

Лимфома Ходжкина: клинические рекомендации ESMO (Европейского общества Клинической Онкологии) по диагностике, лечению и наблюдению.

Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up

A.Engert¹ & M Dreilyng²

On behalf of ESMO Guidelines Working Group

¹Department of Internal Medicine I, University of Koln, Germany; ²University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

Эпидемиология

Заболеваемость лимфомой Ходжкина (ЛХ) в западных странах составляет 2-3 человека на 100 000 в год, при этом ежегодно в США регистрируется около 7500 новых случаев. Отмечается два пика заболеваемости в зависимости от возраста. Большинство пациентов заболевают на третьем десятилетии жизни, другой небольшой подъем заболеваемости отмечается около 55 лет.

Диагностика

Диагноз ЛХ всегда требует биопсии лимфатического узла. Уникальность лимфомы Ходжкина заключается в том, что клетки, являющиеся субстратом опухоли (клетки Ходжкина-Штернберга или лимфоцитарные и гистиоцитарные (ЛГ) клетки различного размера и вида), представляют только 0.1-1% общей клеточной популяции, состоящей из гетерогенной смеси лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофилов, плазматических клеток, фибробластов и др. Согласно последней классификации ВОЗ, различают 2 основных подтипа ЛХ:

I. Лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием (~5%). Злокачественные клетки (ЛГ) имеют особый иммунофенотип (CD15-/CD30-/CD20+), отличающийся от классического (CD15-/CD30+/CD20-) при ЛХ

II. Классическая лимфома Ходжкина

- Лимфоидное преобладание
- Нодулярный склероз
- Смешанноклеточная
- Лимфоидное истощение
- Неклассифицируемая ЛХ

Стадирование и определение группы риска

Пациенты должны быть тщательно опрошены на предмет выявления В-симптомов, таких, как лихорадка, ночная потливость, потеря веса. Большинство больных ЛХ (> 60%) первоначально отмечают увеличение шейных лимфоузлов. Учитывая частое поражение других органов, таких, как селезенка, печень, легкие, а также костный мозг, для стадирования необходимо провести полное обследование, включающее компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости и биопсию костного мозга.

Биопсия печени проводится в случаях повышения щелочной фосфатазы и для исключения конкурентного заболевания. Эксплоративная лапаратомия и спленэктомия, как правило, не рекомендуются.

Стадирование основывается на классификации Cotswald, усовершенствованной классификации Ann Arbor. С учетом дополнительных факторов риска, таких, как большая масса опухоли в средостении (более 1/3 поперечного размера грудной клетки), экстранодальные поражения, высокая СОЭ (> 50 при В-симптомах и > 30 без В-симптомов) и три и более вовлеченные группы лимфоузлов, пациенты разделяются на три группы риска:

- Благоприятная группа при локальных стадиях: стадии I и II без факторов риска
- Неблагоприятная группа при локальных стадиях: стадии I и II с факторами риска
- Группа больных с генерализованными стадиями: стадии III, IV и IVb с большой массой опухоли в средостении или экстранодальными поражениями

Терапия локальных стадий

Стандартная терапия больных из благоприятной группы с локальной опухолью представляет собой комбинированную химио- радиотерапию, состоящую из 2 циклов ABVD (доксорубин/блеомицин/винбластин/дакарбазин) и последующего облучения вовлеченных зон (ВЗ) в дозе 30 Гр. Эта терапия основана на данных клинических исследований Немецкой группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG; HD7 и HD10) и исследований EORTC (H7F и H8F). Эти группы также показали, что добавление химиотерапии к радиотерапии позволило значительно снизить риск развития рецидива. Более того, оказалось, что 2 цикла ABVD не ухудшают результаты по сравнению с 4 циклами ABVD, если за ними следует облучение ВЗ в дозе 30 Гр. Основным направлением современных исследований является дополнительное снижение токсичности, однако исследования, основанные на исключении некоторых химиопрепаратов, входящих в ABVD, или сокращении дозы облучения, пока не завершены. Альтернативой комбинированному лечению является проведение только химиотерапии. В зависимости от ответа на терапию или наличия факторов риска, проводится 4 или 6 циклов ABVD. Однако в настоящее время пока не собрано достаточно данных в поддержку этого подхода по результатам крупных рандомизированных исследований.

Лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием (ЛХЛП) часто диагностируется на стадии локальной болезни с неагрессивным течением, однако отличается склонностью к

рецидивированию. Пациентам с I стадией ЛХЛП может быть рекомендована радиотерапия. Для терапии рецидивов может быть использован ритуксимаб.

Терапия локальных стадий с неблагоприятным прогнозом

Стандартом терапии больных из этой группы является 4 цикла ABVD с последующим облучением ВЗ в дозе 30 Гр. Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость при такой терапии составляет 85-90%. Широкопольное облучение или 6 курсов химиотерапии обладают такой же эффективностью, но более токсичны. Экспериментальные подходы включают использование более агрессивной полихимиотерапии, такой как эскалированный BEACOPP с сокращением дозы облучения с 30 до 20 Гр, и использование только химиотерапии. Потенциальная роль ПЭТ в дифференцировке пациентов на группы высокого или низкого риска должна быть изучена в проспективных исследованиях.

