



Серия АА

0001879

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РАЗРЕШЕНИЕ

НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2009/ 143

от «10» июня 2009 г.

«Технология комбинированного лечения лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоза)»

Выдано: ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики
Минздравсоцразвития России»
(111997, г.Москва, ул.Профсоюзная, д.86).

Показания к использованию медицинской технологии:
Морфологически подтвержденный лимфогранулематоз.

**Противопоказания к использованию медицинской
технологии:**

Абсолютное:

Для системной химиотерапии является наличие сопутствующих заболеваний в декомпенсированной стадии.

Относительное:

Наличие химиорезистентного лимфогранулематоза, при котором проведение лучевой терапии дискуссионно и зональное сокращение полей не имеет теоретического обоснования.

**Возможные осложнения при использовании медицинской
технологии и способы их устранения:**

Основной проблемой при проведении химиотерапии является угроза цитопении. При блоковом варианте химиотерапии СЕА/АВD обязательной плановой поддержки колониестимулирующими факторами (КСФ) не требуется, КСФ назначаются при уровне цитопении 2-4 степени (гемоглобин < 80 г/л, лейкоциты < 3000 10⁹/л, тромбоциты < 75 10⁹/л, гранулоциты < 1500 10⁹/л) в соответствии с рекомендациями ВОЗ - проводится гемостимулирующая терапия.

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Продолжение

Лист 2 из 2

ФС № 2009/ 143от «10» июня 2009г.

В единичных случаях наблюдаются токсические стоматиты и энтероколиты, назначение противовоспалительной терапии, щадящей диеты, не приводит к прерыванию программы химиотерапии.

При проведении лучевой терапии на область глотки и других анатомических структур шеи в дозе свыше 30 Гр возможно развитие лучевого эпителиита. Рекомендуется при выраженной реакции короткий перерыв в лечении, щадящая диета и противовоспалительная терапия.

При облучении лимфатических узлов средостения в дозе свыше 30 Гр возможно развитие пульмонита через 2-4 месяца после окончания лучевой терапии. Профилактика: использование фигурных полей и защитных блоков, сокращение полей облучения в процессе лучевой терапии в соответствии с методикой зонального сокращения полей. Лечение пульмонита глюкокортикоидами и антибиотиками проводится только при выраженной клинической симптоматике (одышка в покое, фебрильная лихорадка, сильный кашель).

При использовании предлагаемой технологии не наблюдалось тяжелых и опасных для жизни лучевых повреждений органов грудной клетки

Руководитель



Н.В.Юргель

**Федеральное государственное учреждение «Российский научный центр
рентгенорадиологии» Росмедтехнологий**

**г. Москва, Профсоюзная ул., д. 86.
Тел. 334-91-80, факс 334-79-24**

www.rncrr.ru

**ТЕХНОЛОГИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА (ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА)
(медицинская технология)**

Москва -2008

Аннотация.

Представлена медицинская технология - комбинированного лечения лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоза). Сущность предлагаемой медицинской технологии состоит в последовательном применении нового режима альтернирующей химиотерапии СЕА/АВVD и функционально сберегающей лучевой терапии с поэтапным зональным сокращением полей. Тем самым, достигается сокращение сроков лекарственного компонента комбинированного лечения с 22 до 16 недель по сравнению с 6 стандартными курсами АВVD при повышении непосредственной эффективности химиотерапии. Метод лучевой терапии лимфогранулематоза с поэтапным зональным сокращением полей позволяет избирательно подводить необходимые суммарные очаговые дозы на пораженные зоны. За счет значительного снижения интегральной поглощенной дозы благодаря поэтапному сокращению полей решена проблема сердечно-легочных осложнений в 5-10 летние сроки после комбинированного лечения у больных, излеченных от лимфогранулематоза.

В Российском агентстве по патентам и товарным знакам (РОСПАТЕНТ) получено два патента:

- на новый режим химиотерапии патент № 2299727 “Способ комплексного лечения лимфогранулематоза”, дата выдачи 27.05.07, патентообладатель: Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ РФ.

