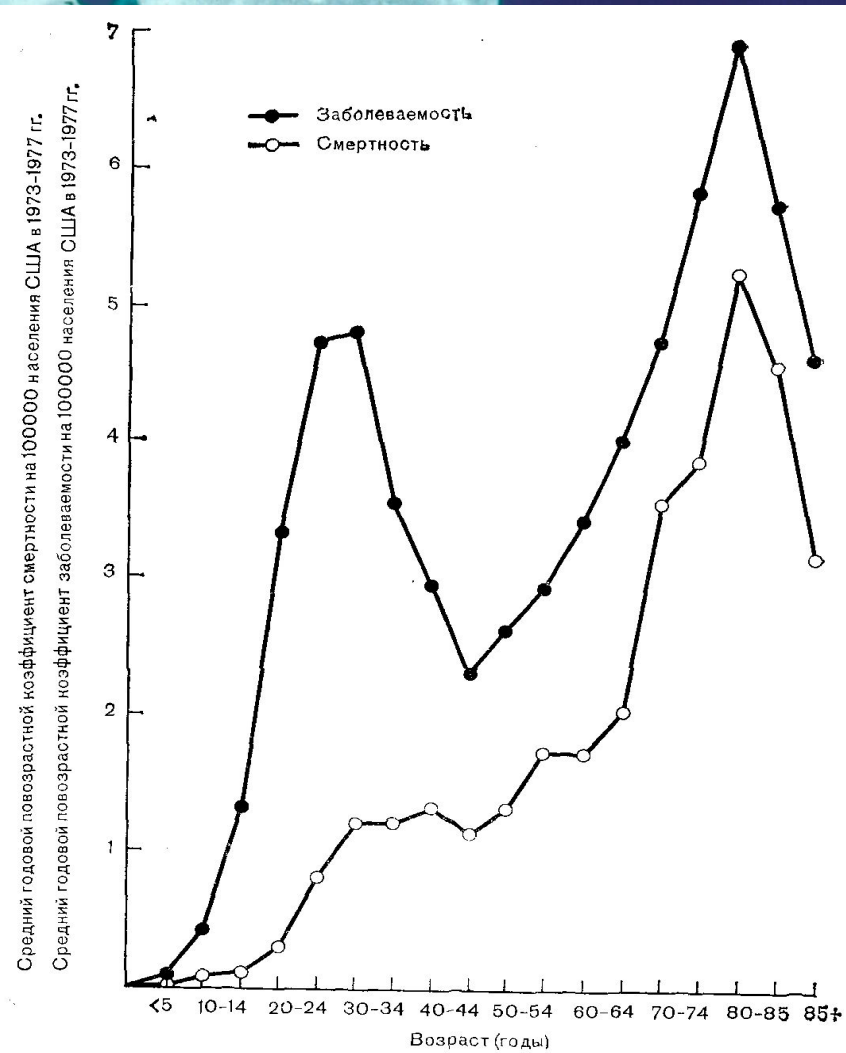


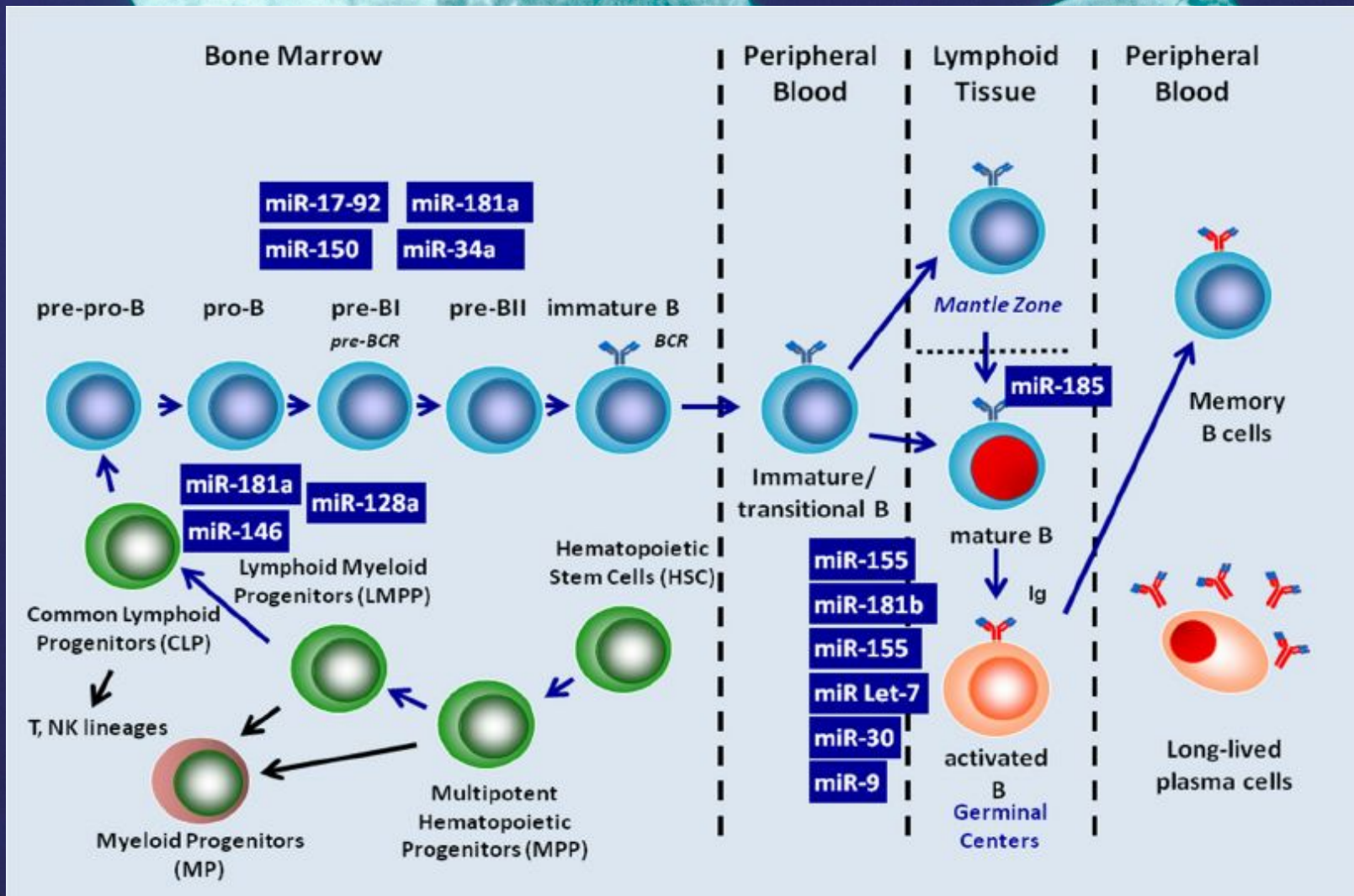
Лекарственное лечение
лимфомы Ходжкина. Терапия
ранних рецидивов и
резистентных форм".

