 217 449
- Выздоровевшие – 936 098



<https://www.worldometers.info/coronavirus/>

В России

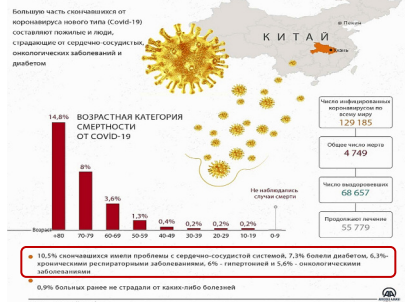
- Подтвержденные случаи – 99 399
- Смерти – 972
- Выздоровевшие – 10 286



RU/ADC/0420/0050

www.rmapo.ru 7

Covid-19 наиболее опасен для пожилых и больных людей



www.rmapo.ru 8

Влияние сопутствующей патологии на тяжесть инфекции COVID-19

Коэффициент летальности у пациентов без сопутствующей патологии – 0,9%

Наличие сопутствующей патологии повышает риск смерти пациента от инфекции COVID-19

Смертность при COVID-19 – в зависимости от сопутствующей коморбидности

Представлен риск смерти пациента с COVID-19 и сопутствующей патологией

Проценты не суммируются до 100%, так как это не доля смертей при конкретной патологии а риск смерти при ее наличии

Предшествующая сопутствующая патология	Смертность Подтвержденные лабораторно случаи, %	Смертность Все случаи, расцененные как COVID-19, %
Сердечно-сосудистая патология	13,2	10,5
Диабет	9,2	7,3
Хронические болезни легких	8,0	6,3
Гипертоническая болезнь	8,4	6,0
Онкология	7,6	5,6
Нет		0,9!!!!

<https://www.worldometers.info/coronavirus/>

RU/ADC/0420/0050

www.rmapo.ru 9

Уровень смертности в зависимости от хронических заболеваний



Источники: ВОЗ/ Власти Китая (по состоянию на февраль 2020 года)

www.rmapo.ru 10

VIEWPOINT

Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy

Анализ характеристики 355 пациентов с COVID-19, умерших в Италии

- Средний возраст – 79,5 года
- Женский пол – 106 (30,0%)
- Ишемическая болезнь сердца – 117 (30%)
- Диабет – 126 (35,5%)
- Онкологическая патология – 72 (20,3%)**
- Мерцательная аритмия – 87 (24,5%)
- Деменция – 24 (6,8%)
- Инсульт в анамнезе – 34 (9,6%)
- Среднее количество сопутствующих заболеваний – 2,7
- Только у 3 (0,8%) не было сопутствующей патологии
- У 89 (25,1%) – 1 сопутствующее заболевание
- У 91 (25,6%) – 2 заболевания
- У 172 (48,5%) – 3 заболевания**

RU/ADC/0420/0050

Onder G et al. JAMA. Published online March 23, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4683

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/275947>

www.rmapo.ru 11

Supplementary appendix

This appendix formed part of the original submission and has been peer reviewed. We post it as supplied by the authors.

Supplement to: Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol 2020; published online Feb 14. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(20)30096-6).

Регрессионная модель определения риска тяжелого течения инфекции				
Показатель	OR	LL	UL	p
Возраст	1,048	1,033	1,064	<0.001
Пол (жен. vs муж.)	0,613	0,409	0,918	0,018
Онкология	5,399	1,802	16,177	0,003
Гипертония	1,878	1,217	2,898	0,004
ХОБЛ	3,397	1,373	8,409	0,008
Диабет	2,206	1,331	3,656	0,002

<https://www.elsevier.com/locate/bsc.2020.101000>

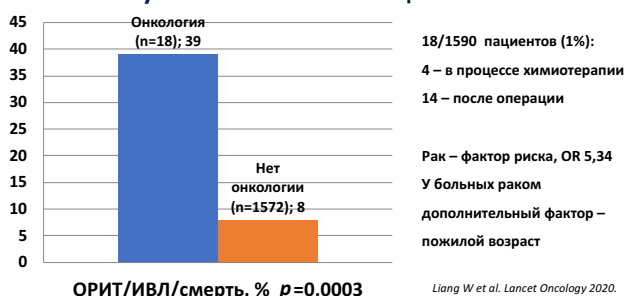
Supplement to: Liang W et al. Lancet Oncol 2020; published online Feb 14. DOI: 10.1016/S1473-2045(20)30096-6

Примечание: OR – отношение рисков, LL – нижняя граница, UL – верхняя граница, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

RU/ADC/0420/0050

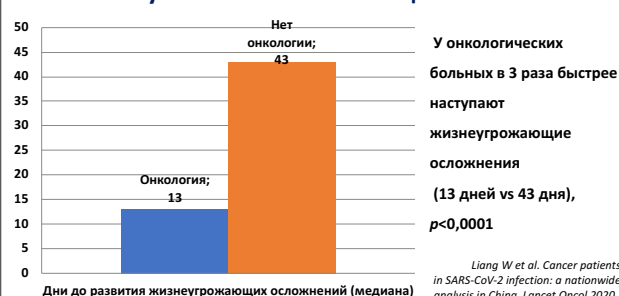
www.rmapo.ru 12

Особенности течения COVID-19 у онкологического пациента



www.rmapo.ru 13

Особенности течения COVID-19 у онкологического пациента



www.rmapo.ru 14

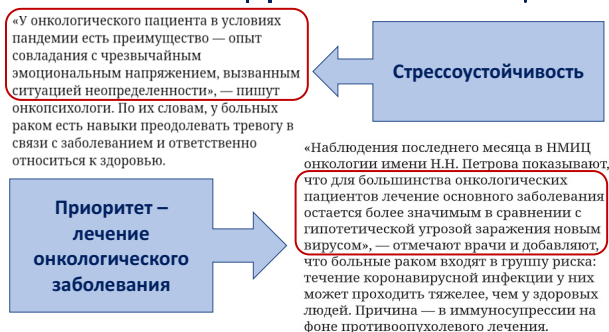
«Пациенты, страдающие раком, наиболее подвержены инфекции, чем люди без онкологии. Связано это с иммунодепрессивным состоянием, в котором находится организм онкологического больного. По этой причине больные онкологией пациенты в большей мере подвержены риску заразиться вирусом COVID-2019»

При этом у 28% онкологических пациентов с COVID-19 рак легкого

Данные, опубликованные в The Lancet Oncology

www.rmapo.ru 15

Психологический портрет онкологического пациента



www.rmapo.ru 16

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Определение случая заболевания COVID-19

- Подозрительный на COVID-19 случай**
- Клинические проявления острой респираторной инфекции (температура тела выше 37,5°C и один или более из следующих признаков: кашель – сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии – $SpO_2 \leq 95\%$, боль в горле, насморк и другие катаральные симптомы, слабость, головная боль, аносмия, диарея) при отсутствии других известных причин, которые объясняют клиническую картину вне зависимости от эпидемиологического анамнеза

Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 6 (28.04.2020)

www.rmapo.ru 17

Определение случая заболевания COVID-19

- Вероятный (клинически подтвержденный) случай COVID-19**
- Клинические проявления острой респираторной инфекции (температура тела выше 37,5°C и один или более из признаков: кашель, сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии – $SpO_2 \leq 95\%$, боль в горле, насморк и другие катаральные симптомы, слабость, головная боль, аносмия, диарея) при наличии хотя бы одного из эпидемиологических признаков:
 - возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов
 - наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицом, находящимся под наблюдением по COVID-19, который в последующем заболел
 - наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицом, у которого лабораторно подтвержден диагноз COVID-19
 - работа с лицами, у которых выявлен подозрительный или подтвержденный случай заболевания COVID-19
- Наличие клинических проявлений, указанных в п. 1, в сочетании с характерными изменениями в легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) или обзорной рентгенографии органов грудной клетки вне зависимости от результатов однократного лабораторного исследования на наличие PHK SARS-CoV-2 и эпидемиологического анамнеза
- Наличие клинических проявлений (указаны в п. 1) в сочетании с характерными изменениями в легких по данным лучевых исследований (указаны в п. 2) при невозможности проведения лабораторного исследования на наличие PHK SARS-CoV-2

Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 6 (28.04.2020)

www.rmapo.ru 18

Определение случая заболевания COVID-19

- **Подтвержденный случай COVID-19**
- Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот вне зависимости от клинических проявлений

Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 6 (28.04.2020)

www.rmapo.ru 19

Кодирование COVID-19 по МКБ-10

- U07.1 – Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован
- U07.2 – Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован
- Z03.8 – Наблюдение при подозрении на коронавирусную инфекцию
- Z22.8 – Носительство возбудителя коронавирусной инфекции
- Z20.8 – Контакт с больным коронавирусной инфекцией
- Z11.5 – Скрининговое обследование с целью выявления коронавирусной инфекции
- B34.2 – Коронавирусная инфекция неуточненная (кроме вызванной COVID-19)
- B33.8 – Коронавирусная инфекция уточненная (кроме вызванной COVID-19)
- Z29.0 – Изоляция
- При наличии пневмонии, вызванной COVID-19, рубрики J12–J18 используются в качестве дополнительных кодов. При летальных исходах рубрики XXI класса МКБ-10 не используются

Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 6 (28.04.2020)

www.rmapo.ru 20

Примеры формулировки диагнозов и кодирования COVID-19 по МКБ-10:

- Пример 1
 - Основное заболевание: коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма – U07.1
 - Осложнения: внебольничная двусторонняя долевая пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), дыхательная недостаточность
 - Сопутствующие заболевания: постинфарктный кардиосклероз. Артериальная гипертензия
- Пример 2
 - Основное заболевание: контакт с больным коронавирусной инфекцией – Z20.8
 - Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия

Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 6 (28.04.2020)

www.rmapo.ru 21

Примеры оформления медицинских свидетельств о смерти

- Пример 1
 - I
 - а) отек легкого J81.X
 - б) долевая пневмония J18.1
 - в) коронавирусная инфекция, вызванная COVID-10, – U07.1
 - II
 - Артериальная гипертензия I10.X
 - Сахарный диабет 2-го типа с множественными осложнениями – E11.7
- Пример 2
 - I
 - а) синдром респираторного расстройства J80.X
 - б) бронхопневмония J18.0
 - в) коронавирусная инфекция, неуточненная U07.2
 - II
 - Рак дна желудка без метастазов C16.1
 - Артериальная гипертензия I10.X

Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 6 (28.04.2020)

www.rmapo.ru 22

Алгоритм обследования онкологического пациента с подозрением на COVID-19

Не отличается от такового у пациентов другого профиля и включает:

- Опрос (жалобы, анамнез, эпидемиологический анамнез)
- Физикальное обследование с установлением степени тяжести состояния пациента
 - оценка видимых слизистых оболочек верхних дыхательных путей
 - аускультация и перкуссия легких
 - пальпация лимфатических узлов
 - термометрия
 - оценка уровня сознания
 - измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений
 - пальпация органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки
 - пульсоксиметрия с измерением SpO₂ для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии

www.rmapo.ru 23

Лабораторная диагностика

Общая

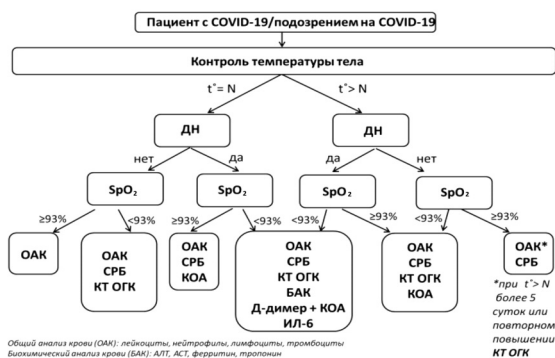
- общий (клинический) анализ крови
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин, лактатдегидрогеназа)
- исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии
- пульсоксиметрия с измерением SpO₂ для выявления дыхательной недостаточности, оценки выраженности гипоксемии и необходимости респираторной поддержки. При SpO₂ менее 90% рекомендуются исследование газов артериальной крови (с определением PaO₂, PaCO₂, pH, бикарбонатов, лактата) и выполнение коагулограммы (ПТИ, МНО, АЧТВ)

Специфическая

- **Выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР**

www.rmapo.ru 24

Лабораторный и инструментальный мониторинг у больных с COVID-19 или подозрением на COVID-19



Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 6 (28.04.2020)

www.rmapo.ru 25

Специфическая лабораторная диагностика

- Для лабораторной диагностики COVID-19 применяется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)
- Выявление РНК SARS-CoV-2 с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот имеет основное значение для лабораторной диагностики COVID-19
- В России ПЦР-система исследований на COVID-19 разработана и выпускается Государственным научным центром «Вектор»
- Росздравнадзор зарегистрировал набор реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2, тяжелого острого респираторного синдрома (COVID-19) методом ПЦР «АмплиТест SARS-CoV-2»
- Выявление иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 имеет вспомогательное значение для диагностики текущей инфекции
- Для дифференциальной диагностики всем заболевшим проводят исследования методом ПЦР: возбудителей респираторных инфекций, вирусов гриппа типа А и В, экспресс-диагностику *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*

www.rmapo.ru 26

Забор материала

- Основным видом биоматериала для лабораторного исследования является материал, полученный при заборе мазка из носоглотки и/или ротоглотки
- В качестве дополнительного материала для исследования могут использоваться промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), (эндо)трахеальный, назофарингеальный аспират, мокрота, биопсийный или аутопсийный материал легких, цельная кровь, сыворотка, моча, фекалии)

www.rmapo.ru 27

Отбор клинического материала на коронавирусную инфекцию COVID-2019 (мазок из носо-, ротоглотки в одну пробирку)

Отбор клинического материала осуществляют с использованием средств индивидуальной защиты



www.rmapo.ru 28

- Забор материала осуществляется с помощью сухого стерильного тампона. Носоглоточные и орофарингеальные тампоны должны быть помещены в одну пробирку для увеличения вирусной нагрузки + 2 мл физраствора

Отбор клинического материала на коронавирусную инфекцию COVID-2019 (мазок из носо-, ротоглотки в одну пробирку)



Два тупфера в одной пробирке!



www.rmapo.ru 29

Упаковка клинического материала на коронавирусную инфекцию COVID-2019 (мазок из носо-, ротоглотки в одну пробирку)



Два или более образца одного пациента могут быть упакованы в один пластиковый пакет.

Не допускается упаковывать образцы материалов от разных людей в один и тот же пакет.



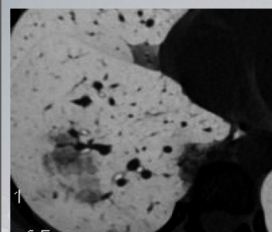
www.rmapo.ru 30

Инструментальная диагностика

- КТ легких (высокая чувствительность выявления вирусной пневмонии)
- Обзорная рентгенография органов грудной клетки в передней прямой и боковой проекциях (выявление двусторонних инфильтратов в виде «матового стекла», консолидации инфильтратов, двусторонних сливных инфильтративных затемнений в нижних и средних зонах легких, плеврального выпота)
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких и плевральных полостей
- Электрокардиография (ЭКГ) в стандартных отведениях. При COVID-19: увеличение риска нарушений ритма и острого коронарного синдрома. Кардиотоксичность некоторых антибактериальных препаратов: удлинение интервала QT (хинолоны)

www.rmapo.ru 31

Основные КТ-изменения в легких при COVID-19



участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»



участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», на фоне которых определяются ретикулярные изменения ~ «лоскутное одеяло» («бульбозной мостовой»)

www.rmapo.ru 32

Противоэпидемические мероприятия в отделениях лучевой диагностики (ОЛД)

ОЛД, проводящие обследования пациентов с подозрением или подтвержденным анализом на новую коронавирусную инфекцию, работают в рентгеновских кабинетах и кабинетах КТ в 2 смены.

Категорически запрещается сотрудникам одной смены выходить на замену в другую смену.

следует увеличить интервалы между проводимыми исследованиями для обеспечения санитарной обработки диагностических аппаратов и кабинетов.

Первая смена обследует пациентов с подозрением на COVID-19.

Вторая смена работает с уже подтвержденным анализом на новую коронавирусную инфекцию.

www.rmapo.ru 33

Особенности эндоскопического обследования онкологических пациентов в условиях пандемии. Ведение пациентов и оценка рисков

При приеме каждого больного среднему медицинскому персоналу следует использовать протокол сортировки для стратификации риска COVID-19 (табл. 1), используя следующие вопросы:

- Были у вас температура ($>37,5^{\circ}\text{C}$), кашель, боль в горле или проблемы с дыханием за последние 14 дней?
- Были у вас в семье случаи заражения, близкий контакт с потенциально возможным или подтвержденным носителем COVID-19?
- Вы приехали из районов повышенного риска заражения COVID-19?

Классификация потенциального риска инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов, проходящих эндоскопическое обследование	
Группа низкого риска	• Отсутствие симптомов (кашель, лихорадка, одышка, диарея) • Отсутствие контакта с инфицированными SARS-CoV-2 • Отсутствие последней зоны повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2 в течение предшествующих 14 дней
Группа промежуточного риска	Наличие симптомов с: • Отсутствие данных о контакте с инфицированными SARS-CoV-2 • Отсутствие последней зоны повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2 в течение предшествующих 14 дней
Группа высокого риска	Наличие как минимум одного симптома + одно из следующих условий: • Контакт с инфицированными SARS-CoV-2 • Не последнее зон повышенного риска в течение предшествующих 14 дней

*В экстренных ситуациях все процедуры должны рассматриваться как процедуры высокого риска.

Razvi MS, Duerholt Katja, Ladhani Shamez, Oakeshott Pippa. Coronavirus disease 2019 (covid-19): a guide for UK GPs BMJ 2020; 368 :m800.

www.rmapo.ru 34

Меры предосторожности и форма одежды персонала эндоскопических подразделений



Таблица 2. Комплекты СИЗ в условиях высокого и низкого риска
СИЗ – средства индивидуальной защиты; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
FFP – респиратор, FFP2/3 эквивалентны маске №95.

www.rmapo.ru 35

Дезинфекция эндоскопического оборудования и инструментов

Все эндоскопы и эндоскопические инструменты многократного использования должны обрабатываться в соответствии с установленными стандартами. Для обработки используются сертифицированные средства, обладающие бактерицидным, микобактерицидным, фунгицидным, а также вирулицидным действием (против сложных вирусов с липопротеиновой оболочкой и простых вирусов без оболочки). При тщательном соблюдении стандартов дезинфекции эндоскопов и инструментов риск передачи любой вирусной инфекции практически отсутствует. В этой связи обучение и дополнительный инструктаж медицинского персонала, осуществляющего обработку эндоскопического оборудования и инструментов, являются важным мероприятием в борьбе с распространением вирусных инфекций.

Bellenhoff U, Biering H, Blum R et al. Reprocessing of flexible endoscopes and endoscopic accessories used in gastrointestinal endoscopy: Position Statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastroenterology Nurses and Associates (ESGENA) // *Update 2018. Endoscopy*. 2018; 50: 1303–14.
Методические указания МС 3.1.3420-17 «Обеспечение эпидемиологической безопасности нестерильных эндоскопических вмешательств на желудочно-кишечном тракте и дыхательных путях».

www.rmapo.ru 36

Мероприятия по деkontаминации эндоскопических залов

Обработка помещений включает в себя очистку всех поверхностей от загрязнений и биопленки с последующей дезинфекцией в соответствии с утвержденными стандартами. Данные о вирулицидной эффективности дезинфекционных средств против COVID-19 отсутствуют, поэтому рекомендации основаны на исследованиях, проведенных для других видов коронавируса. Известно, что коронавирус SARS стабилен в кале и моче не менее 1–2 дней, поэтому все поверхности являются потенциальным источником заражения. В этой связи в случае проведения процедуры пациентам со средним или высоким риском инфицирования COVID-19 все поверхности помещения, которых касаются руками, эндоскопическое оборудование и пол следует рассматривать как потенциально загрязненные и они должны быть тщательно дезинфицированы по завершении каждого исследования или операции. При использовании помещений с отрицательным давлением воздуха рекомендован 30-минутный интервал между пациентами. Поскольку мелкие частицы способны оставаться в воздухе в течение некоторого времени, при отсутствии специальных помещений с отрицательным давлением воздуха рекомендовано проветривание, а интервалы между пациентами должны быть не менее 60 мин.

Center for Disease Control and Prevention (CDC). Disinfection of Healthcare Equipment. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities (2008). <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/healthcare-equipment.html>

www.rmapo.ru 37

Клинические симптомы инфекции COVID-19

ЖАЛОБЫ:

- Повышение температуры тела (>90%)
- Кашель сухой или с небольшим количеством мокроты (80%)
- Одышка (55%)
- Миалгии и утомляемость (44%)
- Ощущение заложенности в грудной клетке (>20%)

АНАМНЕЗ:

- Инкубационный период: от 2 до 14 сут (в среднем 5–7 сут)
- Острое начало
- Первые симптомы могут появляться до значимого повышения температуры: миалгия (11%), спутанность сознания (9%), головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея, тошнота, рвота, сердцебиение (3%)

www.rmapo.ru 38

Клинические варианты и проявления COVID-19

- острая респираторная вирусная инфекция – ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей)
- пневмония без дыхательной недостаточности
- пневмония с острой дыхательной недостаточностью (ОДН)
- ОРДС
- сепсис
- септический (инфекционно-токсический) шок

www.rmapo.ru 39

Особенности течения

- Гипоксемия (снижение SpO₂<88%) развивается более чем у 30% пациентов
- У 80% пациентов заболевание протекает в легкой форме ОРВИ
- Средний возраст заболевших составляет 51 год
- Наиболее тяжелые формы наблюдаются у пациентов пожилого возраста (60 и более лет), пациентов с сахарным диабетом (20%), артериальной гипертензией (15%), другими сердечно-сосудистыми заболеваниями – ССЗ (15%)
- При тяжелом течении часто наблюдаются быстро прогрессирующее заболевание нижних дыхательных путей, пневмония, ОДН, ОРДС, сепсис и септический шок

www.rmapo.ru 40

Дифференциальная диагностика новой коронавирусной инфекции и прогрессирования основного заболевания

COVID-пневмония следует дифференцировать с прогрессированием основного заболевания

- Клиническая новая коронавирусная инфекция отличается острым началом с высокой температурой, сухим кашлем, нарушением обоняния
- При центральных локализациях рака легкого также могут быть слабость, кашель, затруднение дыхания, однако острое начало с лихорадкой нехарактерно, рентгенологически – наличие спущен в легком, региональная лимфаденопатия
- При лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах возможны повышение температуры в дебюте заболевания, кашель, затруднение дыхания, лимфаденопатия, рентгенологически – расширение тени средостения
- Для мезотелиомы плевры характерны одышка, односторонний болевой синдром при дыхании, рентгенологически – утолщение плевры, плевральный выпот
- Для метастатического поражения легких острое начало нехарактерно, в основе дифференциальной диагностики – анамнез, наличие характерных для основной локализации симптомов

www.rmapo.ru 41

COVID-пневмония в отличие от опухолей легкого и средостения имеет яркую типичную КТ-картину

Оценка вероятности наличия вирусной пневмонии, обусловленной COVID-19, по КТ-паттернам

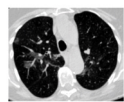
КТ-паттерн COVID-19	Распределение	Основные признаки	Дополнительные признаки
Высокая вероятность		Многочисленные периферические уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», периваскулярное, мультилобулярный двусторонний характер поражения	Утолщение междолькового интерстиция по типу «бульварной мостовой» («crazy-paving» sign), участки консолидации, симптом воздушной бронхограммы

Л-87 Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ - 2020 - I / сост. С. П. Морозов, Д. Н. Проценко, С. В. Сметанкина [и др.] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 65. – М.: ГБУЗ «НПЦ ДИТ ДЗМ», 2020. – 60 с.

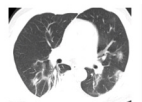
www.rmapo.ru 42

COVID-пневмония в отличие от опухолей легкого и средостения имеет яркую типичную КТ-картину

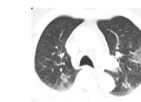
Средняя
вероятность



Расположение преимущественно диффузное, преимущественно перибронхиальное, преимущественно односторонний характер поражения по типу «матового стекла»



Диффузные уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» различной формы и протяженности с/без консолидацией (-ии)



Перибронхальные уплотнения, обратное «halo»

Л-87 Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ - 2020 - I / сост. С. П. Морозов, Д. Н. Проценко, С. В. Сметанина [и др.] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 65. – М.: ГБУЗ «НПКиД ДТ ДЗМ», 2020. – 60 с.

www.rmapo.ru 43

COVID-пневмония в отличие от опухолей легкого и средостения имеет яркую типичную КТ-картину

Низкая
вероятность



Преимущественно односторонняя локализация



Единичные малые уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» неокруглой формы и периферической локализации



Наличие участков инфильтрации по типу консолидации без участков уплотнения по типу «матового стекла», лобарных инфильтратов

Л-87 Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ - 2020 - I / сост. С. П. Морозов, Д. Н. Проценко, С. В. Сметанина [и др.] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 65. – М.: ГБУЗ «НПКиД ДТ ДЗМ», 2020. – 60 с.

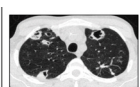
www.rmapo.ru 44

COVID-пневмония в отличие от опухолей легкого и средостения имеет яркую типичную КТ-картину

Нехарактерные
признаки



Лобарный инфильтрат



Кавитация



Очаговая диссеминация



Симптом «дерево в почках»
Уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» центральной и прикорневой локализации

Л-87 Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ - 2020 - I / сост. С. П. Морозов, Д. Н. Проценко, С. В. Сметанина [и др.] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 65. – М.: ГБУЗ «НПКиД ДТ ДЗМ», 2020. – 60 с.

www.rmapo.ru 45

Алгоритм действий медицинского персонала при выявлении больного, подозрительного на заболевание новой коронавирусной инфекцией 2019-nCoV, в неинфекционном стационаре

При выявлении больного, подозрительного на заболевание новой коронавирусной инфекцией, при обращении за медицинской помощью в амбулаторно-поликлиническом подразделении медицинской организации и при выявлении больного в стационаре медицинской организации необходимо обеспечить:

- Временную изоляцию больного
- Незамедлительное оповещение главного врача медицинской организации о выявлении больного
- Информирование Департамента здравоохранения
- Оказание медицинской помощи пациенту при необходимости
- Проведение текущей дезинфекции помещения
- Выявление контактных лиц и установление за ними наблюдения на 14 дней от момента контакта
- Транспортирование пациента на госпитализацию в бокс медицинской организации, имеющей в своем составе инфекционное отделение
- Проведение заключительной дезинфекции помещения

www.rmapo.ru 46

Действия при положительном или сомнительном результате

- В случае получения положительного или сомнительного результата на COVID-19 руководитель лаборатории медицинской организации обязан немедленно проинформировать ближайший территориальный орган Роспотребнадзора и в течение 2 ч передать положительно (сомнительно) сработавший материал в Центр гигиены и эпидемиологии в субъекте Российской Федерации
- Медицинские организации, выявившие случай заболевания COVID-19 (в том числе подозрительный), вносят информацию о нем в информационную систему (<https://ncov.ncmbr.ru>) в соответствии с письмом Минздрава России №30-4/И/2-1198 от 07.02.2020

www.rmapo.ru 47

ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Информация об имеющихся потенциальных терапевтических возможностях инфекции, вызванной новым коронавирусом (COVID-19)

- В настоящее время в соответствии с позицией ВОЗ не существует специфической противовирусной терапии с доказанной эффективностью в отношении коронавируса SARS-CoV-2
- Существующие данные об эффективности отдельных лекарственных препаратов основаны на результатах исследований in vitro, получены на животных моделях, ограниченном клиническом опыте, в нерандомизированных исследованиях
- В настоящее время в разных странах проводится более 60 клинических исследований, изучающих различные возможности терапии COVID-19

www.rmapo.ru 48

Список возможных к назначению лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции у взрослых в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России

Препарат (МНН)	Механизм действия	Формы выпуска	Схемы назначения
Гидроксихлорхин	Используется для лечения малярии и некоторых системных заболеваний соединительной ткани. Блокирует репликацию вируса, подавляет его цитопатическое действие и предотвращает стимуляцию неспецифического воспалительного ответа, которая отмечена у пациентов с COVID-19	Таблетки	400 мг 2 раза в первый день (утро, вечер), затем 200 мг 2 раза в сутки (утро, вечер) в течение 6 дней
Хлорохин			500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней
Мефлохин			1-й день: 250 мг 3 раза в день каждые 8 часов 2-й день: 250 мг 2 раза в день каждые 12 ч 3-7-й дни: 250 мг 1 раз в день в одно и то же время

Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 6 (28.04.2020)

www.rmapo.ru 49

Азитромицин	Полусинтетический антибиотик из группы макролидов, оказывает действие о повышении эффективности в отношении COVID-19 при совместном применении с гидроксихлорохином.	Таблетки Лифофилат для приготовления раствора для внутривенных инфузий	500 мг пер. ор. или в/в 1 раз в сутки 5 дней
Лопинавир+Ритонавир	Лопинавир – ингибитор ВПЧ-1 и ВПЧ-2 протогены ВПЧ. Ритонавир – ингибитор аспарилпротеаз ВПЧ-1 и ВПЧ-2	Таблетки Суспензия	400 мг +100 мг пер. ор. каждые 12 часов в течение 14 дней. Может вводиться в виде суспензии 400 мг +100 мг (5 мл) каждые 12 часов в течение 14 дней через неогластальный зонд.
Рекомбинантный интерферон бета-1b	Применяется для лечения рассеянного склероза, обладает противовирусным и иммуномодулирующим эффектом.	Раствор	0,25 мг/мл (8 млн МЕ) подкожно в течение 14 дней (всего 7 инъекций)
Рекомбинантный интерферон альфа	Обладает местным иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием.	Раствор	По 3 капли в каждый носовой ход (3000 МЕ) 5 раз в день в течение 5 дней
Умифеновир	По механизму противовирусного действия относится к ингибиторам слипания (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует сливанию липидной оболочки вируса и клеточных мембран.	Капсулы	по 200 мг 4 раза в день в течение 5-7 дней

Временные
методические
рекомендации МЗ РФ.
Версия 6 (28.04.2020)

www.rmapo.ru

50

Препарат (МНН)	Механизм действия	Формы выпуска	Схемы назначения
Тоцилизумаб	Препараты на основе моноклональных антител, ингибируют рецепторы IL-6. Применяются для лечения ревматоидного артрита. При лечении COVID-19 предназначены для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением: с острым респираторным дистресс-синдромом, тяжелым желудочно-кишечным синдромом, высоким уровнем цитокинов.	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч. Однократно вводить не более 800 мг.
Сарилузаб	Относится к глюкокортикоидным, обладают иммуновоспалительным, иммунодепрессивным, противовоспалительным фармакологическим действием. Влияют на все фазы воспаления.	Раствор в шприц-ручках	Сарилузаб 200мг или 400мг (предварительно заполненный шприц-ручку в дозировке 200 мг (1 или 2 шприца в зависимости от дозы) развести в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводить внутривенно капельно в течение 60 минут, при недостаточном эффекте повторить введение через 12 ч. 0,5 мг/кг 2 раза в сутки.
Метилпреднизолон	Относится к глюкокортикоидным, обладают иммуновоспалительным, иммунодепрессивным, противовоспалительным фармакологическим действием. Влияют на все фазы воспаления.	Раствор	12 мг 1 раз в сутки ИЛИ 4 мг*3 раза в сутки в/в
Дексаметазон	Является селективным ингибитором JAK1 и JAK2 киназ, применяется для лечения ревматоидного артрита. При лечении COVID-19 предназначены для пациентов со среднетяжелым течением в качестве дополнительной терапии	Таблетки	4 мг один раз в сутки в течение 7-14 дней

Препараты
упреждающей
противо-
воспалительной
терапии
COVID-19
у взрослых

Временные
методические
рекомендации МЗ РФ.
Версия 6 (28.04.2020)

www.rmapo.ru

51

Рекомендованные схемы лечения в зависимости от тяжести заболевания

Форма заболевания	Возможные варианты схем лечения
Легкие формы	Схема 1: Гидроксихлорохин* ИЛИ Схема 2: Хлорохин* ИЛИ Схема 3: Мефлохин* ИЛИ Схема 4: Рекомбинантный интерферон альфа + умифеновир
Средне-тяжелые формы (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов старше 60 лет без сопутствующих хронических заболеваний	Схема 1: Гидроксихлорохин* ИЛИ Схема 2: Хлорохин* ИЛИ Схема 3: Мефлохин* ИЛИ Схема 4: Рекомбинантный интерферон альфа + азитромицин +/- барицитиниб
Средне-тяжелые формы (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями	Схема 1: Гидроксихлорохин + азитромицин +/- барицитиниб ИЛИ Схема 2: Мефлохин + азитромицин +/- барицитиниб ИЛИ Схема 3: Лопинавир/ритонавир + рекомбинантный интерферон бета-1b +/- барицитиниб
Тяжелые формы (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, ОРДС)	Схема 1: Гидроксихлорохин+азитромицин +/- тоцилизумаб (сарилузаб) ИЛИ Схема 2: Мефлохин+азитромицин +/- тоцилизумаб (сарилузаб) ИЛИ Схема 3: Лопинавир/ритонавир + рекомбинантный интерферон бета-1b +/- тоцилизумаб (сарилузаб) ИЛИ Схема 4: Лопинавир/ритонавир + гидроксихлорохин +/- тоцилизумаб (сарилузаб)

Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 6 (28.04.2020)

www.rmapo.ru

52

Клиническое использование плазмы антиковидной, патогенредуцированной

- Согласно рекомендациям ВОЗ, применение плазмы антиковидной, патогенредуцированной, заготовленной от лица с подтвержденным случаем COVID-19 в стадии выздоровления (далее – антиковидная плазма) с целью лечения заболеваний, характеризующихся эпидемиологическими вспышками и отсутствием специфического лечения, основано на концепции пассивной иммунизации
- По опубликованным данным, в КНР и других странах применялась плазма, полученная от доноров-реконвалесцентов COVID-19, что нашло отражение в национальных руководствах по лечению COVID-19
- В настоящее время ведется разработка протоколов клинического применения антиковидной плазмы для практического здравоохранения, включая определение показаний и противопоказаний к ее использованию, порядок медицинского обследования донора и правил заготовки
- Клиническое использование антиковидной плазмы должно осуществляться в соответствии с требованиями, установленными постановлением Правительства Российской Федерации от 22 июня 2019 г. №797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации»

Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 6 (28.04.2020)

www.rmapo.ru

53

- Терапия COVID-19 у онкологических больных – стандартная
- Противоопухолевая терапия адаптируется в зависимости от клинических проявлений и тяжести течения COVID-19

www.rmapo.ru

54

Потенциально опасные взаимодействия с противоопухолевыми препаратами

Лечение COVID-19	Противоопухолевая терапия	Взаимодействия
Гидроксихлорохин	Торемифен	Риск удлинения интервала QT
Гидроксихлорохин	Нилотиниб	Риск удлинения интервала QT
Лопинавир	Торемифен	Риск удлинения интервала QT
Лопинавир	Нилотиниб	Риск удлинения интервала QT
Ритонавир	Нилотиниб	Риск развития токсических эффектов нилотиниба, удлинения интервала QT
Ритонавир	Винбластин	Риск развития токсических эффектов винбластина
Ритонавир	Винкристин	Риск развития токсических эффектов винкристина
Ритонавир	Паклитаксел	Риск развития токсических эффектов паклитаксела
Ритонавир	Винорельбин	Риск развития токсических эффектов винорельбина

www.rmapo.ru

55

Потенциально опасные взаимодействия с противоопухолевыми препаратами

Лечение COVID-19	Противоопухолевая терапия	Взаимодействия
Ритонавир	Торемифен	Риск развития токсических эффектов торемифена
Ритонавир	Эверолимус	Риск развития токсических эффектов эверолимуса
Ритонавир	Дазатиниб	Риск развития токсических эффектов дазатиниба
Ритонавир	Лопатиниб	Риск развития токсических эффектов лопатиниба
Ритонавир	Темсирилимус	Риск развития токсических эффектов темсирилимуса
Ритонавир	Пазопаниб	Риск развития токсических эффектов пазопаниба
Ритонавир	Доцетаксел	Риск развития токсических эффектов доцетаксела

www.rmapo.ru

56

Потенциально опасные взаимодействия с противоопухолевыми препаратами

Лечение COVID-19	Противоопухолевая терапия	Взаимодействия
Ритонавир	Иринотекан	Риск развития токсических эффектов иринотекана
Ритонавир	Тамоксифен	Снижение эффективности тамоксифена
Тоцилизумаб	Ритуксимаб	Риск развития жизнеугрожающих инфекций (туберкулез, инвазивные микозы и др.)

www.rmapo.ru

57

Ресурсы для проверки лекарственных взаимодействий

- <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Раздел «Взаимодействия»
- <https://www.drugscreening.ru/index.html#screening> (на русском языке)
- <http://calculator.rusoncohem.ru/interactions> (на русском языке)
- <https://cancer-druginteractions.org/checker>
- <https://www.covid19-druginteractions.org/>
- https://www.drugs.com/drug_interactions.html
- <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

www.rmapo.ru 58



www.rmapo.ru 59

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ СИМПТОМАТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

- купирование лихорадки (предпочтение необходимо отдать парацетамолу)
- НПВП необходимо рассматривать как препараты резерва и их необходимо избегать у тяжелых пациентов
- комплексную терапию ринита и/или ринофарингита (увлажняющие/ элиминационные препараты, назальные деконгестанты)
- с целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначают мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин)
- при наличии бронхообструктивного синдрома целесообразна бронхолитическая ингаляционная терапия (с использованием небулайзера) с назначением сальбутамола, фенотерола, с применением комбинированных средств (ипратропия бромид + фенотерол)

www.rmapo.ru 60

Показания и выбор антибактериальных препаратов при осложненном течении коронавирусной инфекции

Выбор антибиотиков и способ их введения осуществляется на основании:

- тяжести состояния пациента,
- анализе факторов риска встречи с резистентными микроорганизмами (предшествующий прием антибиотиков, сопутствующие заболевания, и др.);
- результатов микробиологической диагностики

У пациентов в критическом состоянии целесообразно стартовое назначение одного из антибиотиков:

- защищенных аминопенициллинов;
- цефтаролина фосамила;
- «респираторных» фторхинолонов;

Бета-лактамы антибиотики должны назначаться в комбинации с макролидами для внутривенного введения

При отсутствии положительной динамики в течение заболевания, при доказанной стафилококковой инфекции (при выявлении стафилококков, устойчивых к метициллину) целесообразно применение препаратов, обладающих высокой антистафилококковой и антипневмококковой активностью:

- линезолид;
- ванкомицин

www.rmapo.ru 61

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Комбинация онкологического заболевания и нежелательных явлений, ассоциированных с лечением = **увеличение риска смерти**



www.rmapo.ru 62

Как выйти из зоны риска?



www.rmapo.ru 63

Как выйти из зоны риска?



www.rmapo.ru 64

Любое решение о тактике лечения онкологического пациента должно быть принято на медицинском консилиуме и должно быть зафиксировано в медицинской карте!

www.rmapo.ru 65

```

graph LR
    A[Онкобольной] --> B[COVID-19+]
    A --> C[COVID-19--]
    B --> D[Госпитализация в инфекционный стационар!]
    C --> E[Лечение в онкологических учреждениях]
    C --> F[Лечение на дому]
    C --> G[Перерыв в лечении/отложить лечение (если возможно)]
    E --> H[Максимально сократить сроки госпитализации]
    E --> I[Телемедицинские консультации]
  
```

Онкобольной

- COVID-19+
 - Госпитализация в инфекционный стационар!
- COVID-19--
 - Лечение в онкологических учреждениях
 - Максимально сократить сроки госпитализации
 - Телемедицинские консультации
 - Лечение на дому
 - Перерыв в лечении/отложить лечение (если возможно)

Онкологические учреждения должны быть максимально изолированы от очага инфекции*

Benoit Yeu, Alain Ravaut, Anne Canivet et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. Lancet Oncol 2020.

www.rmapo.ru

66

ESMO Что должны знать и могут сделать клинические онкологи? ESMO рекомендует:

- Тесно сотрудничать с местными органами власти и здравоохранения для обеспечения безопасного предоставления высококачественных услуг онкологическим пациентам
- Основные принципы координации онкологической помощи должны максимально соблюдаться с использованием виртуальных технологий: перевести консультации стабильных пациентов в веб-формат через прямую телефонную или аудиовизуальную связь в реальном времени, с помощью повседневных коммуникационных технологий: Apple FaceTime, Facebook Messenger, Skype
- Пересмотреть схемы лечения с целью сокращения числа посещений клиник во время пандемии, предпочесть пероральные или подкожные альтернативы внутривенному введению
- Обсудить более короткие/ускоренные или гиподифференцированные схемы облучения с радиотерапевтами
- Обсудить преимущества и риски поддерживающей терапии и варианты «терапевтических канникул» во время пандемии
- Использовать переливание компонентов крови только в случае острой необходимости
- Цитируйте только достоверную информацию из научно обоснованных источников и воздерживайтесь от использования или обмена аккаунтами в социальных сетях и слухами

www.mmo.ru

ESMO Группы риска среди онкологических пациентов

- Пациенты, получающие химиотерапию или получившие химиотерапию в течение последних 3 мес
 - получающие обширную лучевую терапию
- Пациенты после трансплантации костного мозга или получавшие лечение с использованием стволовых клеток в течение последних 6 мес
 - получающие иммуносупрессивную терапию
- Пациенты с некоторыми типами опухолей кроветворной ткани, даже если они не проходят лечение в данный момент (хронический лейкоз, лимфома, миелома)
- Пациенты с лейкопенией и/или низким уровнем иммуноглобулинов

www.rmapo.ru

Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic

Timothy P. Hsiao^{1,2,3*}, Gerold A. Evans⁴ and Christopher M. Booth^{1,2,3,4}

Низкий приоритет | **Высокий приоритет**

Рак, COVID-19 и принцип предосторожности: расстановка приоритетов лечения во время глобальной пандемии

Эта альтернативная терапия или задержка на время не повлияет на результаты

Паллиативная терапия без влияния на общую выживаемость/симптомы

Паллиативная терапия со значимым эффектом

Иммунотерапия (аппроксим.), системная терапия метРМЖ/аспектР

Паллиативная ситуация с низкой выживаемостью/полным контролем основных симптомов

Паллиативная ХТ (фра. верх. отд., ЖКТ, ТТ метастазов в кости)

Паллиативная ситуация без влияния на общую выживаемость/симптомы

Паллиативная ХТ 2/3 линии при мет. солидных опухолях

Нео/лим адьювант. показания с существенной пользой

Адекватная химиотерапия (CT) КРП в стадии, ХТ/ТТ при РМЖ высокого риска

Нео/лим адьювант. показания с небольшой пользой для ОВ

Нео/лим адьюв. ХТ при РМЖ или адьюв. ХТ НМЖ

Терапия с целью излечения

ХТТ для опухолей головы и шеи, рак шейки матки/рак анального канала

Потенциально тяжелое состояние/ухудшение качества жизни

Лучевая терапия (RT) при компрессии СМ или олигометастазах: боль при МТС в кости

Острые боли, язвенная лимфедема, мет. гераниогенные опухоли

Неосредственный риск быстрого смерти

BU/AD/0420/0005

<https://www.nature.com/articles/d41571-020-0362-4.pdf>

Nature Reviews Clinical Oncology 2020; 17: 268-70.