-на лучевой этап лечения - патент № 2252797 “Способ лучевой терапии лимфогранулематоза”, дата выдачи 27.05.05, патентообладатель: Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ РФ.

Данная технология предназначена для врачей онкологов и радиологов.

Метод может быть использован в онкологических больницах и онкологических диспансерах.

Авторы: д.м.н. П.В. Даценко, профессор Г.А. Панышин, д.м.н. В.М. Сотников, к.м.н. Ю.Д. Мельник, к.м.н. А.В. Ивагин, д.м.н. Н.Ю. Добровольская, под редакцией академика РАМН, профессора В.П. Харченко, ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий» (г. Москва).

Организация разработчик – ФГУ «РНЦ РР» федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи”. Адрес: 117837, гсп-7, Профсоюзная 86.

Разделы описания медицинской технологии.

1. Введение	3
2. Показания	5
3. Противопоказания	5
4. Материально-техническое обеспечение метода	6
5. Описание новой медицинской технологии	6
6. Возможные осложнения и способы их устранения	10
7. Эффективность использования новой медицинской технологии	12
8. Список литературы	13

1. Введение.

Коренной перелом в лечении лимфогранулематоза произошел в 60-70 годы прошлого века после создания 4-компонентных схем химиотерапии благодаря чередованию коротких интенсивных циклов со строго определенными интервалами, необходимыми для восстановления гемопозза. Длительный спор о преимуществе одной из 4-компонентных схем химиотерапии был решен в пользу режима ABVD, дальнейший прогресс в химиотерапии при ЛХ связан с созданием более агрессивных схем [1,2]. Современные программы состоят из 4-8 циклов и проводятся при плановой поддержке колониестимулирующими факторами (КСФ), снимающими проблему удлинения интервалов между циклами. В 2000 г. в ФГУ РНЦРР разработан новый режим химиотерапии SEA/ABVD, в который добавлены два высокоэффективных цитостатика II линии [3,4].

Многолетний опыт лучевой терапии лимфогранулематоза в самостоятельном плане и в сочетании с химиотерапией привел к созданию множества программ лучевого лечения: от локальных программ с облучением остаточной опухоли после лекарственной терапии или зон массивного поражения, или первично пораженных зон до крупнопольного (мантийного) или (суб)тотального облучение лимфатических коллекторов.

В данной технологии описан алгоритм комбинированного лечения лимфогранулематоза, осуществления лучевого и лекарственного этапов лечения. Разработана технология альтернирующей химиотерапии, не имеющая аналогов в мировой и отечественной литературе, предлучевой топометрии. Предлучевая подготовка детально описана нами в медицинской технологии “Технология планирования функционально сберегающей лучевой терапии с поэтапным зональным сокращением полей облучения”, утвержденной Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (**регистрационное удостоверение № ФС-2006/038**). Разный уровень поражения лимфатических зон в пределах одного коллектора, остаточные образования после химиотерапии, требующие подведения различных

суммарных очаговых доз, являются теоретической предпосылкой методики лучевой терапии с поэтапным зональным сокращением полей.

В основу предполагаемой технологии, разработанной в стенах одного учреждения, положен многолетний опыт применения химиотерапии и лучевой терапии в радиологической клинике ФГУ «РНЦРР».

2. Показания.

Использование химиотерапии СЕА/АВVD возможно при лечении лимфогранулематоза любой стадии и прогностической группы. Показанием является морфологически подтвержденный лимфогранулематоз, возрастных ограничений для указанного режима химиотерапии нет.

Использование лучевой терапии с поэтапным зональным сокращением полей оптимально при лечении лимфогранулематоза любой стадии.

Показанием для использования этой методики является достижение после лекарственного этапа:

1. полной ремиссии,
2. полной недоказанной ремиссии,
3. частичной ремиссии с более чем 80% регрессией опухолевой массы.

Обязательным условием при применении этой программы является тщательная оценка уровня зонального поражения внутри лимфатического коллектора у первичного больного и степени регрессии в рамках зоны после лекарственного этапа.

3. Противопоказания.