Питкевич Мрия
6 курс ПМГМУ им. И. М.
Сеченова

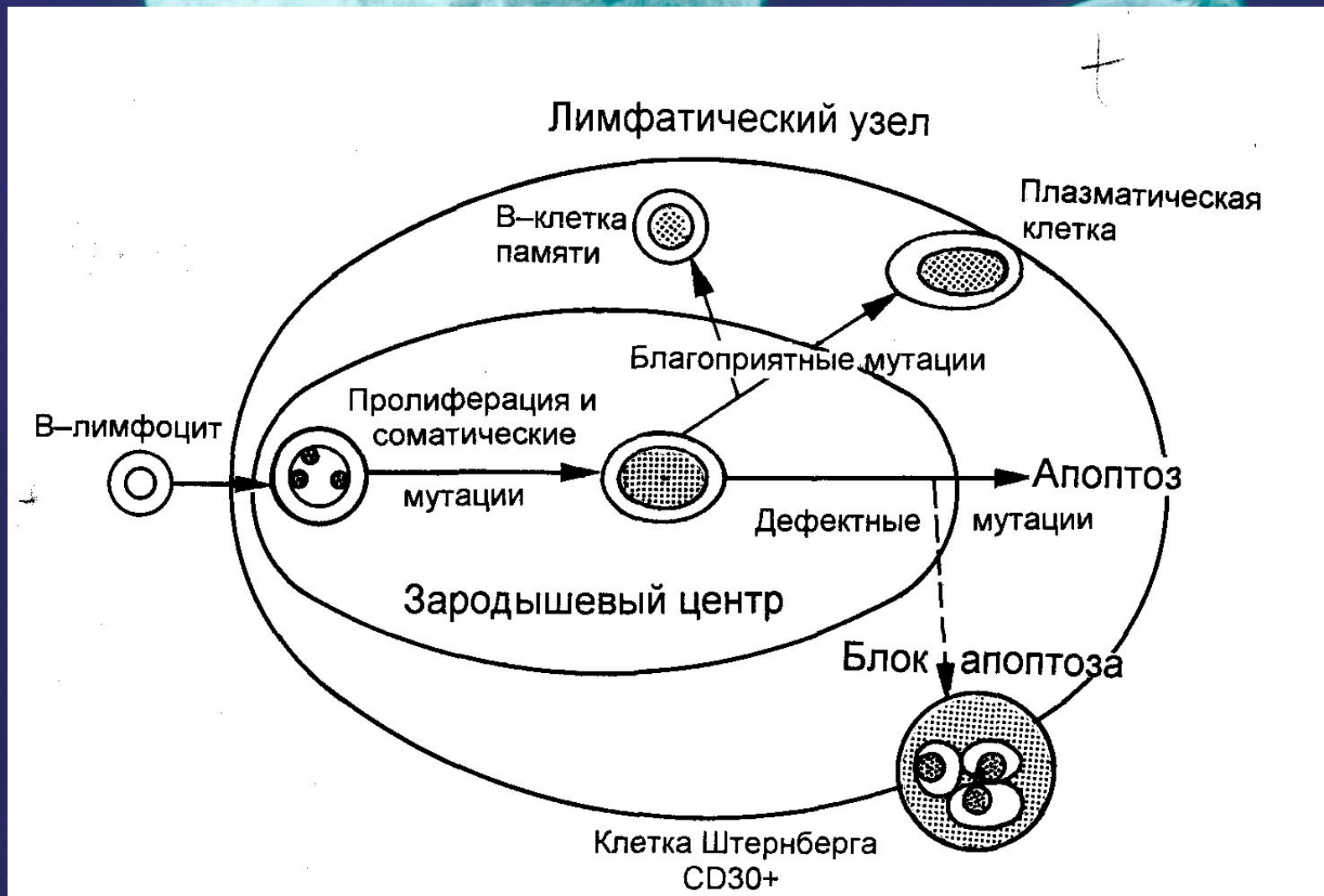
Заболеваемость ЛХ



Созревание В-лимфоцитов

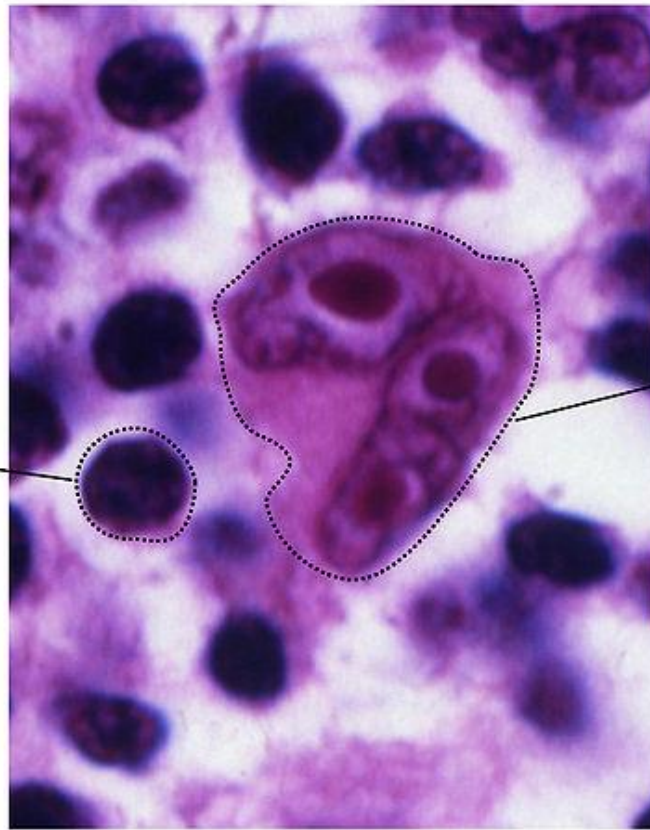


Патогенетическая модель развития ЛХ



Клетка Березовского-Рид-Штернберга

Normal lymphocyte



Reed-Sternberg Cell

Классификация

По гистологическому типу

1. Лимфоцитарный тип

клетки представлены малыми лимфоцитами. Отдельными RS-клетками и их мононуклеарным вариантом. Клетки находятся в лу богатам В-лимфоцитами.

2. Преимущественно лимфоцитарный нодулярный тип.

Опухоль узелкового типа, в которой находятся мононуклеарные клетки Ходжкина с характерным для В-клеток фенотипом, и отличающиеся от типичных RS-клеток. Обычно болезнь обнаруживается в I стадии. Часто по прошествии 10 лет возникает риск развития В-клеточной неходжкинской лимфомы.

3. Нодулярный склероз

Характерные для БХ клеточные узелки разделены широкими коллагеновыми тяжами. Опухоль содержит характерные для этого типа мононуклеарные «лакунарные» клетки. Этот тип подразделяется на две группы.

4. Смешанноклеточный вариант

Инfiltrат отличается характерной полиморфной природой.

5. Вариант с лимфоидным истощением

Это диффузные повреждения или фиброзного характера, с небольшим количеством клеток RS, или ретикулярной природы, содержащие много клеток RS или их мононуклеаров.

Клиническая картина

1. Увеличение л.у.
2. Лихорадка
3. Ночная потливость
4. Потеря веса
5. 5-10% распространенный пруриг
6. 2-5% боли в пораженных лу при употреблении алкоголя
7. Аутоимунная гемолитическая анемия и иммунная тромбоцитопения
8. Эритематозные кожные высыпания