Рекомендации Американской коллегии хирургов по торакальной онкохирургии на период эпидемии COVID-19



AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS
Inspiring Quality: Highest Standards, Better Outcomes

I фаза – Полуургентная

Незначительное число больных в клинике с COVID-19, больничные ресурсы не исчерпаны, в учреждении по-прежнему есть в достаточном количестве свободные аппараты ИВЛ, а распространение COVID не находится в стадии быстрой эскалации

ACS: COVID-19 and Surgery

www.rmapo.ru

71

I фаза – Полуургентная

- Хирургическое лечение показано в приоритетном варианте пациентам с диагнозом:
 - Рак легкого I-II стадии болезни
 - Рак легкого IIIA заболевания после предоперационной химиотерапии
 - Рак пищевода с распространенностью T1b и более
 - Опухли грудной стенки с высоким злокачественным потенциалом, резистентные к консервативному лечению
 - Пациенты раком легкого, раком пищевода, новообразованиями средостения, включенные в протокольные исследования, либо после окончанного курса неадекватного лечения.
- Могут выполняться следующие малоинвазивные и диагностические хирургические процедуры
 - Стентирование пищевода при дисфагии, для восстановления проходимости пищеварительного тракта и проведения консервативного лечения
 - Диагностическая торакотомия, медиастиноскопия с целью уточнения внутргрудного распространения рака легкого
 - Диагностическая торакоскопия с биопсией опухоли у пациентов с новообразованиями средостения, подозрением на лимфому, тимому и т.д.
 - Случаи, когда необходимо воздержаться от хирургического вмешательства (когда лечение возможно отложить на 1-3 месяца):
 - Небольшие периферические новообразования легких (рак легкого менее 1см, либо опухоли, дифференцируемые между доброкачественными и злокачественными менее 2 см в диаметре)
 - Медленно растущие, верифицированные не раковые новообразования легких небольших размеров, такие как карциноидная опухоль, саркома и т.д.
 - Рак пищевода, стадия T1a/b, бессимптомная (возможно отсрочить хирургическое лечение)
 - Тимомы (небольших размеров, бессимптомные)
 - Легочные опогматозы (в случае если нет необходимости морфологического подтверждения диагноза, для проведения консервативного лечения)
 - Пациенты, у которых выполнение торакальных оперативных вмешательств будет сопровождаться необходимостью длительного проведения искусственной вентилиции легких в послеоперационном периоде, а так же с высоким риском послеоперационных септических осложнений.
- Резекция трахеи (в случае, если вмешательство не показано по жизненным показаниям)

www.mmapo.ru

72

II фаза – Ургентная

Большое число пациентов в клинике с COVID- 19, ограничены возможности проведения ИВЛ или распространение COVID в клинике приобретает нарастающий вариант

II фаза – Ургентная

- Хирургическое лечение показано пациентам, у которых отсрочка оперативного вмешательства на 1-2 дня приведет к возможному летальному исходу либо ухудшению выживаемости
- Случаи, когда хирургическое лечение необходимо проводить в кратчайшие сроки в приоритетном варианте (с учетом возможного развития обеспечения анестезиологического и реанимационного пособия в клинике в ближайшие несколько дней):
- Перфоративный рак пищевода – не септический
- Лечение хирургических осложнений (гемоторакс, эмпиема) – у гемодинамически стабильного пациента
- Случаи, когда хирургическое вмешательство следует отложить
- Все плановые торакальные хирургические вмешательства у пациентов с неосложненными опухолями торакальной локализации: рак легкого, рак пищевода, опухоли средостения
- РЕКОМЕНДУЕМЫЕ альтернативные варианты лечения, консервативные методики (при условии наличия ресурсов)
- Перевод пациента в больницу, находящуюся в фазе I (поллуургентная)
- Если пациент подходит для проведения неадекватной терапии, необходим его перевод на данный вариант лечения
- Стереотаксическая лучевая терапия
- Абляция (например, криотерапия, радиочастотная абляция)
- При распространенных формах рака легкого и рака пищевода, после проведения неадекватного лечения заменить хирургический этап комплексного лечения другими вариантами терапии (лучевая терапия, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия)
- Пересмотр у больных раком легкого, раком пищевода, опухолями средостения вариантов неадекватной терапии вариантами консервативного лечения (самостоятельное химиолучевое лечение и т.д.)

www.rmapo.ru 74

III фаза – Критическая

Все ресурсы клиники направлены на лечение пациентов с COVID-19

www.rmapo.ru 75

III фаза – Критическая

- Хирургическое лечение показано пациентам, у которых отсрочка оперативного вмешательства на несколько часов приведет к возможному летальному исходу

- Перфорированный рак пищевода – септический
- Угрожающие жизни опухоли дыхательных путей
- Опухоли с септическим компонентом
- Лечение хирургических осложнений – нестабильный пациент (активное кровотечение, не поддающееся нехирургическому лечению, несостоятельности бронхиальных и пищеводных анастомозов с септическим компонентом)
- Все остальные хирургические вмешательства должны быть отсрочены либо рекомендованы альтернативные нехирургические методики лечения

www.rmapo.ru 76

Рекомендации ACS по колоректальной хирургии в условиях пандемии

I фаза – Полуургентная (есть ресурсы для плановых операций)

- Показания для безотлагательной хирургии
 - Стенозирующие и кровоточащие опухоли
 - Бессимптомные опухоли ободочной кишки
 - Рак прямой кишки без ответа на химиолучевую терапию (ХЛТ)
 - Подозрение на перфорацию опухоли
 - Ранний рак прямой кишки (нет показаний к предоперационной терапии)
- Могут быть отложены на 3 мес
 - Малигнизированные полипы
 - Профилактическая колэктомия при полипозе
 - Крупные бессимптомные полипы
 - Нейроэндокринные опухоли небольшого размера

www.rmapo.ru 77

II фаза – Ургентная (есть ресурсы только для экстренных операций)

- Показания для безотлагательной хирургии
 - Стенозирующие опухоли ободочной кишки при отсутствии возможности стентирования
 - Стенозирующие опухоли прямой кишки – стомирование
 - Активное кровотечение, требующее гемотрансфузии
 - Очевидные признаки перфорации опухоли и сепсиса
- Должны быть отложены
 - Все плановые колоректальные вмешательства

www.rmapo.ru 78

Альтернативные стратегии для уменьшения нагрузки на ОРИТ

- Перевод пациентов в более свободные больницы
- Местно-распространенный рак ободочной кишки – неоадекватная химиотерапия
- Рак прямой кишки, частичный ответ на ХЛТ – дополнительное ожидание/химиотерапия
- Местно-распространенный процесс, требующий экзентерации, – дополнительная химиотерапия
- Олигометастатический процесс – системная терапия
- Более широкие показания к эндоскопическим вмешательствам (в том числе стентирование)

www.rmapo.ru 79

III фаза – Критическая (ресурсы операционной/ОРИТ исчерпаны)

- Показания для хирургии – только экстренные (пациент погибнет в течение ближайших часов при отказе от операции)
 - Перфорация, полная непроходимость, активное кровотечение (требующее гемотрансфузии), сепсис
- Должны быть отложены
 - Все прочие вмешательства
- Альтернативные варианты
 - Перевод пациентов в другие стационары
 - Стомирование
 - Химиотерапия
 - Лучевая терапия

www.rmapo.ru 80

Алгоритм ведения пациентов с онкологической патологией головы и шеи во время эпидемии/пандемии			
Соблюдение общих принципов ведения онкологических больных в период эпидемии/пандемии			
МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ	Хирургический метод – «отсрочить!» (по жизненным показаниям)	Лучевая терапия (решение консилиума)	Лекарственная терапия (решение консилиума)
ОНИКОПАТОЛОГИИ			
Рак гортани	Трахеостомия	Неоперативные случаи	Неоперативные случаи
Рак гортаноглотки	Трахеостомия	Неоперативные случаи	Неоперативные случаи
Рак слезной оболочки полости	Трахеостомия, угроза кровотечения	Неоперативные случаи	Неоперативные случаи
Рак ротоглотки	Трахеостомия, угроза кровотечения	Неоперативные случаи	Неоперативные случаи
Рак полости носа и придаточных пазух	Нет	Неоперативные случаи	Неоперативные случаи
Рак носоглотки	Угроза кровотечения	Да (если нельзя отсрочить!)	Да (если нельзя отсрочить!)
Внеорганные опухоли шеи	Трахеостомия	Нет	Нет
Метастазы рака в лимфатические узлы шеи из невыявленного первичного очага	Нет	Нет	Нет
Рак слюнных желез	Нет	Да (если нельзя отсрочить!)	Нет
Рак щитовидной железы:			
Дифференцированные формы	Трахеостомия	Нет	Лечение ИТК метастатическими радиоблаторезистентными форм ДРЩЖ (на дому)
Медулярный рак	Трахеостомия	Нет	Лечение ИТК (на дому)
Ангиоэпителиомы	Трахеостомия, угроза кровотечения	Да	Лечение ИТК (на дому)

www.rmapo.ru 81

Особенности выполнения трахеостомии при опухолях головы/шеи

- Трахеостомия следует выполнять строго по показаниям. Если ожидаются трудности в выполнении трахеостомии ввиду сложной анатомии, анамнеза, сопутствующих заболеваний или других отягчающих факторов – манипуляцию следует **отложить**
- 2. **Предпочтение** следует отдавать **чрескожной дилатационной** (пункционной) трахеостомии, если процедуру возможно выполнить безопасно с минимальной потребностью в бронхоскопии, эндотрахеальной вакуумной аспирации и прерывания ИВЛ. При принятии решения о проведении процедуры следует учитывать опыт специалиста и анатомические особенности пациента
- 3. **Следует обеспечить** адекватную седацию и миорелаксацию с целью снижения риска кашлевого рефлекса во время манипуляции. В момент вскрытия трахеи вентиляция должна быть приостановлена (апноэ) на выдохе или в любой момент при нарушении целостности вентиляционного контура

www.rmapo.ru 82

Рекомендации Американской коллегии хирургов по лечению рака молочной железы в период эпидемии COVID-19

Оказание специализированной помощи больным раком молочной железы в условиях пандемии COVID-19

- Фаза 0:** нет заболевших COVID-19, имеются все резервы интенсивной терапии, нет нарастания пандемии → оказываются все виды помощи
- Фаза I:** единичные больные с COVID-19, имеются резервы интенсивной терапии, нет быстрого нарастания пандемии → хирургические вмешательства проводятся только больным, которые в случае отсутствия операции будут иметь неблагоприятные последствия для жизни в ближайшие 3 мес
- Фаза II:** много больных с COVID-19, резервы интенсивной терапии ограничены, быстрое нарастание пандемии → хирургические вмешательства проводятся только больным, которые в случае отсутствия операции будут иметь неблагоприятные последствия для жизни в ближайшие несколько дней
- Фаза III:** все резервы направлены на лечение больных с COVID-19 → хирургические вмешательства проводятся только больным, которые в случае отсутствия операции будут иметь неблагоприятные последствия для жизни в ближайшие несколько часов

Рекомендации Американского общества хирургов
<https://www.facs.org/2020-19/covid-19/clinical-guidance/when-to-operate>

www.rmapo.ru 83

Фаза I: единичные случаи COVID-19, имеются резервы интенсивной терапии, нет быстрого нарастания пандемии

Операция должна быть выполнена:

- У больных, заканчивающих неоадьювантную системную терапию
- У больных с тройным негативным или HER2+ РМЖ, если принято решение не проводить неоадьювантную терапию
- У больных со стадией cT2N1 при ER+PR+HER2- раке, если принято решение не проводить неоадьювантную терапию
- У больных по данным биопсии нельзя исключить злокачественного процесса
- При локальном рецидиве РМЖ, если принято решение не проводить неоадьювантную системную терапию

Решение о проведении неоадьювантной системной терапии должно быть индивидуальным и учитывать повышенный риск инфицирования и развития осложнений COVID-19 при проведении химиотерапии

Операция должна быть отложена:

- При доброкачественной патологии
- У больных с показаниями к профилактической хирургии
- В случае наличия показаний к резекции молочной железы
- У больных с карциномой in situ
- У больных с положительным ответом на неоадьювантную гормонотерапию
- При планируемой реконструктивной операции

Альтернативное лечение может быть предложено:

- Эндокринотерапия в течение 6–12 мес – больным с ER+ PR+ HER2- РМЖ I–II стадий с G1-2, дольковым раком, низким риском рецидива (OncotypeDX<25), люминальным A подтипом
- Химиотерапия ± таргетная терапия – больным с тройным негативным и HER2+ РМЖ

Рекомендации Американского общества хирургов
<https://www.facs.org/2020-19/covid-19/clinical-guidance/when-to-operate>

www.rmapo.ru 84

Фаза II и III: много пациентов с COVID-19, ресурсы интенсивной терапии ограничены/исчерпаны

Операция должна быть выполнена только при непосредственной угрозе для жизни:

- При абсцессе молочной железы (необходимо дренирование абсцесса)
- При ишемии лоскута после радикальной мастэктомии (необходима ревизия)
- При ишемии аутологичного лоскута (необходима ревизия/реваскуляризация)

У всех других больных операция должна быть отложена

- При возможности (резерве лечебного учреждения) больным может быть предложено альтернативное лечение (эндокринотерапия или химиотерапия ± таргетная терапия) либо динамическое наблюдение

Рекомендации Американского общества хирургов
<https://www.facs.org/2020-19/covid-19/clinical-guidance/when-to-operate>

www.rmapo.ru 85

Возможный алгоритм ведения пациентов с онкоурологическими заболеваниями во время пандемии коронавирусной инфекции

Злокачественные опухоли мочеполовой системы: избежать жизнеугрожающих осложнений

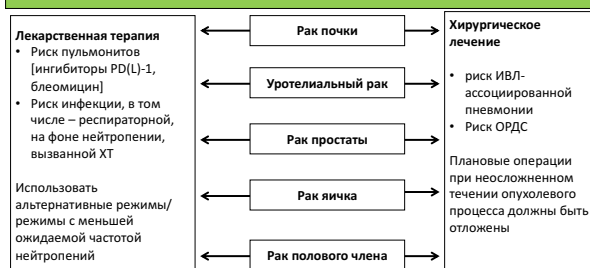
Строго по срочным/жизненным показаниям



www.rmapo.ru 86

Лечение: избежать респираторных осложнений, ассоциированных с лечением

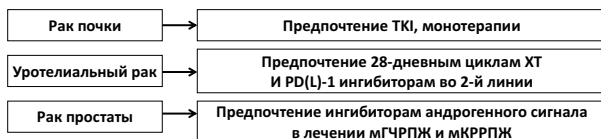
Индивидуализация лечебного подхода



www.rmapo.ru 87

Лечение: избежать респираторных осложнений, ассоциированных с лечением

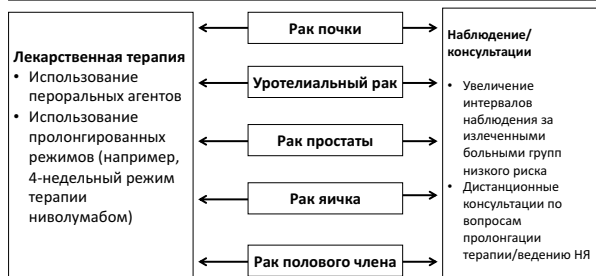
Есть возможности реального снижения рисков



www.rmapo.ru 88

COVID-19: избежать инфицирования

Сокращение частоты визитов в клиники/дистанционные консультации



www.rmapo.ru 89

Рекомендации Американского общества акушеров и гинекологов по ведению онкогинекологических больных на период эпидемии COVID-19

Фаза I

Операции должны быть подвергнуты пациентки, отсрочка хирургического лечения которых на несколько недель может нанести непоправимый вред

- Рак яичников/маточной трубы в случае возможности достижения полной/оптимальной циторедукции cT1a-3cN0-1M0
- Рак тела матки cT1a-3aN0-1M0
- Рак шейки матки cT1a1-1b1, 2a1N0M0
- Рак влагалища cT1N0M0
- Рак вульвы cT1a-2N1M0
- Диагностическая лапароскопия с целью гистологической верификации, уточнения внутрибрюшной распространенности рака яичников/маточной трубы

www.rmapo.ru 90

Фаза I

Операции, которые могут быть отложены на несколько недель

- Раздельное диагностическое выскабливание матки с или без гистероскопии без патологического маточного кровотечения для гистологической верификации диагноза
- Конизация шейки матки или петлевая электроэксцизия новообразований шейки матки
- Иссечение предраковых или возможных раковых поражений вульвы

www.rmapo.ru 91

Фаза II и III

Операция должна быть выполнена только при непосредственной угрозе для жизни

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Перекрут ножки опухоли яичника/маточной трубы • Разрыв опухоли яичника/маточной трубы • Тубовариальный абсцесс/пельвиоперитонит, неподдающийся консервативной терапии | <ul style="list-style-type: none"> ▶ активное кровотечение, не поддающееся нехирургическому лечению ▶ Кишечная непроходимость ▶ Перфорация полого органа |
|---|---|

www.rmapo.ru 92

Возможный алгоритм ведения пациентов с онкогематологическими заболеваниями во время пандемии коронавирусной инфекции

COVID-19 и онкогематология: терапевтические подходы в новой реальности

- Доступные к настоящему времени данные не позволяют с уверенностью утверждать, что больные с **гемобластозами** чаще инфицируются COVID-19, чем здоровые люди (обе группы населения являются «наивными» в отношении данного вируса). Вместе с тем, уже возникшая инфекция протекает значительно тяжелее у онкогематологических больных (смертность примерно ~20%)
- Потенциальными факторами риска развития тяжелой инфекции являются пожилой возраст, вторичный глубокий иммунодефицит, лимфопения ($<0,2 \times 10^9/\text{л}$), длительная нейтропения III–IV степени
- Специфической профилактики COVID-19 нет. Кроме общепринятых санитарно-гигиенических мер и самоизоляции пациентам с вторичным иммунодефицитом показаны внутривенные введения иммуноглобулинов (при рецидивирующей инфекции и/или снижении $\text{IgG} < 4 \text{ г/л}$), вакцинация против гриппа, применение пневмококковой вакцины с целью предотвращения бактериальной суперинфекции

www.rmapo.ru 93

COVID-19 и онкогематология: терапевтические подходы в новой реальности

- В ряде научных исследований, в частности у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, показано, что профилактическое назначение антибиотиков, особенно при наличии бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, может привести к неблагоприятному течению и исходу внебольничной вирусной инфекции дыхательных путей
- Существуют некоторые теоретические опасения, что применение ростовых факторов гранулоцитов (G-CSF) может привести к гипервоспалительной реакции, которая потенциально усугубит респираторные повреждения при COVID-19. Применение G-CSF оправдано и необходимо у больных с нейтропенией для предотвращения суперинфекции и других септических осложнений.
- Таким образом, назначение антибиотиков и ростовых факторов больным с гемобластомами с целью профилактики COVID-19 нецелесообразно. Наиболее эффективным способом восстановления иммунной системы является полный контроль за опухолью, а значит, больным с активными признаками заболевания необходимо проводить противоопухолевое лечение

www.rmapo.ru 94

COVID-19 и онкогематология: терапевтические подходы в новой реальности

- Наиболее часто используемыми иммуносупрессивными препаратами при гемобластазах являются глюкокортикостероидные гормоны. Обычно длительное применение высоких доз гормонов ассоциируется с тяжелым течением инфекционных процессов, в связи с чем их назначение желательно ограничить
- В то же время при COVID-19-пневмониях использование гормонов в низких дозах (<1 мг/кг в сутки в течение 3 дней) способно предотвратить гипертрофическую реакцию и развитие вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, который может привести к тяжелой полиорганной недостаточности и летальному исходу
- Выбор других противоопухолевых препаратов и их применение зависят от морфоиммунологического варианта гемобластаза, степени агрессивности опухоли и ее локализации. По возможности необходимо минимизировать посещения больных, использовать телемедицину и онлайн-консультации

www.rmapo.ru 95

COVID-19 и онкогематология: терапевтические подходы в новой реальности

- При **агрессивных неходжкинских лимфомах (аНХЛ)** лечение не может быть отложено, но желательно использование СНОР-подобных режимов. По показаниям должна проводиться профилактика поражения ЦНС, при локальных стадиях – облучение
- Наибольшие сложности связаны с лечением больных с рецидивом/рефрактерным течением аНХЛ, где основной опцией является высокодозная химиотерапия с аутоТГСК. В условиях пандемии резкое сокращение коечного фонда, сложности с донорами и заготовкой компонентов крови ограничивают применение этого метода. Больным можно рекомендовать продолжить стандартную химиотерапию, использовать лучевое лечение и отложить выполнение аутоТГСК
- Пожилым больным желательно назначение пероральных препаратов (леналидомид, метраномное лечение)

www.rmapo.ru 96

COVID-19 и онкогематология: терапевтические подходы в новой реальности

- При **индолентых неходжкинских лимфомах (иНХЛ)** ведущей опцией должна быть тактика «наблюдать и ждать». В тех случаях, когда у больного есть показания к началу лечения (GELF-критерии), но состояние остается стабильным, без симптомов интоксикации, лечение можно несколько отложить с повторным контролем через 1–1,5 мес
- При необходимости инициирования лечения рекомендуется использовать схему R-CHOP или R-CVP (желательно воздержаться от бендамустина в связи с более глубокой иммуносупрессией при его применении)
- При локальных стадиях возможно облучение исходных зон
- К монотерапии ритуксимабом, особенно в поддерживающем режиме у пожилых больных, необходимо относиться более сдержанно и осторожно
- При рецидивах без выраженных признаков прогрессирования возможна также тактика «наблюдать и ждать». Желательно назначение пероральных препаратов (леналидомид, ибрутиниб)

www.rmapo.ru 97

COVID-19 и онкогематология: терапевтические подходы в новой реальности

- При **лимфоме Ходжкина (ЛХ)** основным режимом в 1-й линии терапии можно считать ABVD. В условиях пандемии применение интенсивных режимов типа BEACOPP должно быть ограничено. Желательно выполнение промежуточного ПЭТ/КТ после 2 циклов для исключения блемиицины у ПЭТ2-негативных или добавление брентуксимаб ведотина (BV) к AVD у ПЭТ2-позитивных больных. Показано профилактическое назначение 2–3 введений G-CSF для предотвращения нейтропении
- У пожилых больных возможно применение монотерапии BV
- При рецидивах ЛХ рекомендовано использование схем 2-й линии, не требующих госпитализации (GDP, GemOx, BV+Nivo) и не ассоциированных с глубокой нейтропенией. Вопрос о применении ВДХТ с аутоТГСК решается индивидуально в зависимости от эпидемиологической ситуации и резервов здравоохранения
- В ряде случаев (локальный рецидив, поздний рецидив) возможно применение лучевой терапии в сочетании с BV

www.rmapo.ru 98

Возможный алгоритм действий врача-онколога-радиотерапевта во время пандемии коронавирусной инфекции**Алгоритм действий врача-онколога-радиотерапевта во время пандемии COVID-19 у онкологических больных**

- **Тщательный сбор анамнеза:**
– посещение больным в течение последних 14 дней стран, в которых зарегистрированы случаи COVID-19
– был ли контакт с вернувшимся (с респираторными симптомами) из стран с зарегистрированными случаями COVID-19
– возраст старше 60 лет или наличие выраженных сопутствующих заболеваний (бронхолегочной, сердечно-сосудистой, эндокринной системы) у больных моложе 60 лет – группа риска
– не посещали страны с зарегистрированными COVID-19, не контактировали с вернувшимися из этих стран
- Пациенты, посетившие в течение последних 14 дней страны, в которых зарегистрированы случаи COVID-19, должны быть изолированы на дому с вызовом врача на дом – лучевая терапия не проводится в связи с риском инфицирования окружающих
- Пациенты, контактировавшие с вернувшимся (с респираторными симптомами) из стран с зарегистрированными случаями COVID-19 должны быть изолированы на дому с вызовом врача на дом – лучевая терапия не проводится в связи с риском инфицирования окружающих
- Больные из группы риска с наличием симптомов ОРВИ: **лучевая терапия не проводится**
- Больные из группы риска без симптомов ОРВИ: проведение лучевой терапии не противопоказано
- Больные, не посещавшие страны с зарегистрированными COVID-19, не контактировавшие с вернувшимися из этих стран, не имеют противопоказаний к лучевой терапии

www.rmapo.ru 99

Алгоритм действий врача-онколога-радиотерапевта во время пандемии COVID-19 у онкологических больных

1. **Необходимо минимизировать риск передачи COVID** во время проведения больным лучевой терапии – ограничить число сопровождающих больного родных, развивать консультации больных по телефону
2. **Определить приоритеты в проведении лучевой терапии больным:**
– при проведении радикального курса, если биология опухоли допускает задержку в лечении (гормонально чувствительный рак молочной железы, предстательной железы), – разумно отложить лечение до ожидаемого снижения заболеваемости COVID-19
– во время пандемии можно использовать режимы лечения с доказательствами 1 и 2-го уровня
– при проведении адъювантной ЛТ необходимо тщательно оценить степень риска прогрессирования болезни. Если ЛТ снижает частоту локально-регионарных рецидивов, но не улучшает общую выживаемость в конкретном случае, то во время пандемии ее целесообразно избежать
– при проведении паллиативной ЛТ необходимо убедиться, что все другие варианты лечения были полностью испробованы

www.rmapo.ru 100

Алгоритм действий врача-онколога-радиотерапевта во время пандемии COVID-19 у онкологических больных

- Во время пандемии COVID-19 лучевую терапию можно не проводить больным:**
- раком молочной железы (РМЖ) после органосохраняющих операций с DCIS (не улучшает общую выживаемость, незначительно улучшает локальный контроль)
 - РМЖ после органосохраняющих операций с инвазивной опухолью у больных старше 70 лет, с низким риском локального рецидива (гормонотерапия)
 - РМЖ после органосохраняющих операций с инвазивной опухолью у больных >50 лет, Р3+, Her2+ без других признаков риска рецидива можно не проводить «бусти» на ложе опухоли
 - с глиомами низкой степени злокачественности, с асимптоматическими менингиомами G1-2
 - раком легкого можно не проводить профилактическое облучение головного мозга
 - неоперабельным раком поджелудочной железы – рассмотреть возможность лекарственного лечения
 - раком предстательной железы низкого или промежуточного риска – рассмотреть наблюдение
 - с олигометастатическим процессом – рассмотреть возможность системного лечения (таргетное, гормональное)
 - с патологическими переломами костей после операции на зону метастаза
 - с краниальными метастазами МНРЛ – рассмотреть терапию стероидами

Simcock R, Thomas TV, Merry CE. Global Radiation Oncology's Targeted Response for pandemic Preparedness. Clinical Translational Radiation Oncology 2020. DOI: 10.1016/j.ctro.2020.03.009

www.rmapo.ru 101

Алгоритм действий врача-онколога-радиотерапевта во время пандемии COVID-19 у онкологических больных

- Во время пандемии COVID-19 лучевую терапию можно отложить больным:**
- РМЖ T1-2N0, люминальный А+В подтипы после органосохраняющих операций – эндокринотерапия, начало ЛТ можно отложить до 20 нед
 - раком предстательной железы неблагоприятного, промежуточного прогноза высокого или очень высокого риска – рассмотреть проведение длительной (до 6–7 мес) антиандрогенной терапии
 - базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи
 - с костными метастазами без угрозы патологического перелома или неврологической катастрофы

Simcock R, Thomas TV, Merry CE. Global Radiation Oncology's Targeted Response for pandemic Preparedness. Clinical Translational Radiation Oncology 2020. DOI: 10.1016/j.ctro.2020.03.009

www.rmapo.ru 102

Алгоритм действий врача-онколога-радиотерапевта во время пандемии COVID-19 у онкологических больных

Во время пандемии COVID-19 лучевую терапию:

- проводить в первую очередь больным с быстро пролиферирующими опухолями
- при возможности использовать режим гиподифракционирования дозы (средние и крупные фракции)

Sincock R, Thomas TV, Merry CM. Global Radiation Oncology's Targeted Response for pandemic Preparedness. Clinical Translational Radiation Oncology 2020; 100: 107-109. | <https://doi.org/10.1016/j.clro.2020.03.009>
England's specialty guide for the management of cancer patients during the coronavirus pandemic

www.rmapo.ru 103

Алгоритм действий врача-онколога-радиотерапевта при выявлении COVID-19 у онкологических больных во время курса радиотерапии

- Прерывание курса радиотерапии
- Обработка дезинфицирующими средствами предметов, к которым прикасался пациент во время визита к радиотерапевту
- Изоляция больного на дому при легком течении, вызов врача на дом для оказания медицинской помощи
- Госпитализация специализированной выездной бригадой скорой медицинской помощи при тяжелом течении
- Возобновление курса радиотерапии возможно при подтверждении выздоровления от COVID-19 (отсутствие клинических проявлений болезни и получение двукратного отрицательного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР с интервалом не менее 1 дня)

www.rmapo.ru 104

Принципы терапии неотложных состояний

Инфузионная терапия

Гипотонические кристаллоидные растворы, растворы на основе крахмала не рекомендуются к применению. Необходимо вести пациентов в нутривом или небольшом отрицательном балансе

НИВЛ

При отсутствии эффекта от первичной респираторной терапии – оксигенотерапии, начальной тактикой допустимо НИБЛ; альтернативной НИБЛ также может служить высокоскоростной назальный поток

ИВЛ

Проводится при неэффективности НИБЛ — гипоксемии, метаболическом ацидозе или отсутствии увеличения индекса PaO₂/FIO₂ в течение 2 часов, высокой работе дыхания

ЭКМО

Основным показанием является ОРДС средней тяжести и тяжелого течения с длительностью проведения любой ИВЛ не более 5 суток.

Септический шок

Незамедлительная внутривенная инфузионная терапия кристаллоидными растворами (30 мл/кг, инфузия 1 литра раствора в течение 30 мин. или ранее)

НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких (НИВЛ)
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

Показания для перевода в ОРИТ (достаточно одного из критериев)

- Нарастающая и выраженная одышка;
- Цианоз;
- Частота дыхания > 30 в минуту;
- Сатурация SpO₂ < 90%;
- Артериальное давление АД сист < 90 мм рт. ст.;
- Шок (мраморность конечностей, акроцианоз, холодные конечности, симптом замедленного сосудистого пятна (>3 сек), лактат более 3 ммоль/л);
- Дисфункция центральной нервной системы (оценка по шкале комы Глазго менее 15 баллов);
- Острая почечная недостаточность (мочеотделение < 0,5 мл/кг/ч в течение 1 часа или повышение уровня креатинина в два раза от нормального значения);
- Печеночная дисфункция (увеличение содержания билирубина выше 20 ммоль/л в течение 2-х дней или повышение уровня трансаминаз в два раза и более от нормы);
- Коагулопатия (число тромбоцитов < 100 тыс./мкл или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение 3-х дней).

www.rmapo.ru 105

Алгоритм ведения паллиативных онкологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции

Приказ Министерства здравоохранения РФ и Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 мая 2019 г. N 345н/372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья»

Приложение №1. Медицинские показания к оказанию паллиативной медицинской помощи взрослым

1. Общие медицинские показания к оказанию взрослым паллиативной медицинской помощи (Перечень медицинских показаний к оказанию паллиативной медицинской помощи не является исчерпывающим).
- 2) ухудшение общего состояния, физической и/или когнитивной функции на фоне прогрессирования неизлечимого заболевания и неблагоприятный прогноз развития заболевания, несмотря на оптимально проводимое специализированное лечение;
- 3) снижение функциональной активности пациента, определенной с использованием унифицированных систем оценки функциональной активности;
- 4) потеря массы тела более чем на 10% за последние 6 мес.

При выявлении двух и более общих медицинских показаний у одного пациента оцениваются медицинские показания по группам заболеваний или состояний. (Положительным является выявление одного или нескольких медицинских показаний по группам заболеваний или состояний у одного пациента.)

www.rmapo.ru 106

Приказ Министерства здравоохранения РФ и Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 мая 2019 г. N 345н/372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья»

Приложение №1. Медицинские показания к оказанию паллиативной медицинской помощи взрослым

2. Медицинские показания к оказанию паллиативной медицинской помощи взрослым при различных формах злокачественных новообразований:

- наличие метастатических поражений при незначительном ответе на специализированную терапию или наличии противопоказаний к ее проведению;
- наличие метастатических поражений центральной нервной системы, печени, легких;
- наличие боли и других тяжелых проявлений заболевания.

www.rmapo.ru 107



www.rmapo.ru 108

Лечение дыхательной недостаточности при паллиативной помощи

Нефармакологические методы

- Хирургические манипуляции (по показаниям – торакоцентез, плевродез, стентирование и др.)
- Обучение техникам правильного дыхания и релаксации
- Обеспечение потока воздуха около лица (вентилятор)

Фармакологические препараты (для снижения возбудимости дыхательного центра)

- Опиаты (малые дозы: морфин подкожно 3–5 мг)
- Бензодиазепины (диазепам 5–10 мг в/м)

www.rmapo.ru 109

Паллиативные пациенты

Снизить риск передачи COVID-19 паллиативным пациентам

Продолжить необходимую симптоматическую терапию у пациентов с подтвержденным COVID-19

www.rmapo.ru 110

Паллиативные пациенты с подтвержденным COVID-19 должны продолжать получать терапию в полном объеме

Анальгетическая терапия у паллиативных пациентов продолжается в полном объеме, при необходимости проводится коррекция

Ранее подобранная симптоматическая терапия продолжается, при необходимости проводится ее коррекция

Патогенетическая терапия в каждом случае индивидуальна

www.rmapo.ru 111

Снижение риска заражения COVID-19 у паллиативных пациентов (не зараженных вирусом)

Консультации, проведение которых возможно онлайн-дистанционно (по видеосвязи, телефону и т.п.) организовывать удаленно

Выписка анальгетиков на более длительный срок (в рамках разрешенных приказом)

Возможность повторной выписки рецепта родственникам пациента

Соблюдение пациентом режима самоизоляции

При необходимости коррекции симптоматической терапии врач приходит к пациенту, а не пациент посещает поликлинику

www.rmapo.ru 112

Комплект средств индивидуальной защиты медицинского работника при посещении пациента на дому

- Одноразовый медицинский халат
- Одноразовая медицинская маска
- Одноразовая медицинская шапочка
- Бахилы
- Защищенные очки
- Одноразовые нестерильные перчатки

Ни в коем случае не снимать средства индивидуальной защиты

www.rmapo.ru 113

Организация выездной патронажной службы по паллиативной помощи в условиях пандемии

Выезды бригады осуществляются для:

- купирования болевого синдрома
- купирования тягостных симптомов (неукротимая рвота, некупируемая одышка)
- проведения перевязок
- осмотра первичных пациентов – после консультации с врачом паллиативной медицинской службы
- осмотра пациента при резком ухудшении его состояния
- выписки рецептурных бланков на лекарственные средства

www.rmapo.ru 114

Организация работы стационара(хосписа)

! Запрет на визиты волонтеров

! Запрет на работу сотрудников с признаками ОРЗ/ОРВИ

- Обучение персонала мерам профилактики и защиты от инфекции
- Разграничение зон контроля температуры (медицинский персонал, немедицинский персонал, посетители)
- Ежедневная фиксация температуры у сотрудников до работы
- Фиксация результатов измерений температуры в электронном журнале
- Проветривание помещений не реже 4 раз в сутки и после каждого посещения
- Влажная уборка с дезинфицирующими средствами
- Контроль продолжительности работы рециркуляционных облучателей (не более 12 ч/сут)

www.rmapo.ru 115

Ограничения для посещений пациента родственниками – только с разрешения руководителя организации (в исключительных случаях)

- Наличие раздельного входа в организацию для сотрудников и посетителей
- Наличие работающего гардероба для верхней одежды
- Наличие бахил для обуви в организации
- Наличие масок у посетителей
- Обязательное измерение температуры тела посетителя
- Обязательное надевание медицинской маски посетителем
- Наличие антисептиков перед входом в палату
- Наличие таблички «Правила обработки антисептиками рук» для посетителей при входе в учреждение и в палату

! Ограничение числа посетителей к пациенту

! Запрет на перемещение посетителей между палатами

www.rmapo.ru 116

ПРОФИЛАКТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И МАРШРУТИЗАЦИЯ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ И ЗАБОЛЕВШИХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Принципы профилактики коронавирусной инфекции

Особенности профилактики

- Неспецифическая профилактика коронавирусной инфекции:
 - мероприятия в отношении источника инфекции
 - мероприятия, направленные на механизм передачи возбудителя инфекции
 - мероприятия, направленные на восприимчивый контингент
- Медикаментозная профилактика коронавирусной инфекции у взрослых
- Мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в медицинской организации
- Рациональное использование средств индивидуальной защиты в медицинских организациях
- Порядок проведения патологоанатомических вскрытий

www.rmapo.ru 117

Медикаментозная профилактика

- **Доказательных исследований, касающихся постконтактной профилактики для медицинских работников, не проводилось**
- **Препараты прямого противовирусного действия для COVID-19 в настоящее время не разработаны**
- Для медикаментозной профилактики COVID-19 у взрослых возможно интраназальное введение рекомбинантного интерферона альфа
- В литературе описан опыт применения препарата гидроксихлорохин (плаквенил) для постконтактной профилактики COVID-19 у медицинских работников по схеме: 400 мг 2 раза с интервалом 12 ч в первый день, далее 400 мг – 1 раз в неделю в течение 7 нед.

www.rmapo.ru 119

Выводы в отношении источника



Неспецифическая профилактика

Мероприятия, направленные на восприимчивый контингент:



www.rmapo.ru 118

Мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в медицинской организации

- При поступлении в приемное отделение медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях, пациента с клиническими проявлениями острого респираторного вирусного заболевания с характерными для новой коронавирусной инфекции COVID-19 симптомами и данными эпидемиологического анамнеза, медицинский работник проводит комплекс первичных противоэпидемических мероприятий с использованием СИЗ
- Медицинский работник, не выходя из помещения, в котором выявлен пациент, извещает руководителя медицинской организации о выявленном пациенте и его состоянии для решения вопроса о его изоляции по месту выявления (бокс приемного отделения) до его госпитализации в специализированный инфекционный стационар
- Медицинский работник должен использовать СИЗ: шапочку, противочумный (хирургический) халат, респиратор типа NIOSH-certified №95 или FFP3 – предвдательные обработки руки и открытые части тела дезинфицирующими средствами

www.rmapo.ru 120

Меры, позволяющие снизить риск внутрибольничного распространения инфекции и сократить потребность в респираторах

- Обучение персонала принципам правильного использования респираторов
- Проведение оценки риска на основании анализа потоков пациентов, посетителей, лабораторных образцов и персонала
- Максимальное разобщение потоков для выделения зон низкого риска и высокого риска
- Выделение зон отдыха персонала и помещений для офисной работы в максимально изолированных помещениях
- Выделение узких групп персонала, которые работают в условиях наиболее высокого риска
- Обязательное круглосуточное применение медицинских масок пациентами
- Применение максимально возможных режимов естественной вентиляции
- Исключение использования кондиционеров комнатного типа в зонах высокого риска

www.rmapo.ru 121

МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ И ОСОБЕННОСТИ ЭВАКУАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ БОЛЬНЫХ ИЛИ ЛИЦ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА COVID-19

Медицинская помощь
пациентам с COVID-19
оказывается в соответствии

В целях обеспечения готовности к проведению противоэпидемических мероприятий в случае завоза и распространения COVID-19 медицинским организациям необходимо:

Госпитализация пациента, подозрительного на заболевание, вызванное SARS-CoV-2, осуществляется в медицинские организации, имеющие в своем составе **мельцеровские боксы**, либо в медицинские организации **перепрофилируемые** под специализированные учреждения, соответствующие Требованиям²

- иметь оперативный план первичных противоэпидемических мероприятий при выявлении большого, подозрительного на данное заболевание,
- руководствоваться действующими нормативными, методическими документами, санитарным законодательством в установленном порядке, в том числе региональным Планом санитарно-противоэпидемических мероприятий по предупреждению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 утвержденным уполномоченным органом исполнительной власти субъекта РФ

1 — приказы Минздрава России от 31.01.2012 №69-н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при инфекционных заболеваниях» и от 05.05.2012 №52-н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями» с проведением всех противоэпидемических мероприятий;
2 — СП 1.3.3158.13 Безопасность работы с микроорганизмами I-III групп патогенности (опасности).

www.rmapo.ru 122

Пример организации сортировки пациентов в многопрофильной больнице



123

Особенности эвакуационных мероприятий и общие принципы госпитализации больных или лиц с подозрением на COVID-19

Госпитализация пациента осуществляется в медицинские организации, имеющие в своем составе мельцеровские боксы, либо в медицинские организации, перепрофилируемые под специализированные учреждения той административной территории, где был выявлен больной.

Требования к работе в инфекционных стационарах, изоляторах и обсерваторах в очагах заболеваний, вызванных микроорганизмами I-II групп патогенности, указаны в СП 1.3.3118-13. Безопасность работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности)

Оказание медицинской помощи в процессе подготовки и проведения медицинской эвакуации выполняется в соответствии с действующим порядками, клиническими рекомендациями и стандартами

Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия по схемам, утвержденным в установленном порядке

www.rnano.ru 124

Транспортировка пациента с инфекционным заболеванием без транспортировочного изолирующего бокса

Члены эпидбригады и/или бригады медицинской эвакуации по прибытии к месту выявления больного перед входом в помещение, где находится больной, под наблюдением врача – руководителя бригады надевают защитные костюмы

Врач бригады:

- уточняет у больного данные эпидемиологического анамнеза, круг лиц, которые общались с ним
- определяет контингенты лиц, подлежащих изоляции, медицинскому наблюдению, экстренной профилактике
- обеспечивает контроль эвакуации больного и контактировавших с ним лиц
- сообщает уточненные сведения о больном, о контактировавших с больным и проведенных первичных мероприятиях по локализации очага

www.rmapo.ru 125

Транспортировка пациента с инфекционным заболеванием без транспортировочного изолирующего бокса

Бригада, выполняющая медицинскую эвакуацию инфекционного больного, должна состоять из врача и двух помощников (фельдшер, санитар), обученных требованиям соблюдения противоэпидемического режима и прошедших дополнительный инструктаж по вопросам дезинфекции

Больной транспортируется в маске

Водитель транспортного средства, в котором осуществляется медицинская эвакуация, при наличии изолированной кабины должен быть одет в комбинезон, при отсутствии ее – в защитную одежду

Водители (фельдшера-водители, санитары-водители) санитарного транспорта работают в защитной одежде в установленном порядке

www.rmapo.ru 126

Транспортировка пациента с инфекционным заболеванием без транспортировочного изолирующего бокса

Сотрудники скорой медицинской помощи совместно с врачом-инфекционистом в средствах индивидуальной защиты определяют количество и очередность эвакуации больных и уточняют маршрут эвакуации больного в медицинскую организацию

Транспортировка двух и более инфекционных больных на одной машине не допускается

Перевозка контактировавших с больными лиц вместе с больным на одной автомашине не допускается

Машину скорой медицинской помощи оснащают медико-техническими, лекарственными, перевязочными средствами, противоэпидемической, реанимационной укладками, гидропультом или ручным распылителем, уборочной ветошью, емкостью с крышкой для приготовления рабочего раствора дезинфекционного средства и хранения уборочной ветоши, емкостью для сбора и дезинфекции выделений

www.rmapo.ru 127

Транспортировка пациента с инфекционным заболеванием без транспортировочного изолирующего бокса

Необходимый набор дезинфицирующих средств из расчета на 1 сутки:

- средство для дезинфекции выделений
- средство для дезинфекции поверхностей салона
- средство для обработки рук персонала (1–2 упаковки)
- бактерицидный облучатель

Расход дезинфицирующих средств, необходимых на 1 смену, рассчитывают в зависимости от того, какое средство имеется в наличии, и возможного числа выездов

После доставки больного в инфекционный стационар бригада проходит на территории больницы полную санитарную обработку с дезинфекцией защитной одежды

Машина и предметы ухода за больным подвергаются заключительной дезинфекции на территории больницы силами самой больницы или бригад учреждения дезинфекционного профиля

За членами бригады, проводившей медицинскую эвакуацию, устанавливается наблюдение на срок 14 дней

www.rmapo.ru 128

Транспортировка пациента с инфекционным заболеванием с применением транспортировочного изолирующего бокса

На месте эвакуации врач бригады оценивает состояние пациента и решает вопрос о проведении дополнительных медицинских манипуляций

Пациента размещают внутри камеры транспортировочного модуля в горизонтальном положении на спине и фиксируют ремнями, в ТИБ помещают оборудование и медикаменты, закрывают застегивающую молнию, включают фильтровентиляционную установку на режим отрицательного давления

После помещения пациента в ТИБ медицинский персонал протирает руки в резиновых перчатках и поверхность клеенчатого фартука, орошает наружную поверхность транспортировочного модуля и защитные костюмы дезинфицирующим раствором, затем снимает защитные костюмы и помещает их в мешки для опасных отходов, орошает дезинфицирующим средством наружную поверхность мешков с использованными защитными костюмами и относит на транспортное средство

www.rmapo.ru 129

Транспортировка пациента с инфекционным заболеванием с применением транспортировочного изолирующего бокса

После доставки больного в стационар медицинский транспорт и ТИБ, а также находящиеся в нем предметы, использованные при транспортировании, обеззараживаются силами бригады дезинфекторов на территории инфекционного стационара на специальной, оборудованной стоком и ямой площадке для дезинфекции транспорта, используемого для перевозки больных, в соответствии с действующими методическими документами

Внутренние и внешние поверхности транспортировочного модуля и автотранспорта обрабатываются путем орошения из гидропульта разрешенными для работы с опасными вирусами дезинфицирующими средствами в концентрации в соответствии с инструкцией

www.rmapo.ru 130

Транспортировка пациента с инфекционным заболеванием с применением транспортировочного изолирующего бокса

Фильтрующие элементы ТИБ и другие медицинские отходы утилизируют в установленном порядке

Защитную и рабочую одежду по окончании транспортирования больного подвергают специальной обработке методом замачивания в дезинфицирующем растворе по вирусному режиму согласно инструкции по применению

Все члены бригады обязаны пройти санитарную обработку в специально выделенном помещении инфекционного стационара

За членами бригад, проводивших медицинскую эвакуацию, устанавливается наблюдение на срок 14 дней

www.rmapo.ru 131

Рекомендуемая литература

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 г. №1984 «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19»
2. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 апреля 2020 г., версия 6 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»
3. Учебно-методическое пособие «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика». М.: 2020, 70 с.
4. Постановление от 28 ноября 2013 г. №64 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 1.3.3118-13 "Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)"»
5. Письмо Роспотребнадзора от 23.01.2020 №02/770-2020-32 «Об инструкции по проведению дезинфекционных мероприятий для профилактики заболеваний, вызываемых коронавирусами»
6. Санитарно-эпидемиологические правила «Санитарная охрана территории Российской Федерации СП 3.4.2318-08, МУ 3.4.2552-09. Санитарная охрана территории. Организация и проведение первичных противоэпидемических мероприятий в случаях выявления больного (группы), подозрительного на заболевания инфекционными болезнями, вызывающими чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Методические указания (утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 17.09.2009)
7. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Внебольничная пневмония», 2018 год

www.rmapo.ru 132

Ведение онкогематологических больных с новой коронавирусной инфекцией: опыт Городской клинической больницы №52

Е.А. Барях^{✉1}, О.Л. Кочнева¹, Е.Н. Мисюрина¹, Е.И. Желнова¹, К.В. Яцков¹, А.И. Загребнева¹, Р.Р. Зянгинов¹, И.В. Самсонова¹, Н.Г. Потешкина², М.А. Лысенко^{1,2}, И.В. Поддубная³

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉ebaryakh@gmail.com

Аннотация

Обоснование. Онкологические заболевания наряду с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми и хроническими обструктивными заболеваниями легких определяют более тяжелое течение и худший прогноз новой коронавирусной инфекции – COVID-19. В связи с ограниченным количеством международных исследований и отсутствием отечественных публикаций по анализу течения COVID-19 у больных онкогематологического профиля и тактике ведения пациентов данная работа представляется крайне актуальной.

Материалы и методы. С 24.04.2020 по 31.05.2020 на базе гематологической службы ГБУЗ ГКБ №52 наблюдались 110 пациентов онкогематологического профиля с новой коронавирусной инфекцией: 59 женщин и 51 мужчина с медианой возраста 58 (18–90) лет.

Результаты. В настоящее время 24 (22%) пациента из 110 продолжают лечение. Исход заболевания прослежен у 86 (78%): 50 (58%) пациентов выписаны из стационара с полным или частичным разрешением пневмонии, 36 (42%) из 86 пациентов умерли. Группы не различались по гендерным характеристикам. Медиана возраста была выше в группе умерших пациентов (66 лет в сравнении с 54 годами у больных с благоприятным исходом COVID-19). Соматический статус ECOG 3–4 являлся независимым прогностическим фактором, определяющим неблагоприятный исход заболевания. Треть пациентов из группы с летальным исходом в связи с тяжелым состоянием в дебюте заболевания сразу госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), из них 2 (6%) погибли в течение 1-х суток. Распределение по нозологиям демонстрирует значимое преобладание среди больных с неблагоприятным исходом пациентов с острыми лейкозами (18% vs 39%). Пациенты с резистентным течением гемобластоза составили 50% среди умерших больных. Тяжелая форма течения инфекции COVID-19 в 2 раза чаще (46% vs 84%) выявлялась у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания, что связано как с исходно более тяжелым контингентом больных (33% госпитализированы в ОРИТ), так и меньшей курабельностью пневмоний на фоне факторов неблагоприятного прогноза: старшая возрастная группа, преобладание пациентов с острыми лейкозами и резистентным течением онкогематологического заболевания. Специфическая противоопухолевая терапия и терапия COVID-19 были сопоставимы в обеих группах.

Выводы. Выявление новой коронавирусной инфекции на фоне онкогематологического заболевания сопряжено с тяжелым течением COVID-19 и высокой летальностью – 42%. На основании полученных предварительных данных к факторам неблагоприятного прогноза течения COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями относятся: пожилой возраст, плохой соматический статус (ECOG 3–4), рецидив или прогрессия гемобластоза и нозологическая принадлежность к острым лейкозам.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, неходжкинские лимфомы, острые лейкозы, гемобластозы.

Для цитирования: Барях Е.А., Кочнева О.Л., Мисюрина Е.Н. и др. Ведение онкогематологических больных с новой коронавирусной инфекцией: опыт Городской клинической больницы №52. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 74–78.

DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200207

Original Article

Maintenance oncohematological patients and new coronavirus infection: experience of the City Clinical Hospital №52

Elena A. Baryakh^{✉1}, Olga L. Kochneva¹, Elena N. Misyurina¹, Evgenia I. Zhelnova¹, Konstantin V. Yatskov¹, Alena I. Zagrebneva¹, Rushan R. Zyngirov¹, Inna V. Samsonova¹, Natalia G. Poteshkina¹, Mariana A. Lysenko^{1,2}, Irina V. Poddubnaya³

¹City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉ebaryakh@gmail.com

Abstract

Justification. Oncological diseases, along with diabetes, hypertension, cardiovascular and chronic obstructive pulmonary diseases, are associated with severe course and worst prognosis of the new coronavirus infection – COVID-19. Due to the limited number of the international studies and the lack of the domestic publications on the analysis of the course of COVID-19 in patients with oncohematological pathology and the patient management tactics, this work seems extremely topical.

Materials and methods. 24.04.2020–31.05.2020, 110 patients with oncohematological pathology associated with new coronavirus infection were observed on the basis of the hematology service of City Clinical Hospital №52: 59 women and 51 men, mean age 58 (18–90) years.

Results. Currently, 24 (22%) patients among 110 are continuing treatment. The outcome of the disease is observed in 86 (78%) patients: 50 (58%) patients were discharged from hospital with complete or partial resolution of pneumonia, 36 (42%) of the 86 patients died. The groups did not differ in gender. The median age was higher in the group of deceased patients (66 vs. 54 years in patients who had a favorable outcome after COVID-19). The somatic status ECOG 3–4 was an independent predictive factor determining the adverse outcome of the disease. The third part of the patients from the group with a fatal cases due to a severe condition in the debut of the disease immediately were hospitalized in the intensive care unit (ICU), 2 (6%) of them had died within the first day. Disposition, according to the nosology showed a significant predominance among patients with an adverse outcome associated with acute leukemia (18% vs 39%). Patients with resistant course of hemoblastosis accounted for 50% of deceased patients. Severe form of the course of COVID-19 infection was twice as frequently (46% vs 84%) among patients with an adverse outcome of the disease, that was associated with both the initial more severe group of patients (33% were hospitalized in the ICU), and less curability of pneumonia against the background of the adverse prognostic factors: the older age group, the predominance of patients with acute leukemia and resistant course of oncohematological diseases. Specific anticancer therapy and COVID-19 therapy were comparable in both groups.

Conclusions. Identification of new coronavirus infection against a backdrop of oncohematological disease is associated with a severe course of COVID-19 and high death rate – 42%. According to the preliminary obtained results, the adverse prognostic factors of COVID-19 in patients with oncohematological diseases include: elderly age, the poor somatic status (ECOG 3–4), relapse or progression of hemoblastosis and nosological affiliation to acute leukemia.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, non-Hodgkin's lymphomas, acute leukemia, hemoblastosis.

For citation: Baryakh E.A., Kochneva O.L., Misyurina E.N. et al. Maintenance oncohematological patients and new coronavirus infection: experience of the City Clinical Hospital №52. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 74–78. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200207

В конце декабря 2019 г. в китайском городе Ухань выявлены первые случаи пневмонии неизвестного генеза. Заболевание 11.02.2020 получило название новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной SARS-CoV-2. В связи с быстрым распространением инфекции во всех частях земного шара 11.03.2020 Всемирная организация здравоохранения охарактеризовала масштаб заболеваемости как пандемию COVID-19. При всей скудности обобщенных данных на настоящий момент существует мнение о том, что онкологическая патология (наряду с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми и хроническими обструктивными заболеваниями легких) определяет худший прогноз и более тяжелое течение COVID-19 [1]. В связи с ограниченным количеством международных исследований и отсутствием отечественных публикаций по анализу течения COVID-19 у больных онкогематологического профиля и тактике ведения пациентов с гемобластозами и новой коронавирусной инфекцией данная работа представляется крайне актуальной и своевременной. В статье приведены результаты промежуточного анализа.