Абсолютным противопоказанием для системной химиотерапии является наличие сопутствующих заболеваний в декомпенсированной стадии.

Абсолютным противопоказанием для применения лучевой терапии с поэтапным сокращением полей нет.

Относительным противопоказанием является наличие химиорезистентного лимфогранулематоза, при котором проведение лучевой терапии дискуссионно и зональное сокращение полей не имеет теоретического обоснования.

4. Материально-техническое обеспечение.

Для проведения химиотерапии используются цитостатики, входящие в Регистр лекарственных средств России:

1. **СииНУ**, международное непатентованное название - ломустин (регистрационный номер: П № 011545/01).
2. **ластет**, международное непатентованное название – этопозид (регистрационный номер: П № 015001/01-2003 от 23.05.2003.).
3. **доксорубицин-ТЕВА**, международное непатентованное название – доксорубицин (регистрационный номер: П-8-242 № 011160 от 21.06.1999).
4. **винбластин-ЛЭНС**, международное непатентованное название – винбластин (регистрационный номер: Р № 000203/01 -2001).
5. **блеоцин**, международное непатентованное название - блеомицин (регистрационный номер: П № 011332/01-2001 от 30.11.2001).
6. **дакарбазин-ЛЭНС**, международное непатентованное название – дакарбазин (регистрационный номер: Р. № 000389/01-2001).

Для проведения лучевой терапии используются ускорители медицинские линейные: комплекс медицинский радиотерапевтический модель Clinac с принадлежностями (регистр удостовер. №2005/1599), аппараты гамма-терапевтические для дистанционного облучения Theratron в составе основного блока моделей Elite 80, Elite 100, 780E, Equinox, Phoenix и системы планирования облучения, модель Theraplan Plus (регист. удостов. № 2006/1855).

5. Описание новой медицинской технологии.

ХИМИОТЕРАПИЯ. Специальное лечение (химиотерапия) начинается после морфологического подтверждения диагноза, обязательного стадирования заболевания, определения прогностической группы. КТ-стадирование предпочтительнее для висцерально расположенных лимфатических узлов (внутригрудная и тазовая локализации), УЗИ-стадирование – для периферических и забрюшинных лимфатических узлов.

Основой новому режиму СЕА/АВVD, в отличие от программы ВЕАСОРР, послужила схема АВVD, признанная “золотым стандартом” в лечении лимфогранулематоза, в ней не использовались эскалированные дозы препаратов. В протокол СЕА/АВVD добавлены два высокоэффективных цитостатика II линии (белустин, этопозид).

Оптимальным для использования является блокочный вариант химиотерапии СЕА/АВВД с режимом введения цитостатиков 1 раз в две недели. Блок состоит из трех этапов: 0 неделя - этап химиотерапии АВВД, 2 неделя - этап СЕА, 4 неделя – этап АВВД. При рассматриваемой программе применяются цитостатики в следующих дозировках:

Этап химиотерапии АВВД: доксорубин 25 мг/м², блеомицин 10 мг/м², винбластин 6 мг/м², дакарбазин 375 мг/м² внутривенно в 1 день.

Этап химиотерапии СЕА: Белустин (СсСсNU) 80 мг/м² внутрь 1 день, этопозид 100 мг/м² внутривенно 1, 2, 3 дни, доксорубин 25 мг/м² внутривенно в 1 день.

При неблагоприятной прогностической группе лимфогранулематоза оптимально проведение 3 блоков химиотерапии, общая продолжительность лекарственного этапа составляет 16 недель.

При промежуточной прогностической группе: 2 - 3 блока в зависимости от степени регрессии опухолевой массы (полная ремиссия – 2, частичная – 3 блока). Общая продолжительность лекарственного этапа составляет 10-16 недель.

При благоприятной прогностической группе лимфогранулематоза достаточно проведение 2 блоков химиотерапии, общая продолжительность лекарственного этапа составляет 10 недель.