9. Поражение легких, хилоторакс (обструкция лимфатических протоков)
10. Поражение костного мозга 5%
11. Локальные поражения костей
12. Инфильтрация кожи и ПЖК над лу или вдоль путей оттока лимфы.
13. Поражение ЦНС
14. Поражение кишечника
15. Паранеопластический синдром
16. Varicella Zoster, Herpes Zoster

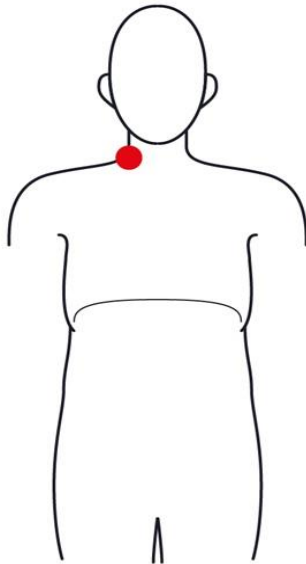
Классификация Ann Arbor

Символ	Значение
Стадия I	<ul style="list-style-type: none">• Поражение одной лимфатической зоны или структуры• Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента (IE)
Стадия II	<ul style="list-style-type: none">• Поражение двух или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы (II)• Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани и регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы (II E)• Следует указывать число пораженных лимфатических зон, например II 4
Стадия III	<ul style="list-style-type: none">• Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы (III)• В сочетании с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (III E)• В сочетании с поражением селезенки (III S)• В сочетании с поражением того и другого (III E+S)• Рекомендуется выделять:<ul style="list-style-type: none">✓ Верхние абдоминальные лимфатические узлы (ворота печени, селезенки, чревные) – III 1✓ Нижние абдоминальные (парааортальные, мезентериальные) – III 2
Стадия IV	<ul style="list-style-type: none">• Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов, с поражением лимфатических узлов или без него (IV)• Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов• Метастазы в печень и костный мозг – всегда IV