Материалы и методы

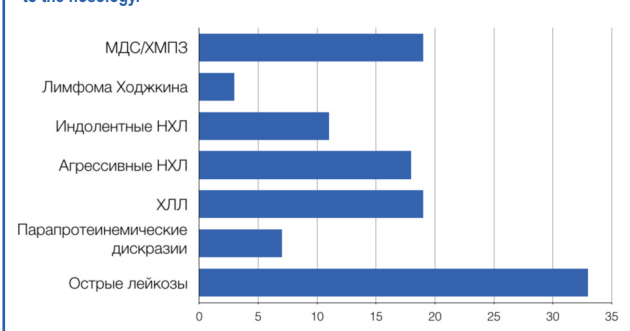
С 24.04.2020 по 31.05.2020 на базе гематологической службы ГБУЗ ГKB №52 наблюдались 110 пациентов онкогематологического профиля с новой коронавирусной инфекцией, госпитализированных по скорой медицинской помощи: 59 женщин и 51 мужчина с медианой возраста

58 (18–90) лет. Варианты онкогематологической патологии были представлены с разной частотой: из 110 больных 33 (30%) составили острые лейкозы, 19 (17,5%) – В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), 19 (17,5%) – миелодиспластический синдром (МДС)/хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ), 18 (16%) – агрессивные неходжкинские лимфомы (НХЛ), 11 (10%) – индолентные НХЛ, 7 (6%) – парапротеинемические дискразии и 3 (3%) – лимфома Ходжкина (см. рисунок).

Лечение больных проводилось в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции Минздрава России, версии 4–6 [2–4]. В качестве этиотропной терапии использовался противомаларийный препарат гидроксихлорохин в монотерапии или в комбинации с азитромицином, а также ингибитор протеазы лопинавир/ритонавир, применяемый в качестве противовирусного средства у пациентов с вирусом иммунодефицита человека.

Постоянное мониторирование эффективности терапии COVID-19 на протяжении прошедшего времени обусловило модификацию терапевтических подходов. В связи с появлением в конце мая 2020 г. данных об отсутствии преимуществ использования гидроксихлорохина как в монотерапии, так и в комбинации с азитромицином в лечении больных с COVID-19, а также данных об увеличении частоты развития такого осложнения, как значительное увеличение количества желудочковых аритмий, в настоящее время применение противомаларийных препаратов ограничено [5]. Проведенное рандомизированное контролируемое исследование продемонстрировало, что монотерапия лопинавиром/ритонавиром не сокращала периода госпитализации и не продемонстрировала преимуществ в сравнении со стандартной симптоматической терапией [6]. В связи с полученными данными использование лопинавира/ритонавира прекращено. С целью пассивной иммунизации, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, использовалась плазма от доноров-реконвалесцентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией в стадии выздоровления (антиковидная плазма, патогенредуцированная). Вируснейтрализующая активность плазмы составляла 1:160. В случае отсутствия доноров с оптимальной вируснейтрализующей активностью плазмы допускалось использование плазмы с активностью 1:80. Показаниями для назначения антиковидной плазмы являлись среднетяжелое и тяжелое течение с проявлениями острого респираторного

Распределение гематологических больных с коронавирусной инфекцией по нозологиям.
Disposition of the hematological patients with coronavirus infection, according to the nosology.



Сравнительная характеристика умерших и выздоровевших пациентов с онкогематологической патологией и COVID-19 Comparative characteristics of deceased and recovered patients with oncohematological pathology and COVID-19		
Сравнительные параметры	Больные онкогематологического профиля с коронавирусной инфекцией	
	Выписанные из стационара (n=50)	Умершие (n=36)
Половозрастная характеристика		
Медиана возраста, годы	54 (18–84)	66 (21–90)
18–64	31 (62%)	15 (42%)
65–74	15 (30%)	13 (36%)
>75 лет	4 (8%)	8 (22%)
Мужской пол	25 (50%)	18 (50%)
Соматический статус (ECOG)		
0–1	11 (22%)	0
2	30 (60%)	4 (11%)
3–4	9 (18%)	32 (89%)
Госпитализация в ОРИТ	1 (2%)	12 (33%)
Смерть в течение 1 сут	–	2 (6%)
Нозологии		
Острый лейкоз	9 (18%)	14 (39%)
Агрессивная НХЛ	9 (18%)	5 (14%)
Индолентная НХЛ	4 (8%)	2 (6%)
В-клеточный ХЛЛ	11 (22%)	7 (19%)
Лимфома Ходжкина	3 (6%)	0
МДС/ХМПЗ	10 (20%)	5 (14%)
Парапротеинемические дискразии	4 (8%)	3 (8%)
Статус гематологического заболевания		
Ремиссия (полная + частичная)	24 (48%)	4 (11%)
Стабилизация	8 (16%)	1 (3%)
Впервые выявленное заболевание	10 (20%)	13 (36%)
Рецидив, прогрессия	8 (16%)	18 (50%)
Степень тяжести коронавирусной инфекции		
Тяжелая форма	23 (46%)	30 (84%)
Среднетяжелая форма	20 (40%)	3 (8%)
Легкая форма	7 (14%)	3 (8%)
ПЦР-верификация COVID-19		
ПЦР+	40 (80%)	34 (94%)
ПЦР–	10 (20%)	2 (6%)
Специфическая противоопухолевая терапия в течение 1 мес до госпитализации с COVID-19	33 (66%)	24 (67%)
Химиотерапия	26 (52%)	21 (58%)
Анти-CD20 моноклональные антитела	7 (14%)	6 (17%)
Ритуксимаб	7	3
Обинутумаб	0	3
Глюкокортикоиды	18 (36%)	5 (14%)
Аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток	1	1
Противоопухолевая терапия на фоне COVID-19	11 (22%)	11 (31%)
Терапия COVID-19		
Гидроксихлорохин, монотерапия	32 (64%)	27 (75%)
Азитромицин, монотерапия	2 (4%)	0
Гидроксихлорохин + азитромицин	13 (26%)	4 (11%)
Лопинавир/ритонавир	19 (38%)	22 (61%)
Блокаторы ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб)	21 (42%)	13 (36%)
Канакинумаб	7 (14%)	3 (8%)
Блокаторы Jak (руксолитиниб, барицитиниб, тофацитиниб)	8 (16%)	5 (14%)
Антиковидная плазма	8 (16%)	7 (19%)
Иммуноглобулин	6 (12%)	2 (6%)

дистресс-синдрома у пациентов с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией, а также затяжное течение COVID-19 при неэффективности проводимого лечения при наличии PHK SARS-CoV-2. В качестве патогенетической терапии для борьбы с избыточной иммунной реакцией, сопровождающейся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм»), использовались блокаторы интерлейкина (ИЛ)-6, моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб и сарилумаб), ИЛ-1 β (канакинумаб) и ингибиторы янус-киназ (препараты барицитиниб, тофацитиниб и руксолитиниб) [3]. Для профилактики вторичной бактериальной инфекции всем пациентам, получившим блокаторы ИЛ-6, назначалась комбинированная антибактериальная терапия (амоксиклав/сульбактам + левофлоксацин). Антимикробная терапия при нейтропенической лихорадке проводилась в соответствии со стандартными рекомендациями. С целью профилактики тромботических осложнений проводилась терапия низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин) в лечебных дозах под контролем анти-Ха-активности. При наличии признаков дыхательной недостаточности применяли оксигенотерапию – инсультацию кислорода через носовые канюли или маску. В случае неэффективности проводимых мероприятий, усугубления дыхательной недостаточности, нарастания полиорганной недостаточности осуществляли перевод больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

По витальным показаниям пациентам проводилась специфическая противоопухолевая терапия на фоне лечения COVID-19. Предпочтение отдавалось менее интенсивным программам химиотерапии с учетом тяжести состояния больных и с целью минимизации периода нейтропении.

Результаты и обсуждение

В настоящее время 24 (22%) больных из 110 продолжают лечение, у 86 (78%) прослежен исход заболевания: 50 (58%) пациентов выписаны из стационара с полным или частичным разрешением пневмонии, 36 (42%) пациентов умерли. Сравнительная характеристика пациентов представлена в таблице. Группы не различались по гендерным характеристикам, в обеих группах отмечено равное соотношение мужчин и женщин. В имеющейся литературе большинство исследователей приводят данные о худшем прогнозе COVID-19 у мужчин как в общей группе пациентов, так и у онкологических больных [7, 8]. Возможно, полученные различия связаны с недостаточной выборкой пациентов.

Медиана возраста была выше в группе умерших пациентов (66 лет в сравнении с 54 годами у больных с благоприятным исходом COVID-19), число больных старше 75 лет составило 8 и 22% среди выздоровевших и умерших пациентов соответственно. Это соотносится с данными других исследователей о худшем прогнозе заболевания в старшей возрастной группе [7, 8]. Нами установлено, что низкий соматический статус (ECOG 3–4) являлся независимым прогностическим фактором, определяющим неблагоприятный исход заболевания (см. таблицу). Аналогичные данные получены другими исследователями [7, 8].

Следует указать, что 1/3 пациентов из группы умерших больных в связи с тяжелым состоянием в дебюте заболевания сразу госпитализировались в ОРИТ. Исход процесса был неблагоприятным – 2 (6%) погибли в течение 1-х суток: 1 больной с впервые выявленным острым миелобластным лейкозом и тяжелой формой COVID-19 поступил в состоянии клинической смерти, 1 – переведен из другого гематологического стационара в агональном состоянии на фоне резистентного течения диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. В противоположность этому – среди выписанных пациентов только 1 больной поступил по скорой медицинской помощи в ОРИТ. Высокий процент летальности, 42% от завершенных случаев, обусловлен крайне тяжелой выборкой пациентов: 89% с соматическим статусом ECOG 3–4, 33% по клиническим показаниям нуждались в экстренной госпитализации в ОРИТ, у 50% отмечалась прогрессия онкогематологического заболевания. Распределение по нозологиям демонстрирует значимое преобладание

пациентов с острыми лейкозами среди больных с неблагоприятным исходом. Пациенты с резистентным течением заболевания, особенно острого лейкоза, как правило, имели в анамнезе несколько линий химиотерапии, инфекционные осложнения в процессе индукционной терапии. В большинстве случаев прогрессия заболевания определялась тяжелым соматическим статусом больных, характеризовалась опухолевым и/или миелотоксическим агранулоцитозом после проведенной химиотерапии и сочетанием COVID-19 с вторичной инфекцией, обусловленной преимущественно граммотрицательной флорой.

Тяжелая форма COVID-19 в 2 раза чаще выявлялась у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания (46% vs 84%), что связано как с исходно более тяжелым контингентом больных (33% госпитализированы в ОРИТ), так и меньшей курабельностью пневмоний на фоне факторов неблагоприятного прогноза: старшая возрастная группа, преобладание пациентов с острыми лейкозами и резистентным течением онкогематологического заболевания.

Выявить влияние предшествующей специфической противоопухолевой терапии на течение болезни пока не представляется возможным: виды проведенного за 1 мес до выявления COVID-19 лечения значимо не различались в группах с разным исходом. При инфицировании COVID-19 по витальным показаниям у 22% выздоровевших и 31% умерших больных проводилась индукционная химио- или химиоиммунотерапия. Отмечено только более частое использование глюкокортикоидов в группе выздоровевших пациентов, что может быть обусловлено некоторым преобладанием наблюдений с лимфопролиферативными заболеваниями. Несмотря на отсутствие различий в частоте использования анти-CD20 моноклональных антител в обеих группах, обращает на себя внимание, что все пациенты, получившие в течение 30 дней до выявления COVID-19 обинтузумаб, погибли. Данный факт, безусловно, требует дополнительных наблюдений для окончательных выводов и рекомендаций, однако назначение анти-CD20 моноклональных антител в период пандемии должно быть взвешенным и обоснованным с учетом всех возможных рисков.

Этиотропная и патогенетическая терапия COVID-19 была сопоставима в обеих группах.

Выводы

Проведенный промежуточный анализ течения новой коронавирусной инфекции у 110 онкогематологических больных демонстрирует, что выявление инфекции COVID-19 на фоне онкогематологического заболевания сопряжено с тяжелым течением COVID-19 и высокой летальностью – 42%. На основании полученных предварительных данных к факторам неблагоприятного прогноза течения COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями относятся: пожилой возраст, плохой соматический статус (ECOG 3–4), рецидив или прогрессия гемобластоза и нозологическая принадлежность к острым лейкозам. Для получения убедительных данных и определения дополнительных прогностических маркеров течения болезни необходимо проведение углубленного статистического анализа на большей выборке пациентов.

Проведенный промежуточный анализ терапии онкогематологических пациентов позволил сформулировать рекомендации по ведению больных:

- Целесообразно прерывание химиотерапии до регресса пневмонии или значимого клинического улучшения (желательно до получения отрицательного результата полимеразной цепной реакции – ПЦР и формирования стойкого иммунитета, появления антител класса иммуноглобулинов G). При невозможности отсрочить или прервать химиотерапию показано использование наименее токсичных протоколов лечения, не вызывающих тяжелой нейтропении. В связи с риском усугубления иммунодефицита использование анти-CD20 моноклональных антител в период пандемии должно быть взвешенным и обоснованным.
- Терапия пациентов с нейтропенической лихорадкой и COVID-19 проводится в соответствии с протоколом веде-

ния больных с фебрильной нейтропенией и должна включать весь комплекс диагностических исследований, направленных на поиск очага инфекции. Решение о применении колониестимулирующих факторов должно быть взвешенным в связи с возможным усугублением «цитокинового шторма».

- С целью профилактики тромботических осложнений целесообразно проведение терапии низкомолекулярными гепаринами в лечебных дозах.
- Несмотря на повышенный риск вторичных инфекционных осложнений у онкогематологических больных, терапия «цитокинового шторма» осуществляется в соответствии с общими рекомендациями для пациентов с

COVID-19 и более тщательным мониторингом состояния больных, контролем уровня С-реактивного белка и прокальцитонина.

Авторы выражают глубокую признательность коллективу гематологической службы ГБУЗ ГКБ №52, принимавшему участие в лечении пациентов онкогематологического профиля с новой коронавирусной инфекцией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Особенности ведения онкогематологических больных в условиях пандемии COVID-19. Под ред. И.В. Поддубной. М.: Экон-Информ, 2020. [Features of management of oncohematological patients in the context of the COVID-19 pandemic. Ed. I.V. Poddubnaya. Moscow: Econ-Inform, 2020 (in Russian).]
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Минздрав России. Версия 5 (08.04.2020). [Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Minzdrav Rossii. Versiya 5 (08.04.2020) (in Russian).]
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Минздрав России. Версия 6 (28.04.2020). [Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Minzdrav Rossii. Versiya 6 (28.04.2020) (in Russian).]
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Минздрав России. Версия 7 (03.06.2020). [Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Minzdrav Rossii. Versiya 7 (03.06.2020) (in Russian).]
5. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *www.thelancet.com*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
6. Cao B, Wang Y, Danning Wen D et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787–99.
7. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP et al Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020; S0140-6736(20)31187-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9
8. Poortmans PM, Guarneri V, Cardoso M-J. Cancer and COVID-19: what do we really know? *www.thelancet.com*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31240-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31240-X)

Информация об авторах / Information about the authors

Барях Елена Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гематологии и химиотерапии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: ebaryakh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6880-9269

Кочнева Ольга Львовна – врач-гематолог отд-ния гематологии и химиотерапии ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0001-8094-1713

Мисюрин Елена Николаевна – канд. мед. наук, рук. гематологической службы ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-2419-4850

Желнова Евгения Ивановна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гематологии и высокодозной химиотерапии ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-0343-9348

Яцков Константин Владимирович – зав. отд-нием гематологической реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ-8) ГБУЗ ГКБ №52

Загребнева Алена Игоревна – канд. мед. наук, зав. клинико-диагностическим отд-нием №2 ГБУЗ ГКБ №52, гл. внештатный специалист-ревматолог Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID: 0000-0002-3235-1425

Зянгинов Рушан Рашитович – врач-ревматолог клинико-диагностического отд-ния №2 ГБУЗ ГКБ №52, гл. внештатный специалист-ревматолог ЗАО г. Москвы

Самсонова Инна Владимировна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по терапии ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-1228-1765

Потешкина Наталья Георгиевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей терапии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-9803-2139

Лысенко Марьяна Анатольевна – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ ГКБ №52, проф. каф. общей терапии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6010-7975

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Elena A. Baryakh – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №52. E-mail: ebaryakh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6880-9269

Olga L. Kochneva – hematologist, City Clinical Hospital №52. ORCID: 0000-0001-8094-1713

Elena N. Misyurina – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №52. ORCID: 0000-0003-2419-4850

Evgenia I. Zhelnova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №52. ORCID: 0000-0002-0343-9348

Konstantin V. Yatskov – head of department, City Clinical Hospital №52

Alena I. Zagrebneva – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №52. ORCID: 0000-0002-3235-1425

Rushan R. Zyangirov – rheumatologist, City Clinical Hospital №52

Inna V. Samsonova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №52. ORCID: 0000-0002-1228-1765

Natalia G. Poteshkina – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-9803-2139

Mariana A. Lysenko – D. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Hospital №52, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6010-7975

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020

Материалы конференций

15 марта 2020 г., Москва

Экспертный совет

Новые возможности системной терапии CD30+ первичных кожных Т-клеточных лимфом. Резолюция

Аннотация

Актуальность. Т-клеточные лимфомы кожи (ТКЛК) – это редкие, ассоциирующиеся со снижением качества жизни заболевания. Доступная на сегодняшний день системная терапия редко обеспечивает достижение стойкого и длительного ответа. В России в настоящий момент терапия ТКЛК представляет собой существенную проблему в связи с ограниченным доступом к современной таргетной терапии, отсутствием Национального регистра ТКЛК, сложностями морфологической диагностики данных редких заболеваний. С 17 июня 2019 г. зарегистрировано новое показание брентуксимаба ведотина – в качестве новой опции лечения пациентов с CD30+ ТКЛК после минимум одной линии предшествующей системной терапии. Брентуксимаб ведотин представляет собой конъюгат CD30-направленного моноклонального антитела и противоопухолевого агента.

Цель. Выявить нерешенные проблемы текущей клинической практики и адаптировать существующие подходы к лечению и диагностике CD30+ ТКЛК с учетом новых терапевтических возможностей.

Результаты. Обсуждены существующие подходы к системной терапии ТКЛК в рутинной клинической практике России, определены нерешенные проблемы терапии и диагностики, обсуждена маршрутизация пациентов с CD30+ ТКЛК в России, определена важность CD30-тестирования, определены профили пациентов с ТКЛК на терапию брентуксимабом ведотином.

Ключевые слова: брентуксимаб ведотин, CD30+ первичная кожная Т-клеточная лимфома, грибовидный микоз, синдром Сезари.

Для цитирования: Поддубная И.В. и др. Новые возможности системной терапии CD30+ первичных кожных Т-клеточных лимфом. Резолюция. Экспертный совет. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 79–81. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200205

Conference Proceedings

New opportunities of systemic therapy of CD30-positive primary cutaneous T-cell lymphomas

Abstract

Relevance. Cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) are not common diseases which are associated with a decrease in quality of life. Currently available systemic therapy rarely provides a stable and long-termed response. In Russia, current CTCL therapy is a big issue due to the limited access to modern targeted therapy, an absence of a National CTCL registry, and the difficulties in morphological diagnosis of these rare diseases. Since June 17, 2019, a new indication of brentuximab vedotin as a new treatment option for patients with CD30+ CTCL after at least one line of previous systemic therapy was registered. Brentuximab vedotin is a conjugate of a CD30 directed monoclonal antibody and an antitumor agent. Brentuximab vedotin is a CD30-directed monoclonal antibody conjugated to an antitumor agent.

Aim. To identify the unresolved issues of current clinical practice and to adapt available approaches to the treatment and diagnosis of CD30 + CTCL given new therapeutic opportunities.

Results. The available approaches to the systemic CTCL therapy in Russia routine clinical practice have been discussed, the unresolved issues of therapy and diagnosis have been identified, the routing of patients with CD30 + CTCL in Russia has been discussed, the importance of CD30 testing has been established, the profiles of patients with CTCL for treatment with brentuximab vedotin have been determined.

Key words: brentuximab vedotin, CD30 + primary cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, Sézary syndrome.

For citation: Poddubnaya I.V. et al. New opportunities of systemic therapy of CD30-positive primary cutaneous T-cell lymphomas. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 79–81. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200205

Участники экспертного совета

Председатель:

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Эксперты:

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., зам. глав. врача по гематологии, Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», глав. внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

Белоусова Ирена Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», проф. каф. патологической анатомии фак-та дополнительного профессионального образования ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» (Санкт-Петербург)

Горенкова Лилия Гамилевна – канд. мед. наук, гематолог, науч. сотр. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский институт гематологии» Минздрава России (Москва)

Капранов Камилль Даниялович – канд. мед. наук, зав. гематологическим отд-нием, ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», глав. специалист-гематолог Волгоградской области (Волгоград)

Карамова Арфения Эдуардовна – канд. мед. наук, врач-дерматолог, зав. отд. дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (Москва)

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, зав. патологоанатомическим отд.-нием, патологоанатом, проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, член президиума Российского профессионального общества онкогематологов, ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (Москва)

Коломейцев Олег Александрович – врач-онколог Научно-консультативного отделения НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Константинова Татьяна Семеновна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием гематологии ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», врач-гематолог высшей категории, глав. внештатный гематолог Уральского федерального округа и Минздрава Свердловской области (Екатеринбург)

Кохан Муза Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. научным клиническим отд. дерматологии ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», заслуженный врач РФ (Екатеринбург)

Поспелова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, проф., врач-гематолог, зав. каф. терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, рук. Городского гематологического центра, Новосибирск

15 марта 2020 г. в Москве состоялся Национальный совет экспертов по проблемам терапии и диагностики CD30+ первичных Т-клеточных лимфом кожи (ТКЛК), в ходе которого ведущие специалисты обсудили нерешенные проблемы текущей клинической практики и адаптацию существующих подходов лечения и диагностики ТКЛК с учетом новых возможностей в целях улучшения результатов лечения пациентов с данной патологией. Перспективной терапевтической опцией является препарат таргетной терапии брентуксимаб ведотин, новое показание для которого было зарегистрировано в России 17 июня 2019 г.: «Лечение пациентов с CD30+ Т-клеточной лимфомой кожи после минимум одной линии предшествующей системной терапии» [1].

В совещании приняли участие ведущие эксперты из федеральных и региональных центров гематологии, онкологии, дерматологии России.

В ходе Совета экспертов были рассмотрены следующие основные вопросы:

- существующие подходы к системной терапии первичных ТКЛК в рутинной клинической практике России;
- нерешенные терапевтические проблемы в лечении первичных ТКЛК в России;
- маршрутизация пациента с CD30+ первичной ТКЛК в реальной клинической практике России;
- проблемы диагностики CD30+ первичных ТКЛК, роль патоморфологических и иммуногистохимических исследований, в том числе CD30-тестирования;
- новые варианты терапии: эффективность и безопасность терапии препаратом брентуксимаб ведотин при CD30+ первичных ТКЛК и место препарата в реальной клинической практике.

После приветственного слова академика И.В. Поддубной эксперты представили ряд докладов по проблеме диагностики и лечения ТКЛК. Л.Г. Горенковой были представлены научные данные по современной терапии ТКЛК и применению брентуксимаба ведотина при данной патологии. ТКЛК – это редкие ассоциирующиеся со снижением качества жизни заболевания. Доступная на сегодняшний день системная терапия редко обеспечивает достижение стойкого и длительного ответа. Распространенные стадии грибовидного микоза (IIB–IVB) ассоциируются с низким качеством жизни и уменьшением выживаемости по сравнению с ранними стадиями заболевания (IA–IIA). На основании единообразной экспрессии активационного клеточного антигена CD30 выделяют подгруппу ТКЛК, известных как CD30+ Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания. В России в настоящий момент терапия ТКЛК представляет существенную проблему в связи с ограниченным доступом к современной таргетной терапии, отсутствием Национального регистра ТКЛК, недостаточным взаимодействием между дерматологами и гематологами/онкологами, а также сложностями морфологической диагностики данных редких заболеваний и недостаточным числом квалифицированных патоморфологов.

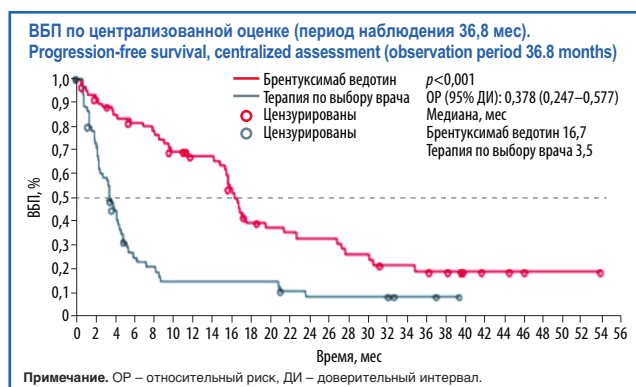
Вплоть до настоящего времени основными опциями системной терапии распространенных стадий ТКЛК были метотрексат, препараты интерферона, системная химиотерапия по программе СНОР. С 17 июня 2019 г. зарегистрировано новое показание брентуксимаба ведотина – в качестве новой опции лечения пациентов с CD30+ ТКЛК после ми-

нимум одной линии предшествующей системной терапии. Брентуксимаб ведотин представляет собой конъюгат CD30-направленного моноклонального антитела и противоопухолевого агента, получивший ранее одобрение более чем в 65 странах для лечения рецидивирующей/рефрактерной лимфомы Ходжкина и системной анапластической крупноклеточной лимфомы.

Брентуксимаб ведотин был зарегистрирован для терапии ТКЛК на основании результатов международного открытого рандомизированного многоцентрового исследования III фазы ALCANZA (NCT01578499), в которое были включены взрослые пациенты с CD30+ грибовидным микозом или первичной анапластической крупноклеточной лимфомой кожи, ранее получавшие лечение. Пациентов рандомизировали (1:1) в группы брентуксимаба ведотина в дозе 1,8 мг/кг внутривенно на протяжении 16 трехнедельных циклов или в группу терапии по выбору врача (метотрексат перорально 5–50 мг 1 раз в неделю или бексаротен перорально 300 мг/м² 1 раз в сутки); лечение в этой группе продолжалось до 48 нед. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов, достигших объективного общего ответа продолжительностью как минимум 4 мес (частота объективного ответа – ЧОО) по централизованной независимой оценке. При медиане наблюдения 22,9 мес ЧОО составила 56,3% в группе брентуксимаба ведотина и 12,5% в группе терапии по выбору врача ($p < 0,0001$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 16,7 мес в группе брентуксимаба ведотина по сравнению с 3,5 мес в группе терапии по выбору врача ($p < 0,0001$). Результаты при длительном периоде наблюдения в целом сопоставимы с более ранними публикациями по исследованию, отмечены статистически значимые различия в ВБП по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию, – 16,7 мес против 3,5 мес, $p < 0,001$ (см. рисунок), в ЧОО длительностью 4 мес и более – ЧОО4 (54,7% против 12,5% $p < 0,001$) и в частоте полных ремиссий (17,2% против 1,6%, $p < 0,002$) [2, 3].

Данные регистра по ТКЛК, который ведется в Волгоградском областном клиническом онкологическом диспансере, доложены К.Д. Каплановым. Было отмечено, что пациенты могут получать длительную терапию на ранних стадиях болезни в учреждениях дерматовенерологического профиля, что допускается Клиническими рекомендациями по грибовидному микозу и синдрому Сезари (одобренны научно-практическим советом Минздрава России [4, 5]). Многие препараты местного действия, включенные в международные рекомендации, недоступны в Российской Федерации. Выбор опций терапии распространенных форм довольно ограничен. Имеется острая необходимость ведения пациента, начиная с момента подозрения на диагноз «первичная лимфома кожи», несколькими специалистами (дерматовенеролог, гематолог, онколог, патоморфолог), объединенными в единую клиничко-диагностическую команду.

А.Э. Карамова представила проблемы лечения и маршрутизации пациентов с первичными ТКЛК в практике дерматовенерологов в России. В настоящее время в России отсутствуют статистические данные о заболеваемости и распространенности ТКЛК, известны только общие данные по лейкозам и лимфомам. Согласно Приказу Минтруда России от 14 марта 2018 г. №142н «Об утверждении профессио-



нального стандарта "Врач-дерматовенеролог"» врачи-дерматологи могут оказывать специализированную медицинскую помощь в стационарных условиях, а также в условиях дневного стационара пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями кожи. Отмечены сложности со своевременной и адресной маршрутизацией пациентов, что может быть преодолено только совместным ведением больного с первых этапов обследования пациента с клиническими проявлениями, не позволяющими исключить диагноз «первичной лимфомы кожи», несколькими специалистами, объединенными в команду.

Основные проблемы диагностики лимфом кожи были освещены в докладе И.Э. Белоусовой, ключевыми из них являются:

- Неправильное выполнение биопсии:
 - забор недостаточного объема биопсийного материала;
 - поверхностная биопсия;
 - забор нерепрезентативного материала;
 - отсутствие отмены топической терапии за 2 нед до биопсии.
- Отсутствие преемственности между врачами различных специальностей.

Эксперты также обсудили данные по влиянию уровня экспрессии CD30 на результаты лечения. В связи с тем, что выявлены только незначительные отличия в ЧОО при уровнях экспрессии CD30 менее 10% и более 50%, ответ на терапию не коррелировал с процентом CD30+ клеток в материале биоптата [6].

После докладов все эксперты в ходе обсуждения, опираясь на собственный опыт и Международные клинические рекомендации (National Comprehensive Cancer Network – NCCN, European Society for Medical Oncology – ESMO [7, 8]), пришли к представленным ниже выводам по заявленной проблематике.

Выводы Совета экспертов

Общие рекомендации по ведению пациентов

- Ведение пациентов с первичными ТКЛК (особенно грибовидным микозом) с самого начала должно осуществляться мультидисциплинарной командой с привлечением дерматовенерологов, гематологов/онкологов и радиотерапевтов.
- Пациенты с ранними стадиями (IA–IIA) наблюдаются как у дерматовенерологов, так и у гематологов/онкологов (в зависимости от возможностей конкретного региона).
- Ведение пациентов с поздними стадиями рекомендовано проводить гематологам/онкологам с привлечением дерматовенерологов для коррекции наружной терапии (При-

каз Минздрава России от 15 ноября 2012 г. №924н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "дерматовенерология"»).

Рекомендации по патоморфологической диагностике

- Для повышения достоверности гистологического исследования необходимо отменять лечение любыми наружными препаратами, особенно содержащими кортикостероиды, а также системными кортикостероидами и иммуносупрессантами, за 2 нед до проведения биопсии.
- Рекомендуется проведение нескольких биопсий из разных очагов и повторных биопсий через 2–4 нед. Размер биоптата должен быть достаточным для оценки архитектуры расположения и глубины инфильтрата и для выполнения последующего иммуногистохимического исследования.
- При одновременном наличии у пациента пятен и бляшек рекомендована биопсия бляшки, при одновременном наличии пятен/бляшек и узлов рекомендуется выполнять 2 биопсии: одну – из бляшки (для оценки типичных гистологических признаков грибовидного микоза, так как в узле эти признаки могут отсутствовать), вторую – из опухолевого узла (для исключения/подтверждения крупноклеточной трансформации).
- При наличии в инфильтрате CD30+ клеток (независимо от их количества) рекомендовано при формулировке патологоанатомического диагноза указывать: грибовидный микоз (CD30+ лимфопролиферативное заболевание кожи).

Рекомендации по терапии

- Таргетная терапия представляет собой эффективную опцию лечения при неэффективности 1-й линии системной терапии пациентов с первичными ТКЛК: в настоящее время в России доступны вориностат и брентуксимаб ведотин (зарегистрирован в России 17 июня 2019 г.).
- При рецидиве/прогрессии болезни после 1-й линии системной терапии в случае CD30+ первичной ТКЛК следует рассмотреть опцию терапии брентуксимабом ведотином в следующих ситуациях:
 - грибовидный микоз: для ранних и поздних стадий;
 - синдром Сезари;
 - первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома: анапластическая крупноклеточная лимфома кожи с множественными распространенными высыпаниями;
 - лимфоматоидный папулез: у пациентов с диссеминированными и постоянно рецидивирующими высыпаниями, при крупных и изъязвляющихся элементах, разрешающихся с образованием грубых рубцов (тип E).

Обновление клинических рекомендаций по первичным ТКЛК

- Рассмотреть вышеперечисленные выводы на заседании рабочей группы по Клиническим рекомендациям по первичным кожным Т-клеточным лимфомам при очередном обновлении Рекомендаций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адцетрис® (ПУ № ЛП-003476 от 26.02.2016), изменение №4 от 17.06.2019. [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniui lekarstvennogo preparata Adtsetris® (RU № LP-003476 от 26.02.2016), izmenenie №4 от 17.06.2019 (in Russian).]
2. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 2017; 390: 555–66.
3. Scarisbrick J, Horwitz S, Dummer R et al. Final ALCANZA results: brentuximab vedotin versus physician's choice in previously treated CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis fungoides or primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. Abstract V-05. 4 WCC, 12-14.
4. Клинические рекомендации МЗ по грибовидному микозу. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/859> [Klinicheskie rekomendatsii MZ po gribovidnomu mikoze. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/859> (in Russian).]
5. Клинические рекомендации МЗ по синдрому Сезари. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/991> [Klinicheskie rekomendatsii MZ po sindromu Sezari. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/991> (in Russian).]
6. Duvic M, Metzlaiff MT, Gangar P. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol* 2015; 33 (32): 3759–65. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.3787
7. NCCN Clinical Practice Guidelines. Primary cutaneous lymphomas V.2-2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/primary_cutaneous.pdf
8. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL et al. Primary Cutaneous Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl. 4): iv30–iv40.

Обзор

Биобанки в онкологии: мировой опыт и российская действительность

А.Д. Каприн, С.А. Иванов, В.А. Петров, Н.Н. Духова, Н.Ю. Двинских, Н.А. Фалалеева, Л.Ю. Гривцова✉

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

✉grivtsova@mail.ru

Аннотация

Одним из неотъемлемых компонентов современных масштабных исследовательских проектов в области медицины являются биобанки. Основная задача данной инфраструктуры – это профессиональный сбор биологических образцов, которые могут быть изучены в отношении широкого спектра молекулярно-биологических параметров и не потеряют своей информативности в течение длительного срока хранения. Информативными данные образцы делает не только правильно проведенная преаналитическая подготовка на этапе забора проб и их размещения в хранилища, но и подробное информационное сопровождение (так называемое аннотирование образцов). Аннотация образца – это максимально полно собранные персональные, клинические и лабораторные данные о пациенте. Важным моментом инфраструктуры биобанка является соблюдение нормативно-правовых актов и этических норм, в том числе – процедуры подписания информированного согласия пациентом о добровольной дотации биологических образцов и использовании персональных данных. Все это обеспечивает осуществление основной цели создания биобанков – широкую и бесперебойную доступность коллекций биологического материала для исследователей и разработчиков и соответствие конкретным научным задачам. Данный обзор посвящен проблематике биобанкирования, а также описанию и анализу существующей на данный момент инфраструктуры биобанков онкологической направленности как на мировом уровне, так и в Российской Федерации.

Ключевые слова: биобанки, инфраструктура, биорепозитории, биологический материал, исследовательский проект, образцы замороженной ткани, парафиновые блоки, биобанкирование.

Для цитирования: Каприн А.Д., Иванов С.А., Петров В.А. и др. Биобанки в онкологии: мировой опыт и российская действительность. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 82–88. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200103

Review

Biobanks in oncology: global experience and Russian reality

Andrei D. Kaprin, Sergei A. Ivanov, Vladimir A. Petrov, Natalia N. Dukhova, Nina Yu. Dvinskikh, Natalia A. Falaleeva, Liudmila Yu. Grivtsova✉

Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

✉grivtsova@mail.ru

Abstract

One of the integral components of modern large-scale research projects in the field of medicine are biobanks. The main objective of this infrastructure is the professional collection of biological samples that can be studied with respect to a wide range of molecular biological parameters and will not lose their information value over a long storage period. These samples are made informative not only by correctly conducted preanalytical preparation at the stage of taking samples and placing them in storage, but also by detailed information support (the so-called annotated samples). The sample annotation is the fully collected personal, clinical and laboratory data about a patient. An important point of the biobank infrastructure is compliance with regulatory legal acts and ethical standards, including the procedure for signing an informed consent by a patient about voluntary donation of biological samples and the use of personal data. All this ensures the implementation of the main objective of creating biobanks – the wide and uninterrupted availability of collections of biological material for researchers and developers and compliance with specific scientific tasks. This review is devoted to biobanking issues, as well as to the description and analysis of the currently existing oncological biobank infrastructure, both globally and within the Russian Federation.

Key words: biobanks, infrastructure, biorepositories, biological material, research project, frozen tissue samples, paraffin blocks, biobanking.

For citation: Kaprin A.D., Ivanov S.A., Petrov V.A. et al. Biobanks in oncology: global experience and Russian reality. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 82–88. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200103

Введение

В течение последних трех десятилетий наблюдается стремительный прогресс в сфере развития биомедицинских технологий. Уже широко используются принципиально новые по механизму действия лекарственные препараты, кардинально меняются принципы и методы диагностики, мониторинга и прогноза при разных заболеваниях, в том чис-

ле при злокачественных новообразованиях. Появление технологических возможностей для проведения молекулярно-генетической, иммунологической диагностики онкологических заболеваний и применение на основании полученных результатов препаратов направленного действия (таргетной терапии) привело к радикальному улучшению выживаемости пациентов, страдающих целым рядом онко-

логических заболеваний, которые совсем недавно характеризовались крайне неблагоприятным прогнозом.

Очень актуальным в эру персонализированной медицины становится создание биобанков онкологической направленности. Несмотря на успехи в лечении онкологических больных, показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них на территории Российской Федерации остаются по-прежнему высокими [1]. Многие терапевтические вопросы не решены до сих пор. Так, к сожалению, у 20–30% онкологических больных развивается устойчивость опухоли к ранее эффективной молекулярно-нацеленной терапии и заболевание прогрессирует, при этом далеко не всегда удается воздействовать на этот процесс эффективно. Это связано прежде всего с еще недостаточными знаниями молекулярно-биологических свойств опухоли, поэтому поиск новых предикторов и лекарственных мишеней – приоритетная задача современной онкологии. Кроме того, сохранение образца первичной опухоли конкретного пациента может быть использовано для разработки персонализированной терапии на любом этапе течения заболевания (А.Д. Каприн, 2019).

Одной из немаловажных задач современной онкологии является поиск методов лабораторной диагностики предикторов эффективности того или иного противоопухолевого лекарственного препарата в лечении злокачественного новообразования у конкретного пациента. И в данном контексте сохранение биологических образцов опухоли дает возможность повторного, ретроспективного их исследования для создания высокоинформативных тестовых систем.

Одним из классических примеров того, как биобанки способствуют прогрессу в области генной терапии, является разработка препарата Герцептин (Herceptin), первого препарата в данной области. В 1980-е годы учеными были проанализированы 200 образцов тканей из биобанков с целью изучения альтераций фактора роста человеческого эпидермиса, кодируемого геном HER-2. Далее анализ 650 образцов опухолей молочной железы выявил, что амплификация гена HER-2 клинически коррелирует с неблагоприятным прогнозом дальнейшего развития опухоли [2]. Это открытие привело к разработке моноклонального антитела (Герцептина), направленного на противодействие раковым клеткам с усиленной экспрессией гена HER-2 [3].

Еще одна показательная история – клинические исследования препарата gefitinib. Первоначально показав высокую эффективность при лечении небольшой группы больных аденокарциномой легкого, препарат не прошел международное клиническое исследование в 2004 г. К счастью, производитель систематически собирал и хранил в биобанках образцы опухолей участников исследования, в результате молекулярно-генетического анализа которых была впервые установлена связь между ответом на gefitinib и наличием мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [4].

Опыт разработки данных таргетных препаратов и выявления их биологических мишеней показывает, насколько важно для ученых иметь доступ к образцам тканей, хранящихся в биобанках, на всем протяжении исследования, от стадии выявления различных по генотипу подгрупп больных до стадии апробирования диагностических тестов, выявляющих пациентов с противопоказаниями к применению препарата.

В таких ситуациях стандартных рандомизированных клинических исследований для одобрения препарата национальными регулирующими ведомствами (например, Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США) недостаточно.

Другой немаловажной составляющей в лечении онкологических больных является лучевая терапия. В последние годы появились сведения, позволяющие рассматривать злокачественные опухоли как достаточно сложную гетерогенную систему с внутренней регуляцией ее субпопуляций, существенно различающихся по радиочувствительности [5]. Изучение этих уникальных свойств злокачественных опухолей на основании анализа биологических образцов позволит разработать эффективные режимы и виды лучевого

воздействия, а также оптимальные по синергизму действия на опухоль сочетания радиологического и иного воздействия.

Интересно, что первая попытка создания независимого подразделения, целью которого было ответственное хранение биологических образцов, была предпринята в 1948 г. в рамках проекта по выявлению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на основании изучения образцов периферической крови (Farmingham Heart Study). Результаты исследований данного банка были опубликованы только через 20 лет с момента начала его формирования [6].

Коллекции биоматериалов создавались давно, однако не все они могут рассматриваться как биобанк. Так, практически во всех патоморфологических отделениях крупных больниц и медицинских центров, а также в клинично-диагностических или приравненных к ним лабораториях хранится некоторое количество образцов биологической ткани больных (как правило, сыворотки крови, парафиновые блоки, цитологические препараты), однако подобные коллекции не являются биобанками по нескольким причинам. Во-первых, образцы являются ограниченными в отношении возможности манипулирования, поскольку взяты у конкретного больного под конкретные цели и задачи и не могут быть использованы в исследовательских целях. Кроме того, как правило, диагностические лаборатории и отделения не располагают достаточным местом для хранения образцов различных типов. Все это явилось предпосылкой к формированию новой, особой сферы деятельности в медицине и биологии, обозначенной как биобанкинг, а сама структура (хранилище биобразцов, с информационной системой и манипуляционными) получила название биобанк. Несколько лет назад было озвучено мнение о том, что биобанк – это хранилище биологических образцов человека, а биорепозитории – это все другие коллекции биологических ресурсов [7]. Однако, по нашему мнению, оба термина означают одно и то же – адекватное сохранение разных типов биологических образцов и ассоциированной с ними максимально полной информации, независимо от их принадлежности к тому или иному биологическому виду.

Деятельность в сфере биобанка включает в себя не только хранение образцов и персональной информации, не менее важным является их изучение на исследовательской платформе самого биобанка, в результате этого каждый образец сопровождается целым рядом дополнительных биологических характеристик. Сведения об образцах и аннотирующей их информации с соблюдением анонимности в отношении личных данных донора должны быть широкодоступными для научного сообщества, что будет способствовать проведению самых разнообразных исследований в рамках хранящихся коллекций. Правильно организованные и функционирующие биобанки также предоставляют подробную информацию о приобретении, обработке и хранении каждого образца – например, время и способ взятия пробы, условия доставки. Наиболее полно все определения и технические аспекты ведения биобанка рассмотрены в статье M. Fransson и соавт. [8].

Важной составляющей работы биобанка является научно-просветительская работа, причем главным образом с практикующими врачами и медицинскими учреждениями. Четкое и обоснованное объяснение целей и задач такой структуры, как биобанк, его стратегической важности для здоровья будущих поколений, несомненно, позволит достигнуть необходимого взаимодействия банков и медицинских учреждений, создаст базу для разработки собственных лекарственных препаратов, инновационных методик диагностики и прогнозирования.

Общие принципы инфраструктуры биобанка

Обобщая многолетний опыт целого ряда учреждений и проектов с привлечением ресурса биобанка, можно сделать вывод, что правильная работа биобанка складывается из нескольких составляющих:

- сбор и хранение биологического материала в сочетании с медицинскими и эпидемиологическими данными;

- динамичное развитие биобанка – непрерывный сбор образцов в долгосрочной перспективе;
- связь биобанка с текущими исследовательскими проектами;
- соблюдение анонимности доноров (пациентов, предоставивших образцы);
- использование единых стандартов и процедур управления [9–15].

Процесс формирования биобанка начинается с определения цели проекта, которая не должна быть узконаправленной. Установленной целью будет определен тип образцов. Процесс получения образца начинается с подписания информированного согласия пациента, данный документ должен быть утвержден локальным этическим комитетом.

Взятие проб крови и других жидкостей для биобанка осуществляется, как правило, на этапе первичной диагностики заболевания как в амбулаторных условиях, так и в условиях круглосуточного стационара. В случае забора ткани (биопсийный материал, операционный материал) для исследовательских целей следует учитывать в первую очередь необходимость и важность полноценной диагностики. Образцы ткани помещаются в биобанк только в том случае, когда получено необходимое количество материала для всех этапов диагностики заболевания. Абсолютно необходимым является участие патоморфолога, который должен подтвердить качество образца (опухолевая ткань, здоровая ткань, отсутствие нежелательных артефактов, некроза и т.д.). При транспортировке образца должны быть соблюдены все необходимые условия (время, температура и т.д.). После поступления в биобанк образец обезличивается, маркируется и обрабатывается. На данном этапе решающий шаг – аликвотирование образцов. Аликвотирование – процесс разделения либо нативного образца, либо выделенной фракции (плазма, сыворотка) на пробы для улучшения условий заморозки и размещения в хранилищах, а также создания резервных копий образца, позволяющих исследовать образец одного и того же больного несколько раз без ущерба для его качества. Так, к примеру, в Британском биобанке в соответствии с принятыми стандартизованными операционными процедурами из 5 первичных образцов мочи и крови больного аликвотируется 19 проб [12]. При этом наиболее верным представляется автоматизация аликвотирования, которая снижает количество необходимых проб, исключает ошибки за счет человеческого фактора и облегчает процесс маркировки и последующей идентификации проб. По завершении аликвотирования пробы подвергаются штрих- или бар-кодированию и размещаются в хранилище, данные о пробах заносятся в электронную базу биобанка. Очень важным моментом является выбор контейнеров для размещения аликвот. Размещение проб в контейнерах, не предназначенных для заморозки (типа эппендорф), недопустимо и нивелирует ценность хранящихся образцов [16].

Функции органа, регламентирующего работу биобанков, осуществляют международная организация International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER) и его отделение European and Middle Eastern and African Society for Biopreservation and Biobanking (ESBB). Функции ISBER достаточно широки – развитие биобанкинга и международной сети биобанков, аккумуляция международного опыта, касающегося всех аспектов биобанкинга и его этапов, разработка рекомендаций.

На конец 2019 г. три российских организации являются членами ISBER и одна является членом ESBB. На территории РФ подобные функции исполняет организация «Национальный биосервис».

Кроме ISBER, которая разрабатывает международные рекомендации по организации биобанков, существуют международные и европейские организации по стандартизации, разрабатывающие стандарты организации биобанков, а также преаналитических процедур. Международная организация по стандартизации ISO в августе 2018 г. опубликовала стандарт по биобанкингу ISO 20387:2018 [17]. Документ включает в себя общие требования к организации биобанка. Основой для стандарта ISO 20387:2018 послужил стандарт ISO 9001. На текущий момент стандарт ISO 20387:2018

не переведен на русский язык и в России нет организаций, которые аккредитованы для сертификации организаций в соответствии с ISO 20387:2018.

Среди полезных источников следует также отметить «Руководство для стандартизованного биобанкинга», опубликованное в 2010 г. ирландскими специалистами по молекулярной медицине [18].

Типы биобанков

Большинство биобанков по типу хранящихся в них образцов являются смешанными, т.е. обеспечивают хранение образцов разных типов, таких как биологические жидкости (сыворотка крови, слюна, моча), нормальные или патологические ткани, клеточные культуры, штаммы бактерий, вирусов, нуклеиновые кислоты и т.д. Однако необходимость сопоставления огромного количества данных привела к созданию различных типов биобанков с точки зрения задач и конечной цели исследования. Так, выделяют популяционные биобанки, нозологически ориентированные биобанки и банки тканей.

Популяционные биобанки – хранилища биологических образцов какой-либо популяции (люди, животные), призванные отражать статус данной популяции в целом, без каких-либо выборок и критериев включения/исключения. Примерами популяционных биобанков являются популяционный ДНК-биобанк проекта Public Health Genomics, проект HuGE-NetTM, проект Эстонского геномного центра и биобанк инициативы CARTaGENE, а также проект FarCen по изучению особенностей генома жителей Фарерских островов [19–21].