Первым обязательным условием эффективности химиотерапии является строгое соблюдение доз цитостатиков. Дозы рассчитываются на единицу поверхности тела (мг/м²), определяемую по номограмме. Повышение дозы препарата ограничивается проявлениями токсичности, снижении – меньшей эффективностью специального лечения. Второе условие - строгое соблюдение режима введения химиопрепаратов - интервалов между циклами.

Рестадирование целесообразно проводить после окончания каждого блока СЕА/АВВД. После завершения всей программы химиотерапии – обследование, включающее ультразвуковые и компьютерные методы диагностики. КТ-рестадирование предпочтительнее для висцерально расположенных лимфатических узлов (внутригрудная и тазовая локализации), УЗИ-рестадирование – для периферических и забрюшинных лимфатических узлов.

Степень регрессии опухоли на различных этапах лечения оценивается по критериям RECIST. Определение размеров лимфатических узлов (конгломератов) и очаговых изменений в органах проводится по наибольшему поперечному размеру (НПР), в дальнейшем НПР являлся базовым показателем объективного ответа опухоли на проводимое лечение. Более чем 80% регрессия опухолевой массы считается адекватным ответом на проводимую лекарственную терапию, ее достижение достаточно для перехода ко второму этапу лечения – лучевой терапии. При отсутствии адекватного ответа после окончания химиотерапии необходимо рассмотреть целесообразность применения терапии 2 линии.

Следует отметить, что программа СЕА/АВVD проводится в более короткие сроки, чем стандартный режим АВVD, базовый и усиленный ВЕАСОРР и по продолжительности лечения соответствует протоколу ВЕАСОРР (16 недель). Существенное сокращение сроков лекарственного лечения ведет к снижению экономической стоимости современных программ терапии лимфогранулематоза.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ. После современных режимов химиотерапии оптимальный объем лучевой терапии – облучение первично пораженных зон. Перед началом лучевой терапии обязательно рестадирование. Лучевая терапия с поэтапным зональным сокращением полей является этапом комбинированного лечения, осуществима при облучении любого лимфатического коллектора и начинается по методике многопольного варианта лучевой терапии через 3-4 недели после лекарственного этапа.

Лимфатический коллектор – это область, соответствующая облучаемому объему при проведении многопольной лучевой терапии. Выделяют шейно-надключичный, подмышечные, внутригрудной, подвздошный, паховые коллекторы, к лимфатическому коллектору относится парааортальная область и селезенка. Для методики лучевой терапии с поэтапным зональным сокращением полей важнейшее значение приобретает анатомическая зона.

ШЕЙНО-НАДКЛЮЧИЧНЫЙ ЛИМФАТИЧЕСКИЙ КОЛЛЕКТОР

включает в себя 8 лимфатических зон - подчелюстные, шейные, надключичные, подключичные зоны слева и справа.

ВНУТРИГРУДНОЙ ЛИМФАТИЧЕСКИЙ КОЛЛЕКТОР

включает в себя 3 лимфатические зоны - медиастинальная зона (верхний, средний и нижний отделы средостения), корневая слева и справа.

ПОДМЫШЕЧНЫЙ ЛИМФАТИЧЕСКИЙ КОЛЛЕКТОР

на отдельные зоны не разбивается.

ВЕРХНИЙ ЭТАЖ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ.

Парааортальная область и селезенка включает в себя 5 лимфатических зон - парааортальная зона (верхняя и нижняя), селезенка, зоны ворот печени, ворот селезенки, мезентериальных лимфатических узлов (брыжеечных).

НИЖНИЙ ЭТАЖ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ.

Подвздошный лимфатический коллектор включает в себя 2 лимфатические зоны - подвздошную слева и справа, паховый - на отдельные зоны не разбивается.

Разметка полей облучения проводится на рентгеновском симуляторе. При этом на кожу больного центральным пучком выводятся основные анатомические ориентиры, по ним на коже больного рисуются фигурные поля с экранированием критических органов, и после дозиметрической подготовки начинается лучевая терапия.

В основу метода лучевой терапии с зональным сокращением полей положено обязательное облучение всего объема лимфатического коллектора до СОД 20 - 26 Гр. Зональное сокращение полей проводится лишь после подведения указанной дозы.