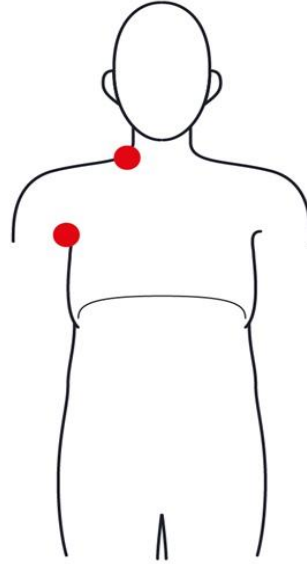
Стадии ЛХ

Staging of lymphoma

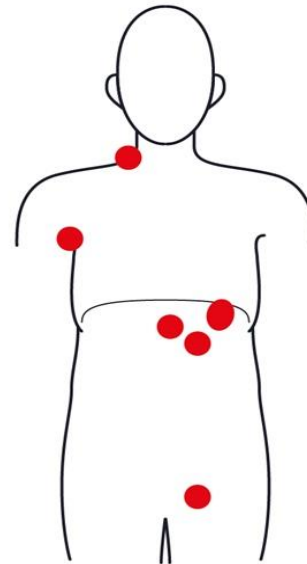
Stage I



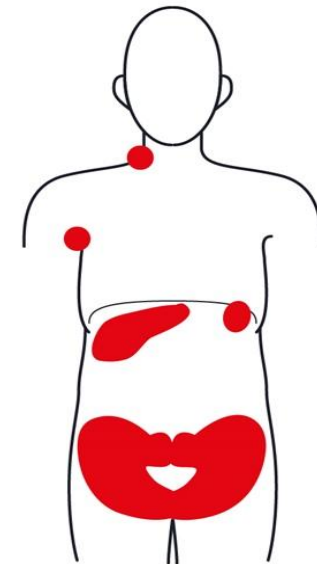
Stage II



Stage III



Stage IV

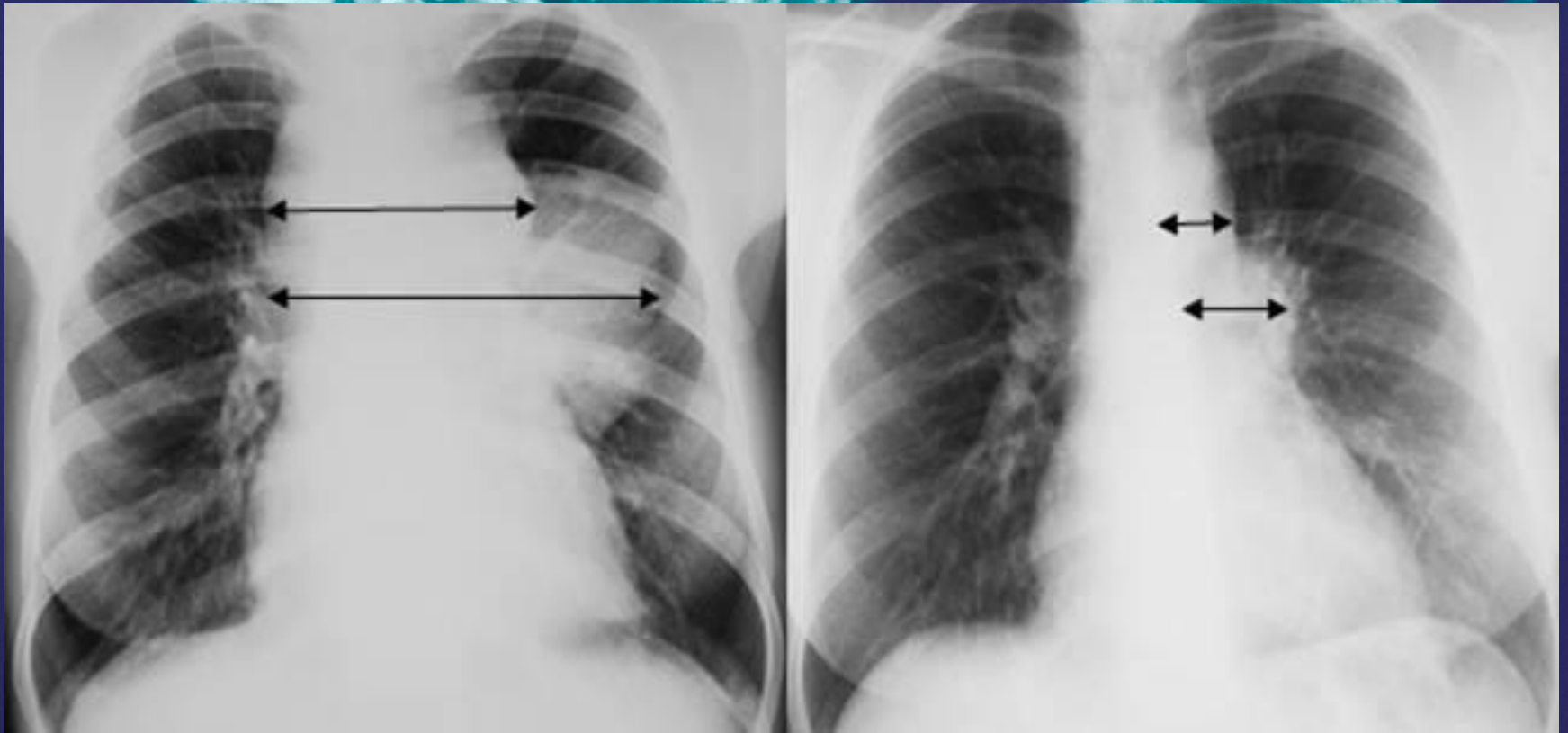


A: absence of B symptoms B: fever, night sweats, weight loss

Обследование больных ЛХ

- Анамнез, клинические данные, количество пораженных лу и зон.
- Биопсию пораженного лу
- Иммунофенотипирование
- ОАК (СОЭ, лейкоциты, лейкоцитарна формула)
- БХ крови
- Трепанобиопсия костного мозга
- Рентгенография грудной клетки
- УЗИ
- КТ
- Лимфография (таз, подвздошные и парааортальные лу)
- Радиоизотопное исследование костей с Tc и лимфатической системы с Ga

Рентген



Прогностические факторы

Прогностические группы

<i>Ранние стадии- благоприятный прогноз</i>	<i>Ранние стадии- неблагоприятный прогноз</i>	<i>Распространенные стадии</i>
IA и IIA без факторов риска	I-II и только 1 и 2 факторы риска	I-II с факторами риска 3 и 4; III и IV стадии

Факторы риска:

- 1) поражение 3 или более областей лимфатических коллекторов;
- 2) ускорение СОЭ > 30 мм/ч при стадии Б СОЭ > 50 мм/ч при стадии А
- 3) массивное поражение лимфатических узлов средостения (МТИ>0,33)
- 4) экстранодальное поражение в пределах, обозначаемых символом Е

Соотношение зон и областей лимфатических коллекторов

Область	Зоны лимфатических коллекторов	Зоны лимфатических коллекторов	Область
А	Правые шейные + правые над-/подключичные	Левые шейные + левые над-/подключичные	Б
В	Правого/левого корня + медиастинальные		В
Г	Правые подмышечные	Левые подмышечные	Д
Е	Верхние абдоминальные (ворот печени и селезенки, чревные)		Е
Ж	Нижние абдоминальные (парааортальные и мезентериальные)		Ж
З	Правые подвздошные	Левые подвздошные	И
К	Правые паховые + бедренные	Левые паховые + бедренные	Л

Рецидивы