Данные примеры иллюстрируют, что наиболее удачно популяционные биобанки реализовали себя в сфере изучения особенностей генома. Это обусловлено в первую очередь приоритетами научных исследований и экономическими составляющими – следует отметить также факт снижения себестоимости генетических исследований в случае привлечения ресурса биобанков. Популяционные биобанки являются неоценимым источником образцов для многих исследований, поскольку позволяют придать исследованиям масштабный характер [22–24].

Введение определенных критериев включения/исключения при наборе образцов приводит к формированию более узко направленных биобанков. Так, согласно принятой терминологии, выделяют биобанки, ориентированные на заболевание, т.е. нозологические биобанки, цель которых – выявление факторов прогноза и поиск оптимальных лечебных схем в отношении конкретной нозологической формы болезни. Биобанки способствуют решению проблем диагностики и лечения редких заболеваний. Так, огромный вклад в диагностику, фундаментальные исследования, разработку лекарственных препаратов и новых терапевтических схем при нервно-мышечных заболеваниях внес биобанк Центра нервно-мышечных заболеваний Ньюкасла и Лондона [25].

Ориентированными на болезни являются также биобанки, сохраняющие образцы инфекционных больных. В частности, сбор и последующий анализ образцов больных ВИЧ-инфекцией в рамках английского инициативного проекта UCSF ASB способствовал открытию факторов, сопровождающих развитие СПИД и саркомы Капоши. А вспышка эпидемии лихорадки Эбола побудила Всемирную организацию здравоохранения к созданию Биобанка Эбола [26, 27].

Исторически онкологические биобанки относили в основном к тканевым биобанкам или, иначе, биобанкам опухолей. Целью данных коллекций биологического материала явилось сопоставление характеристик опухолевой и здоровой тканей для углубленного изучения молекулярно-биологических основ болезни и поиска диагностических маркеров. Однако на современном этапе онкологический биобанк – это не только коллекция опухолевой ткани. В разрезе знаний современной онкологии биобанк образцов онкологического больного – это широкое понятие. Важными для исследования в онкологии являются не только опухоли, но также кровь, сыворотка и другие биологические жидкости и ткани, а ряд проектов требует выделения и сохранения нуклеиновых кислот [28, 29].

Таким образом, биобанки образцов онкологических пациентов нельзя относить только к нозологическим, а по масштабу и важности решаемых задач онкологические биобанки скорее являются биобанками популяционными.

В РФ к 2019 г. насчитывается от 20 до 30 биобанков, а также более 200 коллекций биологических образцов. Лидируют по количеству сохраняемых образцов биобанки ФГБУ «НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГБУ «НИИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, ГУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» РАН, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (сохраняется около 200 тыс. образцов). К сожалению, информация по данным коллекциям недостаточно освещена даже на сайтах организаций.

Анализируя ситуацию с коллекциями биологических образцов, отдельно следует обозначить вопросы и проблемы использования патоморфологических образцов. На текущий момент каждое патоморфологическое отделение в стране хранит образцы тканей, фиксированные в парафине (парафиновые блоки), и гистологические препараты (стекла) не менее 25 лет после забора образцов. Общее количество образцов, хранящихся в патоморфологических архивах по стране, исчисляется десятками миллионов. Цифровые архивы патоморфологических образцов практически отсутствуют, так же как и технология тканевых микрочипов, которая не используется в клинической практике. Собранные патоморфологические образцы используются для клинических задач и практически не используются для научных исследований. Это связано с отсутствием соответствующих информированных согласий и ассоциированной информации, качеством образцов и уровнем стандартизации процессинга. Таким образом, вовлеченность патоморфологических архивов в деятельность биобанков очень низкая и обусловлена как сложившимися традициями и рабочими процессами в клинических лабораториях, отсутствием заинтересованности патоморфологических отделений в содействии проведению научных исследований, так и текущим оснащением патоморфологических лабораторий, которое не соответствует достаточно высоким требованиям биобанкинга.

Исследования в онкологии с привлечением ресурса биобанков

Как уже отмечено выше, биобанк является необходимым инструментом в решении многих терапевтических вопросов в онкологии. Изучение факторов риска развития злокачественных опухолей, поиск предикторов ответа на терапию и новых мишеней для таргетной терапии – крайне актуальные задачи.

В качестве успешно реализованных проектов биобанков онкологической направленности можно привести такие, как EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition/Европейское проспективное исследование взаимосвязи рака и питания). В рамках данного проекта на образцах, концентрированных в биобанке, было проведено несколько масштабных исследований. Так, установлена связь инсулин-подобного фактора роста (IGF-1) и риска развития инвазивного рака яичников [30], показана взаимосвязь особенностей образа жизни и риска развития рака молочной железы (РМЖ) у женщин в менопаузе [31]. С этой же когортой проведено интересное исследование взаимосвязи уровня потребления рыбы с общей и онкологической смертностью, авторами установлена некая взаимосвязь этих показателей, однако окончательные данные не были опубликованы [32].

Внимания заслуживает масштабное когортное исследование 2014 г. по выявлению генетических факторов прогноза риска смерти вследствие рака предстательной железы (РПЖ). Были привлечены ресурсы Лионского онкологического биобанка Национального агентства по изучению рака, Франция (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France Department of Biobank Research). Анализу подверглись образцы 10 487 больных РПЖ и образцы 11 024 здоровых людей, проанализирована взаимосвязь об-

наруженных при РПЖ однонуклеотидных полиморфизмов (*single-nucleotide polymorphisms*) с риском смерти от данного заболевания. В ходе исследования установлено, что только один из изученных одноцепочечных полиморфизмов – rs11672691 – является фактором неблагоприятного прогноза. Выявление данной детерминанты ассоциировалось с короткими сроками жизни больных РПЖ. Напротив, выявление семи других одноцепочечных полиморфизмов – rs13385191 [C2orf43], rs17021918 [PDLIM5], rs10486567 [JAZF1], rs6465657 [LMTK2], rs7127900 (intergenic), rs2735839 [KLK3], rs10993994 [MSMB], rs13385191 [C2orf43] – определяло более благоприятный прогноз и длительную выживаемость пациентов [33].

В последующих более масштабных исследованиях (140 тыс. больных РПЖ) с привлечением ресурсов нескольких биобанков было установлено уже 63 новых локуса, ассоциированных с вероятностью развития РПЖ, в том числе и наследственных форм болезни [34].

Другим примером реализации потенциала биобанков является исследование факторов риска развития протокового РМЖ in situ [35]. Исследование проведено на образцах 263 788 пациенток, хранящихся в репозитории национального Биобанка Англии (*UK Biobank population-based cohort*). В ходе исследования была собрана информация о демографических, репродуктивных и медицинских факторах риска развития протокового рака in situ с привлечением данных компьютеризированных опросников и данных из онкологического реестра Великобритании [36]. В ходе исследования с применением многофакторного анализа установлена связь целого ряда факторов с риском развития протокового РМЖ in situ. Наиболее важным результатом данного крупнейшего на настоящий момент эпидемиологического исследования явилось выявление особой группы риска развития данной патологии – женщины в постменопаузе, не применяющие гормонозаместительную терапию, имеющие повышенный индекс массы тела.

Представленные выше исследования, выполненные с привлечением ресурса биобанков, были нозологически ориентированными. Необходимо понимать, что коллекция и база данных одного и того же биобанка может служить совершенно разным целям. Примером тому является проспективное когортное исследование австралийских ученых. В период формирования коллекции образцов и баз данных (1994–1995 гг.) исследование было направлено на анализ связи особенностей метаболизма и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [37, 38]. Однако с учетом особенностей района проживания популяции – прибрежная зона (район Басселтона) Западной Австралии, считающаяся территорией с дефицитом йода [39], – была высказана гипотеза о возможной ассоциации уровней гормонов щитовидной железы с риском развития нескольких типов рака [40]. Для исследования коллекционированы образцы и персональные клинично-лабораторные данные 4843 человек в период с 1994–1995 гг. Исходы прослежены за период с 1994 по 2014 г., в анализ включены как случаи регистрации онкологического заболевания, так и смерть от злокачественного новообразования в целом (за исключением рака кожи) с учетом региона. В течение 20-летнего периода наблюдения у 16% участников исследования (600 человек) было выявлено какое-либо онкологическое заболевание. У 126 (8%) мужчин был установлен диагноз РПЖ, у 100 (5%) женщин диагностировали РМЖ. У 103 (3%) участников развился колоректальный рак, и у 41 (1%) человека был диагностирован рак легких. При этом никакой связи между уровнями гормонов щитовидной железы, наличием антител к тиреопероксидазе и риском развития РМЖ, колоректального рака и рака легких не выявлено. Вместе с тем исследование продемонстрировало достоверную корреляционную связь между развитием РПЖ и уровнями тиреотропного гормона (обратная корреляция) и тироксина (прямая корреляция). Таким образом, был определен дальнейший вектор исследований – изучение роли функционального состояния щитовидной железы в развитии РПЖ. Подобные исследования не могли бы быть реализованы без привлечения ресурса биобанков.

Кроме уже обозначенного примера с препаратом гефитиниб также следует отметить исследование, в котором систематическая работа по созданию коллекций парафиновых блоков, аннотированных информацией о лечении и исходах болезни, привела к выявлению значимой корреляционной связи между применением ацетилсалициловой кислоты и выживаемостью больных колоректальным раком с мутациями R13 и вызвала продолжающуюся дискуссию о возможных таргетных мишенях ацетилсалициловой кислоты [41].

Среди последних исследований в онкологии с привлечением ресурса биобанков следует процитировать передовое исследование по гетерогенности метастатической меланомы в отношении экспрессии гена B-rafV600 и возможности его количественного определения методом масс-спектрометрии в сочетании с секвенированием ДНК и мРНК. Анализ количества белка B-raf позволил выявить отдельные дополнительные группы прогноза ответа на терапию BRAF и MEK-ингибиторами среди пациентов с B-raf-положительной метастатической опухолью [42].

Примерами наиболее успешно функционирующих как в научном, так и в экономическом аспекте биобанков являются биобанк Университетской клиники г. Грац (Австрия), сохраняющий биологические образцы уже более 30 лет и успешно реализующий научные программы по онкологии на самом высоком уровне [43, 44], а также онкологический биобанк Международного агентства Франции по исследованию рака [45].

Все сказанное подтверждает высокую значимость онкобиобанка для дальнейшего развития онкологии в целом, поиска предикторов болезни, оптимизации лечебных и скрининговых программ.

Эти исследования также заставляют задуматься о необходимости более тщательного биоинформационного анализа огромных массивов данных, получаемых в результате многокомпонентного анализа большого количества образцов. Другим важным выводом из приведенных исследований становится необходимость объединения усилий нескольких биорепозитариев и формирования так называемых сетевых онкобиобанков.

Международное сотрудничество и кооперация «по горизонтали» – важные составляющие успешного формирования структуры биобанка. Особенно актуально создание сетевых онкологических биобанков в силу масштабности решаемых в настоящее время задач. Примером подобной структуры может служить Национальный банк Кореи, интегрированный с 17 различными биобанками на 700 тыс. образцов [46, 47].

К сожалению, примеров реализации масштабных когортных исследований в онкологии на территории РФ практически нет. Пример уникального и единственного на данный момент международного проекта – Чернобыльский банк тканей. Цель проекта – сбор образцов биологического материала лиц, пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы. Проект осуществляется с 1998 г. под эгидой Всемирной организации здравоохранения, и кроме России (Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба) в нем принимают участие Украина, Белоруссия и Япония. На данный момент МРНЦ им. А.Ф. Цыба сохраняет разные типы образцов (сыворотка крови, замороженные ткани опухоли и неповрежденные ткани, а также парафиновые блоки) 1250 больных раком щитовидной железы. Все образцы подкреплены клинической информацией и хранятся в соответствии с международными стандартами. Набор материала на данный момент остановлен и начаты программы по генетическому (включая полногеномный сиквенс) исследованию образцов. Данный проект является открытым для участия, и материал для исследования, с согласия управляющего комитета, может быть получен любой научно-исследовательской организацией [48].

С середины 2017 г. на базе ФГБУ «НМИЦ радиологии» сформирована структура онкологического биобанка,

центральной базой репозитария является обнинский филиал – МРНЦ им. А.Ф. Цыба [49, 50]. В течение последних полутора лет начата работа по сбору биологических образцов онкологических пациентов. На данный момент осуществляется сбор образцов по следующим нозологиям: колоректальный рак, рак желудка, рак пищевода, РПЖ, РМЖ, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, меланома, злокачественное новообразование яичников, назофарингеальные раки, лимфомы, рак легкого, рак щитовидной железы, а так же биологических образцов ВИЧ-инфицированных онкологических пациентов. Начата работа по формированию межфилиальных коллекций ФГБУ «НМИЦ радиологии» (МРНЦ им. А.Ф. Цыба, ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена»).

Заключение

На сегодняшний день ценность биобанков как уникального научно-исследовательского ресурса, а также как некоторой биологической страховки жизни (и не только человеческой) сомнений не вызывает. По мнению некоторых авторов, биобанки играют важную роль в биологической безопасности страны [51]. Тема создания масштабных биоресурсных коллекций не нова для мировой практики и набирает популярность в РФ.

Крайне важным и актуальным представляется развитие онкобиобанков с целью успешного проведения как фундаментальных исследований молекулярной биологии и законов развития злокачественных опухолей, так и клинических исследований поиска и создания современных противоопухолевых лекарственных препаратов, методов детекции их эффективности, изучения возможных факторов риска развития опухоли и способов их эффективного мониторирувания. На сегодняшний день все таргетные препараты, иммуноонкологические препараты, все методики современной молекулярно-генетической диагностики появились благодаря использованию биологических образцов, взятых из биобанков. Успех в диагностике, лечении и профилактике онкологических заболеваний последних десятилетий – это в том числе результат создания и развития сети биобанков как важнейшего инфраструктурного звена исследовательской работы в этой области.

Основная цель работы биобанков – в постоянном обеспечении исследователей биологическими образцами для проведения различных исследований: биоматериалами разных типов, которые были собраны законно, этично, с соблюдением всех требований по пробоподготовке, лабораторной обработке и хранению, максимально полно охарактеризованных и ассоциированных с максимально возможным объемом клинической и лабораторной информации.

Биобанкирование в нашей стране находится еще в начале пути, и на этом этапе представляется наиболее актуальным развивать Российскую национальную сеть, основанную на тесном сотрудничестве биобанков и медицинских учреждений. Это создаст необходимую базу для проведения собственных фундаментальных и прикладных исследований во всех областях биомедицины, в том числе в онкологии.

Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам группы Онкобиобанка лаборатории клинической иммунологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России С.М. Самборскому и Н.С. Семеновой за техническую помощь, сотрудникам ООО «Квадрос-Био» С.Н. Фомичевой и А.И. Муравьеву за информационную поддержку и сотруднику НОО МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» О.С. Квашниной за помощь с переводом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. Moscow, 2019 (in Russian).]
2. Kaptain S, Tan LK, Chen B. Her-2/neu and breast cancer. *Diagn Mol Pathol* 2001; 10 (3): 139–52. DOI: 10.1097/00019606-200109000-00001
3. Bazel R. Her-2: the making of Herceptin, a revolutionary treatment for breast cancer. *Random House*, 1998.
4. Pao W, Miller V, Zakowski M et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101 (36): 13306–11. DOI: 10.1073/pnas.0405220101
5. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П. и др. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017; 26 (2): 26–37. [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P. et al. Sintez fundamental'nyh i prikladnyh issledovaniy – osnova obespecheniya vysokogo urovnya nauchnyh rezul'tatov i vnedreniya ih v medicinskuyu praktiku. *Radiatsiya i risk*. 2017; 26 (2): 26–37 (in Russian).]
6. Riegman PH, Morente MM, Betsou F et al. Biobanking for better healthcare. *Mol Oncol* 2008; 2 (3): 213–22. DOI: 10.1016/j.molonc.2008.07.004
7. Смирнова Ю. Банковское дело, как путь к персонализированной медицине. Наука и жизнь. 2013; 1: 14. [Smirnova Yu. Bankovskoe delo, kak put' k personifitsirovannoi meditsine. *Nauka i zhizn'*. 2013; 1: 14 (in Russian).]
8. Fransson MN, Rial-Sebbag E, Brochhausen M et al. Toward a common language for biobanking. *Eur J Hum Genet* 2015; 23 (1): 22–8. DOI: 10.1038/ejhg.2014.45
9. Dawber TR, Kannel WB. The Framingham Study. An epidemiologic approach to coronary heart disease. *Circulation* 1966; 34 (4): 553–55. DOI: 10.1161/01.cir.34.4.553
10. Asslauer M, Zatloukal K. Biobanks: transnational, European and global networks. *Brief Funct Genom Proteomics* 2007; 6 (3): 193–201. DOI: 10.1093/bfpg/bel023
11. Swede H, Stone CL, Norwood AR. National population-based biobanks for genetic research. *Genet Med* 2007; 9 (3): 141–9. DOI: 10.1097/gim.0b013e3180330039
12. Mohamadkhani A, Poustchi H. Repository of Human Blood Derivative Biospecimens in Biobank: Technical Implications. *Middle East J Dig Dis* 2015; 7 (2): 61–8.
13. Andersson K, Bray F, Arbyn M et al. The interface of population-based cancer registries and biobanks in etiological and clinical research—current and future perspectives. *Acta Oncol* 2010; 49 (8): 1227–34. DOI: 10.3109/0284186X.2010.496792
14. Elliott P, Peakman TC. The UK Biobank sample handling storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *Int J Epidemiol* 2008; 37 (2): 234–44. DOI: 10.1093/ije/dym276
15. Paskal W, Paskal AM, Dębski T et al. Aspects of Modern Biobank Activity – Comprehensive Review. *Pathol Oncol Res* 2018; 24: 771–85.
16. Kofanova OA, Mommaerts K, Betsou F. Tube Polypropylene: A Neglected Critical Parameter for Protein Adsorption During Biospecimen Storage. *Biopreserv Biobank* 2015; 13 (4): 296–8. DOI: 10.1089/bio.2014.0082
17. ISO 20387:2018. <https://www.iso.org/standard/67888.html>
18. Guerin JS, Murray DW, McGrath MM et al. Molecular medicine Ireland guidelines for standardized biobanking. *Biopreserv Biobank* 2010; 8 (1): 3–63. DOI: 10.1089/bio.2010.8101
19. Leitsalu L, Haller T, Esko T et al. Cohort Profile: Estonian Biobank of the Estonian Genome Center, University of Tartu. *Int J Epidemiol* 2015; 44 (4): 1137–47. DOI: 10.1093/ije/dyt268
20. Zawati M, Borry P, Howard H et al. Closure of population biobanks and direct-to-consumer genetic testing companies. *Hum Genet* 2011; 130 (3): 425–32. DOI: 10.1007/s00439-011-1019-4
21. Awadalla P, Boileau C, Payette Y et al. Cohort profile of the CARTaGENE study: Quebec's population-based biobank for public health and personalized genomics. *Int J Epidemiol* 2013; 42 (5): 1285–99. DOI: 10.1093/ije/dys160
22. Bonnelykke K, Sleiman P, Nielsen K et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. *Nat Genet* 2014; 46 (1): 51–5.
23. Haukka A, Kujala E, Alha P et al. The return of unexpected research results in a biobank study and referral to health care for heritable long QT syndrome. *Public Health Genomics* 2013; 16 (5): 241–50. DOI: 10.1159/000354105
24. Wood AR, Esko T, Yang J et al. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nat Genet* 2014; 46 (11): 1173–86. DOI: 10.1038/ng.3097
25. Reza M, Cox D, Phillips L et al. MRC Centre Neuromuscular Biobank (Newcastle and London): Supporting and facilitating rare and neuromuscular disease research worldwide. *Neuromuscul Disord* 2017; 27 (11): 1054–64. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.07.001

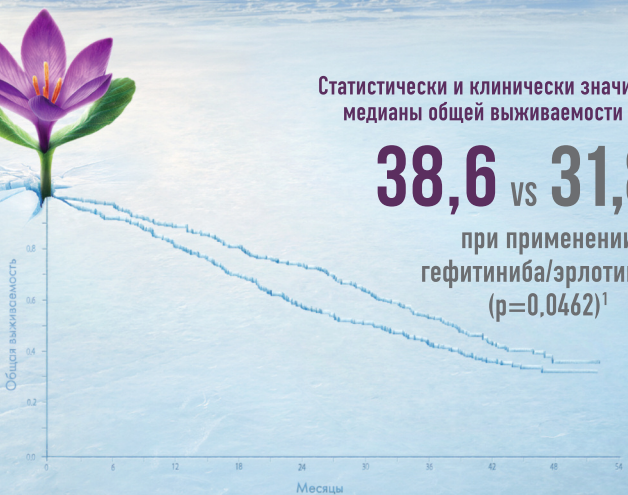
ПРЕПАРАТ ТАГРИССО® В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ EGFRm+ pNMR

БЕСПРЕЦЕДЕНТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПО ВПД И ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ*

Статистически и клинически значимое увеличение
медианы общей выживаемости более 3-х лет

38,6 vs 31,8 мес.

при применении
гефитиниба/эрлотиниба
($p=0,0462$)¹



1. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Rha KH, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41–50.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тагриссо® (осимертиниб), ЛПХ-004492 от 11.05.2018 с изменениями от 10.02.2020. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grh_View_v2.asp?routingGUID=31641131-0704-409eb4a8-a6b7b3bab2d0&f [дата обращения 29.05.2020]

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата Тагриссо®

Регистрационный номер: ЛПХ-004492. **Международное непатентованное название:** осимертиниб. **Фармакотерапевтическая группа:** протонингибиторное средство, протонингибитор. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит: действующее вещество: осимертиниб мезилат 47,7 мг, что соответствует осимертинибу 40 мг. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 80 мг содержит: действующее вещество: осимертиниб мезилат 95,4 мг, что соответствует осимертинибу 80 мг. **Показания к применению:** Первая линия терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухоли эпидермального фактора роста (делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов. Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к осимертинibu или любому из компонентов препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе. Нарушение функции печени тяжелой степени. Дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют). **Применение:** Прием препарата Тагриссо® производится на фоне терапии препаратом Тагриссо® противораковым. Совместное применение с мощными индукторами CYP3A4 (например, феноином, рифампином, и карбамазепином). **Способ применения и дозы:** Дозирование препарата Тагриссо® следует подбирать статус опухоли в гене EGFR в оболочках ткани опухоли или в сыворотке циркулирующей деоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), выявленной в плазме крови, с помощью валидированного теста: делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 (в случае терапии первой линией), мутация T790M (в случае прогрессирования заболевания во время или после терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR). Дозы: Рекомендуемая доза осимертиниба – 80 мг один раз в сутки. Терапию продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Препарат следует принимать ежедневно одно и то же время вне зависимости от приема пищи. В случае пропуска приема препарата продолжайте прием в том случае, если до времени приема следующей дозы осталось не менее 12 часов. **Способ применения:** Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует делить, дробить или разламывать таблетки. С осторожностью: интратекальное введение, лечение интратекально, СС, совместное применение с умеряющими индукторами CYP3A4 (например, феноином, рифампином, и карбамазепином), нарушение функции почек тяжелой степени. **Побочные действия:** Информация о профиле безопасности препарата Тагриссо® основана на применении у 1142 пациентов ТММР1 с мутацией в гене EGFR. Все пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в ходе рандомизированных исследований. III фазы (первая линия терапии в исследовании FLAURA, вторая линия терапии в исследовании AURA 3), доз исследований, проводимых в одной группе (второй или последующей линии терапии в исследовании AURA 3 и AURA 2) в одном исследовании I фазы (первой или последующей линии терапии в исследовании AURA 1). Большинство побочных реакций были легкой и умеренной тяжести. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были диарея (49%) и сыпь (47%). Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести составили 0,7% и 0,9%, соответственно. У 2,1% пациентов, получавших препарат Тагриссо® в дозе 80 мг в сутки, наблюдались снижение дозы и/или развития нежелательных лекарственных реакций. У 4,3% пациентов терапии были прекращены из-за развития нежелательных реакций. Сопровождение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100); нечасто (≥1/1000); редко (≥1/10000); очень редко (≥1/10000). **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях FLAURA и AURA 3:** АURA 3, AURA 2 и AURA 1. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота интратекального введения легких (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,5%). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,2%), очень часто – тошнота (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%). Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – кератит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%), нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь (частота

нежелательных реакций 3-4 степени – 0,9%), очень часто – сухость кожи (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%), очень часто – паронихия (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%), очень часто – зуд (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%), нечасто – мультиформная эритема (частота нежелательных реакций легкой степени – 0,35%), редко – синдром Стивенса-Джонсона (частота нежелательных реакций легкой степени – 0,02%). Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: нечасто – увеличение интервала QTc (частота нежелательных реакций легкой степени – 0,9%). Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTEAE (отражает частоту лабораторных исследований, с нечастотой отмеченных нежелательных явлений): очень часто – снижение количества тромбоцитов (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,6%), очень часто – снижение количества лейкоцитов (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,5%), очень часто – снижение количества лимфоцитов (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 7,2%), очень часто – снижение количества нейтрофилов (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 4,1%). **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях FLAURA:** (степень определена по CTEAE). Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,9%, степень 3 и выше – 1,1%. Нарушения со стороны органа зрения: кератит – любая степень – 0,4%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 2,2%, тошнота – любая степень – 29%, степень 3 и выше – 0,7%. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 1,1%, сухость кожи – любая степень – 36%, степень 3 и выше – 0,4%, паронихия – любая степень – 35%, степень 3 и выше – 0,4%, зуд – любая степень – 17%, степень 3 и выше – 0,4%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: Уменьшение интервала QTc – любая степень – 1,1%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTEAE: снижение количества тромбоцитов – 51%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 72%, степень 3 и выше – 0,4%, снижение количества лимфоцитов – любая степень – 63%, степень 3 и выше – 0,6%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 3,0%. **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях AURA 3:** (степень определена по CTEAE). Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,6%, степень 3 и выше – 0,4%. Нарушения со стороны органа зрения: кератит – любая степень – 1,1%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 1,1%, тошнота – любая степень – 15%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь – любая степень – 34%, степень 3 и выше – 0,7%, сухость кожи – любая степень – 23%, степень 3 и выше – 0%, паронихия – любая степень – 22%, степень 3 и выше – 0%, зуд – любая степень – 13%, степень 3 и выше – 0%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: Уменьшение интервала QTc – любая степень – 1,4%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTEAE: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 46%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 61%, степень 3 и выше – 1,1%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 27%, степень 3 и выше – 2,2%. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников).** **Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению.** Дополнительная информация предоставляется по телефону: ООО «АстраЗенка» Фармасьютикалс, Россия, 123100, Москва, 1-й Красноармейский пр-д, д. 21, стр. 1, в 30, тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. **ТАГРИССО®** (осимертиниб). **Дата одобрения:** 10.03.2020. **Дата истечения:** 10.03.2022. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников).** Имеется противопоказание. **Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.**

26. De Souza YG, Greenspan JS. Biobanking past, present and future: responsibilities and benefits. *AIDS (London)* 2013; 27 (3): 303–12. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32835c1244
27. Check Hayden E. Proposed Ebola biobank would strengthen African science. *Nature* 2015; 524 (7564): 146–7. DOI: 10.1038/524146a
28. Riegman PH, Morente MM, Betsou F et al. Biobanking for better healthcare. *Mol Oncol* 2008; 2 (3): 213–22. DOI: 10.1016/j.molonc.2008.07.004
29. Goebell PJ, Morente MM. New concepts of biobanks – strategic chance for uro-oncology. *Urol Oncol* 2010; 28 (4): 449–57. DOI: 10.1016/j.molonc.2008.07.004
30. Ose J, Fortner RT, Schock H et al. Bueno-de-Mesquita HBeta Insulin-like growth factor-I and risk of epithelial invasive ovarian cancer by tumour characteristics: results from the EPIC cohort. *Br J Cancer* 2015; 112 (1): 162–6. DOI: 10.1038/bjc.2014.566
31. McKenzie F, Ferrari P, Freisling H et al. Healthy life style and risk of breast cancer among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study. *Int J Cancer* 2015; 136 (11): 2640–8. DOI: 10.1002/ijc.29315
32. Engeset D, Braaten T, Teucher B et al. Fish consumption and mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Eur J Epidemiol* 2015; 30 (1): 57–70. DOI: 10.1007/s10654-014-9966-4
33. Shui IM, Lindstrom S, Kibel AS et al. Prostate Cancer (PCa) Risk Variants and Risk of Fatal PCa in the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. *Eur Urol* 2014; 65 (6): 1069–75. DOI: 10.1016
34. Schumacher FR, Olama AA, Berndt SI et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2018; 50 (7): 928–36. DOI: 10.1038/s41588-018-0142-8
35. Erbas B, Provenzano E, Armes J et al. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97 (2): 135–44. DOI: 10.1007/s10549-005-9101-z
36. Peila R, Arthur R, Rohan TE. Risk factors for ductal carcinoma in situ of the breast in the UK Biobank cohort study. *Cancer Epidemiol* 2020; 64 (101648). doi.org/10.1016/j.canep.2019.101648
37. Knuiman MW, Jamrozik K, Welborn TA et al. Age and secular trends in risk factors for cardiovascular disease in Busselton. *Australian J Public Health* 1995; 19 (4): 375–82. DOI: 10.1111/j.1753-6405.1995.tb00389.x
38. Knuiman MW, Hung J, Divitini ML et al. Utility of the metabolic syndrome and its components in the prediction of incident cardiovascular disease: a prospective cohort study. *Eur J Cardiovasc Prevention Rehabilitation* 2009; 16 (2): 235–41. doi.org/10.1097/HJR.0b013e32832955fc
39. Li M, Eastman CJ, Waite KV et al. Are Australian children iodine deficient? Results of the Australian National Iodine Nutrition Study. *Med J Australia* 2006; 184 (4): 165–9.
40. Chan YX, Matthew W. Knuiman et al. Lower TSH and higher free thyroxine predict incidence of prostate but not breast, colorectal or lung cancer. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: 297–308.
41. Liao X, Lochhead P, Nishihara R et al. Aspirin Use, Tumor PIK3CA Mutation, and Colorectal Cancer Survival. *N Engl J Med* 2012; 367 (17): 1596–606. DOI: 10.1056/NEJMoa1207756
42. Betancourt LH, Szasz AM, Kuras M et al. The Hidden Story of Heterogeneous B-raf V600E Mutation Quantitative Protein Expression in Metastatic Melanoma-Association with Clinical Outcome and Tumor Phenotypes. *Cancers (Basel)* 2019; 11 (12): 2–18. DOI: 10.3390/cancers11121981
43. Lee YM, Grauffel C, Chen T et al. Factors Governing the Different Functions of Zn2+-Sites with Identical Ligands in Proteins. *J Chem Inf Model* 2019; 59 (9): 3946–54. DOI: 10.1021/acs.jcim.9b00617
44. Haslacher H, Bayer M, Fiegl H et al. Quality management at the national biobanking level – establishing a culture of mutual trust and support: the BBMRI. at example. *Clin Chem Lab Med* 2019; 57 (12): 301–5. DOI: 10.1515/ccim-2019-0491
45. Kozlakidis Z. Strides forward in biobanking ethics. *Lancet Public Health* 2019; 4 (10): 495. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30154-9
46. Jang AY, Kim S, Park SJ et al. A Nationwide multicenter registry and biobank program for deep phenotyping of idiopathic and hereditary pulmonary arterial hypertension in Korea: the PAH platform for deep phenotyping in Korean subjects (PHOENIX) cohort. *Clin Hypertens* 2019; 25 (21). DOI: 10.1186/s40885-019-0126-8
47. Shin KH, Kim HH, Kwon BS et al. Clinical Usefulness of Cancer Antigen (CA) 125, Human Epididymis 4, and CA72-4 Levels and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Values for Diagnosing Ovarian Tumors in Korean Patients With and Without Endometriosis. *Ann Lab Med* 2020; 40 (1): 40–7. DOI: 10.3343/alm.2020.40.1.40
48. Chernobyl Tissue Bank. <https://www.chernobyltissuebank.com/>
49. Иванов С.А., Петров В.А., Гривцова Л.Ю. и др. Международный опыт создания и развития биобанков. Что мы возьмем в работу? Материалы итоговой научно-практической конференции «Радиация и организм». Обнинск, 2019; с. 62–5. [Ivanov S.A., Petrov V.A., Grivtsova L.Yu. et al. Mezhdunarodnyi opyt sozdaniia i razvitiia biobankov. Chto my voz'mem v rabotu? Materialy itogovoi nauchno-prakticheskoi konferentsii "Radiatsiia i organizm". Obninsk, 2019; p. 62–5 (in Russian).]
50. Гривцова Л.Ю., Духова Н.Н., Семенова Н.С. и др. Первые шаги по созданию отечественного сетевого онкобиобанка. Материалы итоговой научно-практической конференции «Радиация и организм». Обнинск, 2019; с. 41–3. [Grivtsova L.Yu., Dukhova N.N., Semenova N.S. et al. Pervye shagi po sozdaniu otechestvennogo setevogo onkobiobanka. Materialy itogovoi nauchno-prakticheskoi konferentsii "Radiatsiia i organizm". Obninsk, 2019; p. 41–3 (in Russian).]
51. Семенов Т.А. Роль банка сывороток крови в системе биологической безопасности страны. *Вестн. Росздравнадзора*. 2010; 3: 55–8. [Semenov T.A. Rol' banka syvorotok krvi v sisteme biologicheskoi bezopasnosti strany. Vestn. Roszdravnadzora. 2010; 3: 55–8 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-8784-8415

Иванов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф. РАН, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-7689-6032

Петров Владимир Александрович – д-р мед. наук, зав. научно-образовательным отд. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-8580-933X

Духова Наталья Николаевна – науч. сотр. лаб. клинической иммунологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-7186-8531

Двинских Нина Юрьевна – канд. мед. наук, зав. отд. морфологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд.-нием лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-0023-4216

Гривцова Людмила Юрьевна – д-р биол. наук, зав. отд. лабораторной медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: grivtsova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9103-9688

Andrei D. Kaprin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Prof., Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-7689-6032

Vladimir A. Petrov – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-8580-933X

Natalia N. Dukhova – Res. Officer, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-7186-8531

Nina Yu. Dvinskikh – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre

Natalia A. Falaleeva – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-0023-4216

Liudmila Yu. Grivtsova – D. Sci. (Biol.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: grivtsova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9103-9688

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020

Обзор

Сопроводительная терапия онкогематологических пациентов при вторичных иммунодефицитах

Л.Г. Бабичева✉, И.В. Поддубная

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉lalibabicheva@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Неспособность иммунной системы человека противостоять чужеродной антигенной агрессии называется иммунодефицитным состоянием. Более 1/2 всех случаев вторичных иммунодефицитов (ВИД) в мире занимают гемобластозы и, в большей степени, их терапия, сопровождающаяся иммуносупрессией. В связи с расширением арсенала новых таргетных препаратов в лечении онкогематологических заболеваний, воздействующих на разные звенья иммунитета, все более частым использованием аутологичной и особенно аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток распространенность и частота ВИД неумолимо растет. Своевременная диагностика ВИД должна быть отправной точкой ведения онкогематологических больных для снижения частоты инфекционных осложнений и, как следствие, летальности от них. Основой мониторинга являются оценка факторов риска и идентификация категории пациентов, требующих активных профилактических мероприятий до того, как у них разовьется тяжелая инфекция. Элиминация основной причины развития ВИД является предпочтительным вариантом профилактики инфекционных осложнений. Однако при множественной миеломе, хроническом лимфолейкозе и других онкогематологических заболеваниях такой вариант зачастую невыполним. Поэтому для этой категории пациентов необходима активная сопроводительная терапия, в частности заместительная терапия иммуноглобулинами (Ig). Основные клинические сообщества в настоящее время находятся в процессе обновления своих руководств и рекомендаций по использованию заместительной терапии Ig у пациентов с гемобластозами, страдающими тяжелыми рецидивирующими инфекциями; после неэффективного лечения антибиотиками; с доказанным неадекватным специфическим антительным ответом; уровнем сывороточного IgG < 4 г/л. Многочисленные когортные, наблюдательные и рандомизированные исследования продемонстрировали значительное снижение количества инфекционных осложнений у онкогематологических больных при использовании длительной (не менее 10–12 мес) заместительной терапии внутривенными Ig. Недостаточное внимание врачей-онкологов и гематологов к ранней диагностике и профилактике этих состояний ведет к росту количества инфекционных осложнений со всеми вытекающими последствиями в виде ухудшения результатов лечения и повышения летальности среди онкогематологических пациентов.

Заключение. Существует реальная потребность в повышении осведомленности врачей и пациентов, скрининге и улучшенном мониторинге группы пациентов с повышенным риском развития ВИД, а также профилактике внутривенными Ig для снижения частоты инфекционных осложнений и активной сопроводительной терапии, направленной на снижение смертности, связанной с инфекцией.

Ключевые слова: вторичный иммунодефицит, гипогаммаглобулинемия, Привиджен, внутривенный иммуноглобулин.

Для цитирования: Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Сопроводительная терапия онкогематологических пациентов при вторичных иммунодефицитах. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 89–97. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200127

Review

Accompanying therapy in oncohematological patients with secondary immunodeficiency

Lali G. Babicheva✉, Irina V. Poddubnaya

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉lalibabicheva@mail.ru

Abstract

Actuality. The inability of a person's immune system to withstand foreign antigenic aggression is called immunodeficiency. More than 1/2 of all cases of secondary immunodeficiency (SID) in the world are occupied by hemoblastosis and, in a greater degree, the therapy, accompanied by the immunosuppression. Due to the expansion of the arsenal of new targeted drugs for the treatment of oncohematological diseases affecting different parts of the immune system, to increasingly frequent use of autologous and especially allogeneic hematopoietic cell transplantation, the prevalence and the frequency of SID are inexorably increasing. Timely diagnosis of SID should be the starting point of the management of oncohematological patients to reduce the incidence of infectious complications and, as a result, case fatality rate. Monitoring is based on assessing risk factors and identifying the category of patients requiring active preventive measures before they develop severe infection. Elimination of the main cause of SID development is the preferred option for the prevention of the infectious complications. However, in case of multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia and other oncohematological diseases, this option is often impossible. Therefore, active accompanying therapy is necessary for this category of patients, in particular immunoglobulin (Ig) replacement therapy. Main clinical communities are currently in the process of updating their guidelines and recom-

mentations on using Ig replacement therapy in patients with hemoblastosis accompanied severe recurrent infections; after ineffective antibiotic treatment; with a proven inadequate specific antibody response; IgG<4 g/l. Numerous cohort, observational and randomized trials showed the significant reduction in the number of infectious complications in oncohematological patients on using long-term (not less than 10–12 months) intravenous Ig replacement therapy. The lack of attention of oncologists and hematologists to the early diagnosis and prevention of these conditions leads to the increase in the number of infectious complications with all the consequences such as worsen treatment results and increase mortality among oncohematological patients.

Conclusion. There is a real need to raise awareness among physicians and patients, to use screening and better management of the group of patients with increased risk of SID, and preventive use of intravenous Ig to reduce the incidence of infectious complications and active accompanying therapy aimed at reducing infection-related mortality.

Key words: secondary immunodeficiency, hypogammaglobulinemia, Privigen, intravenous immunoglobulin.

For citation: Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. Accompanying therapy in oncohematological patients with secondary immunodeficiency. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 89–97. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200127

Вторичный иммунодефицит в онкогематологии

Наиболее частыми причинами вторичных иммунодефицитов (ВИД) являются хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ), неходжкинские лимфомы (НХЛ), а также трансплантация костного мозга и другие виды иммуносупрессивной терапии (рис. 1) [1].

ХЛЛ является одним из наиболее распространенных вариантов лейкоза с заболеваемостью 4,7 на 100 тыс. населения в год [2]. Гипогаммаглобулинемия присутствует у 85% пациентов с ХЛЛ уже в дебюте заболевания, коррелирует с инфекционными осложнениями, обуславливая высокую летальность, связанную с инфекцией, которая составляет от 25 до 50% случаев [3]. Наиболее распространенными видами возбудителей инфекций при ХЛЛ являются *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Escherichia coli*.

Второй причиной развития ВИД является ММ, при которой ВИД диагностируется у 45–83% пациентов [4]. Инфек-

ционные осложнения у таких пациентов обусловлены преимущественно инкапсулированными бактериями (например, *Haemophilus influenzae*), однако общая восприимчивость широка и включает в себя и *Clostridium difficile*, и *E. coli*, и *S. aureus*, а также грибковые и вирусные инфекции [5]. Наглядно ситуацию с инфекционными осложнениями при ММ демонстрируют данные онкологического регистра Швеции, в который были включены 9253 пациента с ММ, диагностированной в период с 1988 по 2004 г. и наблюдавшихся до 2007 г. При сравнении частоты инфекционных осложнений в разные исторические периоды было выявлено статистически значимое увеличение выявляемости в поздние сроки, связанное с внедрением в терапию ММ новых таргетных препаратов и активное использование трансплантации костного мозга (рис. 2), при этом без явного увеличения летальности от инфекций при ММ (рис. 3) [6]. Такие результаты были обусловлены активной политикой в отношении профилактики инфекций в течение исследуемого периода в Швеции, которая предусматривала вакцина-

Рис. 1. Причины вторичных иммунодефицитов (ВИД) в онкогематологии [1].
Fig. 1. The causes of secondary immunodeficiency (SID) in oncohematology [1].

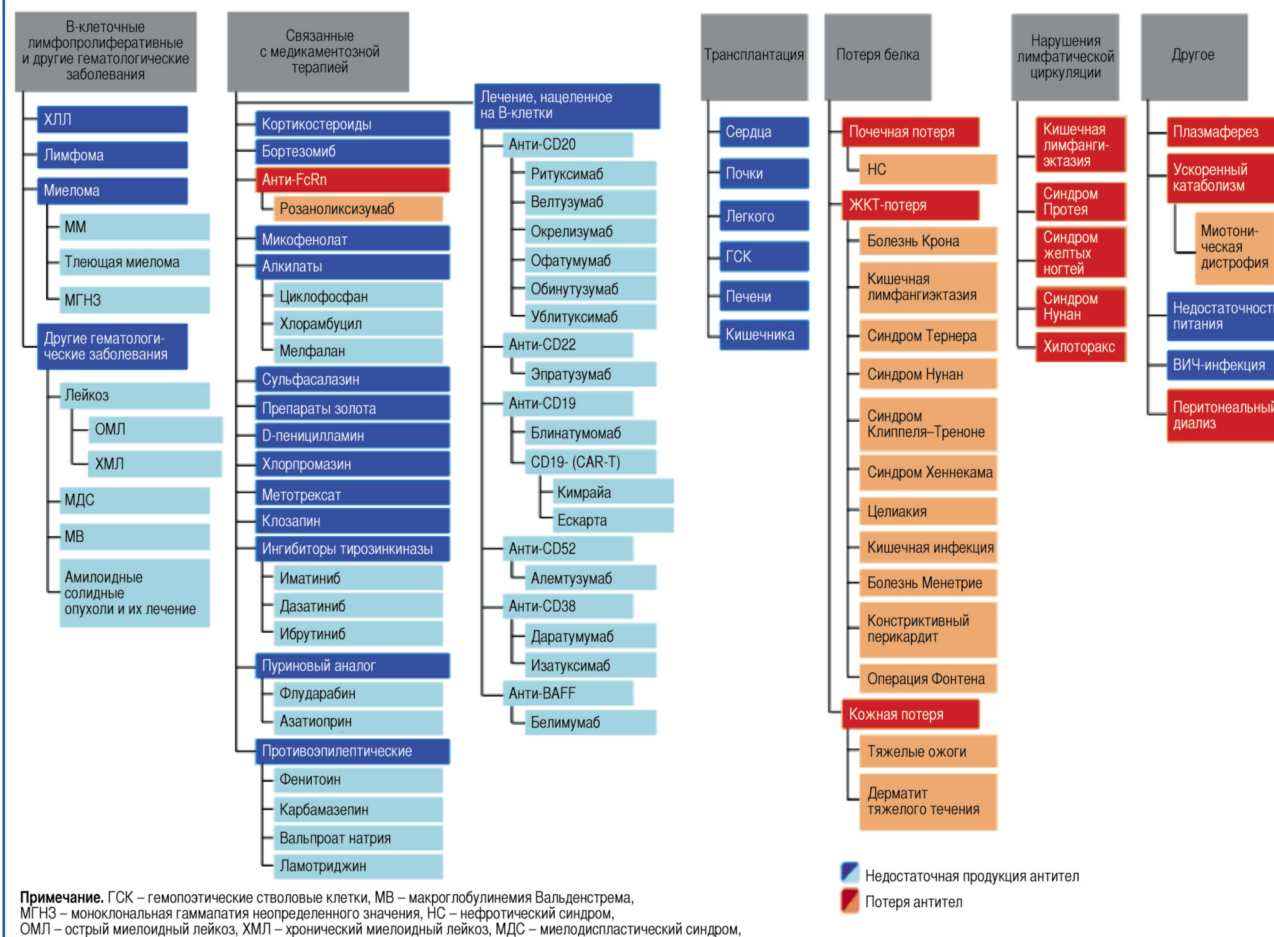


Рис. 2. Частота инфекционных осложнений при ММ [6].
Fig. 2. The frequency of infectious complications in multiple myeloma (MM) [6].

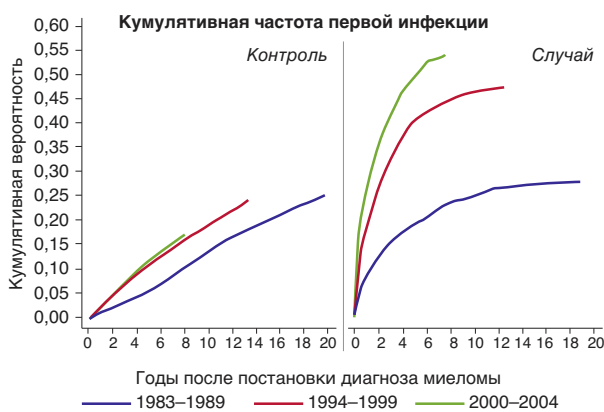
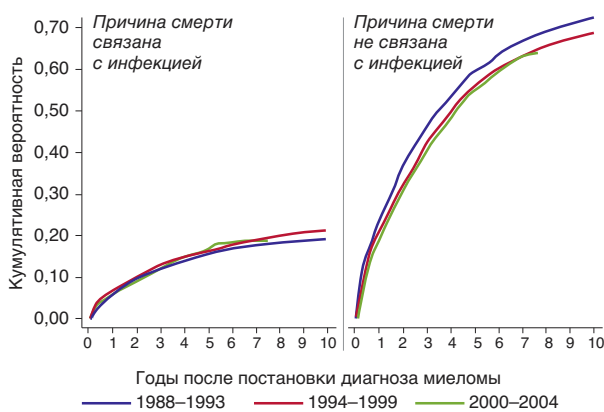


Рис. 3. Летальность, связанная с инфекцией, у пациентов с ММ [6].
Fig. 3. Mortality associated with infection in patients with MM [6].



цию от гриппа лиц пожилого возраста; для пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, была рекомендована профилактика пневмоцистной и герпес-вирусной инфекции в период индукции и в течение года после лечения; заместительная терапия иммуноглобулинами (Ig) назначалась пациентам с тремя или более эпизодами тяжелых инфекций и с сопутствующей гипогаммаглобулинемией [6].

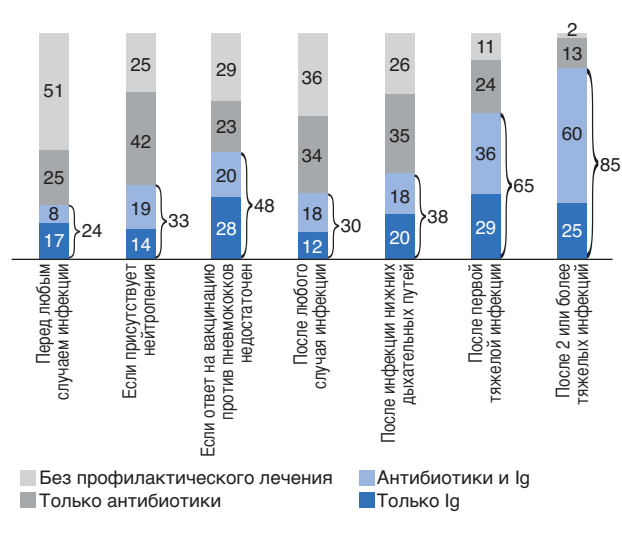
Состояние специализированной помощи при ВИД у онкогематологических пациентов в мире наглядно отразил онлайн-опрос, который проводился в январе – феврале 2018 г. и был открыт для 230 врачей из США, Канады, Великобритании, Франции, Италии, Испании и Германии. У пациентов с ХЛЛ и ММ чаще развивалась гипогаммаглобулинемия (33 и 30% соответственно), определяемая как уровень IgG < 4 г/л, в сравнении с НХЛ или другими лимфопролиферативными заболеваниями (23 и 25% соответственно). Профилактическая терапия Ig в 85% случаев назначалась после двух и более тяжелых инфекций у пациентов с гипогаммаглобулинемией (рис. 4) [7].