Терапия генерализованных стадий

Стандарт терапии пациентов с генерализованными стадиями ЛХ пока является предметом обсуждения. Многокомпонентная полихимиотерапия, такая как MOPP- ABVD или ABVD приводит к длительным ремиссиям в 50-60% случаев. В настоящее время ABVD используется во многих странах. Однако введение эскалированного BEACOPP позволило повысить пятилетнюю общую выживаемость до 92%, безрецидивную выживаемость до 88%, а уровень общего ответа до 96%. Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина предлагает использование 8 курсов эскалированного BEACOPP в качестве стандарта терапии для больных моложе 60 лет. В связи с высокой токсичностью, пациентам старше этого возраста рекомендуется проведение 6-8 циклов ABVD. Дополнительная радиотерапия на зоны с ранее выявляемой большой опухолевой массой или при остаточной опухоли размером менее 2.5 см после лечения обычно не рекомендуется. При отсутствии клинических исследований, остаточная опухоль больших размеров, которая может быть ПЭТ-позитивна, должна быть облучена. В настоящее время исследуется экспериментальный подход, включающий 8 циклов стандартного BEACOPP с 14-дневным интервалом, и проведение ПЭТ для выявления остаточной опухоли, требующей радиотерапии.

Лечение рецидива

Молодые пациенты с рецидивами после первоначального комбинированного лечения, могут быть направлены на высокодозную полихимиотерапию с поддержкой аутологичными стволовыми гемопоэтическими клетками. Наиболее распространены следующие курсы высокодозной полихимиотерапии: DHAP, ESHAP, ICE, MiniBEAM, различные комбинации с гемцитабином, напр. 2 курса DHAP, а затем BEAM. Пациенты с рецидивами после высокодозной полихимиотерапии могут получать гемцитабин в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами в качестве паллиативного лечения. Молодым пациентам с химиочувствительной болезнью и при наличии совместимого донора может быть предложена аллогенная трансплантация. Однако аллогенная трансплантация пока является экспериментальным методом лечения и должна применяться в рамках клинических исследований. Ритуксимаб показал свою эффективность при терапии CD20+ случаев ЛХ (обычно ЛХЛП), другие моноклональные антитела испытываются в эксперименте.

Оценка ответа на терапию

В зависимости от числа применяемых курсов химиотерапии, ответ на лечение исследуется либо по окончании терапии, либо по клинической необходимости. Обследование включает физикальный осмотр, лабораторные анализы и КТ вовлеченных зон. ПЭТ, возможно, способна помочь в выявлении активных опухолевых очагов, однако этот метод еще требует дополнительного изучения в проспективных исследованиях. В соответствии с этим, в последнее время были опубликованы новые рекомендации по стадированию и определению ответа на терапию.

Наблюдение

Исторически, физикальное обследование и лабораторные анализы выполняются каждые 3 месяца в течение 1 года, раз в полгода до 3 лет наблюдения и далее – ежегодно. КТ необходима для подтверждения полной ремиссии, дополнительные КТ не рекомендуются, за исключением исследований, необходимых для оценки резидуальной болезни. После радиотерапии с вовлечением ткани молочной железы, женщины старше 40 лет должны проходить стандартный скрининг (клинический + маммография) для исключения развития вторичного рака молочной железы.

Замечания

Уровень достоверности [I-V] и степень рекомендации [A-D] даны в квадратных скобках, как принято Американским Обществом Клинической Онкологии. Положения без соответствующих пометок считаются доказанными и утвержденными стандартами клинической практики по мнению экспертов ESMO.

Литература

1. Lister T, Crowther C, Sutcliffe S et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989; 7:1630
2. Engert A, Franklin J, Eich HT et al. Two cycles of ABVD plus extended field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early-favorable Hodgkin lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. J Clin Oncol 2007; 25:3495-3502
3. Noordijk EM, Carde P, Dopouy N et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organization for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. J Clin Oncol 2006, 24: 3128-3135
4. Hagenbeek A, Eghbali H, Ferme C et al. Three cycles of MOPP-ABV M/A hybrid and involved field irradiation is more effective than subtotal nodal irradiation (STNI) in favorable supradiaphragmatic clinical stages (CS) I-II Hodgkin's disease (HD): Preliminary results of the EORTC-GELA H8-F randomized trial on 543 patients. Blod 2000; 96: 575a, 2472
5. Nogova L, Reineke T, Eich HT 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 German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSg). *Ann Oncol* 2005; 16: 1683-687
6. Engert A, Schiller P, Josting A et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy in early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of from German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3601-3608
 7. Canellos GP, Niedzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med* 2002; 346: 1417-1418
 8. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2386-2395
 9. Rehwald U, Schulz H, Reiser M et al. treatment of relapsed CD 20+ Hodgkin lymphoma with monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2003; 101: 420-424
 10. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of phase 2 trial. *Blood* 2003; 101: 4285-4289
 11. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 579-586