Ранние – возникшие в интервале от 3 до 12 мес. После окончания лечения

Поздние – более чем через 12 месяцев после окончания лечения

Возобновление роста опухоли в исходных зонах или появление новых опухолевых очагов в сроки до 3 мес. После окончания лечения расцениваются как прогрессирование заболевания

Критерии эффективности лечения: полная ремиссия может быть констатирована, если через 3 месяца после окончания лечения результаты ПЭТ негативны независимо от размеров остаточной опухоли, выявляемой по данным КТ.

Лечение группы больных «ранние стадии, благоприятный прогноз»

1. 2-4 цикла полихимиотерапии **ABVD**
2. облучение зон исходного поражения в суммарной очаговой зоне не превышающей 30-36 ГР.

Такое лечение дает 98% полных ремиссий, 6-летние безрецидивное течение составляет 96 %; 6-летняя общая выживаемость 98-100%

ABVD (АБВД)

- Адриамицин (доксорубицин) 25 мг/м² в/в, 1й и 14й дни
- Блеомицин 10 мг/м² в/в, 1й и 14й дни
- Винбластин 6 мг/м² в/в, 1й и 14 дни
- ДТИК (имидазол-карбоксамид, дакарбазин, детисен) 375 мг/м² в/в 1й и 14й дни

Перерыв между циклами – 2 недели.

После достижения полной ремиссии необходимо провести как минимум два консолидирующих цикла.

Лечение группы больных «ранние стадии, неблагоприятный прогноз»

1. 4-6 циклов ПХТ **ABVD**

2. облучение зон исходного поражения в суммарной очаговой зоне не превышающей 30-36 ГР.

93-98 % полных ремиссий, 79-90% 6-летней выживаемости, свободной от неудач лечения и 85-91% 6-летней общей выживаемости

У соматически сохранных больных моложе 50 лет существует возможность применения более интенсивного лечения:

1. 2 цикла **BEACOPP – эскалированный**

2. 2 цикла **ABVD**

3. облучение зон исходного поражения в суммарной очаговой зоне не превышающей 30 ГР.

4. Агонисты Гонадотропин-релизинг-гормон с целью защиты яичников у женщин детородного возраста.