Механизмы развития ВИД, ассоциированных с применением новых препаратов

Достигнутые в последние годы успехи в лечении ХЛЛ, ММ и НХЛ позволили значительно увеличить продолжительность жизни пациентов, одновременно повлияв на частоту развития вторичного ятрогенного иммунодефицита. Особое место среди этих терапевтических достижений занимают новые таргетные препараты с мишенями на поверхности В-клеток иммунной системы (рис. 5) [1].

Целенаправленные противоопухолевые агенты либо истощают В-клетки (анти-CD20, анти-CD52, анти-CD74, анти-CD19, анти-CD22 антитела) и плазматические клетки

Рис. 4. Практика назначения заместительной терапии Ig (%) [7].
Fig. 4. The practice of prescribing immunoglobulin replacement therapy (%) [7].



(анти-CD38 антитела), либо воздействуют на продолжительность жизненного цикла В-клеток (активирующий фактор BAFF). Другим направлением воздействия на В-клеточное звено обладают ингибиторы протеасом, ингибиторы тирозинкиназы, нарушая активацию В-клеток, анти-CD80/86-агенты блокируют взаимодействие с Т-клетками. Ингибитор тирозинкиназы Бругтона (ибругтиниб) подавляет пролиферацию и выживание В-клеток и все чаще используется при ХЛЛ, при этом тяжелые инфекции развиваются у 35% пациентов [8].

Новый этап, обусловивший значительные успехи в лечении ММ, связан с внедрением ингибиторов протеасом. В частности, бортезомиб (и, вероятно, карфилзомиб) нарушает пролиферацию CD8+ Т-лимфоцитов и NK-клеток, что приводит к реактивации цитомегаловирусной инфекции, особенно у пациентов, перенесших аутологичную трансплантацию стволовых клеток после индукции на основе бортезомиба, в то время как при использовании других препаратов такая закономерность не определена. В недавнем ретроспективном исследовании частота инфекций, обусловленных цитомегаловирусом, во время лечения ММ, главным образом с применением бортезомиба, достигла 11% [9]. Описаны случаи развития цитомегаловирусного энтероколита при лечении анти-CD38-моноклональным антителом даратумумабом, однако зачастую даратумумаб назначался в составе комбинированной терапии, включающей ингибиторы протеасом (карфилзомиб, бортезомиб), поэтому не исключено, что осложнения могут быть связаны с одним из других препаратов комбинации [10].

Исследование причин развития ВИД при использовании анти-CD20-моноклональных антител – ритуксимаба у пациентов с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями позволило выделить ряд факторов риска: исходная гипогаммаглобулинемия, более 8 введений ритуксимаба, предпочтительность пуриновых аналогов, снижение уровня IgM после лечения ритуксимабом, использование гранулоцитарных колониестимулирующих факторов и женский пол [11].

Вероятность ятрогенного иммунодефицита при использовании новейшего направления лечения – CAR-T – настолько высока, что его развитие можно считать «ожидаемым результатом», а использование заместительной иммуноглобулинотерапии, скорее всего, станет обязательной терапевтической опцией для этих пациентов [12].

Диагностика ВИД

Своевременная диагностика ВИД должна быть отправной точкой ведения онкогематологических больных для снижения частоты инфекционных осложнений и, как следствие, летальности от них. Основой мониторинга являются оценка факторов риска и идентификация катего-

Рис. 5. Механизмы действия таргетных препаратов [1].
Fig. 5. Mechanisms of action of targeted drugs [1].

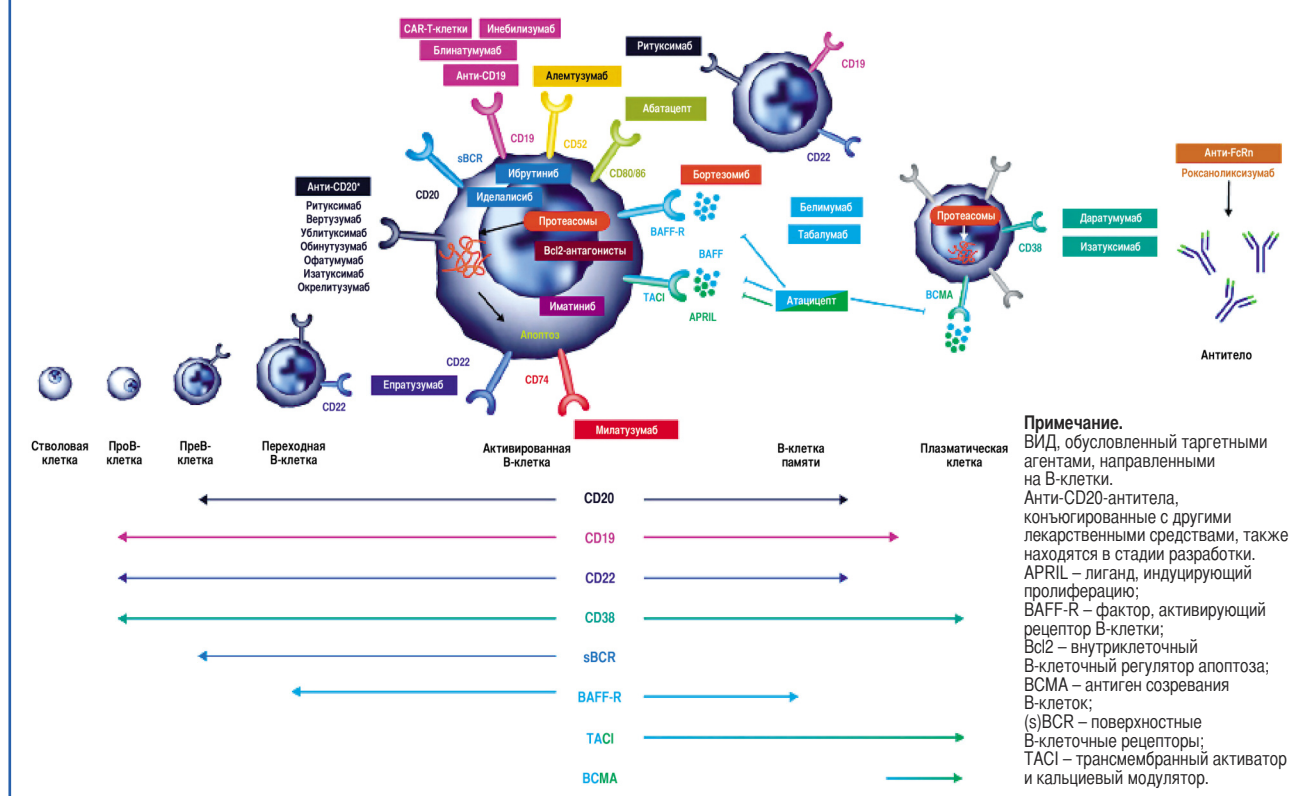


Таблица 1. Результаты клинических исследований по применению в/в Ig при ХЛЛ [1]

Table 1. The results of clinical trials on the use of intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphatic leukemia (CLL) [1]

Источник	Число пациентов	Число пациентов с поздними стадиями	Тип исследования	Доза в/в Ig/схема применения	Длительность терапии, мес	Частота инфекций на фоне в/в Ig
Кооперативная группа	81	32 (39,5%)	Двойное слепое контролируемое рандомизированное	400 мг/кг/21 день	12	Снижение
Jurlander и соавт.	15	8 (53,3%)	Неконтролируемое пилотное	10 г/28 дней	12 (среднее время)	Снижение
Chapel и соавт.	34	15 (44,1%)	Двойное слепое контролируемое рандомизированное	250 мг/кг в сравнении с 500 мг/кг/28 дней	12	Снижение
Sklenar и соавт.	31	2 (6,4%)	Подбор дозы	100–800 мг/кг/21 день	4,5	Снижение
Griffiths и соавт.	10	3 (30%)	Двойное слепое контролируемое рандомизированное	400 мг/кг/21 день	12	Снижение
Broughton и соавт.	42	15 (35,7%)	Рандомизированное	18 г/21 день	12	Снижение
Molica и соавт.	30	25 (83,3%)	Рандомизированное перекрестное	300 мг/кг/28 дней	6 или 12	Снижение

рии пациентов, требующих активных профилактических мероприятий до того, как у них разовьется тяжелая инфекция. Примером таких групп высокого риска могут служить случаи длительного лечения ритуксимабом; или предлеженные пациенты с применением таких препаратов, как циклофосфамид, глюкокортикоиды и аналоги пурина, гранулоцитарные колониестимулирующие факторы; больные с наличием значимой сопутствующей патологии, такой как хронические заболевания легких или ревматоидный артрит [13]. Пациентам из группы высокого риска необходимо ежегодно определять уровень Ig, а в ряде случаев определять количество и субпопуляции В-лимфоцитов. Развернутый анализ периферической крови с подсчетом лейкоцитарной формулы может выявить дополнительные факторы риска, такие как нейтропения, лимфопения или лимфоцитоз.

Принципы профилактики инфекций при ВИД у онкогематологических пациентов

Профилактика инфекционных осложнений при ВИД должна включать несколько аспектов:

- Ограничение контакта с возможными источниками инфекций.
- Антибактериальная, противовирусная профилактика.
- Активная иммунизация (своевременное использование пневмококковой вакцины).
- Своевременная элиминация или уменьшение воздействия фактора, приведшего к развитию иммунодефицита.
- **Заместительная терапия (введение Ig).**
- Комплексная реабилитация пациента с использованием медикаментозных и немедикаментозных средств с учетом

Рис. 6. Снижение частоты инфекционных осложнений и дней госпитализации у больных ММ при проведении заместительной терапии подкожными Ig: а – общее число инфекций, б – инфекции респираторного тракта, в – дни госпитализации/год, г – дни проведения антибиотикотерапии/год [14].
Fig. 6. The reduce of the infectious complications frequency and day of hospitalization in MM patients during subcutaneous immunoglobulins replacement therapy: а – total number of infections, б – respiratory system infections, в – days of hospitalization/year, г – days under antibiotic treatment/year.

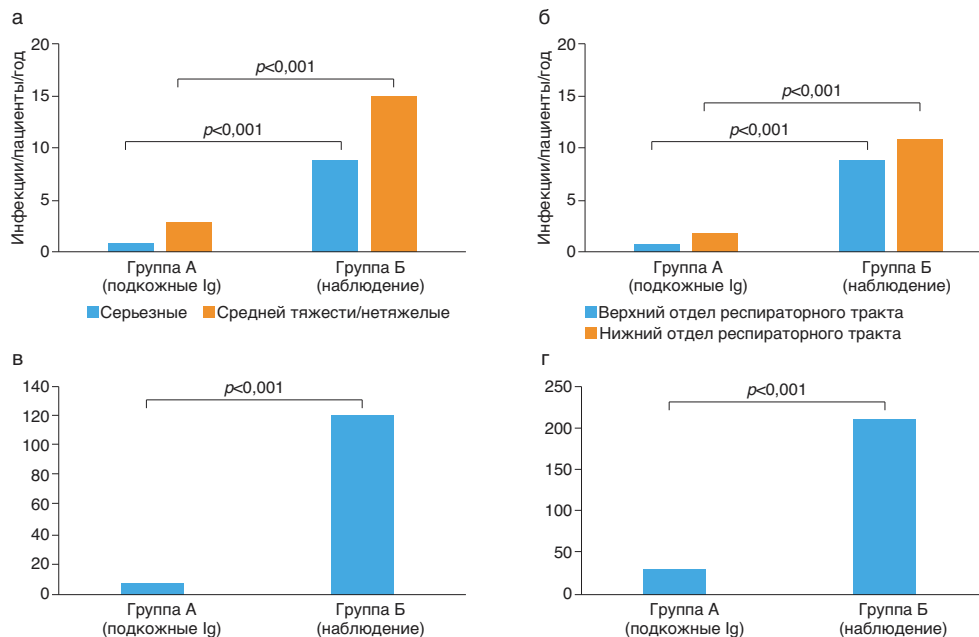
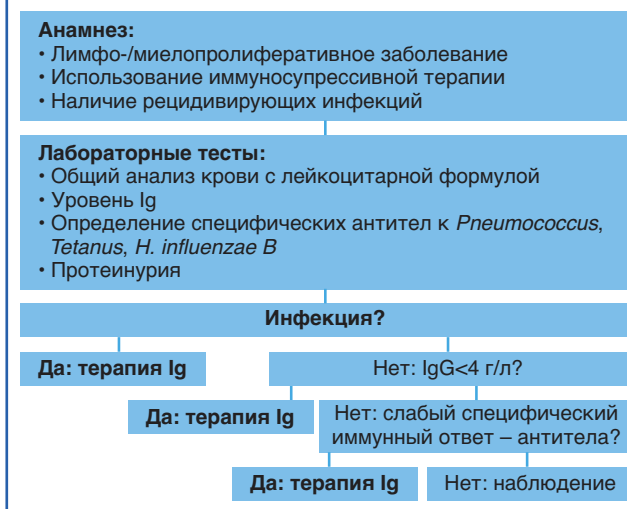


Рис. 7. Алгоритм диагностики вторичной гипогаммаглобулинемии [18].
Fig. 7. The algorithm for the diagnosis of secondary hypogammaglobulinemia [18].



фактора, вызвавшего иммунодефицит, и характера повреждений органов и систем.

Элиминация основной причины развития ВИД является предпочтительным вариантом профилактики инфекционных осложнений, который при онкогематологических заболеваниях зачастую невыполним. Именно поэтому данная категория пациентов нуждается в длительной активной сопроводительной терапии.

Польза внутривенных (в/в) Ig для пациентов с ХЛЛ в отношении снижения частоты инфекционных осложнений доказана целым рядом рандомизированных и наблюдательных исследований (табл. 1) [1].

Аналогичные результаты получены в недавнем рандомизированном исследовании по использованию заместительной терапии Ig у пациентов с ММ, которая позволила статистически значительно снизить частоту инфекционных осложнений и количество дней госпитализации (рис. 6) [14].

Многообещающие результаты были подтверждены результатами анализа данных регистра Германии по использованию у 1166 пациентов с самыми разными онкогемато-

логических заболеваниями в/в Ig (Привиджен). Средняя доза в/в Ig составила 14,0 г (0,2 г/кг), а медиана наблюдения – 9,4 мес. Исследователи рапортовали, что более 90% пациентов продемонстрировали хороший ответ на терапию в/в Ig. Число бактериальных инфекций значительно снизилось на 70% по сравнению с исходным (с 1,8 до 0,5 случая в год; $p=0,00004$). У 92% пациентов переносимость была «хорошей» и «очень хорошей» [15].

Современные рекомендации по заместительной терапии Ig

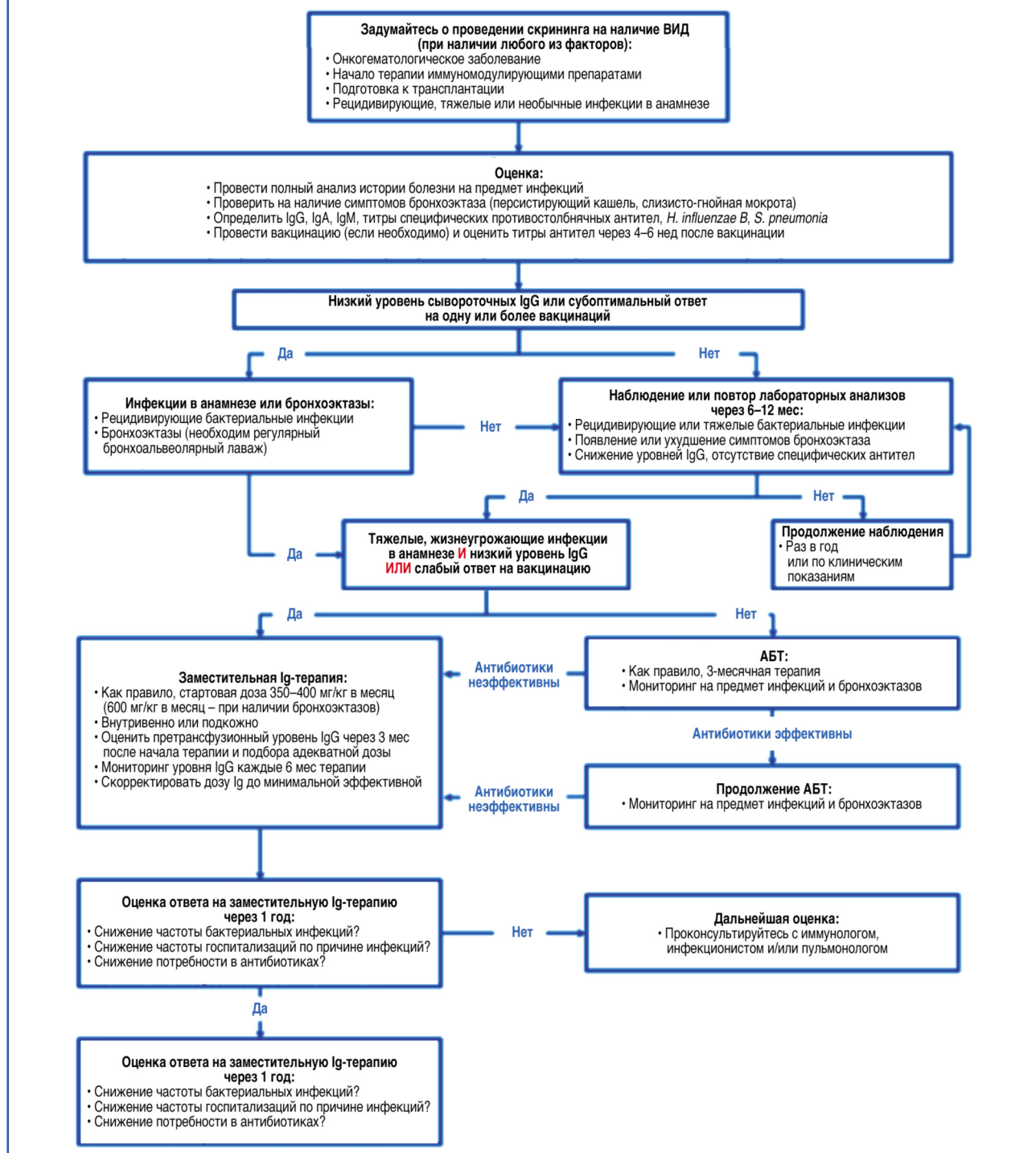
Определенным категориям больных ХЛЛ и ММ, восприимчивым к тяжелым инфекциям, большинством руководств рекомендуется профилактическая антибактериальная терапия (АБТ). Кроме этого, предполагается длительная заместительная терапия Ig для тех пациентов, у которых антибактериальные препараты не в состоянии значительно снизить частоту инфекционных осложнений. В ряде случаев, при уже развившихся инфекциях, антибактериальные препараты становятся неэффективными, и в этих ситуациях аналогичным образом на помощь приходят в/в Ig.

Согласно рекомендациям Европейского агентства лекарственных средств 2018 г. (действуют с января 2019 г.) в/в Ig можно использовать у пациентов с ВИД при выявлении тяжелых и/или рецидивирующих инфекций, после неэффективного лечения антибактериальными препаратами и/или у пациентов с доказанной недостаточностью специфического анти-тельного ответа и/или с уровнем IgG в сыворотке крови менее 4 г/л (400 мг/дл). Недостаточность специфического антительного ответа определяется как неспособность хотя бы 2-кратного повышения титра антител IgG в ответ на вакцинацию против пневмококка [16]. Средняя терапевтическая доза в/в Ig составляет 0,2–0,4 г/кг каждые 3–4 нед в течение 12 мес.

В материалах Европейского общества медицинской онкологии в 2016 г. был опубликован алгоритм принятия решения о применении заместительной терапии Ig, состоящий из нескольких этапов: сбор/анализ анамнеза и лабораторная диагностика, оценка инфекционного риска, определение уровня специфического антительного ответа на вакцинацию [17]. Этот алгоритм был переработан и представлен в учебно-методическом пособии Российского общества онкогематологов (рис. 7) [18].

Рис. 8. Алгоритм ведения онкогематологического пациента [11].

Fig. 8. The algorithm of the management of the oncohematological patient [11].



В одном из наиболее крупных руководств по вторичной гипогаммаглобулинемии у пациентов, получающих иммуномодулирующую терапию и трансплантацию солидных органов, в 2018 г. была представлена схема ведения онкогематологического пациента начиная от диагностики основного заболевания, скрининга, определения группы риска и проведения вакцинации до активной сопроводительной терапии на фоне специфического противоопухолевого лечения. Особое внимание уделено необходимости мультидисциплинарного подхода в мониторинге пациента с привлечением специалистов-иммунологов, а также инфекционистов и пульмонологов при необходимости. Важной характеристикой, требующей повторного решения вопроса о необходимости назначения Ig, является неэффективность АБТ (рис. 8) [11].

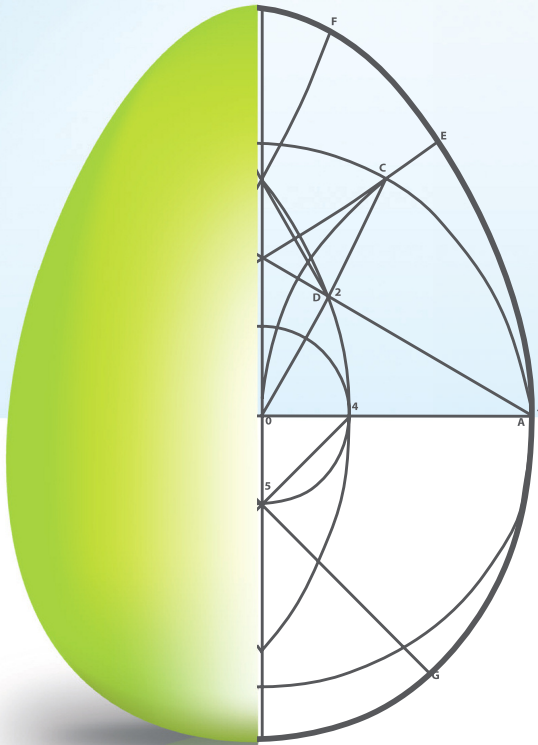
Таким образом, длительная заместительная терапия в/в Ig рекомендуется:

- пациентам с ХЛЛ/лимфомой из малых лимфоцитов на любом этапе лечения при уровне IgG менее 5 г/л и рецидивирующих бактериальных инфекциях;
- пациентам с ММ, НХЛ, ЛХ на любом этапе лечения и пациентам после трансплантации костного мозга при уровне IgG менее 4 г/л и рецидивирующих бактериальных инфекциях;
- пациентам с рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности АБТ;
- рассмотреть необходимость назначения пациентам с рецидивирующими бактериальными инфекциями при нормальном уровне IgG.



привиджен

- Первый и единственный ВВИГ*, стабилизированный пролином^{1,2}
- Готовый к применению 10% раствор ВВИГ¹
- Хорошо переносится даже при высокой скорости инфузии^{1,2}
- Сохраняет стабильность при комнатной температуре в течение 3 лет¹
- Показан к применению у взрослых и детей с 0 лет¹



Совершенство в простоте

ВВИГ – иммуноглобулин для внутривенного введения

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРИВИДЖЕН

Группировочное наименование: иммуноглобулин человека нормальный. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий. **Состав.** Действующее вещество: белки плазмы человека, из которых иммуноглобулин G не менее 98%, 100 мг/мл. **Вспомогательные вещества:** L-пролин, вода для инъекций. Привиджен не содержит консервантов. Привиджен не содержит в качестве стабилизатора углеводы (например, сахарозы, мальтозы). **Показания.** Заместительная терапия у взрослых, детей и подростков (0-18 лет) при: 1) первичных иммунодефицитах, таких как, но не ограничиваясь: врожденные агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия, общая переменная иммунная недостаточность, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта-Олдрича; 2) вторичных иммунодефицитах, таких как, но не ограничиваясь: множественная миелома со вторичной гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими бактериальными инфекциями, хронический лимфоидный лейкоз с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями, гипогаммаглобулинемия у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, врожденный синдром приобретенного иммунодефицита человека при наличии рецидивирующих инфекций, симптоматическая

гипогаммаглобулинемия, вторичная по отношению к основному заболеванию или лечению. Иммуномодулирующая терапия у взрослых, детей и подростков (0-18 лет) при: 1) идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у пациентов при высоком риске кровотечений или перед хирургическими вмешательствами с целью коррекции количества тромбоцитов; 2) синдроме Гийена-Барре; 3) болезни Кавасаки; 4) хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатиях. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Повышенная чувствительность к гомологичным иммуноглобулинам, особенно в очень редких случаях дефицита иммуноглобулина A (IgA), когда у пациента присутствуют антитела к IgA. **Форма выпуска.** 25 мл (2,5 г), 50 мл (5 г), 100 мл (10 г). **Условия хранения.** При температуре не выше 25°C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. **ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРИВИДЖЕН ПЕРЕД ЕГО НАЗНАЧЕНИЕМ.**

* По данным анализа инструкций по медицинскому применению препаратов ВВИГ официального сайта МЗ РФ - www.gfrs.rosminzdrav.ru на 19.08.2019.

Список литературы: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Привиджен. Регистрационный номер ЛП-002452. 2. Stein MR, Nelson RP, Church J et al. Safety and Efficacy of Privigen, a Novel 10% Liquid Immunoglobulin Preparation for Intravenous Use, in Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2009; 29: 137-144.



привиджен

Иммуноглобулин человека нормальный,
раствор для инфузий, 10% (100 мг/мл)
Простая терапия ВВИГ

Таблица 2. Скорости введения различных препаратов и время их введения
Table 2. The rate of administration of various drugs and the time of their administration

	Привиджен	Интралект	Гамулекс-С	И. Г. Вена	Октагам 10%	Октагам 5%
Начальная скорость (мл/кг в час)	0,5	1,16	1,0	0,46	1,0	0,5
Максимальная скорость (мл/кг в час)	7,2	1,9	4,8	1,9	7,2	5,0
Время введения, мин*	33	250	50	260	33	120

*Расчетное время введения при максимальной скорости для пациента 70 кг, доза 0,4 г/кг.

Таблица 3. Основные в/в Ig, доступные на территории Российской Федерации
Table 3. Main IVIG available in the Russian Federation

в/в Ig	ММ	ХЛЛ	Трансплантация костного мозга	Симптоматическая гипогаммаглобулинемия
Привиджен 10% (Швейцария)	+	+	+	+
Киовиг 10% (Бельгия)	+	+	+	–
Гамулекс-С 10% (США)	+	+	+	–
Октагам 10% (Австрия)	+	+	+	–
И. Г. Вена 5% (Италия)	+	+	+	–
Интраглобин 5% (Германия)	+	+	+	–
Пентаглобин 5% (Германия)	–	–	–	–
Интралект 5% (Германия)	+	+	+	–
Габриоглобин 5% (Россия)	+	+	+	–
Иммуновенин 5% (Россия)	+	+	+	–
Ig человека 5% (Россия)	+	+	+	–
Иммуноглобулин Сигардис 5% (Китай)	+	+	+	–

Терапия в/в Ig:

- в/в Ig назначается в дозе **200–400 мг/кг раз в месяц в течение года**;
- цель терапии – поддержание уровня IgG на уровне выше 4–5 г/л.

Мониторинг:

- При подборе дозы и кратности введений ориентируются на пиковую и минимальную концентрации IgG:
 - контроль пиковой концентрации IgG осуществляют не ранее чем через сутки после первого введения в/в Ig;
 - контроль минимальной концентрации определяют непосредственно перед следующим введением Ig;
 - минимальная концентрация IgG должна быть выше 4–5 г/л;
 - повторные определения минимальной концентрации проводят 1 раз в 6 мес.
- Заместительную терапию Ig завершают при отсутствии тяжелых бактериальных инфекций в течение года.

Ключевые вопросы при выборе внутривенных иммуноглобулинов

Одним из наиболее важных показателей безопасности в/в Ig, особенно для пациентов с сахарным диабетом, являются стабилизаторы, которые делятся на две большие группы: сахара (ди-, моносахара), такие как сорбитол, мальтоза и т.д., и стабилизированные аминокислотами в/в Ig, такими как глицин и L-пролин [19]. Другой не менее значимой характеристикой функциональной активности и безопасности в/в Ig можно считать минимальное количество димеров, которое в наибольшей степени обеспечивается использованием L-пролина в качестве стабилизатора, способного снизить содержание димеров на 1,4% в сравнении с 1,2% при использовании глюкозы и 0,5% в случае стабилизации глицином [20]. Технология производства Ig совершенствовалась, и на смену лиофилизированным препаратам, содержащим IgG в 5% концентрации, пришли жидкие 5% и, наконец, 10% препараты IgG, которые способны сохранять свою стабильность при комнатной температуре в течение 3 лет. Для пациентов, получающих заместительную терапию Ig, в особенности с наличием сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, применение 10% в/в Ig в 2 раза снижает нагрузку объемом по сравнению с 5% в/в Ig и позволяет значительно сэкономить время проведения инфузии (табл. 2).

Одним из серьезных осложнений, связанных с инфузией в/в Ig, является гемолиз, который ухудшает состояние пациента и требует проведения дополнительной сопроводительной терапии. С целью предотвращения данного побочного эффекта при производстве Привиджена используется программа IgIsoLo™, в рамках которой исключены все доноры с высокими титрами анти-A изоагглютинаина, а также введен этап иммуноаффинной хроматографии [21].

Основные в/в Ig, доступные на территории Российской Федерации, представлены в табл. 3. Следует отметить, что единственным в/в Ig с зарегистрированным показанием «симптоматическая гипогаммаглобулинемия» является препарат Привиджен.

Заключение

Ранний скрининг, сокращение сроков диагностики и оптимизация схем лечения – все это способы профилактики жизненно опасных осложнений при ВИД. Определение уровня фракций Ig в сыворотке крови является полезным инструментом для выявления популяции с бессимптомной гипогаммаглобулинемией. Для пациентов с клинической гипогаммаглобулинемией важно учитывать такие факторы, как частота, продолжительность, тяжесть и локализация инфекционного очага, а также эффективность АБТ, длительность и частота госпитализаций. Наряду с антительным ответом на вакцинацию целесообразно рассмотреть другие факторы, такие как нейтропения, почечная недостаточность, наличие множественных линий химиотерапии в анамнезе, а также необходимость продолжения иммуносупрессивной терапии. Кроме того, определение потенциальных биомаркеров на базовом этапе позволит объективно оценить результат последующих вмешательств. Высокая эффективность заместительной терапии в/в Ig при ВИД обеспечивает значительное улучшение качества жизни пациентов онкогематологического профиля и снижение смертности от инфекций. Альянс гематолога с иммунологом поможет своевременно подобрать адекватную терапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Front Immunol* 2019; 10: 33. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00033
- Cancer Stat Facts: Chronic Lymphocytic Leukemia. National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cllyl.html>
- Dhalla F, Lucas M, Schuh A et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol* 2014; 34: 277–82.
- Seppänen M. Immunoglobulin G treatment of secondary immunodeficiencies in the era of novel therapies. *Clin Exp Immunol* 2014; 178 (Suppl. 1): 10–3.
- Tete SM, Bijl M, Sahota SS, Bos NA. Immune defects in the risk of infection and response to vaccination in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Front Immunol* 2014; 5: 257.
- Blimark C, Holmberg E et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica* 2015; 100: 107–13.
- Na I-K, Buckland M, Agostini C. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. *Eur J Haematol* 2019.
- Parmar S, Patel K, Pinilla-Ibarz J. Ibrutinib (imbruvica): a novel targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia. *P T* 2014; 39: 483–519.
- Hasegawa T, Aisa Y, Shimazaki K et al. Cytomegalovirus reactivation in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2016; 96 (1): 78–82.
- Lavi N, Okasha D, Sabo E et al. Severe cytomegalovirus enterocolitis developing following daratumumab exposure in three patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2018. DOI: 10.1111/iejh.13164. [Epub ahead of print]
- Kaplan B, Bonagura VR. Secondary Hypogammaglobulinemia: An Increasingly Recognized Complication of Treatment with Immunomodulators and After Solid Organ Transplantation. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019; 39 (1): 31–47. DOI: 10.1016/j.iac.2018.08.005
- Maus MV, Grupp SA, Porter DL, June CH. Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. *Blood* 2014; 123: 2625–35.
- Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *Int Rev Immunol* 2017; 36: 352–9.
- Vacca A, Melaccio A, Sportelli A et al. Subcutaneous immunoglobulins in patients with multiple myeloma and secondary hypogammaglobulinemia: a randomized trial. *Clin Immunol* 2018; 191: 110–5. DOI: 10.1016/j.clim.2017.11.014
- Slawik HR, Plath M. 7th International Immunoglobulin Conference, April 3–5, 2014, Interlaken, Switzerland; 16th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies, Oct. 29 – Nov. 1, 2014, Prague, Czech Republic.
- European Medicines Agency. Guideline on Core SmPC for Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg): EMA (2018). https://www.ema.europa.eu/documents/scientificguideline/guideline-core-smcp-human-normal-immunoglobulinintravenous-administration-ivig-rev-5_en.pdf
- Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency – causes and approach to diagnosis. *Clin Med* 2016; 16 (6): 571–6.
- Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Вторичные иммунодефициты в онкогематологии. Учебное пособие. М., 2019. [Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. Secondary immunodeficiencies in oncohematology. Tutorial. Moscow, 2019 (in Russian).]
- Sun A, Teschnerand W et al. Improving Patient Tolerability in Immunoglobulin Treatment: Focus on Stabilizer Effects. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9 (6): 577–87.
- Bolli R et al. L-Proline reduces IgG dimer content and enhances the stability of intravenous immunoglobulin solutions. *Biologicals* 2010; 38 (1): 150–7.
- Siani B et al. Isoagglutinin Reduction in Human Immunoglobulin Products by Donor Screening. *Biol Ther* 2014; 4: 15–26.

Информация об авторах / Information about the authors

Бабичева Лали Галимовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8290-5564

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Lali G. Babicheva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8290-5564

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020

Практический опыт

Перспективы применения эрибулина у пациенток с HR+HER2-негативным метастатическим раком молочной железы после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах: теоретические предпосылки и первый опыт

И.В. Колядина^{1,2}, И.П. Ганьшина³, С.В. Кузьмичева⁴, А.И. Текеева⁵, Д.Д. Колоколов⁶, М.В. Волконский⁷, И.В. Поддубная¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова», Москва, Россия;

⁵ООО «Медицинский центр восстановительного лечения», Подольск, Россия;

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Истра, Россия

^{*}irinakolyadina@yandex.ru

Аннотация

Комбинированная эндокринотерапия с CDK4/6-ингибиторами в 1–2-й линии лечения распространенного люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы (мРМЖ) является оптимальной лечебной стратегией, обеспечивая высокие показатели эффективности, скорости реализации ответа и управляемого профиля токсичности. Однако уже в первый год дальнейшее прогрессирование заболевания имеет каждая 5-я пациентка; вопрос выбора дальнейшего режима лечения гормонорезистентного РМЖ становится весьма актуальным. Среди потенциальных лечебных опций весьма перспективным представляется эрибулин, как химиотерапевтический агент, показавший свою эффективность при разных биологических подтипах мРМЖ, предлеченных антрациклинами и таксанами. Первые результаты исследования EMPOWER по оценке эффективности и безопасности применения эрибулина у пациенток после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах в рутинной практике онкологов США показали обнадеживающие результаты. В группе пациенток, получивших лечение эрибулином по зарегистрированным в США показаниям (3-я линия химиотерапии мРМЖ после антрациклинов и таксанов), объективный ответ имели 26,7%, а клиническую эффективность – 54,1% больных, медиана выживаемости без прогрессирования не была достигнута, а показатели 6-месячной выживаемости без прогрессирования составили 70,4%. Профиль безопасности терапии был благоприятным и соответствовал ранее проводимым исследованиям. Нами был проанализирован опыт применения эрибулина у 5 российских пациенток с люминальным HER2-негативным мРМЖ после прогрессирования на комбинированной эндокринотерапии с CDK4/6-ингибиторами. Все пациентки имели висцеральное метастазирование, в одном случае – поражение центральной нервной системы. Эрибулин применялся в соответствии с рекомендациями, зарегистрированными на территории Российской Федерации, на этапе метастатической болезни после полученных ранее антрациклинов и таксанов в качестве 2-й линии (у 3 пациенток) и 3-й линии химиотерапии (у 2 больных). Стабилизация опухолевого процесса достигнута у 4 пациенток, частичный ответ – в 1 случае; продолжительность ответа на терапию эрибулином составила 8–22 мес. Отмечен благоприятный профиль безопасности терапии, редукция дозы не проводилась. Опыт коллег США и первые результаты лечения российских больных показывают, что химиотерапия эрибулином может оказаться весьма успешной при гормонорезистентном РМЖ, что позволит иметь длительный контроль над проявлениями заболевания и хорошее качество жизни.

Ключевые слова: распространенный рак молочной железы, комбинированная эндокринотерапия с CDK4/6-ингибиторами, гормонорезистентность, химиотерапия эрибулином.

Для цитирования: Колядина И.В., Ганьшина И.П., Кузьмичева С.В. и др. Перспективы применения эрибулина у пациенток с HR+HER2-негативным метастатическим раком молочной железы после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах: теоретические предпосылки и первый опыт. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 98–103. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200212

Best Practice

Prospects of eribulin administration for patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer after progression on CDK4/6 Inhibitors: theoretical background and first experience

Irina V. Kolyadina^{✉1,2}, Inna P. Ganshina³, Svetlana V. Kuzmicheva⁴, Asiat I. Tekeeva⁵, James D. Kolokolov⁶, Mikhail V. Volkonskii⁷, Irina V. Poddubnaya¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁴Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

⁵Rehabilitation Medical Center, Podolsk, Russia;

⁶Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁷Moscow City Oncological Hospital №62, Istra, Russia

✉irinakolyadina@yandex.ru

Abstract

Combining cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK 4/6) inhibitors with endocrine therapies in hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced breast cancer in the first and second lines has emerged as optimal treatment strategy and has implications related to clinical efficacy, rapid clinical response and manageable tolerability. However, approximately one in five women has progression during the first year, we have to make efforts to choose the treatments for hormone receptor-positive breast cancer. Potential treatment options include prospective chemotherapy drug eribulin, its efficacy has been demonstrated in various biological subtypes of metastatic breast cancer in patients pretreated with anthracyclines and taxanes. Data from EMPOWER study evaluating the use of eribulin in female patients with hormone positive HER2-negative metastatic breast cancer who received CDK 4/6 inhibitor therapy showed promising results. In the cohort eribulin was prescribed according to the FDA indications in the USA after at least three prior regimens with a prior anthracycline and a taxane overall response rate was 26.7%, clinical benefit rate was 54.1%, median progressive-free survival was not reached and 6-month progressive-free survival rates was 70.4%. Eribulin demonstrated a manageable tolerability profile, adverse event rates were similar to those in clinical trials and other observational studies. In this paper we present the analysis from Russia of five cases of luminal HER2-negative breast cancer who had progression after CDK 4/6 inhibitor therapy. All patients had visceral metastases, one of them had brain metastases. Eribulin was used according to prescribing information in Russia, in metastatic settings in patients pretreated with anthracyclines and taxanes in the second chemotherapy line (3 patients) and in the third line (2 patients). Four patients achieved stable disease, one patient had partial response. Duration of eribulin treatment response was from 8 to 22 months. Eribulin appeared to be well-tolerated, dose reduction was not noted. Data from EMPOWER (USA) and the first treatment results from Russia demonstrated eribulin may be a potential treatment option in hormone-positive breast cancer following prior CDK 4/6i therapy for disease control and to preserve quality of life.

Key words: advanced breast cancer, hormonal therapy with CDK 4/6 inhibitors, hormone resistance, eribulin chemotherapy.

For citation: Kolyadina I.V., Ganshina I.P., Kuzmicheva S.V. et al. Prospects of eribulin administration for patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer after progression on CDK4/6 Inhibitors: theoretical background and first experience. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 98–103. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200212

Рак молочной железы (РМЖ) является лидирующей онкопатологией в структуре заболеваемости и смертности у женщин во всем мире [1]. Несмотря на современное лечение, основанное на биологических характеристиках опухоли, около 25–30% пациенток с ранними стадиями имеют в дальнейшем прогрессирование заболевания; кроме того, у 8% российских больных диагностируется первично-диссеминированный рак, что обуславливает высокую актуальность поиска эффективных режимов лечения распространенных стадий заболевания [2, 3]. При этом большинство пациенток имеют гормонозависимый подтип, HR+HER2-негативный метастатический РМЖ (мРМЖ), при котором в опухоли экспрессируются рецепторы эстрогенов/прогестерона, являющиеся биологически обоснованными таргетными мишенями для современного противоопухолевого воздействия [4, 5].

Современные принципы лечения HR+HER2-негативным мРМЖ

Исследования последних десятилетий показали, что выживаемость больных с люминальным HER2-негативным мРМЖ, получающих эндокринотерапию (ЭТ), сопоставима с таковой при инициирующей химиотерапии (ХТ) [6]. Так, показатели медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляют 6 мес при ЭТ тамоксифеном, 9–14 мес – при терапии ингибиторами ароматазы и почти 17 мес – при терапии фулвестрантом [4]. Максимальная эффективность продемонстрирована для пациенток с невисцеральными метастазами, у которых медиана ВБП при терапии фулвестрантом достигла 23,3 мес [7]. При этом профиль безопасности и качество жизни у пациенток, получающих ЭТ, остаются весьма высокими на протяжении лечения.

Появление нового класса препаратов, CDK4/6-ингибиторов (палбоциклиба, рибоциклиба, абемациклиба), произвело настоящую революцию в терапии распространенного

гормонозависимого РМЖ, продемонстрировав прекрасное сочетание высокой эффективности лечения, скорости реализации ответа и управляемого профиля токсичности.

Эффективность CDK4/6-ингибиторов в качестве 1-й линии лечения HR+HER2-негативного мРМЖ была убедительно доказана в нескольких крупных рандомизированных исследованиях II–III фазы (PALOMA-1/2, MONALEESA-2/3/7 и других); отмечено существенное увеличение медианы ВБП в группах с CDK4/6-ингибиторами до 20–37 мес, а абсолютный «прирост» по сравнению с моноэндокринотерапией составил дополнительные 9–14 мес жизни без признаков прогрессирования болезни. Крайне важно, что данные результаты были подтверждены и в «сложных» клинических ситуациях – при висцеральных метастазах, а также у пациенток пременопаузального возраста [8–13]. Для рибоциклиба и абемациклиба в 2019 г. было подтверждено значимое увеличение и общей выживаемости (ОВ). Так, в исследовании III фазы MONALEESA-7 у пациенток пременопаузального возраста при медиане наблюдения 42 мес оставались живы 70,2% в группе с рибоциклибом против 42% пациенток в группе моноэндокринотерапии, снижение риска смерти составило 29% (отношение рисков 0,712, $p=0,009$) [14, 15].

Применение комбинаций CDK4/6-ингибиторов с фулвестрантом в качестве 2-й линии терапии после прогрессирования на ингибиторах ароматазы изучено в трех крупных рандомизированных исследованиях III фазы (PALOMA-3, MONALEESA-3, MONARCH-2). Различия в медиане ВБП по сравнению с монотерапией фулвестрантом весьма существенны: 9,5 мес vs 4,6 мес, Δ 4,9 мес – для комбинации с палбоциклибом (95% доверительный интервал – ДИ 0,40–0,62); 14,6 мес vs 9,1 мес, Δ 5,5 мес – для комбинации с рибоциклибом (95% ДИ 0,443–0,737); 16,4 мес vs 9,3 мес, Δ 7,1 мес – для комбинации с абемациклибом (95% ДИ 0,449–0,681) [16]. Так же, как и для рибоциклиба, комбинация абемациклиба с фулвестрантом в качестве 2-й линии терапии в 2019 г. под-

твердила выигрыш и в ОВ: 46,7 мес vs 37,3 мес при монотерапии фулвестрантом (отношение рисков 0,757, $p=0,01$) [15].

Результаты данных исследований легли в основу рекомендаций по лечению HR+HER2-негативного мРМЖ, в которых подчеркивается, что ЭТ является ведущей опцией лечения при отсутствии висцерального криза и признаков гормонорезистентности, а комбинации с CDK4/6-ингибиторами (палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб) приоритетны в качестве 1 и 2-й линии терапии [17, 18].

Несмотря на высокую эффективность данного класса препаратов, уже в первый год комбинированной терапии с CDK4/6-ингибиторами дальнейшее прогрессирование заболевания имеет каждая 5-я пациентка; вопрос выбора дальнейшей стратегии (сохранить ЭТ или начать ХТ) становится непростой задачей. Отсутствие результатов рандомизированных исследований по сохранению ЭТ после прогрессирования (в том числе и сохранение/смену самих CDK4/6-ингибиторов), а также недостаточное понимание биологических механизмов развития гормонорезистентности приводит к тому, что онкологи часто предпочитают последующую ХТ. Так, по данным N. Príncipe и соавт. в США у пациенток с HR+HER2-негативным мРМЖ с прогрессированием на CDK4/6-ингибиторах 35,6% онкологов назначают последующую ХТ [19]. Выбор цитостатического агента для последующей терапии определяется не только его потенциальной эффективностью у предлеченных больных, но и профилем безопасности терапии. В качестве возможных последующих опций лечения перспективным может оказаться эрибулин, как химиотерапевтический агент, показавший свою эффективность при разных биологических подтипах мРМЖ у больных с антрациклин- и таксан-резистентным РМЖ.

Эрибулин в лечении мРМЖ: механизм противоопухолевой активности и результаты эффективности при HER2-негативном РМЖ

Эрибулин является ингибитором полимеризации микротрубочек, синтетическим аналогом галихондрина В, обладающим множественными механизмами реализации противоопухолевой активности. Препарат блокирует деление опухолевых клеток путем образования функционально неактивных тубулиновых агрегатов, уменьшая скорость и степень полимеризации тубулина, нарушая формирование митотического веретена, вызывая задержку опухолевых клеток в фазе клеточного цикла G2-M и стимуляцию апоптоза. Уникальны и немитотические механизмы действия эрибулина (ремоделирование сосудистого русла опухоли, реверсия эпителиально-мезенхимального перехода и снижение способности опухолевых клеток к миграции и инвазии) [20, 21]. Эффективность эрибулина у пациенток с мРМЖ после прогрессирования на антрациклинах и таксанах показана в рандомизированном исследовании III фазы EMBRACE; препарат продемонстрировал достоверное увеличение медианы ОВ (13,2 мес vs 10,5 мес, $p=0,014$) у больных, получивших минимум 2 линии лечения, по сравнению с терапией по выбору врача [22]. По результатам опубликованного в 2018 г. подгруппового анализа рандомизированного исследования 301 показано увеличение медианы ОВ в группе эрибулина по сравнению с капецитабином у больных HER2-отрицательным мРМЖ во 2-й линии терапии (16,1 мес vs 13,5 мес, $p=0,026$) [23, 24]. Таким образом, на сегодняшний день эрибулин – препарат, показавший эффективность при HER2-негативном РМЖ, начиная со 2-й линии терапии распространенного заболевания, что объясняет интерес к изучению потенциала его применения у пациенток с прогрессированием на CDK4/6-ингибиторах.

Потенциал использования эрибулина у пациенток с HR+HER2-негативным мРМЖ после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах: результаты исследования EMPOWER и российский опыт

В 2019 г. были представлены результаты крупного наблюдательного американского исследования EMPOWER, в котором проанализированы эффективность и безопасность

применения эрибулина у пациенток после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах [25]. Данные для исследования были собраны из общенациональной базы данных США и включали пациенток, получивших лечение в период с февраля 2015 по декабрь 2017 г. В анализ вошли 395 пациенток с HR+HER2-негативным мРМЖ, которые получали CDK4/6-ингибиторы в качестве 1 и 2-й линии лечения – у 71,7 и 18,0% больных соответственно. Большинство больных получали палбоциклиб (88,4%), в комбинации с летрозолом (47,9%), фулвестрантом (29,4%) или другими эндокринными партнерами (11,1%); существенно реже использовался рибоциклиб (6,8%) или абемациклиб (3,5%). Медиана продолжительности ответа на терапию CDK4/6-ингибиторами составила 9,7 мес, медиана наблюдения за больными от начала 1-й линии терапии – 12,4 мес.

В соответствии с назначением эрибулина пациентки были разделены на 4 когорты:

- 1) эрибулин использовался в качестве 2-й линии терапии, 121 (30,6%) пациенток;
- 2) эрибулин назначался в качестве 3-й линии, 111 (28,1%) больных;
- 3) эрибулин назначался в соответствии с показаниями Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, 135 (34,2%) случаев;
- 4) эрибулин применялся в ≥4-й линии лечения, но без предшествующей терапии антрациклинами и таксанами, 28 (7,1%) больных.