Лечение группы больных «распространенные стадии ЛХ»

1. 1 введение **винбластина** в монорежиме или в сочетании со стероидными гормонами в течении 1-3 дней
2. Один из вариантов программы **BEACOPP**

Варианты программы BEACOPP

Препарат	Путь введения	Дозы, мг/м ²				Дни введения
		BEACOPP-базовый	BEACOPP-эскалированный	BEACOPP-14	EACOPP	
Циклофосфан	в/в	650	1250	650	650	1
Доксорубин	в/в	25	35	25	50	1
Этопозид	в/в	100	200	100	100	1-3
Прокарбазин	внутри	100	100	100	100	1-7
Преднизолон	внутри	40	40	40	40	1-14
Винкристин	в/в	1,4	1,4	1,4	1,4	8
Блеомицин	в/в	10	10	10	-	8
G-CSF	п/к	При нейтропении	5 мг/кг планово	5 мг/кг планово	5 мг/кг планово	9-12 или более
День возобновления цикла		22	22	15	15	
Число циклов		8	6	8	6	

ЛЕЧЕНИЕ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ « РАННИЕ РЕЦИДИВЫ И ПЕРВИЧНО РЕФРАКТЕРНЫЕ ФОРМЫ»

- **Первичная резистентность:** отсутствие полной или частичной ремиссии после проведения адекватной (на момент проведения лечения) ХТ 1-й линии, либо прогрессирование заболевания в процессе терапии и в течение 3 мес с момента ее окончания.
- **ранний рецидив** – рецидив, возникший в течение менее 12 мес после завершения ХТ 1-й линии

ЛЕЧЕНИЕ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ « РАННИЕ РЕЦИДИВЫ И ПЕРВИЧНО РЕФРАКТЕРНЫЕ ФОРМЫ»

1. 6 курсов EASOPP-14
2. ПХТ 2 линии, не включающей алкирующие препараты, активно подавляющие гемопоэз (алкеран, прокарбазин, нитрозосодержащие препараты)
Преимущество отдается программам, обеспечивающим хороший сбор стволовых клеток: ICE, IGEV, DHAP, ASHAP
3. ВХТ с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза (ТКПГ).
4. ниволумаб/ брентуксимаб ведотин (BV)
5. Аллогенная трансплантация (донорская)

ПХТ 2 линии

IGEV

- Ифосфамид 2000 мг/м^2 /день в 400 мл 0,9% раствора NaCl – 6 часовая в/в инфузия ежедневное с 1-го по 4-й дни
- Гемзар 800 мг/м^2 в 400 мл 0,9 % раствора NaCl -30 минутная в/в инфузия в 1 и 4 дни
- Навельбин 20 мг/м^2 в 100-150 мл 0,9 % раствора NaCl -5-10 минутная в/в инфузия в 1 день
- Преднизолон 100 мг в день в/в с 1го по 4й дни с постепенной отменой за 3-4 дня.

ICE

- Ифосфамид 5000 24-часовая в/в инфузия во 2й день
- Карбоплатин не более 800 мг в/в капельно во 2й день
- Этопозид 100 мг/м^2 в 1-31 дни

Высокодозная ХТ

ВЕАМ

- Кармустин (BCNU) 300 мг/м² в 1й день
- Этопозид 100-200 мг/м² со 2го по 5й день
- Цитарабин 200 мг/м² со 2го по 5й день
- Мелфалан 140 мг/м² в 6й день

Противопоказания для ВХТ:

1. отсутствие стойкой (менее 4-6 недель) полной или частичной ремиссии
2. статус ECOG более 2
3. снижение сердечного выброса до 60% и менее
4. наличие функциональной легочной недостаточности
5. неконтролируемая инфекция

Своевременная ТКПГ

В исследовании проведен анализ клинических данных больных ЛХ, получивших ТКПГ в период с января 1990 по июнь 2013 г. в 5 следующих трансплантационных центрах РФ и стран бывшего СССР:

- ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена»
- Республиканский центр гематологии и трансплантации костного мозга, Минск, Республика Беларусь;
- НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»;
- Киевский центр трансплантации костного мозга, Киев, Украина;
- ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва, Российская Федерация.

Всего в исследование было включено 369 пациентов

Своевременная ТКПГ

- В качестве кондиционирования использовали один из нижеперечисленных режимов ВДХТ:
- ВЕАМ (ВСНУ, мелфалан, цитарабин, этопозид),
- СВВ (циклофосфамид, ВСНУ, этопозид),
- СВВ + митоксантрон,
- ТАСС (ССНУ, циклофосфамид, цитарабин, 6-тиогуанин),
- ВЕТСАМ (ВСНУ, мелфалан, цитарабин, этопозид, циклофосфамид, тиоТЭФ),

Успешность ТКПГ в зависимости от количества циклов ХТ

- У 168 больных, получивших до принятия решения о ТКПГ **менее 10** циклов стандартной ХТ, в среднем было получено **$8,87 \pm 0,62 \times 10^6$** CD34+/кг
- у 72 больных, получивших **от 10 до 19** циклов, **$8,36 \pm 1,15 \times 10^6$** CD34+/кг
- у 13 больных, получивших **20 и более циклов**, – **$5,3 \pm 1,1 \times 10^6$** CD34+/кг.

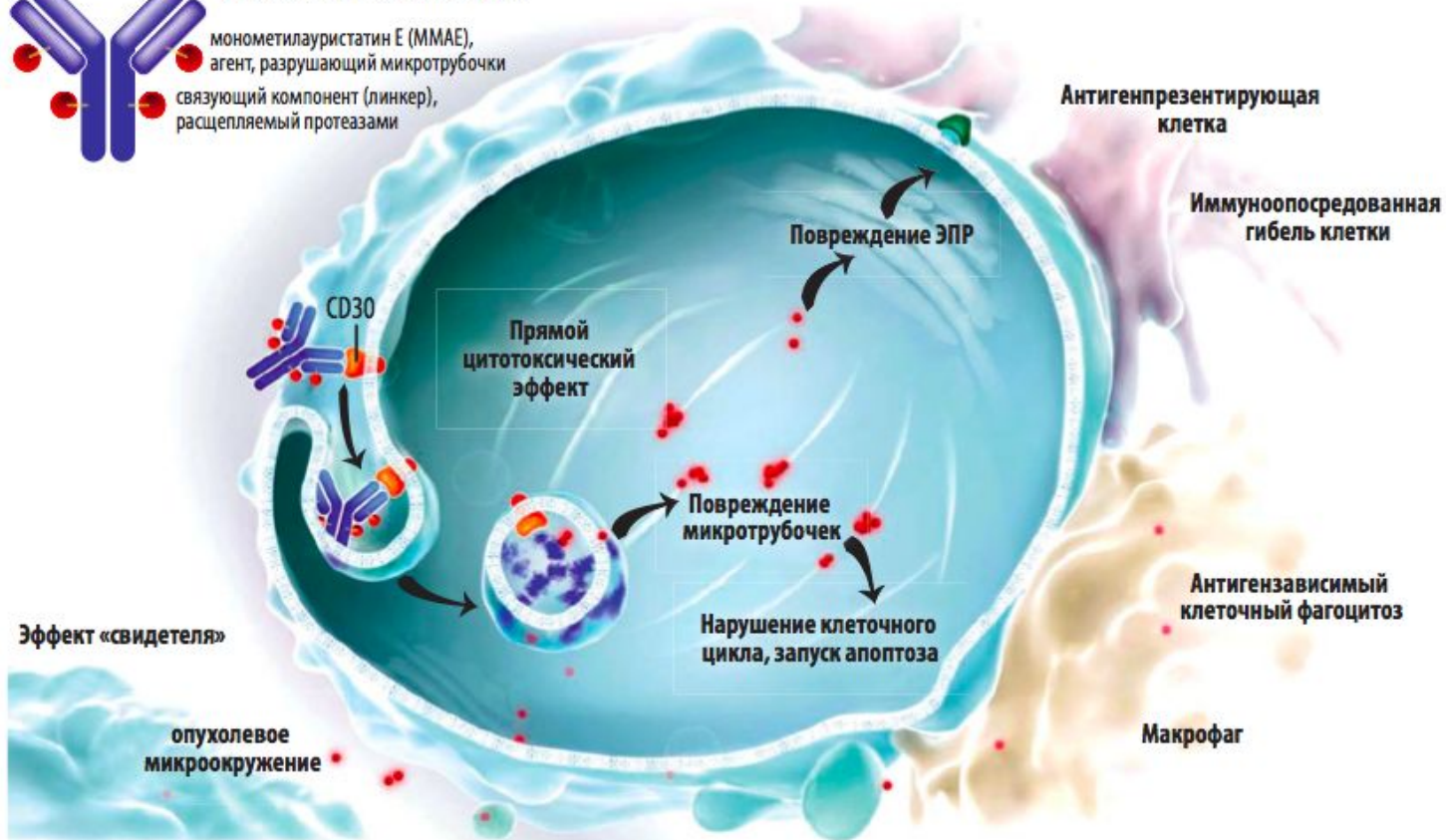
Брентуксимаб ведотин (BV)



моноклональное анти-CD30-антитело

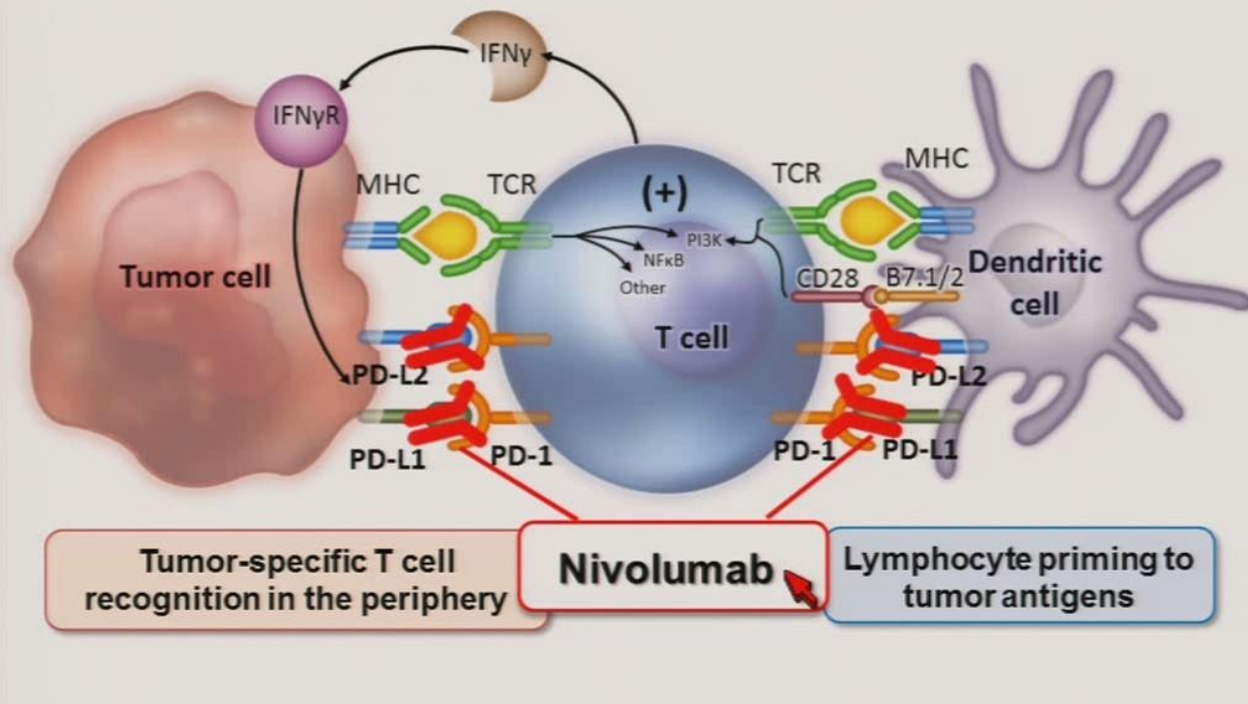
мометилауристин Е (ММАЕ),
агент, разрушающий микротрубочки