В когорте пациенток, получивших терапию эрибулином в соответствии с зарегистрированными показаниями в США (3-я линия ХТ мРМЖ, после антрациклинов и таксанов), было 135 больных; на момент начала терапии эрибулином медиана возраста пациенток составила 63,4 года, висцеральные метастазы имели 92,6% (поражение печени – 51,9%, легких – 56,3%), метастазы в головной мозг были диагностированы в 6,7% случаев. Оценка эффективности терапии эрибулином выполнена 87 больными (64,4%); объективный ответ (частичный ответ) имели 36 (26,7%) пациенток, клиническая эффективность (частичный ответ + стабилизация) – 73 (54,1%), прогрессирование отмечено в 14 случаях (10,4%), у 48 пациенток (35,6%) к моменту проведения анализа эффективность терапии эрибулином не была оценена. Медиана ВБП не была достигнута, а показатели 6-месячной ВБП составили 70,4%. Профиль безопасности терапии был благоприятным и соответствовал ранее проводимым исследованиям: уровень нейтропении – 23% (фебрильной нейтропении – 0,7%), периферическая полинейропатия отмечена у 11,1% больных, диарея – в 12,6% случаев. Поддержка колониестимулирующими факторами в процессе терапии эрибулином потребовалась 11,9% женщин.

Таким образом, первый объединенный опыт применения эрибулина в США у пациенток с HR+HER2-негативным мРМЖ после прогрессирования на комбинированной ЭТ с CDK4/6-ингибиторами показал хорошую эффективность и благоприятный профиль безопасности терапии; безусловно, финальные выводы данного исследования еще впереди, когда удастся проанализировать эффективность лечения у всех пациенток, включенных в исследование, и когда сроки наблюдения за больными будут достаточными для корректного анализа. Однако уже сейчас становится очевидным, что сочетание уникального спектра противоопухолевой активности и безопасность терапии делают эрибулин весьма перспективной опцией лечения у больных с гормонорезистентным мРМЖ после прогрессирования на комбинированной ЭТ с CDK4/6-ингибиторами.

Наибольший интерес представляет клинический опыт применения эрибулина у российских пациенток с HR+HER2-негативным мРМЖ после прогрессирования на комбинированной терапии с CDK4/6-ингибиторами; опыт пока небольшой, но весьма показательный.

Клинический случай 1

Клинические данные и анамнез: пациентка 41 года, в 2001 г. проведено комплексное лечение по поводу рака правой молочной железы T2N1M0 (инвазивный дольковый рак, люминальный HER2-негативный подтип): радикальная

мастэктомия справа, адъювантная ХТ (4хCAF, паклитаксел), адъювантная лучевая терапия на грудную стенку и зоны лимфооттока, лучевая кастрация, адъювантная ЭТ в течение 5 лет тамоксифеном.

Терапия после прогрессии: с 2012 г. (метастазы в легкие) – 1-я линия ХТ (6хCAF), частичный ответ, 1-я линия ЭТ (анастрозол с апреля 2013 по июнь 2014 г.).

С июня 2014 г. (метастазы в легкие, лимфоузлы средостения, плеврит; биопсия лимфоузлов средостения, верифицирован метастаз РМЖ, рецепторы эстрогенов (ER) – 8 баллов, рецепторы прогестерона (PR) – 8 баллов, HER2 – 0, Ki-67 – 80%) получила ЭТ в рамках протокола PALOMA-3: 35 курсов Фазлодекс 500 мг 1 раз в 28 дней + палбоциклиб/плацебо 125 мг 1 раз в 21 день. Эффект – частичный.

С марта 2017 г. (метастазы в печень, увеличение лимфоузлов средостения) – 3-я линия ЭТ (Аромазин, с апреля по сентябрь 2017 г.).

С сентября 2017 г. (увеличение лимфоузлов средостения) – 2-я линия ХТ: паклитаксел + карбоплатин, 6 циклов, частичный ответ.

С апреля 2018 г. (метастазы в кости) – 4-я линия ЭТ: фулвестрант и введение бисфосфонатов, стабилизация.

Терапия эрибулином: с сентября 2018 г. (метастазы в надключичные лимфоузлы, печень, кости, большой сальник, легкие, плевру) начата ХТ 3-й линии – эрибулин в дозе 1,4 мг/м² 1, 8-й дни 21-дневного цикла + введение бисфосфонатов. Эффект – стабилизация (сентябрь 2018 – сентябрь 2019 г.); рис. 1. Лечение продолжается, переносимость хорошая, нежелательные явления не отмечены, без редукции дозы.

Клинический пример 2

Клинические данные и анамнез: пациентка 27 лет, в 2017 г. проведено комплексное лечение по поводу рака левой молочной железы T2N1M0 (инвазивный протоковый рак, люминальный HER2-негативный подтип, Ki-67 – 45%, BRCA – отрицательный статус) – неoadъювантная ХТ 4AC-12 х еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² с последующей радикальной мастэктомией слева. По данным планового морфологического исследования: в молочной железе резидуальная карцинома ypT2(m) ypN1c, G3, без достоверных признаков морфологического регресса, в 3 лимфоузлах – метастазы аналогичного рака. Иммуногистохимическое исследование остаточной опухоли: ER – 8 баллов, PR – 6 баллов, HER2 – 1+, Ki-67 – 65%. Проведена адъювантная лучевая терапия, с декабря 2017 г. начал прием ингибиторов ароматазы на фоне овариальной супрессии (введения гозерелина).

Терапия после прогрессии: с июля 2018 г. (множественные метастазы в кости) – 1-я линия ЭТ (фулвестрант + палбоциклиб на фоне введения гозерелина), вертебропластика L3 и введение бисфосфонатов. Эффект – стабилизация.

С декабря 2018 г. (метастазы в легкие, лимфоузлы средостения, усиление литического компонента в костях) – 1-я линия ХТ капецитабином, лучевая терапия на зоны литического костного поражения (кости таза).

В феврале 2019 г. при магнитно-резонансной томографии выявлено поражение лобной кости с распространением подкожно на глубину до 1,1 см и интракраниально до 2,1 см – объемное образование, с признаками рестрикции диффузии, размерами до 3,5×3,8×3,8 см. Аналогичное образование определяется в полюсе левой лобной кости размерами 2,2×2,0×2,15 см и в правой лобной кости до 1,1×1,5 см, а также очаг неоднородного магнитно-резонансного сигнала в правой теменной кости до 0,8 см в диаметре. Отмечается поражение мозговых оболочек протяженностью до 6,2 см и толщиной до 1,4 см (рис. 2).

Терапия эрибулином: с февраля 2019 г. начата ХТ 2-й линии – эрибулин в дозе 1,4 мг/м² 1, 8-й дни 21-дневного цикла + введение бисфосфонатов, всего 10 циклов. Эффект – частичный (по интракраниальным очагам) и стабилизация по костным очагам и лимфоузлам средостения (см. рис. 2). Продолжительность ответа – 8 мес, отмечено существенное улучшение качества жизни. Переносимость ХТ эрибулином удовлетворительная, отмечены нейтропения 1–2-й степени, анемия 1-й степени. Редукции дозы не требовалось.

Рис. 1. Эффективность эрибулина в качестве 3-й линии ХТ у пациентки с HR+HER2-негативным распространенным РМЖ. Стрелками указаны контрольные очаги до начала терапии эрибулином и спустя 11 мес лечения. Fig. 1. The efficacy of eribulin as the 3rd line of chemotherapy in a patient with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer, before the start of an eribulin therapy and after 11 months of the therapy.

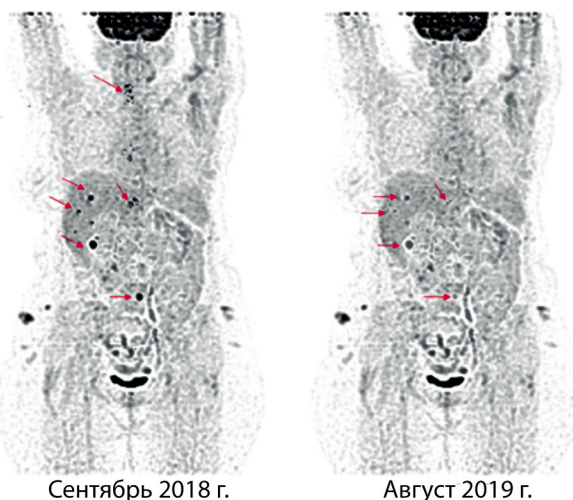
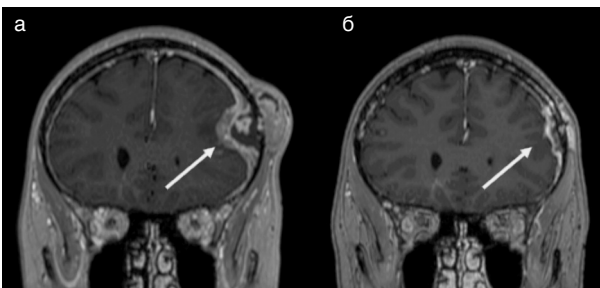


Рис. 2. Метастатическое поражение лобной кости, мозговых оболочек с интракраниальным компонентом: а – до лечения эрибулином; б – после 10 введений эрибулина. Fig. 2. Metastases in the frontal bone, cerebral membranes with intracranial component: a – before the eribulin therapy, b – after 10 administrations of eribulin.



Клинический случай 3

Клинические данные и анамнез: пациентка 54 лет, в менопаузе, в 2016 г. проведено комплексное лечение по поводу рака правой молочной железы T1cN0M0 (люминальный HER2-негативный подтип): радикальная резекция правой молочной железы, адъювантная ХТ (4 цикла AC), адъювантная лучевая терапия на оставшуюся часть молочной железы, адъювантная ЭТ анастрозолом (декабрь 2016 – октябрь 2017 г.).

Терапия после прогрессии: с октября 2017 г. (метастазы в печень, кости) – 1-я линия ХТ (8 циклов доцетаксел + карбоплатин), введение бисфосфонатов, с частичным ответом, 1-я линия ЭТ (эксеместан с апреля 2018 по август 2018 г.).

С августа 2018 г. (рост очагов в печени): 2-я линия ЭТ (палбоциклиб + летрозол с августа 2018 по декабрь 2018 г.), отмечена отрицательная динамика в печени.

Терапия эрибулином: с декабря 2018 г. начата ХТ 2-й линии – эрибулин в дозе 1,4 мг/м² 1, 8-й дни 21-дневного цикла, всего 13 циклов, эффект лечения – стабилизация. Продолжительность ответа – 10 мес, переносимость терапии эрибулином хорошая, нежелательные явления не отмечены, без редукции дозы.

Клинический случай 4

Клинические данные и анамнез: пациентка 57 лет, в 2011 г. по поводу люминального HER2-негативного рака правой молочной железы T4N2M1 (метастазы в печень) выполнена радикальная мастэктомия справа с санационной целью, проведено 15 циклов ХТ (доцетаксел, циклофосфан)

Эффективность и безопасность терапии эрибулином у российских больных с HR+HER2-негативным мРМЖ после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах
Efficacy and safety of the eribulin therapy in Russian patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer after CDK4/6 inhibitors progression

Клинический случай	Возраст, лет	Локализация метастазов на момент терапии эрибулином	Предшествующая ЭТ по поводу мРМЖ	Предшествующая ХТ (включая адъювантные режимы)	Линия лечения эрибулином	Эффективность терапии эрибулином	Продолжительность ответа на терапию эрибулином, мес	Нежелательные явления	Редукция дозы эрибулина
1	41	Лимфоузлы, печень, кости, легкие, плевра, сальник	Анастрозол Фулвестрант + палбоциклиб/плацебо Аромазин Фулвестрант	CAF, Паклитаксел + карбоплатин	3-я	Стабилизация	12	Не отмечено	Не было
2	27	Кости, лимфоузлы средостения, головной мозг	Палбоциклиб + фулвестрант	АС – паклитаксел (адъювантная ХТ), Капецитабин	2-я	Частичный ответ по интракраниальным очагам	8	Нейтропения 1–2-й степени Анемия 1-й степени	Не было
3	54	Печень, кости	Эксеместан Палбоциклиб + летрозол	АС (адъювантная ХТ) Доцетаксел + карбоплатин	2-я	Стабилизация	10	Не отмечено	Не было
4	57	Легкие, печень	Летрозол Палбоциклиб + фулвестрант	Доцетаксел + циклофосфан, Доксорубицин (внутриартериально)	2-я	Стабилизация	12	Нейтропения 2-й степени	Не было
5	47	Легкие, внутрибрюшные метастазы	Анастрозол Фулвестрант Палбоциклиб + фулвестрант Эверолимус + эксеместан	CAF (адъювантная ХТ) Паклитаксел + карбоплатин, Доцетаксел + циклофосфан	3-я	Частичный ответ	22	Не отмечено	Не было

и 5 циклов химиоэмболизации печени доксорубицином с частичным ответом. С 2011 по 2016 г. проводилась ЭТ 1-й линии (летрозол), эффект – стабилизация.

В январе 2017 г. выявлена опухоль правого легкого, выполнена резекция нижней доли правого легкого, при гистологическом исследовании – метастазы РМЖ, люминальный HER2-негативный подтип, продолжена ЭТ ингибиторами ароматазы.

С августа 2018 г. (метастазы в печень, выполнена биопсия – метастаз РМЖ, ER – 4 балла, PR – 0, HER2 – 0, Ki67 – 15%) по декабрь 2018 г. проводилась ЭТ 2-й линии (палбоциклиб + фулвестрант).

Терапия эрибулином: с декабря 2018 г. (метастазы в печень, отрицательная динамика) начата ХТ 2-й линии – эрибулин в дозе 1,4 мг/м² 1, 8-й дни 21-дневного цикла, эффект лечения – стабилизация. Продолжительность ответа – 12 мес, отмечена нейтропения 2-й степени после 2-го цикла (отложено введение), в дальнейшем нежелательные явления не наблюдались, без редукции дозы.

Клинический случай 5

Клинические данные и анамнез: пациентка 47 лет, в 2004–2005 гг. по поводу рака правой молочной железы T1N0M0 выполнено комплексное лечение – радикальная резекция правой молочной железы, адъювантная ХТ (6xFAC), адъювантная лучевая терапия, ЭТ тамоксифеном и ингибиторами ароматазы (после овариоэктомии). По данным морфологического исследования – инвазивный дольковый рак G3, люминальный HER2-негативный подтип.

Терапия после прогрессии: в 2013 г. выявлено опухолевое образование в подвздошной области, выполнены пангистерэктомия с подвздошной лимфодиссекцией, оментэктомия, аппендэктомия, нефростомия справа, при морфологическом исследовании – метастазы долькового РМЖ, ER – 8 баллов, PR – 8 баллов, HER2 – 0. Проводилась ЭТ 1-й линии (анастрозол) с февраля 2014 по май 2015 г.

С марта 2015 г. (внутрибрюшинная диссеминация, рецидив РМЖ верифицирован) проведена ХТ 1-й линии (паклитаксел + карбоплатин, 3 цикла) с прогрессированием.

С июня 2015 по март 2016 г. – ЭТ 2-й линии (фулвестрант), эффект – стабилизация.

С марта 2016 г. (внутрибрюшинная диссеминация) – ХТ 2-й линии доцетаксел + циклофосфан. Эффект – прогрессирование.

С мая 2016 по июнь 2017 г. – ЭТ 3-й линии палбоциклиб + фулвестрант (в рамках программы расширенного доступа), с частичным эффектом. Терапия прекращена по социальным причинам.

С сентября 2017 по декабрь 2017 г. – ЭТ 4-й линии (эксеместан + эверолимус), эффект – прогрессирование (внутрибрюшная диссеминация, кишечная непроходимость).

26.12.2017 – трансверзостомия, при морфологическом исследовании – метастаз долькового РМЖ в толстой кишке, ER – 4 балла, PR – 5 баллов, HER-2 – 1+. При дообследовании – появление метастазов в легких, инфильтрат в малом тазу со сдавлением левого мочеточника, выполнена нефростомия слева.

Терапия эрибулином: с февраля 2018 г. начата ХТ 3-й линии – эрибулин в дозе 1,4 мг/м² 1, 8-й дни 21-дневного цикла, всего 29 циклов ХТ. Эффект – частичная регрессия, продолжительность ответа – 22 мес, переносимость терапии удовлетворительная, нежелательные явления не наблюдались, без редукции дозы.

Обсуждение и выводы

Результаты лечения российских пациенток объединены в таблице. Как видно из представленных данных, до начала терапии эрибулином все пациентки получали ЭТ по поводу метастатической стадии (от 1 до 4-й линий лечения), включая комбинации с CDK4/6-ингибиторами (палбоциклибом). Пациентки имели различные зоны метастазирования, в том числе поражение печени, легких, лимфоузлов средостения, костей, внутрибрюшные метастазы и даже поражение центральной нервной системы.

Эрибулин применялся в соответствии с рекомендациями, зарегистрированными на территории Российской Федерации, на этапе метастатической болезни после полученных ранее антрациклинов и таксанов в качестве 2-й линии (у 3 пациенток) и 3-й линии ХТ (у 2 больных). Несмотря на предлеченность больных, эффективность эрибулина оказалась высокой, достигнуты стабилизация опухолевого процесса (в 4 случаях) и частичный ответ (у 1 больной), продолжительность ответа на терапию эрибулином составила 8–22 мес. При этом отмечен благоприятный профиль безопасности терапии, нежелательные явления отмечены только в двух случаях (у од-

ной пациентки – нейтропения 1–2-й степени и анемия 1-й степени, в другом случае – нейтропения 2-й степени). Редукция дозы не проводилась.

Таким образом, проблема выбора дальнейшей терапии у пациенток с HR+HER2-негативным мРМЖ, получивших комбинированную ЭТ с CDK4/6-ингибиторами, становится весьма непростой задачей в клинической практике. Первые результаты ХТ эрибулином у российских больных с гормонорезистентным РМЖ демонстрируют потенциал длительного контроля над проявлениями заболевания и хорошее

качество жизни; необходимо накопление дальнейшего опыта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Дэйси». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Литература/References

1. <https://www.iarc.fr/infographics/globocan-2018-latest-global-cancer-data/>
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. [The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMTs radiologii" Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian).]
3. Yersa O et al. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* 2014; 5 (3): 412–24.
4. Migliaccio I. Endocrine therapy considerations in postmenopausal patients with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor type 2 negative advanced breast cancers. *BMC Med* 2015; 13: 46.
5. Филоненко Д.А., Ганьшина И.П., Кондратьева О.Е. и др. Особенности метастазирования долькового рака молочной железы. Акушерство и гинекология. 2019; 10: 180–7.
6. Filonenko D.A., Gan'shina I.P., Kondrat'eva O.E. et al. Osobennosti metastazirovaniia dol'kovogo raka molochnoi zhelezy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; 10: 180–7 (in Russian).]
7. Bonotto M, Gerrata L, Di Maio M et al. Chemotherapy versus endocrine therapy as first-line treatment in patients with luminal-like HER2-negative metastatic breast cancer: A propensity score analysis. *Breast* 2017; 31: 114–20. DOI: 10.1016/j.breast.2016.10.021
8. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388 (10063): 2997–3005. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3
9. Yardley DA, Chan A, Nusch A et al. Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: subgroup analysis of phase III MONALEESA trials. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4–8, 2018; San Antonio, TX. Abstract 1000.
10. Bardia A et al. Tamoxifen or a nonsteroidal aromatase inhibitor with ribociclib in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 subgroup analysis. Poster presented at: European Society for Medical Oncology Congress; October 19–23, 2018; Munich, Germany. Poster 330P.
11. Ганьшина И.П., Филоненко Д.А., Гордеева О.О. и др. Рибосиклиб в лечении гормонорезистентного HER2-негативного рака молочной железы. Мед. совет. 2019; 10: 72–80. [Gan'shina I.P., Filonenko D.A., Gordeeva O.O. et al. Ribotsiklib v lechenii gormonopozitivnogo HER2-negativnogo raka molochnoi zhelezy. *Med. sovet*. 2019; 10: 72–80. (in Russian).]
12. Ruq HS, Finn RS, Gelmon K et al. Progression-free Survival Outcome Is Independent of Objective Response in Patients With Estrogen Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Letrozole Compared With Letrozole: Analysis From PALOMA-2. *Clin Breast Cancer* 2020; 20 (2): e173–e180. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.08.009
13. Finn RS, Crown JP, Ettl J et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res* 2016; 18 (1): 67. DOI: 10.1186/s13058-016-0721-5
14. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29 (7): 1541–7. DOI: 10.1093/annonc/mdy155
15. Im SA, Lu YS, Bardia A et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381 (4): 307–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765
16. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782
17. Iordida M, Mazza M, Munzone E et al. Fulvestrant in Combination with CDK4/6 Inhibitors for HER2- Metastatic Breast Cancers: Current Perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2020; 12: 45–56. DOI: 10.2147/BCTT.S196240
18. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 29: 1634–57.
19. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163. <https://rosconcoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-08.pdf> [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zhelezy. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163. <https://rosconcoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-08.pdf> (in Russian).]
20. Princic N, Aizer A, Tang DH et al. Predictors of systemic therapy sequences following a CDK 4/6 inhibitor-based regimen in post-menopausal women with hormone receptor positive, HEGFR-2 negative metastatic breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2018; 35 (1): 73–80.
21. Горбунова В.А., Колядина И.В., Коваленко Е.И. и др. Эффективность и безопасность эрибулина при HER2-отрицательном метастатическом раке молочной железы: данные многолетнего опыта из реальной клинической практики в России. Современная Онкология. 2019; 21 (1): 12–23. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190250 [Gorbunova V.A., Kolyadina I.V., Kovalenko E.I. et al. Efficacy and safety of eribulin in HER2-negative metastatic breast cancer: the results of long-term experience in real clinical practice in Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2019; 21 (1): 12–23. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190250 (in Russian).]
22. Cortes J, Schoffski P, Littlefield B. Multiple modes of action of eribulin mesylate: Emerging data and clinical implication. *Cancer Treat Rev* 2018; 70: 190–8.
23. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a Phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377 (9769): 914–23.
24. Pivotal X. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncology* 2016. DOI: 10.1093/annonc/mdw203
25. Pivotal X, Seock Ah Im, Guo M, Marm F. Subgroup analysis of patients with HER2 negative metastatic Breast Cancer in the second line setting from a phase 3, open label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine. *Breast Cancer* 2018; 25 (3): 370–4. DOI: 10.1007/s12282-017-0826-4
26. Mougalian SS, Feinberg BA, Wang E et al. Observational study of clinical outcomes of eribulin mesylate in metastatic breast cancer after cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor therapy. *Future Oncol* 2019; 15 (34): 3935–44.

Информация об авторах / Information about the authors

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

Ганьшина Инна Петровна – вед. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Кузьмичева Светлана Викторовна – зав. дневным стационаром филиала ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» Центр амбулаторной онкологической помощи

Текева Асият Исмаевна – врач-онколог ООО МЦВЛ

Колоколов Джеймс Джексонович – врач-химиотерапевт онкологического отд-ния №1 Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Волконский Михаил Викторович – зав. дневным стационаром филиала ГБУЗ МГОБ №62. ORCID: 0000-0003-4060-5015

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivpirectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Irina V. Kolyadina – MD, PhD, Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

Inna P. Ganshina – Leading Researcher Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Svetlana V. Kuzmicheva – head of the day hospital, Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Asiat I. Tekeeva – oncologist, Rehabilitation Medical Center

James D. Kolokolov – chemotherapist, Botkin City Clinical Hospital

Mikhail V. Volkonskii – head of the day hospital, Moscow City Oncological Hospital №62. ORCID: 0000-0003-4060-5015

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivpirectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020

Адьювантная таргетная терапия при немелкоклеточном раке легкого

К.К. Лактионов^{✉1,2}, А.М. Казаков¹, М.Г. Гордиев³, П.В. Кононец¹, Б.Б. Ахмедов¹, Ю.Н. Маевская^{1,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ООО «Национальный БиоСервис», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉lkoskos@mail.ru

Аннотация

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является гетерогенной группой заболеваний с широким спектром возможных таргетных активирующих мутаций. В связи с этим на данный момент большое внимание уделяется такой опции лечения пациентов с НМРЛ, как адьювантная таргетная терапия после проведенного радикального хирургического лечения. Активный интерес к этой опции связан с несколькими причинами: достаточной низкой эффективностью адьювантной химиотерапии, возросшими возможностями молекулярно-генетических методов определения активирующих мутаций, широким введением в клиническую практику жидкостной биопсии, а также результатами, которые демонстрируют исследования, посвященные применению таргетной терапии как в лечении распространенных форм НМРЛ, так и в адьювантном режиме. Результаты таких исследований, как SELECT, ADJUVANT/CTONG1104, ADAURA, показали преимущество применения адьювантной таргетной терапии по сравнению с химиотерапией, плацебо или историческим контролем. Возможность определения циркулирующей опухолевой ДНК как маркера минимальной резидуальной болезни после оперативного лечения, а также определение мутационного профиля при помощи минимально инвазивного метода – жидкостной биопсии позволит еще более персонализированно подходить к назначению адьювантной терапии. Все это делает применение адьювантной таргетной терапии перспективной и эффективной опцией лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, адьювантная терапия, таргетная терапия, циркулирующая опухолевая ДНК.

Для цитирования: Лактионов К.К., Казаков А.М., Гордиев М.Г. и др. Адьювантная таргетная терапия при немелкоклеточном раке легкого. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 104–107. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200200

Review

Adjuvant targeted therapy for non-small cell lung cancer

Konstantin K. Laktionov^{✉1,2}, Aleksei M. Kazakov¹, Marat G. Gordiev³, Pavel V. Kononets¹, Bakhrom B. Akhmedov¹, Julia N. Maevskaia^{1,4}

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³National BioService, Saint Petersburg, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉lkoskos@mail.ru

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a heterogeneous group of diseases with a wide range of possible targeted activating mutations. In this regard, a lot of attention is paid to such treatment of patients with NSCLC as adjuvant targeted therapy after radical surgical treatment, nowadays. The active interest in this option is associated with several reasons: sufficient low efficacy of adjuvant chemotherapy, increased capabilities of molecular genetic methods to determine the activating mutations, extensive introduction of liquid biopsy into the clinical practice, as well as the results of the trials associated with the use of targeted therapy both in the treatment of advanced forms of NSCLC and in an adjuvant regimen. The results of such trials as SELECT, ADJUVANT/CTONG1104, ADAURA have shown the benefit of adjuvant targeted therapy in comparison with chemotherapy, placebo or historical control. The ability to identify circulating tumor DNA as a marker of minimal residual disease after surgical treatment, as well as the determination of the mutation profile using the minimally invasive method such as the fluid biopsy will allow achieving an even more personalized approach to the appointment of adjuvant therapy. All this makes the use of adjuvant targeted therapy a promising and effective treatment option.

Key words: non-small cell lung cancer, adjuvant therapy, targeted therapy, circulating tumor DNA.

For citation: Laktionov K.K., Kazakov A.M., Gordiev M.G. et al. Adjuvant targeted therapy for non-small cell lung cancer. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 104–107. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200200

Введение

Хирургическое лечение по-прежнему остается основным методом терапии пациентов с локализованным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), на долю которого приходится около 25–30% первично выявленных случаев НМРЛ [1]. Таким образом, около 1/3 больных НМРЛ нуждаются в адъювантном лечении после радикального хирургического этапа. На данный момент единственным видом адъювантной терапии является полихимиотерапия (ПХТ), не считая адъювантного лучевого лечения у пациентов с IIIA стадией за счет N2-статуса или R1-резекции. Регистрационным исследованием, показавшим преимущество в общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) при использовании адъювантной платиносодержащей химиотерапии после радикального хирургического лечения, стало International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT). Результаты данного исследования опубликованы в 2004 г., с тех пор и по настоящее время стандарт адъювантного лечения НМРЛ практически не изменился [2]. Другое крупное исследование LACE (The Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) пролило свет на преимущества применения адъювантной химиотерапии в зависимости от стадии заболевания. Продemonстрировано, что адъювантная ПХТ не увеличивает ОВ при IA стадии, уменьшает риск смерти в течение 5 лет для I стадии на 1,8%, для II – на 11,6% и III – на 14,7%. Схожие преимущества получены для БРВ – преимущество в 9,2% для 5-летнего периода (рис. 1) [3].

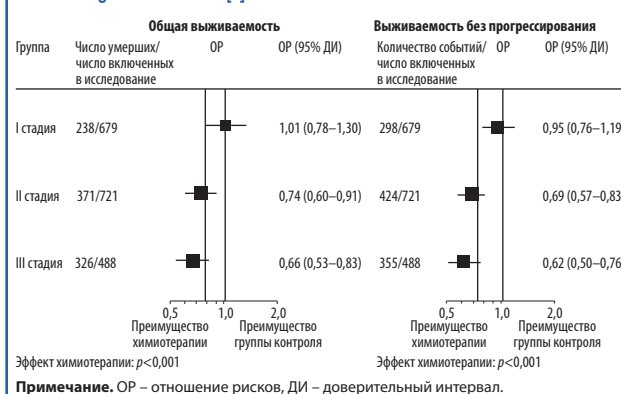
Однако в связи с бурным развитием молекулярной онкологии и генетики и пришедшим пониманием того, что НМРЛ является чрезвычайно гетерогенной группой заболеваний, в настоящий момент активно изучается применение адъювантной таргетной терапии у пациентов, имеющих драйверные мутации, такие как мутация в гене EGFR или транслокация ALK. Промежуточные результаты, которые показывают данные исследования, превосходят аналогичные для адъювантной химиотерапии. Это дает надежду на то, что вскоре понятие «адъювантная химиотерапия» перестанет ассоциироваться со всеми пациентами, перенесшими радикальное лечение, а будет использоваться в отношении группы пациентов, не имеющих мишеней для таргетной терапии.

Эволюция изучения адъювантной таргетной терапии

Одним из первых исследований, поставивших перед собой цель изучить преимущество от применения таргетной терапии в адъювантном режиме, было SELECT (фаза II испытания адъювантного эрлотиниба у пациентов с радикально прооперированным EGFRm НМРЛ). Данное исследование включало пациентов с IA–IIIA стадиями НМРЛ (TNM7), подвергнутых радикальному хирургическому лечению и 4 курсам стандартной платиносодержащей адъювантной терапии с лучевой терапией и без. Такие пациенты (n=100) получали эрлотиниб (150 мг 2 раза в день) в течение 2 лет после окончания стандартной адъювантной ПХТ. Исследование преследовало цель показать преимущество в БРВ при применении адъювантной таргетной терапии по сравнению с историческим контролем. Двухлетняя БРВ составила 88% (96% – I, 78% – II и 91% – III стадии), что, несомненно, превышало аналогичные результаты того же IALT, который показал 2-летнюю БРВ в 61%. Медиана ОВ и БРВ не достигнута. Пятилетняя ОВ составила 86%. Из 100 пациентов только у 4 (4%) отмечен рецидив заболевания в течение применения таргетной терапии. У 40 пациентов рецидив зафиксирован после окончания лечения. Медиана времени до рецидива составила 25 мес. Важно отметить, что 24 пациентам с рецидивом заболевания выполнена ребиопсия, которая показала наличие мутации вторичной резистентности T790M только в одном случае (4%). Таким образом, практически все пациенты продолжали принимать эрлотиниб с медианой БРВ в 13 мес, что является идентичным показателем для приема эрлотиниба в 1-ю линию терапии (OPTIMAL, CTONG-0802) [4, 5]. Результаты данного исследования показали, что применение таргетной терапии в адъювантном режиме может дать преимущество в выживаемости по сравнению с адъювантной ПХТ. Кроме того, продемон-

Рис. 1. Форест-график преимущества адъювантной ПХТ в зависимости от стадии заболевания [3].

Fig. 1. Forest plot of the benefits of adjuvant polychemotherapy (PCT) depending on the stage of the disease [3].



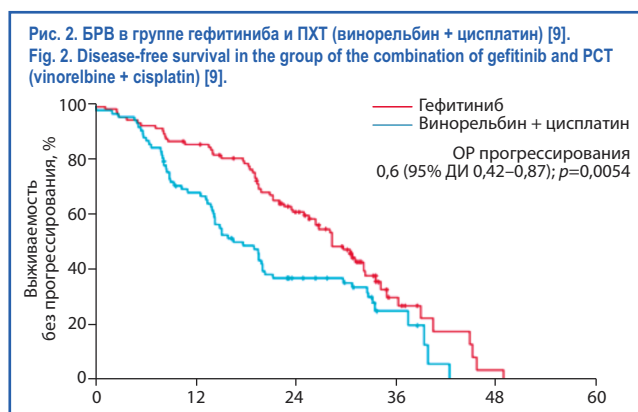
ровано, что мутации вторичной резистентности отсутствовали в подавляющем большинстве случаев рецидивирования после адъювантной таргетной терапии. Данный факт говорит о том, что применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) I поколения в адъюванте не уменьшает количество доступных опций лечения для пациентов в дальнейшем.

Практически одновременно с SELECT начался набор в другое исследование, также посвященное эффективности адъювантной таргетной терапии для радикально прооперированных пациентов IB–IIIA стадии, – RADIANT. Данное исследование включало 973 пациента, разделенных (2:1) на 2 группы: группа, адъювантно получающая эрлотиниб 2 года (150 мг 2 раза в день), и группа плацебо. Адъювантная химиотерапия в указанном исследовании не проводилась. Критерием включения пациента в группу адъювантной таргетной терапии являлось не наличие мутации в гене EGFR, а повышенная экспрессия и амплификация последнего. Возможно, именно это и оказало влияние на результаты – отсутствие статистически значимой разницы в медиане БРВ между группами эрлотиниба и плацебо – 50,5 мес и 48,2 мес соответственно [6]. Сам по себе феномен повышенной экспрессии и амплификации гена EGFR не является критерием наличия мутации в данном гене и эффективности ингибиторов EGFR у таких пациентов [7, 8]. Косвенно это подтвердили и результаты подгруппового анализа самого RADIANT – в EGFRm подгруппе разница медианы БРВ между эрлотинибом и плацебо составила 46,4 мес и 28,5 мес соответственно [6]. Таким образом, RADIANT продвинулся на один шаг дальше, показав преимущество от адъювантной таргетной терапии в группе EGFRm пациентов в условиях рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования.

Следующей ступенью изучения эффективности адъювантной таргетной терапии стало исследование ADJUVANT/CTONG1104, стартовавшее в 2011 г., которое призвано сравнить непосредственную выгоду от назначения gefitiniba со стандартной адъювантной ПХТ (цисплатин + винорельбин 4 курса). В исследование включены 222 пациента с II–IIIA стадиями, перенесшие радикальное хирургическое лечение и несущие мутацию гена EGFR (19 и 21-й экзоны). Рандомизация – 1:1 в группу таргетной терапии (24 мес) и ПХТ (4 курса). Результаты исследования показали, что медиана БРВ в группе gefitiniba на 10,7 мес превышала таковую в группе ПХТ – 28,7 мес и 18,0 мес соответственно (рис. 2) [9].

Помимо увеличения медианы БРВ назначение gefitiniba ассоциировалось с меньшим количеством и меньшей выраженностью нежелательных явлений по сравнению с группой стандартной ПХТ. В группе gefitiniba коррекция дозировки потребовалась 11% пациентов по сравнению с 33% в группе ПХТ. Прекращение лечения в связи с непереносимой токсичностью отмечалось в 3% в группе таргетной терапии и в 6% случаев в группе ПХТ [10].

Результаты перечисленных исследований продемонстрировали перспективы, которые может дать назначение адъювантной таргетной терапии для больных с НМРЛ. Это ста-



ло фундаментом для дальнейшего более широкого изучения такой опции лечения. В 2014 г. стартовало исследование ALCHEMIST (Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Trial) – широкомасштабный проект по полногеномному/экзомному секвенированию для пациентов с IB–IIIA стадией НМРЛ, перенесших радикальное хирургическое лечение. При наличии мутаций гена EGFR или транслокации гена ALK пациенты будут включены в одну из 2 групп: адъювантная терапия эрлотинибом 2 года/плацебо и адъювантная терапия кризотинибом 2 года/плацебо соответственно. В случае рецидива заболевания планируется выполнять биопсию опухоли для определения характеристики клональной эволюции опухоли. Немного позже в данное исследование добавлен еще один «рукав» – адъювантная иммунотерапия для пациентов с отсутствием драйверных мутаций – ниволумаб в сравнении со стандартной адъювантной ПХТ [11]. Результаты данного исследования ожидаются в начале 2021 г.

Успехи применения ингибиторов EGFR I поколения показали эффективность данной стратегии в адъювантной терапии EGFR-позитивного НМРЛ, однако в существующей клинической практике ингибиторы EGFR III поколения (осимертиниб) показывают свое преимущество перед ИТК I поколения, что доказано в исследовании FLAURA. Это исследование продемонстрировало преимущество в ОВ при использовании осимертиниба у непрелеченных пациентов с распространенным НМРЛ, несущим мутации в 19 и 21-м экзонах гена EGFR по сравнению с гефитинибом и эрлотинибом. Медиана ОВ составила 38,6 мес в группе осимертиниба и 31,8 мес в группе ИТК I поколения. Кроме того, нежелательные явления 3-й степени и выше в группе ИТК III поколения отмечены в 42% случаев против 47% в группе сравнения [12]. Исследование AURA показало, что лечение пациентов с EGFRm НМРЛ, которые спрессировали на ИТК I–II поколения и имели мутацию вторичной резистентности T790M, при помощи осимертиниба (ИТК III поколения) имело преимущество по сравнению с химиотерапией (пеметрексед + карбоплатин). БРВ в группе осимертиниба составила 8,5 мес, а в группе химиотерапии – 4,2 мес, кроме того, токсичность 3-й степени и выше в группе осимертиниба составила 23%, тогда как в группе химиотерапии – 47% [13].

FLAURA и AURA стали подспорьем для продолжения исследования ИТК III поколения уже в рамках адъювантного таргетного лечения. В 2015 г. стартовало исследование ADAURA – осимертиниб против плацебо в адъюванте у пациентов IB–IIIA стадии EGFRm (ex19del/L858R) НМРЛ после радикального хирургического лечения (проведение адъювантной ПХТ не являлось критерием исключения). Цели исследования – определение 2-, 3-, 5-летней БРВ и 5-летней ОВ в группе пациентов, адъювантно получавших ИТК III поколения [14]. Первые результаты данного исследования опубликованы в июне 2020 г., в них показано, что 2-летняя БРВ пациентов с II–IIIA стадиями НМРЛ при использовании осимертиниба в адъювантном режиме составила 90% против 44% в группе плацебо. Выигрыш в 2-летней БРВ от использования адъювантной таргетной терапии в группе, включающей в себя IB стадию, составил 36% (89% vs 53%) [15]. Таким образом, данное исследование продемонстрировало суще-

ственный выигрыш от применения адъювантной таргетной терапии ИТК III поколения после радикального хирургического лечения ± адъювантной ПХТ у EGFRm-пациентов, показав себя реальной опцией лечения лиц с НМРЛ.

Современная задача – современная методика

Сама по себе адъювантная терапия преследует цель полной эрадикации минимальной резидуальной болезни (МРБ), которая представляет собой присутствие в организме изолированных или циркулирующих опухолевых клеток, которые не могут быть зафиксированы при помощи рутинно применяющихся диагностических методов [16]. На данный момент самым перспективным методом определения МРБ является жидкостная биопсия с определением присутствия циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК) в плазме крови у радикально пролеченных пациентов. Данный метод основан на том, что опухолевые клетки при некрозе, апоптозе, а также целенаправленно выделяют в кровоток свою ДНК, которая, имея период полураспада от 16 мин до 2,5 ч, может отражать наличие этих самых опухолевых клеток в организме человека real time [17]. Тем самым, определяя уровень цОДНК после радикального оперативного лечения, теоретически можно высказываться о наличии или отсутствии МРБ и, соответственно, в перспективе выделить на основании этого группы больных, которые получат преимущество от проведения адъювантной терапии [18]. Исследования, подтверждающие данную теорию, касались изучения уровня цОДНК при раке молочной железы, раке яичников, но наиболее показательные касались назначения адъювантной терапии после радикально пролеченного колоректального рака. БРВ у пациентов, радикально прооперированных по поводу колоректального рака II стадии, не получавших адъювантную ПХТ, у которых отсутствовала цОДНК после операции, составила 90%, а для точно такой же группы пациентов, но с определяемой цОДНК после операции – 0% [19]. Результаты данного исследования показывают, что различный статус по цОДНК после радикального лечения оказывает сильное влияние на вероятность рецидивирования и может влиять на решение о назначении/неназначении адъювантного лечения. Что же касается рака легкого – исследование DYNAMIC продемонстрировало, что БРВ в группе пациентов с НМРЛ IB–IIIA стадий, перенесших R0-оперативное лечение, также сильно различалась в зависимости от послеоперационного статуса цОДНК. Медиана БРВ составила 23,1 дня 53 мес в зависимости от наличия или отсутствия определяемой цОДНК в плазме после операции. Медиана ОВ составила 35,3 мес и 60 мес соответственно при наличии и отсутствии цОДНК в послеоперационной плазме крови. Пациенты с позитивным статусом цОДНК, которые получили адъювантную терапию, имели БРВ 22,4 мес против 9,25 мес – для пациентов с положительным цОДНК статусом и не получивших адъювантное лечение [20]. Кроме того, DYNAMIC показало, что наиболее корректным с точки зрения адекватного отражения прогноза рецидивирования является определение уровня цОДНК в период времени от 3 дней до 1 мес после операции. Таким образом, уровень цОДНК в плазме крови у радикально пролеченных пациентов с НМРЛ также значительно влияет на прогноз заболевания и в дальнейшем может стать одной из важных составных частей принятия решения о послеоперационной тактике ведения пациентов с НМРЛ.

Отечественное исследование LUCARD, стартовавшее в феврале 2020 г., призвано более точно ответить на вопрос о влиянии уровня цОДНК в динамике (до операции, на 7–8-е сутки после операции и каждые 3 мес в течение 1 года после операции) на вероятность рецидива у пациентов, радикально пролеченных по поводу НМРЛ всех операбельных стадий. В исследование планируется включить более 200 человек со сроком наблюдения 3 года. Это позволит с достаточной достоверностью ответить на вопрос о влиянии на прогноз заболевания изменения уровня цОДНК в плазме крови в различные временные промежутки. Кроме того, больные будут разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия проведенного адъювантного лечения, что также покажет взаимосвязь между динамикой уровня цОДНК и преимуществом, полученным пациентами от проведения той или иной адъювантной терапии.

Определение цоДНК в плазме крови пациентов с НМРЛ в перспективе позволит выделить группу пациентов, которые получают наибольшую выгоду от применения адъювантной таргетной терапии. Кроме того, определение уровня цоДНК позволит определить рациональную длительность проведения терапии, вовремя выявлять мутации вторичной резистентности и изменять тактику лечения.

На данный момент во всех исследованиях, касающихся применения адъювантной таргетной терапии, длительность последней составляла 2 года. Не совсем понятно, по каким критериям авторы данных исследований выбрали именно такой промежуток времени [21]. Вполне вероятно, что в зависимости от наличия или отсутствия мутации EGFR и других мутаций в плазме крови в течение адъювантного лечения сроки терапии могут меняться как в большую, так и в меньшую сторону. К сожалению, на данный момент нет крупных исследований, по результатам которых можно было бы судить о возможности уменьшения или увеличения длительности адъювантной таргетной терапии в зависимости от статуса цоДНК. Выявление мутаций вторичной резистентности при динамически проводимой жидкостной биопсии во время адъювантной таргетной терапии может предвосхитить выявление рецидива при ис-

пользовании стандартных методов визуализации, хотя по результатам исследования SELECT это редкое явление [4, 22, 23].

Заключение

Уже на данный момент адъювантная таргетная терапия прошла длинный путь от исследования применения ИТК I поколения в сравнении с историческим контролем до III фазы двойного слепого рандомизированного сравнения ИТК III поколения с плацебо в адъювантном режиме. Сам этот факт, а также результаты множества исследований говорят о несомненной перспективе данного метода лечения. Бурное развитие молекулярной генетики и все большее внимание к малоинвазивным методам определения мутационного статуса больных с НМРЛ при помощи жидкостной биопсии, а также определение признаков МРБ в дальнейшем позволят еще больше персонализировать адъювантное таргетное лечение для каждого конкретного больного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non-small cell lung cancer: where is it going? *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 7): vii196–vii198. DOI: 10.1093/annonc/mdq376
2. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (4): 351–60. DOI: 10.1056/NEJMoa031644
3. Douillard J-Y, Tribodet H, Aubert D et al. Adjuvant Cisplatin and Vinorelbine for Completely Resected Non-small Cell Lung Cancer: Subgroup Analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (2): 220–8. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181c814e7
4. Pennell NA, Neal JW, Chaff JE et al. SELECT: A Phase II Trial of Adjuvant Erlotinib in Patients With Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37 (2): 97–104. DOI: 10.1200/JCO.18.00131
5. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12 (8): 735–42.
6. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB–IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33 (34): 4007–14. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.8918
7. Bethune G, Bethune D, Ridgway N, Xu Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. *J Thorac Dis* 2010; 2 (1): 48–51. PMID: PMC256436
8. Jurišić V, Obradović J, Pavlović S, Djordjević N. Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Non-Small-Cell Lung Cancer: The Importance of Promoter Polymorphism Investigation. *Anal Cell Pathol (Ams)* 2018; 2018: 6192187. DOI: 10.1155/2018/6192187
9. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM et al. ADJUVANT investigators. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II–IIIA (N1–N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19 (1): 139–48. DOI: 10.1016/S1470-2045 (17)30729-5
10. Shen P, Zhong W. Adjuvant EGFR TKI therapy for resectable non-small cell lung cancer: new era for personalized medicine. *J Thorac Dis* 2018; 10 (3): 1364–9. DOI: 10.21037/jtd.2018.03.97
11. Govindan R, Mandrekas SJ, Gerber DE et al. ALCHEMIST Trials: A Golden Opportunity to Transform Outcomes in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (24): 5439–44. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0354
12. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al., for the FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382: 41–50. DOI: 10.1056/NEJMoa1913662
13. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-Ju et al., for the AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1612674
14. Wu YL, Herbst RS, Mann H et al. ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection. *Clin Lung Cancer* 2018; 19 (4): e533–e536. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.04.004
15. Herbst RS, Tsuboi M, John T. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB–IIIA EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. *J Clin Oncol* 2020; 38.
16. Hosch SB, Scheunemann P, Izbicki JR. Minimal residual disease in non-small-cell lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2001; 20 (4): 278–81. DOI: 10.1002/ssu.1045
17. Лактионов К.К., Казаков А.М., Саранцева К.А. и др. Роль жидкостной биопсии в выборе тактики лечения немелкоклеточного рака легкого. *Практическая онкология*. 2020; 21 (1). DOI: 10.31917/2101046
18. [Laktionov K.K., Kazakov A.M., Sarantseva K.A. et al. Rol' zhidkostnoi biopsii v vybere takiki lecheniia nemelkokletochnogo raka legkogo. *Prakticheskaja onkologija*. 2020; 21 (1). DOI: 10.31917/2101046 (in Russian).]
19. Chae YK, Oh MS. Detection of Minimal Residual Disease Using ctDNA in Lung Cancer: Current Evidence and Future Directions. *J Thorac Oncol* 2019; 14 (1): 16–24. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.09.022
20. Tie J, Wang Y, Tomasetti C et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 2016; 8 (346): 346ra92. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6219
21. Chen K, Zhao H, Shi Y et al. Perioperative Dynamic Changes in Circulating Tumor DNA in Patients with Lung Cancer (DYNAMIC). *Clin Cancer Res* 2019; 25 (23): 7058–67. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1213
22. Ting Ye, Haiquan Chen. Adjuvant targeted therapy for resected NSCLC: to be or not to be? *J Thorac Dis* 2018; 10 (Suppl. 26): S3297–S3299. DOI: 10.21037/jtd.2018.07.111
23. Sorensen BS, Wu L, Wei W et al. Monitoring of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-sensitizing and resistance mutations in the plasma DNA of patients with advanced non-small cell lung cancer during treatment with erlotinib. *Cancer* 2014; 120 (24): 3896–901. DOI: 10.1002/cncr.28964
24. Provencio M, Torrente M, Calvo V et al. Prognostic value of quantitative ctDNA levels in non small cell lung cancer patients. *Oncotarget* 2017; 9 (1): 488–94. DOI: 10.18632/oncotarget.22470

Информация об авторах / Information about the authors

Лактионов Константин Константинович – д-р мед. наук, зав. отд-нием лекарственных методов лечения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: lkoskos@mail.ru

Казаков Алексей Михайлович – клинический ординатор отд-ния лекарственных методов лечения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: kazakovich873@gmail.com

Гордиев Марат Гордиевич – дир. по клинической генетике ООО НБС

Кононец Павел Вячеславович – канд. мед. наук, зав. хирургическим торакальным отд-нием, зам. дир. по научной и лечебной работе – дир. НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: info@ronc.ru

Ахмедов Бахром Бахтиярович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического торакального отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: info@ronc.ru

Маевская Юлия Николаевна – аспирант отд-ния лекарственных методов лечения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: maeva-julia@inbox.ru

Konstantin K. Laktionov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: lkoskos@mail.ru

Aleksei M. Kazakov – Clinical Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: kazakovich873@gmail.com

Marat G. Gordiev – Dir., National BioService

Pavel V. Kononets – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: info@ronc.ru

Bakhrom B. Akhmedov – Cand. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: info@ronc.ru

Julia N. Maevskaia – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: maeva-julia@inbox.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020

Клинический случай

Клинический случай длительного применения осимертиниба при лечении EGFR-положительной аденокарциномы легкого

С.В. Одинцова[✉], М.А. Свириденко, А.О. Черемных, Е.А. Филиппова, М.А. Уртеннова, С.В. Орлов

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

[✉]odin-svet@yandex.ru**Аннотация**

В данной статье рассмотрены клинический случай EGFR-положительного немелкоклеточного рака легкого и его лечение препаратом осимертиниб. Таргетные препараты, ингибирующие тирозинкиназу рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), были одобрены для терапии немелкоклеточного рака легкого более 15 лет назад*. Обновленные результаты крупного многоцентрового рандомизированного исследования FLAURA показали, что осимертиниб, необратимый селективный ингибитор тирозинкиназы III поколения, более эффективен, чем ингибиторы тирозинкиназы EGFR I поколения, не только в отношении выживаемости без прогрессирования, но и продолжительности ответа и общей выживаемости. Причем статистически и клинически значимое преимущество по этим показателям достигается без ухудшения переносимости и качества жизни. Статья посвящена описанию клинического случая пациентки, принимавшей участие в данном клиническом исследовании. Поскольку пациентка стала одной из первых, кто начал получать терапию осимертинибом в России, этот опыт представляется интересным, так как позволяет оценить отдаленные результаты применения препарата: достигнутый эффект сохраняется более 50 мес с хорошей переносимостью терапии.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста, осимертиниб, рецептор эпидермального фактора роста.