связующий компонент (линкер),
расщепляемый протеазами



Ниволумаб

Role of the PD-1 pathway in suppressing anti-tumor immunity



Препараты рекомбинантных ЦИТОКИНОВ

- многокурсовая полихимиотерапия зачастую приводит к подавлению иммунной системы
- установлено, что уже на ранних стадиях при ЛХ диагностируется дефект функциональной активности Т-лимфоцитов
- доказано, что развитие болезни Ходжкина сопровождается гиперпродукцией регуляторных цитокинов как Th-1, так и Th-2 профиля с одновременной гиперэкспрессией молекулярно-биологических маркеров опухолевой прогрессии.
- выявлена прямая корреляционная зависимость выраженности этих изменений с множественной лекарственной резистентностью и безремиссионным течением заболевания

Препараты рекомбинантных цитокинов (рекомбинантным интерлейкином-2 и интерфероном- $\alpha 2b$)

- 60 больных с ранними рецидивами и рефрактерной лимфомой Ходжкина IIB-IVB стадий в возрасте от 22 до 58 лет
- всем больным на этапах лечения выполнялась компьютерная томография, ультразвуковое исследование брюшной полости, малого таза и пораженных лимфатических узлов
- Больные были разделены на 2 группы (основную и контрольную).
- Пациенты в обеих группах получали стандартную ПХТ II линии (схема DHAP). В программу лечения больных основной группы дополнительно была включена экстракорпоральная иммунотерапия с использованием препаратов цитокинов

Препараты рекомбинантных цитокинов (рекомбинантным интерлейкином-2 и интерфероном- α 2b)

- Иммунотерапию проводили во 2,4 курсы ПХТ.
- Оценку эффективности лечения проводили после 6 циклов терапии.
- До начала лечения и по окончании 2-го и 4-го курсов проводили оценку иммунного статуса методом проточной цитофлюориметрии, а также определяли количество лимфоцитов крови в состоянии апоптоза.

Препараты рекомбинантных цитокинов (рекомбинантным интерлейкином-2 и интерфероном- $\alpha 2b$)

- У всех больных основной группы выявлено улучшение переносимости химиотерапевтического лечения, купированы клиничко-лабораторные признаки интоксикации, реже наблюдали проявления гематологической токсичности: 10% случаев в основной группе, 46,6% - в контрольной ($p < 0,05$).
- В основной группе общий ответ (ОО) на лечение составил 83,3% ($n=25$), в том числе полный ответ (ПО) был достигнут у 16 больных (53,3%), частичный ответ (ЧО) – у 9 больных (30%), прогрессирование заболевания на фоне лечения наблюдалось у 1 больного (3,4%).
- В контрольной группе ОО наблюдали в 60% случаев ($n=18$), ПО у 12 больных (40%), ЧО у 6 больных (20%), прогрессирование заболевания отмечено в 4 случаях (13,3%). Стабилизация процесса или отсутствие уменьшения опухолевых очагов и симптомов заболевания наблюдали в 13,3% случаев ($n=4$) в основной и в 26,7% ($n=8$) в контрольной группах ($p < 0,05$).

Препараты рекомбинантных цитокинов (рекомбинантным интерлейкином-2 и интерфероном- α 2b)

- Изучение динамики иммунного статуса больных ЛХ показало более благоприятные изменения у больных основной группы в сравнении с контролем: уже после 2-го курса лечения у них отмечено возрастание количества CD3+CD4+ лимфоцитов с **36,25 ±5,1** до **49,8±3,15%** ($P<0,05$).
- У больных контрольной группы наблюдалась тенденция к снижению этого показателя
- У больных в контрольной группе выявлено повышение содержания НК-клеток с **17,0±3,6** до **23,0±1,0%** ($P<0,05$), тогда как в основной группе оно оставалось на уровне исходного (исходный уровень - **11,3±2,11**, после лечения - **12,0±3,45%**, $p>0,05$).
- Проведение стандартной ПХТ больным контрольной группы вызвало 2-кратное усиление апоптотической гибели лимфоцитов крови (с **14,6±3,0** до **29,0±4,37%**; $P<0,05$), у больных основной группы подобных изменений не отмечено (**11,3±2,1** и **12,0±3,45%** соответственно; $P>0,05$).

A microscopic image of several cells, possibly yeast or similar microorganisms, with a blue overlay. The cells are irregularly shaped and some have long, thin filaments extending from them. A semi-transparent white rectangular box is centered over the image, containing the text "СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!".

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**