Для цитирования: Одинцова С.В., Свириденко М.А., Черемных А.О. и др. Клинический случай длительного применения осимертиниба при лечении EGFR-положительной аденокарциномы легкого. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 108–111.

DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200153

Clinical Case

Clinical case of long-term use of osimertinib in the treatment of EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma

Svetlana V. Odintsova[✉], Mariia A. Sviridenko, Antonina O. Cheremnykh, Elena A. Filippova, Magaripa A. Urtenova, Sergei V. Orlov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

[✉]odin-svet@yandex.ru**Abstract**

This article reviews clinical case of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer and the usage of osimertinib for its treatment. Targeted drugs, EGFR tyrosine kinase inhibitors were approved for the treatment of non-small cell lung cancer more than 15 years ago*. Updated results of the large multicenter randomized FLAURA trial showed that osimertinib, a third-generation irreversible selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, was more effective than first-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors, not only in terms of progression-free survival, but in terms of duration of response and overall survival. Furthermore, statistically and clinically significant benefit is achieved without deterioration of tolerance and quality of life. This article presents a clinical case of a woman who has taken part in this clinical trial. In light of the fact that this patient has been one of the first to receive this therapy in Russia, this experience appears to be interesting, because it allows assess the long-term results of the therapy: the achieved response duration is more than 50 months with good tolerance of therapy.

Key words: non-small cell lung cancer, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, osimertinib, epidermal growth factor receptor.

For citation: Odintsova S.V., Sviridenko M.A., Cheremnykh A.O. Clinical case of long-term use of osimertinib in the treatment of EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 108–111. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200153

Обзор

Несмотря на революционный прогресс с момента появления ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), через 9–11 мес у пациентов развивается резистентность к данной терапии.

У более чем 60% пациентов приобретенная резистентность к ИТК EGFR I–II поколения связана с появлением мутации резистентности в аденозинтрифосфатсвязывающем кармане в 20 экзоне гена EGFR, что приводит к замене треонина на метионин в положении 790 последовательности аминокислот.

*Дата регистрации лекарственного препарата Иресса в Российской Федерации – 30.11.2004.

кислот (мутация T790M) [1]. Изменение последовательности аминокислот приводит к такой конформации белка-рецептора, которая не позволяет ИТК EGFR с ним связаться, аффинитет к аденозинтрифосфату возрастает. Необратимые ИТК II поколения (афатиниб) были разработаны для преодоления этого механизма резистентности. Однако, несмотря на воодушевляющие данные исследований *in vitro*, клинические испытания не показали увеличения общей выживаемости у пациентов с мутацией T790M. Вероятно, это связано с тем, что ингибирование рецепторов EGFR дикого типа достигается при более низких концентрациях препарата, чем рецепторов с мутацией T790M, и, соответственно, возможность применения более высоких доз, позволяющих эффективно блокировать рецепторы с мутацией T790M, была ограничена побочными эффектами [2, 3]. ИТК III поколения с пиримидиновым основанием в химической структуре были созданы для воздействия на клон T790M с сохраненной активностью в отношении активирующих мутаций del19 и L858R и минимальной активностью в отношении EGFR дикого типа. За счет связывания с локусом C797 и селективности по отношению к мутации T790M ИТК III поколения смогли показать эффективность у пациентов с резистентностью к ИТК предшествующих поколений при наличии этой мутации. Кроме того, применение их в 1-й линии терапии показало большую эффективность по сравнению с ИТК EGFR I поколения [4].

Основанием для исследования осимертиниба в качестве терапии 1-й линии была следующая гипотеза: супрессия клон T790M на раннем этапе лечения может улучшить его результаты. В исследовании III фазы FLAURA (NCT02296125) сравнивался осимертиниб (80 мг/сут) с ИТК EGFR I поколения (гефитиниб 250 мг/сут или эрлотиниб 150 мг/сут), в исследовании приняли участие 556 пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с наличием активирующих мутаций в гене EGFR (делеция в экзоне 19 или мутация L858R). Осимертиниб показал преимущество по выживаемости без прогрессирования по сравнению с эрлотинибом/гефитинибом: медиана 18,9 мес в сравнении с 10,2 мес (относительный риск 0,46; 95% доверительный интервал 0,37–0,57; $p < 0,0001$). Продолжительность ответа была вдвое выше в группе осимертиниба и составила 17,2 мес в сравнении с 8,5 мес в группе ИТК EGFR I поколения [4]. Частота нежелательных явлений 3-й степени и выше в группе осимертиниба составила 42%, в группе сравнения – 47%. А главное, что, несмотря на кроссовер (пациенты в группе ИТК EGFR I поколения могли переходить на осимертиниб при прогрессировании заболевания и наличии мутации T790M), было достигнуто статистически и клинически значимое преимущество по общей выживаемости по сравнению со стандартом. Медиана общей выживаемости в группе осимертиниба превысила 3 года (38,6 мес в сравнении с 31,8 мес; относительный риск 0,799; 95% доверительный интервал 0,64–0,99; $p = 0,046$) [5]. Безусловно, применение осимертиниба в качестве терапии 1-й линии позволит каждому пациенту с EGFRm + НМРЛ получить преимущество от большей эффективности лечения (как показано в исследовании FLAURA) в сравнении с ИТК EGFR I поколения и вместе с тем снизить риск прогрессирования в центральной нервной системе [4].

Также важно отметить, что многократное воздействие системной терапии при выборе стратегии последовательного применения ИТК EGFR может привести к усилению гетерогенности опухоли и, как следствие, к более слабым ответам на лечение в последующих линиях терапии [6]. Следовательно, пациент может получить большее преимущество от наиболее эффективной опции, если ее применять в первой, а не последующих линиях.

При выборе последовательного подхода мы также должны помнить о том, что лишь часть пациентов смогут в конечном счете получить эффективную опцию, которая остается в резерве. Это связано с тем, что T790M не единственный механизм резистентности к ИТК EGFR I–II поколения. Частота этой мутации составляет от 40 до 55% [1, 3]. Однако проведение теста на эту мутацию бывает затруднительно (у некоторых пациентов невозможно будет получить биопсийный материал при прогрессировании; взятого мате-

риала может оказаться недостаточно или результат может оказаться ошибочным; анализ плазмы крови может оказаться ложноотрицательным) примерно у 30% больных [7–13]. Кроме того, по данным клинических исследований, не все пациенты получают 2-ю линию терапии. Интересно, что эти наблюдения подтвердились и в ходе исследований в реальной клинической практике в странах с хорошо финансируемой системой здравоохранения – США, Японии, Сингапуре, Германии. Получить осимертиниб во 2-й линии смогут от 3 до 36% пациентов [14–18].

Терапевтические опции для продолжения лечения после прогрессирования на осимертинибе в настоящее время активно разрабатываются [19, 20]. Но некоторые подходы доступны уже сейчас. Так, при бессимптомном или олигопрогрессировании рекомендовано продолжить ИТК EGFR, в том числе осимертиниб [21–23]. Такой подход позволяет получить дополнительное преимущество от терапии 1-й линии [24, 25]. Кроме того, в работе В.М. Моисеенко было отмечено, что те больные, которым ИТК отменяли не при первых признаках прогрессирования, а продолжали ИТК совместно с локальным лечением, имели статистически значимое преимущество в выживаемости [26]. В исследовании FLAURA терапия также могла быть продолжена после прогрессирования заболевания. Время до начала терапии 2-й линии было вдвое больше в группе осимертиниба: 25,9 мес в сравнении с 13,4 мес [5].

Интересно также отметить исследование Impower 150, в котором изучалось применение атезолизумаба в сочетании с бевацизумабом и химиотерапией. В исследовании могли принимать участие пациенты с наличием EGFR/ALK мутаций после прогрессирования заболевания на ИТК. Было показано, что в группе пациентов с наличием мутаций в гене EGFR медиана времени без прогрессирования составила 10,2 мес на квадриплет в сравнении с 6,9 мес на комбинации химиотерапии и бевацизумаба [27].

Клинический случай

Пациентка З., 1942 год рождения (73 года на момент первого обращения). Профессия – преподаватель, не курит.

Сопутствующая патология – артериальная гипертензия 3-й степени. Ишемическая болезнь сердца. Острое нарушение мозгового кровообращения (1999 г.).

История болезни

В феврале 2015 г. обратилась к врачу по поводу появления сухого кашля. При флюорографии выявлены очаговые образования правого легкого. При компьютерной томографии (КТ) выявлены периферическая опухоль нижней доли правого легкого, метастазы в среднюю долю и лимфоузлы средостения.

Установлен диагноз: аденокарцинома нижней доли правого легкого T4N2M0 IIIb стадии.

В июне 2015 г. выполнено оперативное вмешательство – нижняя билобэктомия справа. При исследовании послеоперационного гистологического материала подтвержден диагноз аденокарциномы легкого, молекулярно-генетическое исследование выявило мутацию EGFR (del 19ex). Неоадьювантной и адьювантной химиотерапии не проводилось.

Через 3 мес после операции, в сентябре 2015 г., при контрольной КТ (рис. 1) выявлена прогрессия заболевания – появление метастазов в обоих легких, плеврит справа.

Установлен диагноз: аденокарцинома нижней доли правого легкого T4N2M1a IV стадии. Состояние после нижней билобэктомии справа 25.06.2015.

Учитывая наличие мутации, больной в 1-й линии лечения показана терапия ИТК. Больной предложено участие в международном многоцентровом клиническом исследовании III фазы, Double-blind, Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-positive, Locally-advanced or Metastatic Non-small-cell Lung Cancer.

С ноября 2015 г. больная получает терапию в рамках исследования – осимертиниб 80 мг/сут. Осложнения терапии: сухость кожи, гиперкератоз. Сыпи, диареи не отмечено.

Рис. 1. КТ больной З., 73 года, ноябрь 2015 г.

Fig. 1. Computed tomography of patient Z., 73 years old, November 2015.

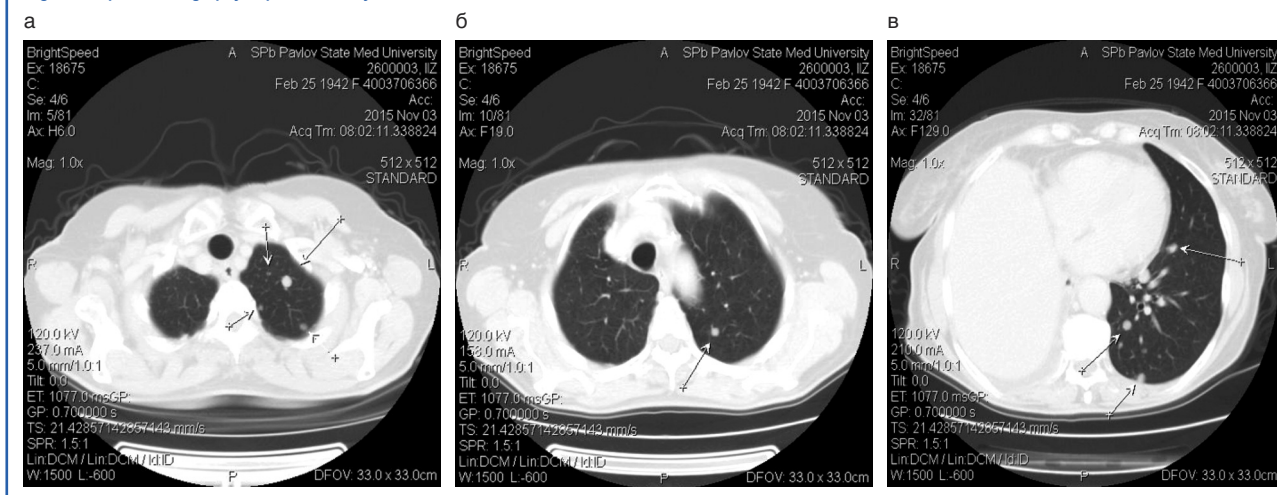


Рис. 2. КТ больной З., 73 года, декабрь 2015 г.

Fig. 2. Computed tomography of patient Z., 73 years old, December 2015.

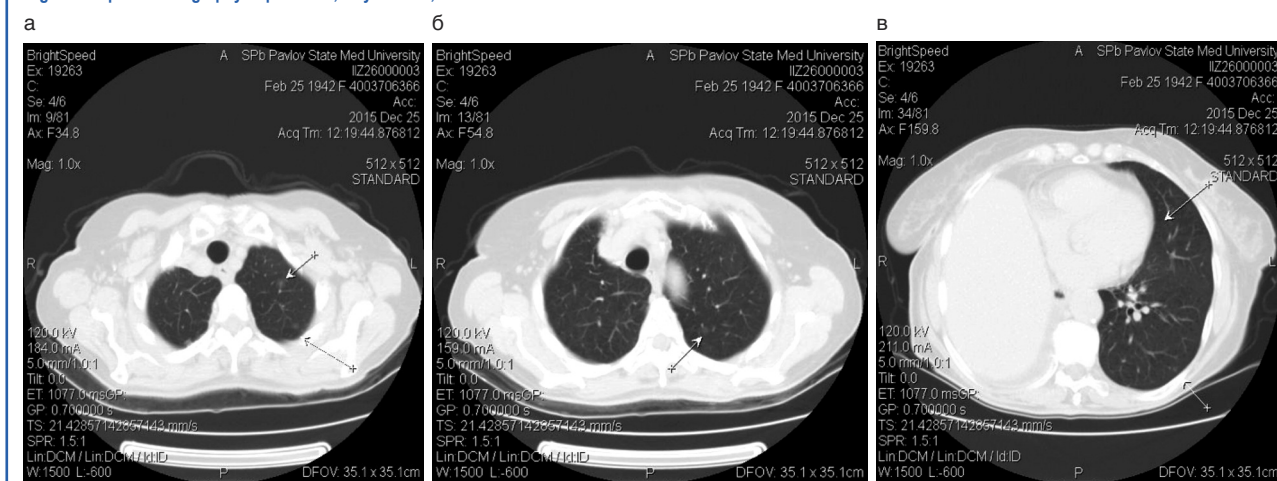
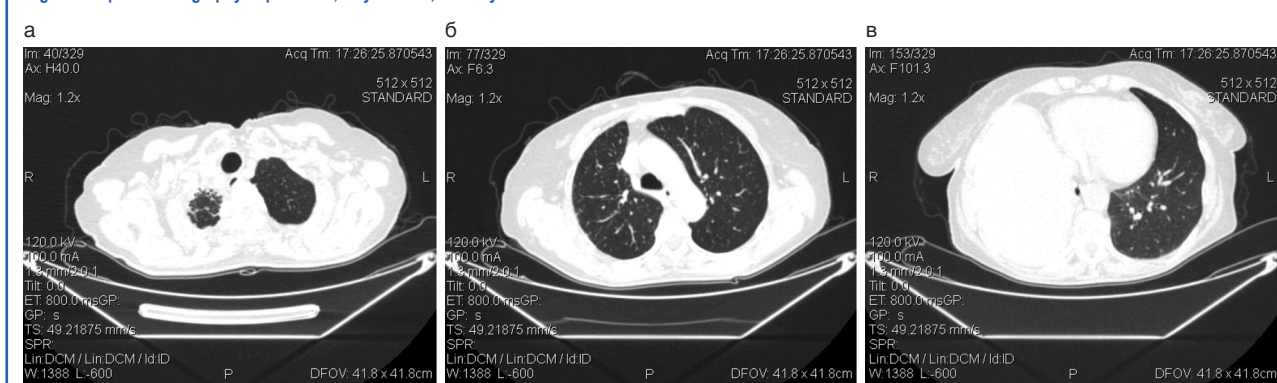


Рис. 3. КТ больной З., 77 лет, январь 2020 г.

Fig. 3. Computed tomography of patient Z., 77 years old, January 2020.



Через 6 нед от начала терапии при КТ (рис. 2) отмечен частичный ответ опухоли – уменьшение на 57% суммы размеров контрольных очагов, исчезновение плеврита.

Положительная рентгенологическая динамика сопровождалась уменьшением слабости, кашля, одышки. Пациентка вышла на работу, статус ECOG – 1.

На протяжении 4 лет больная продолжает получать терапию препаратом осимертиниб. Отмечается минимум побочных действий терапии – сухость кожи, периодически регистрировалась нейтропения 1–2-й степени.

По данным КТ сохраняется частичный ответ (рис. 3).

Длительность ответа к настоящему моменту составила 52 мес (4 года и 4 мес).

Закключение

Наше понимание молекулярных характеристик такого гетерогенного заболевания, как рак легкого, расширяет возможности применения новых подходов к терапии и меняет рутинную клиническую практику. Все больше пациентов могут получать эффективную терапию уже в 1-й линии. Приме-

нение ИТК EGFR III поколения в 1-й линии терапии позволяет значительно увеличить продолжительность жизни пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ с наличием мутаций в гене EGFR при сохранении благоприятного профиля безопасности терапии, сопоставимого с ИТК EGFR I поколения. По данным исследования FLAURA, почти 30% пациентов продолжают терапию 1-й линии более 3 лет. Представленный клинический случай – один из приме-

ров долгосрочных результатов лечения, достигнутый эффект сохраняется более 50 мес с хорошей переносимостью терапии, несмотря на пожилой возраст пациентки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR Inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3: 75ra26.
- Miller VA, Hirsh V, Cadranel J et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 528–38.
- Camidge DR et al. Acquired Resistance to TKIs in Solid Tumours: Learning From Lung Cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 473–81.
- Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in Untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 378: 113–25.
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1913662
- Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 81–94.
- Arcila ME et al. Rebiopsy of Lung Cancer Patients With Acquired Resistance to EGFR Inhibitors and Enhanced Detection of the T790M Mutation Using a Locked Nucleic Acid-Based Assay. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1169–80.
- Yoon HJ et al. Repeat Biopsy for Mutational Analysis of Non-Small Cell Lung Cancers Resistant to Previous Chemotherapy: Adequacy and Complications. *Radiology* 2012; 265: 939–48.
- Chouaid C et al. Feasibility and Clinical Impact of Re-Biopsy in Advanced Non Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Multicenter Study in a Real-World Setting (GFPC Study 12-01). *Lung Cancer* 2014; 86: 170–3.
- Набор для тестирования cobas® EGFR Mutation Test v2. Инструкция по использованию. Indianapolis, IN: Roche Molecular Systems, Inc. 2016. [Nabor dlia testirovaniia cobas® EGFR Mutation Test v2. Instruktsiia po ispol'zovaniui. Indianapolis, IN: Roche Molecular Systems, Inc. 2016 (in Russian).]
- Oxnard GR et al. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3375–82.
- Jenkins S et al. Plasma ctDNA Analysis for Detection of the EGFR T790M Mutation in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 1061–70.
- Wu YL, Jenkins S, Ramalingam S et al. MA08.03 Osimertinib vs Platinum-Pemetrexed for T790M-Mutation Positive Advanced NSCLC (AURA3): Plasma ctDNA Analysis. *J Thorac Oncol* 2017; 12: S386.
- Roeper J, Falk M, Tiemannet M et al. Risk of not receiving 2nd line therapy is high in EGFR mt+ pts: real world data of certified lung cancer centers on treatment sequence in EGFR mt+ pts. *J Clin Oncol* 2018; 36 (15 Suppl.).
- Reckamp KL, Nieva J, Taylor A et al. US real-world management of EGFR-mutated advanced NSCLC: prescribing and attrition data from first-to-second-line treatment. Presented at: IASLC 2019 WCLC; September 7–10, 2019; Barcelona, Spain.
- Seto T, Nogami N, Yamamoto N et al. Real-world EGFR T790M testing in advanced non-small-cell lung cancer: a prospective observational study in Japan. *Oncol Ther* 2018; 6: 203–15.
- Chiang AC, Fernandes AW, Pavlack M et al. Real world biomarker testing and treatment patterns in patients with advanced NSCLC receiving EGFR-TKIs. Presented at: IASLC 19th WCLC; September 23–26, 2018; Toronto, Canada.
- Chua B, Tan EH, Lim DW et al. Real world data on epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKI) use in advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl. 9): ix150–ix169. Abs 523P.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03778229?term=savannah&draw=2&rank=1>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03944772?term=ORCHARD&draw=2&rank=1>
- NCCN Clinical practice guidelines. NSCLC v2.2020.
- Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2019; 9: 32–48. [Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu nemelkokletochnogo raka legkogo. Zlokachestvennye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2. 2019; 9: 32–48 (in Russian).]
- Практические рекомендации ассоциации онкологов России 2020. <http://oncology-association.ru/clinical-guidelines> [Prakticheskie rekomendatsii assotsiatsii onkologov Rossii 2020. <http://oncology-association.ru/clinical-guidelines> (in Russian).]
- Qinghua Xu et al. First-line continual EGFR-TKI plus local ablative therapy demonstrated survival benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with oligoprogressive disease. *J Cancer* 2019; 10 (2): 522–9.
- Park K et al. First-Line Erlotinib Therapy Until and Beyond Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Progression in Asian Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: The ASPIRATION Study. *JAMA Oncol* 2016; 2 (3): 305–12.
- Моисеев В.М. и др. Опыт использования гефитиниба у больных неоперабельным неплоскоклеточным раком легкого с активирующими мутациями EGFR. Вопросы онкологии. 2015; 61 (2): 259–64. [Moiseenko V.M. et al. Opyt ispol'zovaniia gefitiniba u bol'nykh neoperabel'nym neploskokletochnym rakom legkogo s aktiviruiushchimi mutatsiiami EGFR. Voprosy onkologii. 2015; 61 (2): 259–64 (in Russian).]
- Reck M et al. Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer (IMpower150): Key Subgroup Analyses of Patients With EGFR Mutations or Baseline Liver Metastases in a Randomised, Open-Label Phase 3 Trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7 (5): 387–401.
- Leighl NB et al. Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus erlotinib or gefitinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2020; 125: 49–57.

Информация об авторах / Information about the authors

Одинцова Светлана Валентиновна – канд. мед. наук, врач-онколог, КДЦ Научно-клинического центра интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: odin-svet@yandex.ru

Свириденко Мария Александровна – мл. науч. сотр. отд. клинической онкологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: maria_sviridenko@list.ru

Черемных Антонина Оскаровна – мл. науч. сотр. отд. клинической онкологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: cheremnih82@mail.ru

Филиппова Елена Александровна – мл. науч. сотр. отд. клинической онкологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: helen-doc@mail.ru

Уртеннова Магарила Анзоровна – мл. науч. сотр. отд. торакальной хирургии клиники экстренной хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: urtennova@mail.ru

Орлов Сергей Владимирович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. клинической онкологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: orlof-sv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6080-8042

Svetlana V. Odintsova – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: odin-svet@yandex.ru

Mariia A. Sviridenko – Research Assistant, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: maria_sviridenko@list.ru

Antonina O. Cheremnykh – Research Assistant, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: cheremnih82@mail.ru

Elena A. Filippova – Research Assistant, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: helen-doc@mail.ru

Magaripa A. Urtenova – Research Assistant, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: urtenova@mail.ru

Sergei V. Orlov – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: orlof-sv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6080-8042

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020

Клинический случай

Клинический случай длительного применения дурвалумаба в лечении распространенного мелкоклеточного рака легкого

Г.Б. Стаценко✉, В.И. Куракин, И.В. Плохотенко

БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия

✉galina.stacenko.00@mail.ru

Аннотация

На протяжении последних нескольких десятилетий в лечении мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) не удавалось достигнуть каких-либо значимых успехов. В настоящее время подходы начинают меняться, и в клиническую практику входят ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Применение иммунотерапии в комбинации с химиотерапией в 1-й линии у пациентов с распространенным МРЛ привело к достоверному увеличению общей выживаемости, медиана продолжительности жизни у таких пациентов впервые превысила 1 год. В данной статье представлен клинический случай применения дурвалумаба, моноклонального антитела к PD-L1, в комбинации с этопозидом и карбоплатином у пациента с распространенным МРЛ, принимавшего участие в международном клиническом исследовании CASPIAN. В исследовании CASPIAN более 20% пациентов, получавших дурвалумаб, оставались живы в течение 2 лет и более. В описанном случае также был достигнут длительный контроль заболевания – пациент получал дурвалумаб более 2 лет с хорошей переносимостью.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, иммунотерапия, дурвалумаб.

Для цитирования: Стаценко Г.Б., Куракин В.И., Плохотенко И.В. Клинический случай длительного применения дурвалумаба в лечении распространенного мелкоклеточного рака легкого. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 112–115.

DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200222

Clinical case

Clinical case of long-term use of durvalumab in the treatment of advanced small-cell lung cancer

Galina B. Statsenko✉, Vyacheslav I. Kurakin, Irina V. Plokhotenko

Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russia

✉galina.stacenko.00@mail.ru

Abstract

Over the last few decades there was a little progress in the treatment of small cell lung cancer (SCLC). But now the approaches are changing with immune checkpoint inhibitors coming into clinical practice. Using a combination of immunotherapy with the standard chemotherapy in the first line of extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) results in significant overall survival improvement, for the first time the median survival in these patients exceeded one year. Here we present a clinical case of ES-SCLC patient treated with durvalumab, a monoclonal antibody against PD-L1, in combination with etoposide and carboplatin in the CASPIAN clinical trial. In the CASPIAN trial more than 20% of patients treated with durvalumab stay alive more than two years. In the presented case we also reported durable control of the disease, the patient continued to receive durvalumab of more than two years with acceptable tolerability.

Key words: small cell lung cancer, immune checkpoint inhibitor, immunotherapy, durvalumab.

For citation: Statsenko G.B., Kurakin V.I., Plokhotenko I.V. Clinical case of long-term use of durvalumab in the treatment of advanced small-cell lung cancer. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 112–115. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200222

Обзор

На долю мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) приходится 13–15% всех случаев рака легкого [1, 2], таким образом, согласно эпидемиологическим данным в России каждый год регистрируется около 6 тыс. больных с диагнозом МРЛ [3]. МРЛ характеризуется крайне агрессивным течением и плохим прогнозом: на момент постановки диагноза 60–70% пациентов имеют отдаленные метастазы, локальная стадия диагностируется менее чем у 10% пациентов; 5-летняя выживаемость по данным SEER составляет всего 6,5%, а среди пациентов с отдаленными метастазами – 2,8% [1, 4]. Независимо от стадии, прогноз для пациентов с МРЛ является чаще неудовлетворительным. Медиана вы-

живаемости пациентов с МРЛ без лечения не превышает 2–4 мес [5].

Применение стандартных химиотерапевтических режимов терапии у пациентов с распространенным МРЛ позволяет добиться медианы выживаемости 9–11 мес [4–6]. Стандартом 1-й линии терапии МРЛ на протяжении уже нескольких десятилетий являются комбинированные режимы химиотерапии на основе производных платины, а именно – этопозид в сочетании с цисплатином или карбоплатином [7]. Однако, несмотря на первоначальную высокую чувствительность к химиотерапии (ответ на терапию отмечается у 50–75% пациентов с распространенной стадией), у 80% пациентов с локальной стадией и почти у всех паци-

ентов с распространенным МРЛ развивается рецидив через 4–6 мес [4–6].

В настоящее время подходы к терапии распространенного МРЛ начинают меняться, и в клиническую практику входят иммуноонкологические препараты – ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Иммунотерапия может применяться в монорежиме при рецидивах МРЛ, однако по данным клинических исследований длительный ответ отмечается лишь в 7–12% случаев [8, 9]. Более значимый эффект может быть получен при применении иммунотерапии в комбинации с химиотерапией в 1-й линии. По данным клинического исследования CASPIAN добавление дурвалумаба, моноклонального антитела к PD-L1, к стандартному платиносодержащему режиму 1-й линии терапии распространенного МРЛ привело к достоверному увеличению общей выживаемости (ОВ) по сравнению с применением только химиотерапии [10, 11].

CASPIAN – это рандомизированное открытое многоцентровое сравнительное исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности дурвалумаба или комбинации дурвалумаба с тремелимумабом и платиносодержащей химиотерапией (ЕР) в качестве 1-й линии терапии пациентов с распространенным МРЛ, проводимое в заслепленном для спонсора режиме. В исследование включались взрослые пациенты с гистологически или цитологически подтвержденным распространенным МРЛ, ранее не получавшие лечения, с соматическим статусом по шкале Всемирной организации здравоохранения 0–1, имевшие измеримые очаги согласно критериям RECIST 1.1. Допускалось наличие бессимптомных или стабильных метастазов в головном мозге. 805 пациентов были рандомизированы в 3 группы в соотношении 1:1:1 для получения терапии дурвалумаб + ЕР, дурвалумаб + тремелимумаб + ЕР или только ЕР (режим ЕР: эпозид 80–100 мг/м² в 1–3-й дни каждого цикла в комбинации с карбоплатином АUC 5–6 или цисплатином 75–80 мг/м² в 1-й день каждого цикла). В группах иммунотерапии пациенты получали до 4 циклов ЕР в комбинации с дурвалумабом 1500 мг ± тремелимумаб 75 мг каждые 3 нед с последующей поддерживающей терапией дурвалумабом 1500 мг каждые 4 нед до прогрессирования заболевания, в группе химиотерапии – до 6 циклов ЕР каждые 3 нед с последующим профилактическим облучением головного мозга (опционально по решению исследователя). Первичная конечная точка исследования – ОВ. Вторичные конечные точки – выживаемость без прогрессирования (ВБП); частота объективного ответа (ЧОО); безопасность и переносимость; качество жизни, связанное со здоровьем; фармакокинетика; иммуногенность [10].

Согласно данным промежуточного анализа добавление дурвалумаба к химиотерапии привело к статистически значимому увеличению ОВ и снижению риска смерти на 27% (отношение рисков – ОР 0,73; 95% доверительный интервал – ДИ 0,59–0,91; $p=0,0047$) по сравнению с группой только ЕР. Также было продемонстрировано и преимущество режима дурвалумаб + ЕР по сравнению с применением только ЕР в отношении вторичных конечных точек: ЧОО 67,9% против 57,6% (отношение шансов 1,56); ОР для ВБП 0,78; ВБП через 12 мес – 17,5% против 4,7%. Нежелательные явления 3–4-й степени тяжести были зарегистрированы у 62% пациентов в каждой группе, отмена терапии вследствие развития нежелательных явлений потребовалась у 9% пациентов в каждой группе [10].

Результаты финального анализа, представленные на конгрессе ASCO 2020, подтверждают ранее полученные результаты в группе дурвалумаб + ЕР. Медиана ОВ в группе дурвалумаб + ЕР составила 12,9 мес по сравнению с 10,5 мес в группе только ЕР, ОР 0,75 (95% ДИ 0,62–0,91; $p=0,0032$). Двухлетняя ОВ составила 22,2% в группе дурвалумаб + ЕР против 14,4% в группе только ЕР [11].

В исследовании CASPIAN принимали участие 209 центров из 23 стран, включая Россию. В центре 6214 (Россия, г. Омск) были включены 22 пациента, рандомизированы 18 пациентов, 4 не прошли скрининг. Результаты лечения одного из пациентов, включенных в исследование, представлены ниже.

Клинический случай

Пациент: мужчина 1934 г. р., в анамнезе неходжкинская лимфома с поражением лимфоузлов шеи, по поводу которой было проведено 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме циклофосфан + винкристин + преднизолон (СОР). С 2012 г. пациент находился под регулярным динамическим наблюдением, признаков прогрессирования заболевания зафиксировано не было.

История болезни

С лета 2017 г. появились жалобы на кашель, в сентябре обратился на прием к торакальному онкологу. По результатам фибробронхоскопии выявлено злокачественное новообразование правого легкого (перибронхиальный вариант). Эндоскопические признаки поражения бифуркационных лимфоузлов.

Установлен диагноз: центральное злокачественное новообразование правого легкого T4N3M0. Стадия 3B. Клиническая группа II. Мелкоклеточная карцинома.

Учитывая гистологический диагноз и степень распространенности процесса пациенту предложено участие в исследовании CASPIAN.

С октября 2017 г. пациент начал получать терапию в рамках протокола: проведено 4 курса ПХТ по схеме эпозид 90 мг/м² + карбоплатин АUC 5 (ЕР) + дурвалумаб 1500 мг; далее переведен на поддерживающую терапию дурвалумабом 1500 мг с введением 1 раз в 4 нед. Последнее введение дурвалумаба в январе 2020 г. (итого 31 введение).

Ответ на терапию оценивался по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) по двум целевым очагам: образование в корне правого легкого размерами 93×85×119 мм (очаг №1), конгломерат увеличенных внутригрудных лимфоузлов размерами 65×72×118 мм (очаг №2); рис. 1.

При контрольном обследовании в ноябре 2019 г. (рис. 2) отмечена положительная динамика: уменьшение размеров целевых очагов до 85×90×100 мм и 54×56×100 мм, новых очагов не обнаружено.

На фоне проводимого лечения зарегистрированы следующие нежелательные явления, связанные, по мнению исследователей, с химиотерапией: анемия (1-й степени тяжести), тромбоцитопения (1-й степени), нейтропения (1-й степени), алопеция. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные, по мнению исследователей, с терапией дурвалумабом, включали тиреоидит с манифестацией гипотиреоза (до 2-й степени). Пациенту назначен L-тироксин с постепенным повышением дозировки с 25 до 100 мкг/сут, введение дурвалумаба при этом не прекращалось и не приостанавливалось.

По данным на декабрь 2019 г. у пациента отмечалось хорошее самочувствие, по мнению исследователей, сохранялся длительный эффект от получаемого лечения – стабилизация размеров опухоли на протяжении более 2 лет. Переносимость исследуемого режима терапии была удовлетворительной.

В январе 2020 г., через 27 мес после начала терапии, появились жалобы на увеличение лимфоузлов шеи слева, других новых жалоб не было. Заподозрено прогрессирование заболевания. Проведена биопсия лимфоузла в подчелюстной области, морфологический диагноз: фолликулярная лимфома цитологического типа I.

Пациент снят с протокола, так как зарегистрирован рецидив лимфомы. Последнее введение дурвалумаба – 03.01.2020, пациент получил 31 дозу дурвалумаба. Результат МСКТ органов грудной клетки в январе 2020 г. приведен на рис. 3.

По поводу рецидива лимфомы начата ПХТ по схеме RB (бендамустин, ритуксимаб). С февраля по апрель 2020 г. проведено 4 курса.

При контрольном обследовании в апреле 2020 г. (рис. 4) определяются целевые очаги примерными размерами 30×29×45 мм (на предыдущей МСКТ 85×90×100 мм) и 12×13×30 мм (на предыдущей МСКТ 54×56×100 мм), в левой подчелюстной области сохраняется объемное образование с четкими ровными контурами размерами до 31×16 мм (ранее 45×45 мм).

Рис. 1. Пациент 1934 г. р. МСКТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, сентябрь 2017 г. (до начала лечения).
Fig. 1. The patient, born 1934. MSCT of the chest cavity with contrast, September 2017 (before the treatment).

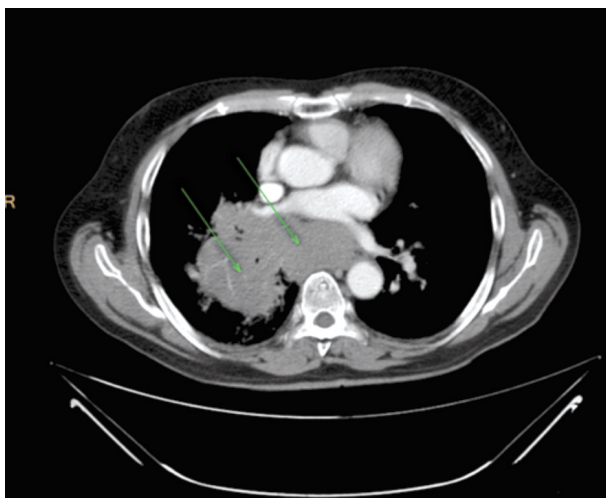


Рис. 2. Пациент 1934 г. р. МСКТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, ноябрь 2019 г. (через 2 года после начала терапии).
Fig. 2. The patient, born 1934. MSCT of the chest cavity with contrast, November 2019 (two years after the beginning of the therapy).

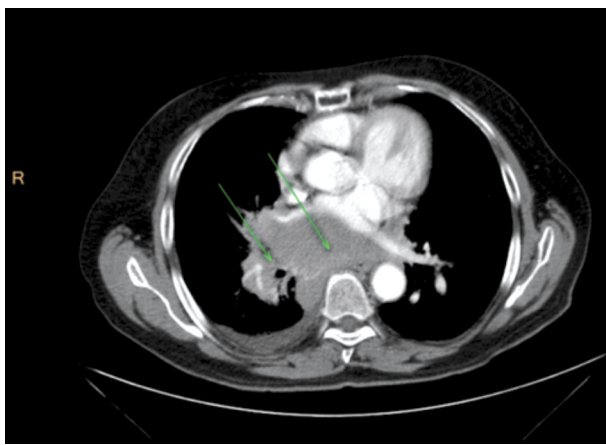


Рис. 3. Пациент 1934 г. р. МСКТ органов грудной клетки, январь 2020 г. (после окончания терапии дурвалумабом).
Fig. 3. The patient, born 1934. MSCT of the chest cavity, January 2020 (after the end of durvalumab therapy).

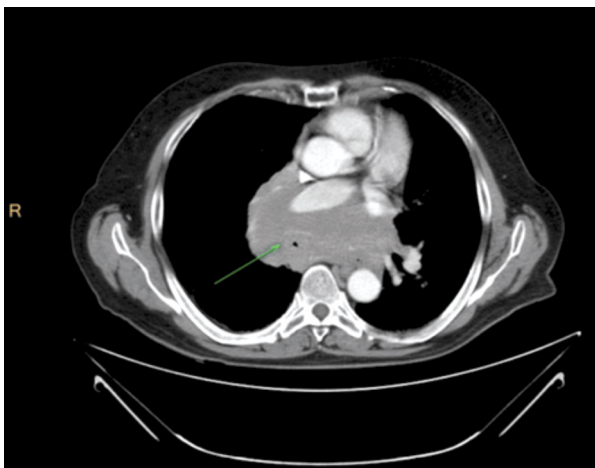
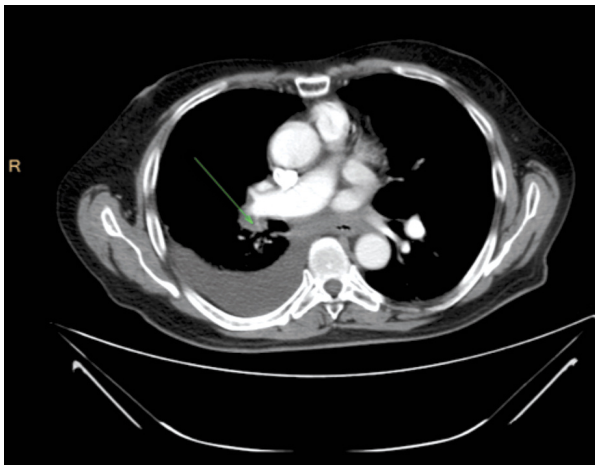


Рис. 4. Пациент 1934 г. р. МСКТ органов грудной клетки, апрель 2020 г. (после 4 курсов ПХТ по схеме RB).
Fig. 4. The patient, born 1934. MSCT of the chest cavity, April 2020 (after 4 courses of PCT using RB scheme).



Пациент чувствует себя хорошо, активен, статус ECOG 1. Планируется продолжение лечения по прежней схеме. Рассматривается возможность проведения фибробронхоскопии с целью реверификации процесса в бронхе (в случае согласия пациента) для уточнения гистологии в повторном биоптате.

Заключение

Впервые при применении ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в комбинации с платиносодержащими режимами в 1-й линии терапии медиана ОБ пациентов с распространенным МРЛ превысила 1 год [10, 11]. Эти результаты стали первым значимым успехом в данном направлении за последние более чем 30 лет. Стандарты лечения пациентов с распространенным МРЛ начинают меняться, и комбинированные режимы иммунохимиотерапии уже являются предпочтительными режимами терапии согласно клиническим рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [12]. Использование данного подхода в широкой клинической практике может улучшить результаты лечения пациентов с распространенным МРЛ без значительного увеличения токсичности. Данный клинический случай продемонстрировал возможность длительного контроля заболевания у пациента с распространенным МРЛ при применении комбинированного режима иммунохимиотерапии дурвалумаб + EP. Длительность терапии дурвалумабом превысила 2 года, при этом у

пациента не было подтверждено прогрессирование МРЛ и терапия была прекращена в связи с развившимся рецидивом лимфомы. Это значительно больше медианы ОБ при применении не только стандартных режимов терапии, но и иммунотерапии в комбинации с химиотерапией у таких пациентов. По результатам финального анализа исследования CASPIAN более 20% пациентов, получавших дурвалумаб, остаются живы в течение 2 лет и больше, однако до настоящего времени не было выявлено каких-либо подгрупп пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от добавления дурвалумаба к стандартной химиотерапии. Преимущество дурвалумаба было продемонстрировано для всех подгрупп пациентов, независимо от уровня экспрессии PD-L1, наличия метастазов в головной мозг и других характеристик [10, 13, 14]. Возможно, в будущем появятся новые биомаркеры, которые позволят выделить пациентов, наиболее чувствительных к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, у которых будет достигаться длительный ответ на лечение. Но уже сейчас такой подход меняет стандартную практику и дает шанс продлить жизнь пациентам с распространенным МРЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. SEER Cancer Statistics Review (1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD). Eds. N Howlander et al. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/.
2. Barta JA et al. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health* 2019; 85 (1): 8, 1–16.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. [The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian).]
4. Bernhardt EB, Jalal SI. Small Cell Lung Cancer. *Cancer Treat Res* 2016; 170: 301–22.
5. Lampaki S et al. Small Cell Lung Cancer: Current and Future Strategies. *Oncomedicine* 2016; 1: 4–13.
6. Koinis F et al. Small cell lung cancer (SCLC): no treatment advances in recent years. *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5: 39–50.
7. Чубенко В.А., Бычков М.Б., Денгына Н.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению мелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2019; 9: 49–54. [Chubenko V.A., Bychkov M.B., Den'gina N.V. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu melkokletochnogo raka legkogo. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2 2019; 9: 49–54. (in Russian).]
8. Ready N et al. Third-Line Nivolumab Monotherapy in Recurrent SCLC: CheckMate 032. *J Thorac Oncol* 2019; 14 (2): 237–44.
9. Chung H et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol* 2020; 15 (4): 618–27.
10. Paz-Ares L et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394 (10212): 1929–39.
11. Paz-Ares L et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated Results from the phase III CASPIAN study. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl.): abstr 9002.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Cell Lung Cancer. Version 3.2020. February 5, 2020.
13. Paz-Ares L et al. PD-L1 expression, patterns of progression and patient-reported outcomes (PROs) with durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC: results from CASPIAN. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394
14. Chen Y et al. First-line durvalumab plus platinum-etoposide in extensive-stage (ES)-SCLC (CASPIAN): Impact of brain metastases on treatment patterns and outcomes. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl.): abstr 9068.

Информация об авторах / Information about the authors

Стаценко Галина Борисовна – зам. глав. врача, БУЗ ОО КОД.
E-mail: galina.stacenko.00@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7123-8639

Куракин Вячеслав Игоревич – зав. отд-нием химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) №1 БУЗ ОО КОД. E-mail: KurakinVI@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6580-9607

Плохотенко Ирина Валерьевна – торакальный онколог поликлиники БУЗ ОО КОД.
E-mail: plokirina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1257-1586

Galina B. Statsenko – deputy chief physician, Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary.
E-mail: galina.stacenko.00@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7123-8639

Vyacheslav I. Kurakin – Chief of Chemotherapy Department №1, Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary. E-mail: KurakinVI@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6580-9607

Irina V. Plokhotenko – thoracic oncologist of the polyclinic, Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary. E-mail: plokirina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1257-1586

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020

Обзор

Ингибин В в диагностике и мониторинге гранулезоклеточных опухолей яичников

Н.В. Любимова^{✉1}, А.М. Бейшембаев², Ю.С. Тимофеев¹, К.И. Жордания¹, Н.Е. Кушлинский¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова Минздрава Кыргызской Республики, Бишкек, Киргизия

[✉]biochimia@yandex.ru

Аннотация

Введение. Гранулезоклеточные опухоли яичника (ГКОЯ) – злокачественные новообразования яичника, формирующиеся из гранулезных клеток фолликулов, способных продуцировать биологически активные вещества, включая ингибин В. Целью настоящего исследования является оценка клинической значимости определения ингибина В в сыворотке крови больных ГКОЯ взрослого типа при впервые выявленной опухоли, рецидиве и при ремиссии после проведенного лечения.

Материалы и методы. Нами были обследованы 134 пациентки с диагнозом ГКОЯ и 15 – с доброкачественными новообразованиями яичников. В качестве контроля обследованы 82 женщины без онкологических заболеваний. Ингибин В определялся в сыворотке крови стандартизованным иммуноферментным методом Inhibin B Gen II ELISA (Beckman Coulter, США) в микропланшетном формате.

Результаты. При ГКОЯ чувствительность ингибина В была достаточно высокой в диагностике первичных новообразований – 92,3% и рецидивов – 92,7%. При этом специфичность по контрольной группе достигала 100%. Нарастание концентрации ингибина В за 2–12 мес до клинической манифестации рецидивов подтверждает его значимость как эффективного биохимического маркера для мониторинга ГКОЯ.

Заключение. Ингибин В может использоваться в качестве эффективного биохимического маркера при первичных и рецидивных ГКОЯ.

Ключевые слова: гранулезоклеточная опухоль яичника, ингибин В, диагностика, биохимический маркер.

Для цитирования: Любимова Н.В., Бейшембаев А.М., Тимофеев Ю.С. и др. Ингибин В в диагностике и мониторинге гранулезоклеточных опухолей яичников. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 116–118. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200121

Review

Inhibin B in diagnosis and monitoring of granulosa-cell tumors of ovary

Nina V. Lyubimova^{✉1}, Almaz M. Beishembaev², Yuri S. Timofeev¹, Kirill I. Zhordania¹, Nikolai E. Kushlinskii¹

¹Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia;

²Daniyarov Kyrgyz State Medical Institute of Re-education and Preferment Qualification, Bishkek, Kyrgyzstan

[✉]biochimia@yandex.ru

Abstract

Introduction. Granulosa cell tumors of ovary (GCTO) – rare type of malignant ovarian neoplasms formed from granulosa cells of the follicles capable to produce biologically active substances, including inhibin B. The purpose of this study is evaluation of clinical significance of inhibin B analysis in blood serum of patients with adult type of GCTO primary disease, relapse and during remission after treatment.

Materials and methods. The study included 134 patients with GCTO, 15 patients with benign ovarian tumors and 82 healthy women. Inhibin B was determined in blood serum with standard enzyme-linked immunosorbent assay Inhibin B Gen II ELISA (Beckman Coulter, USA) in the microplate format.

Results. The analysis data indicates a high sensitivity of inhibin B in the diagnosis of primary GCTO (92.3%) and in relapse (92.7%) with a specificity 100%. An increase of inhibin B before the clinical manifestation of relapse (for 2–12 months) confirms its significance as an effective biochemical marker for GCTO monitoring.

Conclusion. Inhibin B can be used as effective biochemical marker of primary and GCTO and its relapses.

Key words: granulosa-cell tumors of ovary, inhibin B, diagnosis, biochemical marker.

For citation: Lyubimova N.V., Beishembaev A.M., Timofeev Yu.S. et al. Inhibin B in diagnosis and monitoring of granulosa-cell tumors of ovary. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 116–118. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200121

Введение

Гранулезоклеточные опухоли яичника (ГКОЯ) являются редко встречающимися злокачественными новообразованиями, которые развиваются из гранулезных клеток фолликулов яичников [1, 2]. Отличительной особенностью ГКОЯ является способность продуцировать ряд стероидных и пептидных гормонов, что может использоваться для диагностики и биохимического контроля течения заболева-

ния [2–4]. К таким веществам относятся ингибины – гликопротеидные гормоны, которые относятся к крупному семейству белков – β-трансформирующим факторам роста. Они существуют в виде различных форм, среди которых наибольшее значение имеют димеры ингибин А (αβA) и ингибин В (αβB). [5, 6]. Ингибины секретируются гонадами и участвуют в регуляции секреции фолликулостимулирующего гормона гипофизом.

С клинической точки зрения наибольший интерес представляет ингибин В. В физиологических условиях секреция данного гормона обеспечивается гранулезными клетками фолликулов яичников и зависит от их функционального состояния, включая менопаузальный статус и фазу менструального цикла [6, 7].

Колебания концентраций ингибина В у здоровых женщин в перименопаузе имеют четкую связь с определенными фазами цикла. В течение фолликулярной фазы уровень гормона нарастает. Максимальный уровень ингибина В наблюдается в овуляцию. В лютеиновую фазу менструального цикла концентрация гормона уменьшается и достигает значений ниже аналитической чувствительности используемых методов исследования. Таким образом, повышение ингибина В в лютеиновую фазу может свидетельствовать о секреции гормона клетками опухоли [8].

Исследованию возможностей клинического применения ингибина В посвящен ряд работ как в нашей стране [9, 10], так и за рубежом [11–13]. Несмотря на наличие убедительных данных о достаточно высокой чувствительности маркера (более 80–90%) как диагностического маркера при ГКОЯ, требуются дальнейшие исследования для подтверждения результатов на большей выборке, а также в целях выработки более четких критериев использования ингибина В при первичном обследовании данной группы больных.

Другим направлением в изучении клинических возможностей ингибина В как биомаркера ГКОЯ является оценка его эффективности в серийных исследованиях в ходе динамического наблюдения больных. Согласно описанным в литературе данным ингибин В может использоваться для оценки эффективности хирургического лечения, а также для выявления прогрессирования или рецидива [9, 10, 14]. Ряд авторов отмечают высокую информативность проведения анализа ингибина В у больных после органосохранных операций в качестве фактора, свидетельствующего о рецидиве процесса [5, 12, 15].

Цель настоящего исследования – оценка клинического значения анализа уровней ингибина В в сыворотке крови больных ГКОЯ при впервые выявленном заболевании, рецидиве и в состоянии ремиссии после проведенного лечения.

Материалы и методы

Нами обследованы 134 больных ГКОЯ взрослого типа в возрасте 18–57 лет, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в 2009–2019 гг. В зависимости от статуса заболевания больные были разделены на следующие группы: впервые выявленные (первичные) опухоли – 31 пациентка, рецидивные опухоли – 55 пациенток, ремиссия – 48 пациенток. У всех обследованных больных диагноз подтвержден при морфологическом исследовании материала, полученного при биопсии или оперативном вмешательстве, которое проводилось всем пациенткам с рецидивом заболевания. В качестве группы контроля обследовались женщины без каких-либо онкологических заболеваний (нормальный контроль), а также группа больных с доброкачественными овариальными неоплазиями (патологический контроль). В группу с доброкачественными опухолями вошли 15 пациенток (возраст 18–74 года). Среди 82 женщин без онкологических заболеваний 62 находились в статусе перименопаузы (возраст от 24 до 47 лет) и 20 – в постменопаузе (46–70 лет).

Биохимическое исследование проводилось иммуноферментным методом с использованием тест-системы Inhibin B Gen II ELISA (Beckman Coulter, США) на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica (Statsoft, США). Для анализа достоверности различий и корреляционного анализа применялись непараметрические методы исследования (критерий Манна–Уитни, критерий Спирмена).

Результаты и обсуждение

Связь уровня секреции ингибина В и функционального состояния яичников требует детального анализа колебаний концентраций маркера в зависимости от менопаузального

Таблица 1. Концентрации ингибина В (пг/мл) в зависимости от функционального состояния яичников
Table 1. The concentrations of inhibin-B (pg/ml) depending on the functional state of the ovaries

Функциональное состояние яичников	Женщины без онкологических заболеваний (n=82)	Больные с доброкачественными неоплазиями яичников (n=15)
5–7-й день	52,3 (19,1–186,2)	35 (17,6–52)
12–16-й день	5,3 (12,0–101)	–
26–28-й день	0 (0–6,0)	0 (0–1,2)
Постменопауза	0 (0–5,2)	0 (0–3,2)

Примечание. Результаты в таблице представлены в виде медианы и интервалов минимум–максимум.

Note. The results in the table are presented as a median and minimum–maximum intervals.

статуса пациентки и фазы менструального цикла (табл. 1). Так, у женщин в постменопаузе, как у практически здоровых, так и с диагностированными доброкачественными овариальными неоплазиями, концентрация изучаемого маркера в сыворотке крови была менее 6 пг/мл, что совпадало с нижней границей аналитической чувствительности метода. Также стоит отметить, что статистически значимых различий между этими группами не было выявлено.

У женщин в группах патологического и нормального контроля в перименопаузе концентрации ингибина В были ассоциированы с фазами менструального цикла. Как видно из таблицы 1, максимальные концентрации гормона были характерны для фолликулярной фазы, тогда как в лютеиновой фазе его уровни снижались. Наиболее низкие значения ингибина В были выявлены в самом конце лютеиновой фазы (26–28-й день цикла), когда уровни гормона снижались до аналитической чувствительности метода (менее 6 пг/мл).

Таким образом, наиболее оптимальным периодом времени для анализа ингибина В у пациенток в перименопаузе для выявления патологической секреции является 26–28-й день менструального цикла, когда нормальная секреция клетками эпителия яичников снижается до фоновых концентраций. Повышение уровня гормона в указанные дни свидетельствует о его гиперсекреции опухолевыми клетками, тогда как в другие дни цикла колебания его концентрации являются физиологической нормой.

Для расчета порогового уровня анализировались концентрации маркера в группе практически здоровых женщин (группа нормального контроля) на 26–28-й день менструального цикла, а также у женщин в статусе постменопаузы. В обеих группах уровни маркера не превышали 6 пг/мл. Таким образом, при установленном пороговом уровне 6 пг/мл специфичность маркера как по нормальному, так и по патологическому контролю достигает 100%. Высокая специфичность ингибина В как биохимического маркера позволяет использовать выработанный пороговый уровень при дальнейшем анализе его диагностической чувствительности при обследовании пациенток с ГКОЯ.

Нами проводился сравнительный анализ концентраций ингибина В у пациенток с впервые выявленными ГКОЯ, а также при рецидивах заболевания и в статусе ремиссии с учетом описанных выше особенностей (табл. 2).

Согласно полученным нами результатам, медианы ингибина В были достоверно ($p < 0,0000001$) выше, чем в контрольной группе как при впервые выявленных ГКОЯ, так и при рецидивах заболевания. При этом ингибин В при впервые выявленных ГКОЯ был несколько выше, чем при рецидивах (137 против 101 пг/мл), однако достоверных различий получено не было ($p = 0,37$).

В обеих группах ГКОЯ с активным течением процесса (впервые диагностированные случаи и рецидивы) медианы маркера были достоверно ($p < 0,000001$) выше, чем у больных в статусе ремиссии. Также при ремиссии ГКОЯ медиана секреции ингибина В оставалась на фоновом уровне и не отличалась от медианы контрольной группы и группы пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников.

Выявленные высокостатистические различия в концентрациях ингибина В между больными ГКОЯ с активным процес-

Таблица 2. Концентрации ингибина В в сыворотке крови больных ГКОЯ
Table 2. The serum inhibin-B concentrations in patients with ovarian granulosa and theca cell tumors.

Группы больных ГКОЯ	n	Концентрация ингибина В (нг/мл)	
		М±m (интервал минимум–максимум)	медиана (квартили)
Впервые выявленное заболевание ¹	31	449±206 (0–2670)	137 (65,7–454)
Рецидив заболевания ²	55	303±80,5 (0–3100)	101 (33,6–292)
Без признаков заболевания (ремиссия) ³	48	2,0±0,45 (0–13,7)	0,0 (0–3,6)

Примечание: p 1vs3=0,000001, p 2vs3=0,0000001, p 1vs2=0,37.

сом и контрольной группой позволяют провести анализ диагностических возможностей маркера с учетом предложенных выше критериев: пороговый уровень 6 нг/мл, измерение на 26–28-й день цикла или в статусе постменопаузы. Диагностическая чувствительность ингибина В у больных первичными ГКОЯ составила 92,3%. При рецидивах заболевания диагностическая чувствительность практически не отличалась – 92,7%.

У пациенток в статусе ремиссии частота превышения порогового уровня ингибина В оставалась низкой – 10,4%, однако максимальное значение показателя достигало только 13,7 нг/мл, в то время как при активном процессе наблюдалось повышение концентраций маркера более чем в 400–500 раз относительно порогового уровня. С учетом высокой специфичности (100%) и достаточно высокой диагностической чувствительности (более 90%) ингибин В можно рассматривать как высокоэффективный маркер ГКОЯ, применимый для первичной диагностики заболевания и для выявления рецидивов.

Для оценки возможностей применения ингибина В в качестве маркера выявления рецидивов проводилось динамическое наблюдение после проведенного лечения. В 25,4% наблюдений уровни маркера повышались за 2–12 мес до клинической и радиологической манифестации рецидива заболевания. Повышение уровня маркера на доклинических стадиях является подтверждением необходимости проведения более детального обследования пациенток, по данным которого может производиться коррекция лечения. Полученные данные позволяют рекомендовать регулярное определение концентраций изучаемого маркера при динамическом наблюдении больных ГКОЯ, находящихся в состоянии ремиссии после проведенного лечения, с учетом выработанных нами критериев.

Полученные данные позволяют рекомендовать регулярное определение концентраций изучаемого маркера при динамическом наблюдении больных ГКОЯ, находящихся в состоянии ремиссии после проведенного лечения, с учетом выработанных нами критериев.

Заключение

Проведенное нами исследование на репрезентативной группе больных ГКОЯ с разным клиническим течением заболевания подтверждает высокий потенциал ингибина В как биохимического маркера при первичных и рецидивных опухолях гранулезы яичника. Комплексная оценка данных клинко-морфологического и биохимического обследования может способствовать повышению точности ранней диагностики и эффективности лечения данного заболевания. Полученные данные являются основанием для более детального анализа возможностей биохимической диагностики не только ГКОЯ, но и других стромально-клеточных опухолей.

Финансирование. Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Funding. The study was carried out without additional funding from the third parties.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Bryk S, Färkkilä A, Bützow R et al. Clinical characteristics and survival of patients with an adult-type ovarian granulosa cell tumor: a 56-year single-center experience. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25 (1): 33–41.
- Mancari R, Portuesi R, Colombo N. Adult granulosa cell tumours of the ovary. *Curr Opin Oncol* 2014; 26: 536–41.
- Färkkilä A, Haltia UM, Tapper J et al. Pathogenesis and treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary. *Ann Med* 2017; 49 (5): 435–47.
- Agha-Hosseini M, Aleyaseen A, Saffarian L, Kashani L. Secondary amenorrhea with low serum luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone caused by an inhibin A- and inhibin B-producing granulosa cell tumor. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009; 48 (1): 72–5.
- Burger HG, Fuller PJ, Chu S et al. The inhibins and ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 180 (1–2): 145–8.
- Robertson DM, Stephenson T, Pruyers E et al. Inhibins/activins as diagnostic markers for ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 191 (1): 97–103.
- Geerts J, Vergote I, Neven P, Billen J. The role of inhibins B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19 (5): 847–55.
- Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (4): 1401–5.
- Бейшембаев А.М., Любимова Н.В., Кушлинский Д.Н. и др. Гранулезоклеточные опухоли яичников и ингибин В. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2010; 150 (11): 567–70.
- Бейшембаев А.М., Любимова Н.В., Кушлинский Д.Н. и др. Гранулезоклеточные опухоли яичника. Диагностика и лечение. *Онкогинекология*. 2010; 150 (11): 567–70 (in Russian).
- Жордания К.И., Кержковская Н.С., Паляндиди Ю.Г. и др. Гранулезоклеточные опухоли яичника. Диагностика и лечение. *Онкогинекология*. 2014; 2: 33–41.
- Жордания К.И., Кержковская Н.С., Паляндиди Ю.Г. и др. Гранулезоклеточные опухоли яичника. Диагностика и лечение. *Онкогинекология*. 2014; 2: 33–41 (in Russian).
- Haltia UM, Hallamaa M, Tapper J et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Müllerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2017; 144 (1): 83–9.
- Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 365–72.
- Burger HG. Characterization of inhibin immunoreactivity in post-menopausal women with ovarian tumors. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 413–8.
- Mangili G, Ottolina J, Gadducci A et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. *Br J Cancer* 2013; 109 (1): 29–34.
- Kurihara S, Hirakawa T, Amada S et al. Inhibin-producing ovarian granulosa cell tumor as a cause of secondary amenorrhea: case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30 (6): 439–43.

Информация об авторах / Information about the authors

Любимова Нина Васильевна – д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: biochimia@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0430-2754

Бейшембаев Алмаз Мукашевич – канд. мед. наук, зав. каф. онкологии, гематологии, лучевой диагностики и терапии ФУВ КГМИПБ им. С.Б. Даниярова

Тимофеев Юрий Сергеевич – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики лаб. клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Жордания Кирилл Иосифович – д-р. мед. наук, проф., вед. науч. сотр. онкологического отд-ния хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Кушлинский Николай Евгеньевич – акад. РАН, д-р. мед. наук, проф., зав. лаб. клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-3898-4127

Nina V. Lyubimova – D. Sci. (Biol.), Prof., Blokhin National Medical Research Centre of Oncology. E-mail: biochimia@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0430-2754

Almaz M. Beishembaev – Cand. Sci. (Med.), Daniyarov Kyrgyz State Medical Institute of Re-education and Preferment Qualification

Yurii S. Timofeev – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology

Kirill I. Zhordania – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Centre of Oncology

Nikolai E. Kushlinskii – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Blokhin National Medical Research Centre of Oncology. ORCID: 0000-0002-3898-4127

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.01.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020

Оригинальная статья

Первая линия терапии индолентных неходжкинских лимфом в рутинной клинической практике

Л.Г. Бабичева, И.В. Поддубная✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉ivprectorat@inbox.ru

Аннотация

Цель. Оценка эффективности первой линии ритуксимабсодержащей терапии В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний в российской клинической практике в период с 2014 по 2017 г.

Материалы и методы. В пострегистрационное многоцентровое исследование EQUILIBRIUM были включены 1 тыс. пациентов в возрасте от 21 до 91 года с верифицированным диагнозом В-клеточной неходжкинской лимфомы или хронического лимфолейкоза, получивших не менее 4 циклов ритуксимабсодержащей терапии препаратом Ацеллбия®. В группу индолентных неходжкинских лимфом, которой посвящена данная статья, вошли 253 пациента: фолликулярная лимфома – в 51% случаев, лимфома маргинальной зоны – 44% пациентов, крайне редко встречались лимфоплазмочитарная лимфома – в 3% и макроглобулинемия Вальденстрема – в 2% случаев. Медиана возраста при индолентных неходжкинских лимфомах составила 62 года (21–91 год). У подавляющего большинства пациентов были диагностированы генерализованные III–IV стадии – 190 (75%) больных. Более 1/2 (53,4%) пациентов в рутинной практике получили терапию по схеме R-CHOP в 1-й линии. Режим BR был назначен в 15,4% случаев, у 14,2% пациентов проведено лечение R-CVP/R-COP. Отмечено редкое использование монотерапии ритуксимабом в индукционном режиме – всего у 4,4% пациентов. Флударабинсодержащее лечение проведено 2,4% больным.

Результаты. Финальная оценка эффекта проводилась после 6–8 циклов, в результате чего общий эффект составил более 90%: частота полных ремиссий составила 61%, частичных ответов – 32,9%. Прогрессирование зарегистрировано всего у 17 (6,7%) из наблюдавшихся 253 пациентов. При медиане наблюдения 15 мес медианы общей выживаемости и бессобытийной выживаемости не достигнуты.

Заключение. Применение доступного и соответствующего отечественным клиническим рекомендациям лечения с включением российского биоаналога анти-CD20-моноклональных антител Ацеллбия® демонстрирует высокую непосредственную эффективность и удовлетворительные отдаленные результаты лечения, сравнимые с ретроспективным анализом предшествующих клинических исследований оригинального препарата ритуксимаба.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, ритуксимаб, фолликулярная лимфома, лимфома маргинальной зоны, рутинная клиническая практика, первая линия терапии.

Для цитирования: Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Первая линия терапии индолентных неходжкинских лимфом в рутинной клинической практике. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 119–125. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200125

Original Article

First-line therapy of indolent non-Hodgkin's lymphoma in routine clinical practice

Lali G. Babicheva, Irina V. Poddubnaya✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉ivprectorat@inbox.ru

Abstract

The aim is to evaluate the efficacy of the first-line rituximab-containing therapy of B-cell lymphoproliferative diseases in Russian clinical practice between 2014 and 2017.

Materials and methods. In the post-authorisation multicenter study EQUILIBRIUM were included 1 thousand patients aged from 21 to 91 with B-cell non-Hodgkin's lymphoma or chronic lymphatic leukemia who had received at least 4 cycles of rituximab-containing therapy using the drug Acellbia®. This article was devoted to the group of indolent non-Hodgkin's lymphomas and included 253 patients: follicular lymphoma – 51% of cases, marginal zone lymphoma – 44% of patients, extremely rare were registered lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenstrom macroglobulinemia – in 3% and in 2% of cases, respectively. The median age in patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas was 62 years (21–91 years). The vast majority of patients were diagnosed with stage III–IV – 190 (75%) of patients. More than 1/2 (53.4%) of patients in routine practice received R-CHOP therapy as a first-line. BR regimen was applied in 15.4% of cases, 14.2% of patients were treated with R-CVP/R-COP. We indicated rare use of rituximab as monotherapy in induction mode – only 4.4% of patients. And 2.4% of patients were treated with fludarabine-containing therapy.

Results. The final assessment of the effect was carried out after 6–8 cycles of treatment and as a result the overall effect was more than 90%: the frequency of complete remission was 61%, partial responses – 32.9%. The progression admitted only in 17 (6.7%) patients among 253 observed. With a median of 15 months, the median of overall survival and event-free survival was not achieved.

Conclusion. The use of the available and appropriate treatment according to the domestic clinical guidelines with the inclusion of the Russian biosimilar anti-CD20 monoclonal antibody – Acellbia®, demonstrates high direct efficacy and satisfactory long-term treatment results comparable to the retrospective analysis of the previous clinical studies of the original drug rituximab.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, rituximab, follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, routine clinical practice, the first-line therapy.

For citation: Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. First-line therapy of indolent non-Hodgkin's lymphoma in routine clinical practice. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 119–125. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200125

С момента внедрения в клиническую практику анти-CD20-моноклональных антител – ритуксимаба – начался новый исторический период терапии В-клеточных лимфопротеративных заболеваний (ЛПЗ), позволивший существенно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. На основании анализа имеющихся на сегодняшний день исследований можно сделать вывод о том, что применение ритуксимаба приводит к достижению максимального эффекта терапии.

Анализ данных российского регистра ЛПЗ, в который были включены 13 500 пациентов в период с 2011 по 2014 г., позволил получить данные о несоответствии 1-й линии терапии российским клиническим рекомендациям. Это было связано в тот исторический период в первую очередь с недостаточным обеспечением пациентов ритуксимабом при В-клеточных ЛПЗ и обусловило неудовлетворительные непосредственные результаты лечения. Этот факт лег в основу проведения пострегистрационного исследования EQUILIBRIUM, целью которого стало изучение терапевтического потенциала и безопасности препарата Ацеллбия® (первого российского биоаналога ритуксимаба) в российской клинической практике лечения В-клеточных ЛПЗ за период с 2014 по 2017 г.

Актуальность

Интерес к клиническим исследованиям, как и осознание возможностей их широкого проведения и использования собранных результатов, в дальнейшем будет только увеличиваться. Наступает время новой парадигмы: только совокупность доказательств, полученных как в клинических исследованиях, так и в исследованиях рутинной клинической практики, представляет собой единую доказательную базу и основу для оценки результатов терапевтических стратегий и принятия решений в здравоохранении. Подобное взаимодействие в совокупности с непрерывным совершенствованием алгоритмов анализа будет способствовать, в конечном итоге, удовлетворению потребностей общества в своевременной, качественной и доступной медицинской помощи.

В 2011 г. в России был создан регистр ЛПЗ, в который в течение 3 лет были внесены данные историй болезней 13 500 пациентов из 44 центров разных регионов России. Популяция неходжкинских лимфом (НХЛ) насчитывала 4512 пациентов, из которых у 478 (11%) была диагностирована фолликулярная лимфома (ФЛ). В период с 2011 по 2014 г. иммунохимиотерапия с включением ритуксимаба была проведена лишь 54% пациентов с В-клеточными НХЛ в целом и в 60% случаев – при ФЛ, что отразилось на непосредственных результатах лечения: отмечена низкая частота полных ремиссий (ПР) – 36% – при общем ответе, составившем 63%.

Анализ данных регистра обусловил необходимость проведения повторной оценки рутинной клинической практики в связи с улучшением доступности ритуксимаба для российских пациентов за счет внедрения в клиническую практику биоаналога Ацеллбия®, а также вследствие увеличения образовательной активности российских гематологов, регулярного пересмотра и переиздания Российских клинических рекомендаций, начиная с 2013 г., далее в 2014, 2016 и 2018 гг. Основной задачей исследования EQUILIBRIUM стала оценка динамики приверженности врачей выполнению клинических рекомендаций при оказании помощи пациентам онкогематологического профиля.

Введение

В начале XXI в. научно-медицинское сообщество стало значительно больше внимания уделять исследованиям, изучающим особенности рутинной клинической практики. На смену термину «неинтервенционные исследования» пришли новые: real world data (данные рутинной клинической

практики) и real world evidence (совокупность доказательств в рутинной клинической практике). Согласно определению Международного общества фармакоэкономических исследований и оценки исходов (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR), данные рутинной клинической практики – это данные, собираемые вне традиционных рандомизированных клинических исследований и используемые в здравоохранении для принятия решений [1].

В исследованиях, посвященных рутинной клинической практике, возможно использование первичных данных. Такой подход позволяет в режиме реального времени отвечать на поставленные вопросы, а также контролировать качество сбора информации. Вторым вариантом таких исследований является ретроспективная оценка рутинной клинической практики. Подобные исследования требуют меньших затрат, но также имеют определенные временные ограничения.

Достижения молекулярной биологии последних десятилетий позволили определить тончайшие механизмы канцерогенеза и найти наиболее чувствительные мишени для терапевтического воздействия на опухоль, что легло в основу разработки лекарственных препаратов нового поколения – препаратов на основе моноклональных антител. Появление в арсенале онкологов и гематологов анти-CD20-моноклональных антител – ритуксимаба – ознаменовало начало нового исторического периода в лечении В-клеточных ЛПЗ.

Эволюцию терапии фолликулярной и других индолентных НХЛ (иНХЛ) можно разделить на четыре периода: 1960–1975 гг. – доантрациклиновая эра, 1976–1986 гг. – антрациклиновая, 1987–1996 гг. – эра агрессивной химиотерапии с использованием пуриновых аналогов и с 1997 г. начался этап современной терапии с использованием моноклональных антител [2].

Первое клиническое исследование биоаналога ритуксимаба производства российской биотехнологической компании «БИОКАД» было начато в сентябре 2011 г. после получения одобрения на его проведение от Минздрава России (№356 от 07.09.2011). Впоследствии протокол получил статус международного ввиду привлечения исследовательских центров Украины, Белоруссии, Индии, Южно-Африканской Республики, Колумбии и Бразилии. В этом контролируемом международном многоцентровом исследовании проводилось сравнение фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности и безопасности в параллельных группах пациентов с CD20-позитивными иНХЛ, получающих лечение биоаналогом ритуксимаба или препаратом Мабтера® в виде монотерапии. Полученные в ходе этого исследования результаты продемонстрировали сравнимую клиническую эффективность в двух параллельных группах, что было подтверждено как прямым сравнением, реализованным в рамках исследования, так и ретроспективным анализом предшествующих клинических исследований оригинального препарата ритуксимаба [3].

После регистрации и внедрения биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) в клиническую практику появилась необходимость проведения ретроспективно-проспективного пострегистрационного исследования EQUILIBRIUM с целью изучения эффективности и безопасности препарата и его комбинаций в условиях рутинной клинической практики терапии В-клеточных ЛПЗ в России. Напрямую сравнивать данные регистра ЛПЗ (2011–2014 г.) с результатами клинического исследования EQUILIBRIUM, которое охватывает период с 2014 по 2017 г., не представляется возможным. Однако определенный анализ провести можно, учитывая оценку рутинной клинической практики в обоих случаях.

Целью исследования стала оценка эффективности первой линии ритуксимабсодержащей терапии В-клеточных ЛПЗ в российской клинической практике в период с 2014 по 2017 г.

Рис. 1. Распределение общей популяции – 1000 пациентов согласно морфоиммунологическим вариантам.
Fig. 1. The distribution of general population – 1000 patients according to morpho-immunological variants.



Рис. 2. Морфоиммунологические варианты иНХЛ.
Fig. 2. Morpho-immunological variants of indolent non-Hodgkin's lymphomas.

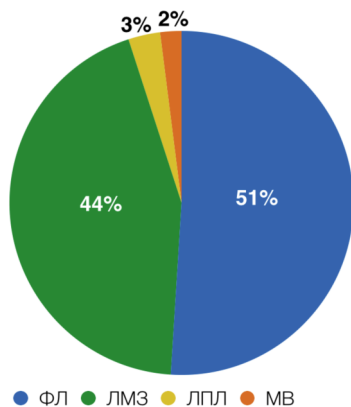


Рис. 3. Распределение по стадиям (%).
Fig. 3. Distribution of cases by stage (%).

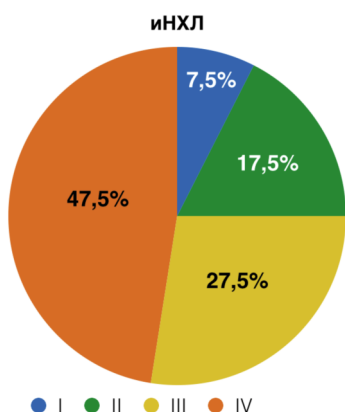


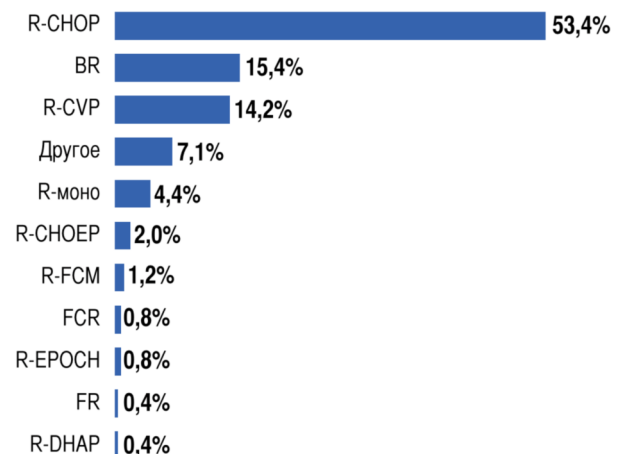
Рис. 4. Нодальные зоны поражения при иНХЛ.
Fig. 4. Nodal lesions in indolent non-Hodgkin's lymphoma.



Рис. 5. Экстранодальные локализации (%).
Fig. 5. Extranodal localization (%).



Рис. 6. Режимы 1-й линии терапии иНХЛ.
Fig. 6. Regimes of the first-line therapy of indolent non-Hodgkin's lymphoma.



Критерии включения в исследование:

- подписанная участником исследования форма информированного согласия на использование персональных данных, одобренная независимым этическим комитетом;
- возраст старше 18 лет;
- впервые выявленные В-клеточная НХЛ/хронический лимфолейкоз (ХЛЛ);
- наличие морфологической верификации диагноза;

- наличие оценки измеряемых очагов при помощи компьютерной томографии (КТ)/позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)-КТ;
- терапия с применением ритуксимаба (только Ацелбия®) не менее 4 циклов в стандартных дозах;
- отсутствие смены схемы химиотерапии во время лечения;
- проведение оценки эффективности по завершении лечения.

Таблица 1. Непосредственная эффективность 1-й линии терапии
Table 1. Immediate efficacy of the first-line therapy

Оценка	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессирование
Промежуточная	19,7%	72,5%	7,8%	—
Финальная	61,0%	32,9%	4,4%	1,2%

Критериями не включения считались первичная лимфома центральной нервной системы и трансформированные варианты В-клеточной НХЛ/ХЛЛ, включая синдром Рихтера.

Материалы и методы

Исследование EQUILIBRIUM проводилось на базе 44 аккредитованных медицинских центров России и соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения (2008 г.), направленной на соблюдение интересов пациентов.

В исследование были включены 1 тыс. пациентов в возрасте от 21 до 91 года с верифицированным диагнозом В-клеточной НХЛ или ХЛЛ, получивших не менее 4 циклов ритуксимабсодержащей терапии препаратом Ацеллбия®.

Среди пациентов, включенных в исследование, иммуноморфологические варианты были распределены следующим образом: ХЛЛ/лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) – 401 (40,1%) пациент, диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) и другие агрессивные лимфомы – 295 (29,5%) больных; ФЛ и другие индолентные лимфомы – 253 (25,3%); мантийноклеточная лимфома (МКЛ) – 51 (5,1%) случай (рис. 1).

Когорту иНХЛ составили 253 пациента; более чем у 1/2 диагностирована ФЛ – 130 (51%) случаев; на втором по частоте месте оказалась лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ) – 111 (44%) пациентов и крайне редко встречались лимфома плазматическая (ЛПЛ) – в 7 (3%) и макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) – в 5 (2%) случаях (рис. 2).

Медиана возраста составила 62 года (21–91 год), средний возраст пациентов с ФЛ и другими иНХЛ – 59,81±0,80 года.

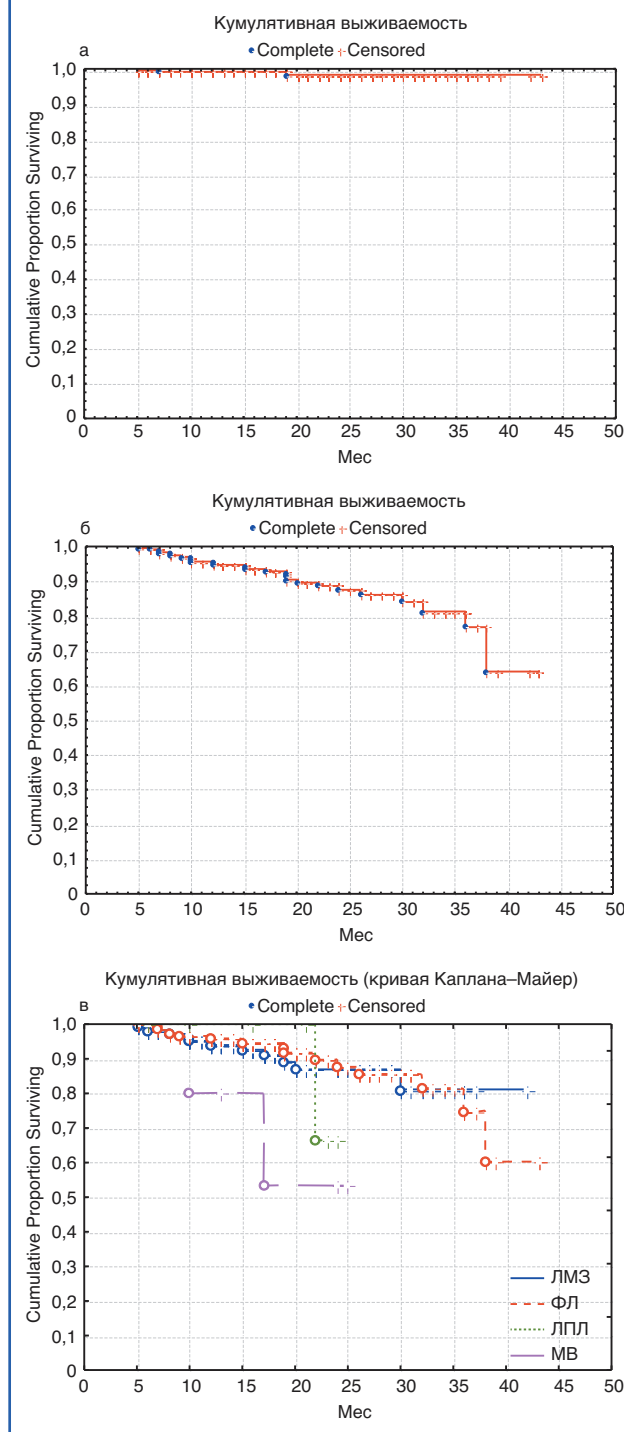
Определение распространенности заболевания при НХЛ осуществлялось в соответствии с клинической классификацией злокачественных лимфом, предложенной в Анн-Арборе, согласно которой подавляющее большинство пациентов с иНХЛ отнесены к генерализованным III–IV стадиям – 190 (75%) больных; ранние I–II стадии диагностированы у 63 (25%) пациентов (рис. 3).

Основными способами оценки размеров и локализации очагов поражения при иНХЛ стала КТ, которая была выполнена 202 (83%) пациентам; реже использовались ПЭТ – в 54 (21,3%) случаях и магнитно-резонансная томография – 26 (10,3%) больным. Применение этих общепринятых диагностических методов позволило ранжировать зоны нодального поражения по частоте выявления. На первом месте предсказуемо оказались лимфатические узлы шейно-надключичных и подмышечных локализаций, поражение которых определено у равного числа пациентов – по 147 (58,3%) случаев. Более чем у 1/2 больных – 137 (54,2%) – выявлены увеличенные внутригрудные лимфатические узлы. Выделена группа из 21 (8,3%) пациента с отсутствием нодальных зон поражения (рис. 4).

Более чем у 1/2 пациентов – 135 (53,5%) – экстранодальных локализаций обнаружено не было. Из экстранодальных локализаций при иНХЛ наиболее часто был поражен костный мозг – в 40 (15,8%) случаях, на втором месте – органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 27 (10,7%) пациентов (рис. 5). Более двух экстранодальных очагов одновременно было выявлено в 26 (10,5%) случаях. Спленомегалия диагностирована у 110 (43,5%) пациентов, гепатомегалия – у 68 (27%) больных.

Не выявлено значимой сопутствующей патологии у большей части, составившей 160 (63,3%) пациентов. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями при иНХЛ были сердечно-сосудистые, сахарный диабет, хронические заболевания почек и вирусные гепатиты. У 1/3 пациентов – 78 (30,8%) – зарегистрирована одна значимая пато-

Рис. 7: а – ОВ, б – БСВ, в – БСВ в зависимости от варианта иНХЛ.
Fig. 7: a – overall survival, b – event-free survival, c – event-free survival in dependence to the variant of indolent non-Hodgkin's lymphoma.



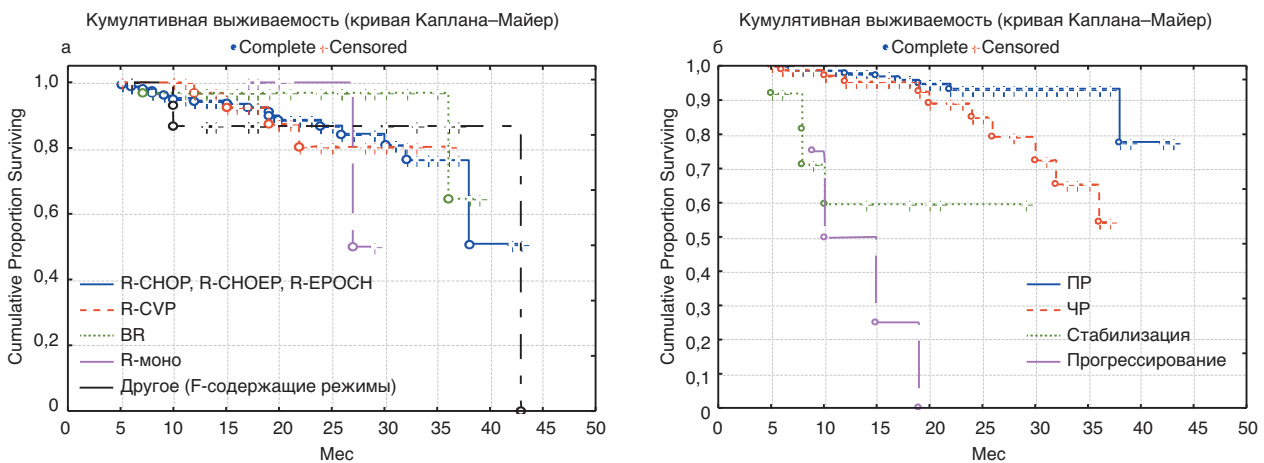
логия, одновременно 2–3 сопутствующих заболевания диагностировано у 15 (5,9%) пациентов с иНХЛ.

Лечение

Спектр возможностей применения разных видов терапии при иНХЛ значительно шире, чем при других вариантах лимфом. Это отчасти обеспечивает адекватный алгоритм действий, что отразилось в оценке терапевтических подходов. Терапия по схеме R-CHOP в этой когорте была назначена 135 (53,4%) пациентам (рис. 6). Этот антрациклинсодержащий режим может применяться при индолентных лимфомах, однако, учитывая его токсичность, предпочтителен он для пациентов с большой опухолевой массой, при неблагоприятном прогнозе, при III цитологи-

Рис. 8. БСВ: а – в зависимости от варианта терапии, б – в зависимости от эффекта терапии.

Fig. 8. Event-free survival: a – in dependence to the option of therapy, b – in dependence to the effect of the therapy.



ческом типе ФЛ, а также при условии молодого возраста пациента и отсутствия выраженной коморбидности, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы. Режим BR был назначен в 39 (15,4%) случаях, адекватность его использования не вызывает сомнений, так же как и назначение схем R-CVP/R-COP, которые применялись у 36 (14,2%) больных. Следует отметить очень редкое применение монотерапии ритуксимабом в индукционном режиме – всего у 11 (4,4%) пациентов, хотя такое воздействие имеет удовлетворительный профиль токсичности и является приемлемым для большинства пациентов с диагнозом ФЛ. Назначение флударабинсодержащих режимов 6 (2,4%) пациентам представляется спорным в связи с доказанной международными исследованиями выраженной отсро-

ченной токсичностью и отказом от применения флударабина в 1-й линии терапии иНХЛ большинством клинических рекомендаций.

Переносимость и безопасность терапии была удовлетворительной: инфузионная реакция средней тяжести на первое введение биоаналога ритуксимаба Ацеллбия® потребовала приостановки введения только у 14 (5,5%) пациентов, и лишь в 2 (0,8%) случаях отмечена тяжелая инфузионная реакция. Таким образом, частота инфузионных реакций не отличалась от таковой при использовании оригинального препарата согласно литературным данным.

Поддерживающая терапия ритуксимабом при иНХЛ была проведена подавляющему большинству – 187 (73,9%) пациентам.



АЦЕЛЛБИЯ®

ритуксимаб



КЛЮЧЕВОЙ

КОМПОНЕНТ ТЕРАПИИ

CD20+ НХЛ И ХЛЛ

Результаты: непосредственная эффективность

Промежуточная оценка эффекта проводилась после 2–4 курсов химиотерапии, преимущественно с использованием тех же визуальных методов исследования, которые выполнялись в дебюте заболевания для определения распространенности процесса. Основным проявлением эффективности на этапе промежуточной оценки было достижение частичной ремиссии (ЧР) у 183 (72,5%) больных; ПР зарегистрирована всего в 50 (19,7%) случаях.

Результаты терапии при финальной оценке (после завершения лечения – 6–8 курсов) выразительно отличались от промежуточных: частота ПР увеличилась более чем в 3 раза – с 50 (19,7%) до 152 (61%), а количество частичных ответов, наоборот, уменьшилось с 183 (72,5%) до 83 (32,9%) случаев (табл. 1).

Отдаленные результаты терапии больных иНХЛ

Медиана наблюдения за пациентами группы иНХЛ составила 15 мес (диапазон от 1 до 42 мес). Медиана общей выживаемости (ОВ), так же как и медиана бессобытийной выживаемости (БСВ), для пациентов с иНХЛ ожидаемо за этот период времени не достигнута; кроме того, не отмечено статистически значимых различий БСВ в зависимости от морфоиммунологического варианта лимфомы (рис. 7). Прогрессирование зарегистрировано всего у 17 (6,7%) из наблюдавшихся 253 пациентов (в 10 случаях на фоне терапии по схеме R-CHOP), и констатировано 2 летальных исхода.

Проведена оценка отдаленных результатов терапии в зависимости от варианта терапии и эффекта проведенного лечения (рис. 8). Констатировано отсутствие статистически значимых различий в показателях БСВ при разных вариантах терапии, что, скорее всего, связано с отсутствием количественной сбалансированности групп (см. рис. 8, а). При оценке отдаленных результатов в зависимости от эффекта терапии выявлены высокозначимые различия в показателях БСВ при достижении ПР и ЧР в сравнении с отсутствием ответа на 1-ю линию терапии ($p=0,0000$); рис. 8, б.

Из 17 (6,7%) пациентов с рецидивом/прогрессией заболевания у 12 (70,6%) пациентов данное событие произошло в течение 1-го года, у 4 (23,5%) – от года до двух лет и в 1 (5,9%) случае – спустя 2 года наблюдения (табл. 2). Нами

проведена сравнительная оценка рецидивирования при разных вариантах иНХЛ: при ФЛ (оценены 130 пациентов) рецидивы выявлены у 12 (9,2%) пациентов; среди 111 больных ЛМЗ рецидивы развились лишь у 4 (3,6%) больных; выявлен рецидив у 1 из 5 пациентов с МВ и ни в одном из 7 случаев ЛПЛ.

Обсуждение

В 2011 г. в России с целью улучшения качества оказания медицинской помощи был создан регистр ЛПЗ, в который с 2011 по 2014 г. были включены 13 500 пациентов. Популяция пациентов с НХЛ насчитывала 4512 случаев со следующим распределением по вариантам согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра: диффузная В-крупноклеточная лимфома – 2513 (56%) пациентов, ФЛ – 478 (11%) больных, Т-клеточные лимфомы составили популяцию из 246 (5%) человек, лимфома Беркитта – 53 (1%) случая и другие неуточненные типы лимфом у 1222 (27%) пациентов. Согласно полученным данным иммунотерапия с включением ритуксимаба в период до 2014 г. была проведена чуть более чем 1/2 пациентов с В-клеточными НХЛ – 1158 (54%). При иНХЛ 1/3 пациентов с 2011 по 2014 г. проведено лечение, не соответствующее современным рекомендациям, что отразилось на непосредственных результатах терапии: ПР достигнута лишь у 36% пациентов, ЧР – в 27% случаев. Таким образом, эффект 37% больных с иНХЛ можно считать неудовлетворительным (стабилизация – 27% и прогрессирование – 10%).

Сравнение результатов терапии по данным российского регистра ЛПЗ (2011–2014 гг.) и клинического исследования EQUILIBRIUM, которое охватывает данные реальной клинической практики за период с 2014 по 2017 г., не представляется возможным. Тем не менее не вызывает сомнений адекватность проведения параллелей выбора варианта терапии в этих двух исторических периодах (табл. 3). Так, например, при индолентных лимфомах приверженность врачей выполнению клинических рекомендаций увеличилась с 70 до 95% (исключение составили 2,4% пациентов, получившие флударабинсодержащие режимы и единичные случаи проведения интенсивных режимов химиотерапии); общий эффект 1-й линии терапии закономерно увеличился с 53% в период с 2011 по 2014 г. до 93,9% в исследовании EQUILIBRIUM.

Таким образом, можно сделать опосредованное заключение об улучшении результатов 1-й линии терапии В-клеточных ЛПЗ за счет комплекса мер, включающих увеличение доступности современных лекарственных средств (в частности, ритуксимаба за счет использования отечественного биоаналога Ацеллбия®) и большей приверженности выполнению клинических рекомендаций в клинической практике.

Заключение

В пострегистрационное исследование EQUILIBRIUM, целью которого стало изучение подходов к назначению, терапевтического потенциала и безопасности препарата Ацеллбия® (первого российского биоаналога ритуксимаба) в российской клинической практике лечения В-клеточных

Таблица 2. Сроки развития рецидивов
Table 2. Timeline of relapses

Сроки рецидива	Всего рецидивов	В течение 1-го года	1–2 года	>2 лет
иНХЛ	17	12 (70,6%)	4 (23,5%)	1 (5,9%)
ФЛ	12	10	1	1
ЛМЗ	4	2	2	–
МВ	1	–	1	–
ЛПЛ	–	–	–	–

Таблица 3. Варианты лечения иНХЛ (данные российского регистра ЛПЗ и исследования EQUILIBRIUM)
Table 3. Treatment options in indolent non-Hodgkin's lymphomas (data from the Russian Register for Diagnostics and Treatment of Lymphoproliferative Diseases and EQUILIBRIUM study)

Лечение иНХЛ	Частота в 2011–2014 гг. (регистр ЛПЗ), %	Частота в 2014–2017 гг. (EQUILIBRIUM), %
R-CHOP, R-CHOEP	41	55,4
R-CVP	15,6	14,2
F-содержащие режимы + R	4	2,4
CHOP	21	–
CVP	5	–
BR	0,3	15,4
R-EPOCH, RMACOP-B, RmaxiCHOP	–	0,8
NHL BFM, HyperCVAD	0,3	–
R-монотерапия	7	4,4
Другое	5,8	7,4

ЛПЗ, были включены 1 тыс. пациентов, из которых у 253 были установлены иНХЛ. Это позволило детально изучить, охарактеризовать рутинную клиническую практику и сделать следующие выводы:

1. Медиана возраста российских пациентов с иНХЛ ниже, чем в Европе – 62 года.

2. Применение доступного и соответствующего отечественным клиническим рекомендациям лечения с включением российского биоаналога моноклональных антител позволяет демонстрировать высокую непосредственную эффективность и удовлетворительные отдаленные результаты лечения, сравнимые с ретроспективным анализом предшествующих клинических исследований оригинального препарата ритуксимаба.

3. Переносимость первой инфузии удовлетворительная у большинства пациентов. Инфузионные реакции средней степени тяжести возникли лишь у 5,5% пациентов с иНХЛ

(тяжелые инфузионные реакции зафиксированы у 2 из 253 пациентов).

4. Выявлены погрешности назначения терапии, не соответствующей международным и российским клиническим рекомендациям – менее чем в 10% случаев при терапии иНХЛ.

Появление подобных качественных биоаналогов моноклональных антител в арсенале врача повышает доступность высокоэффективной и безопасной лекарственной помощи для всего нуждающегося в ней населения, что наглядно демонстрируют результаты исследования EQUILIBRIUM.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P et al. Using Real World Data for Coverage and Payment Decisions: the ISPOR Real World Data Task Force Report. *Value Heal* 2007; 10 (5): 326–35.
2. Поддубная И.В., Бабичева Л.Г. Роль бендамустина в лечении В-клеточных неходжкинских лимфом. *Современная онкология*. 2018; 20 (4): 41–8. [Poddubnaya I.V., Babicheva L.G. The role of bendamustine in the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Journal of Modern Oncology*. 2018; 20 (4): 41–8 (in Russian).]
3. Poddubnaya IV, Babicheva LG et al. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of BCD-020 with innovator rituximab in patients with indolent non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncology* 2014; 32. ASCO Annual Meeting Proceedings. Abs e19545

Информация об авторах / Information about the authors

Бабичева Лали Галимовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-8290-5564

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Lali G. Babicheva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-8290-5564

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020