ЗОНАЛЬНОЕ СОКРАЩЕНИЕ ПОЛЕЙ.

После подведения дозы на весь лимфатический коллектор СОД 20 - 26 Гр в зависимости от первоначального поражения проводится зональное сокращение полей:

1. на зоны *остаточных* лимфатических узлов при первичном умеренном поражении – 40 Гр, при первичном массивном поражении – 44 Гр.
2. на зоны *массивно пораженных* до химиотерапии лимфатических узлов при достижении полного эффекта после лекарственного этапа – 36 Гр.

3. на зоны **умеренно пораженных** до химиотерапии лимфатических узлов при достижении полного эффекта после лекарственного этапа – 30 Гр.

Чаще всего внутри одного лимфатического коллектора у первичного больного присутствуют несколько зон поражения с различным уровнем массивности, эффект от лекарственного лечения при рестадировании также бывает различным. Поэтому, при применении методики зонального сокращения полей, используются разные по размерам фигурные поля и поэтапное зональное сокращение полей может быть простым или более сложным. Лучевая терапия на несмежные зоны проводится отдельными полями по тем же принципам зонального сокращения и уровня СОД.

Для лимфатических коллекторов без зонального подразделения (подмышечный, паховый) возможно локальное доведение дозы в зависимости от анатомической локализации пораженных лимфатических узлов у первичного больного.

6. Возможные осложнения и способы их устранения.

Основной проблемой при проведении химиотерапии у больных с лимфомой Ходжкина (лимфогранулематозом) является угроза цитопении. При блоковом варианте химиотерапии СЕА/АВVD обязательной плановой поддержки колониестимулирующими факторами (КСФ) не требуется, КСФ назначаются только при уровне цитопении 2-4 степени (гемоглобин < 80 г/Л, лейкоциты < 3000 10^9 /Л, тромбоциты < 75 10^9 /Л, гранулоциты < 1500 10^9 /Л) в соответствии с рекомендациями ВОЗ - проводится гемостимулирующая терапия.

В единичных случаях наблюдаются **токсические стоматиты и энтероколиты**, назначение противовоспалительной терапии, щадящей диеты, не приводит к прерыванию программы химиотерапии.

При проведении лучевой терапии на область глотки и других анатомических структур шеи в дозе свыше 30 Гр возможно развитие **лучевого эпителиита**. Рекомендуется при выраженной реакции короткий перерыв в лечении, щадящая диета и противовоспалительная терапия.

При облучении лимфатических узлов средостения в дозе свыше 30 Гр возможно развитие **пульмонита** через 2-4 месяца после окончания лучевой терапии. Профилактика: использование фигурных полей и защитных блоков, сокращение полей облучения в процессе лучевой терапии в соответствии с методикой зонального сокращения полей. **Лечение пульмонита** глюкокортикоидами и антибиотиками проводится только при выраженной клинической симптоматике (одышка в покое, фебрильная лихорадка, сильный кашель).

При использовании предлагаемой технологии в нашей клинике не наблюдалось тяжелых и опасных для жизни лучевых повреждений органов грудной клетки (3-4 степень лучевых повреждений по шкале RTOG).

7.Эффективность использования новой медицинской технологии.

Программа комбинированного лечения применена у 68 больных лимфогранулематозом с 2001 по 2008 гг. Получены высокие показатели 5-летней актуальной выживаемости, превышающие 95% уровень. Во время проведения химиотерапии по программе СЕА/ABVD не зарегистрировано ни одной химиорезистентной формы. Рецидив заболевания диагностирован только у 2 пациентов. Результаты лечения по критериям непосредственного эффекта и выживаемости выше, чем при других современных программах химиолучевого лечения на 10-20%.

Качество жизни больных в первый год после лучевой терапии с поэтапным зональным сокращением полей значительно выше, чем после стандартной радикальной программой лучевой терапии, в первую очередь, за счет отсутствия тяжелых пневмонитов, требующих медикаментозной коррекции в условиях стационара (0% и 2,7% соответственно, $p=0,02$). Отмечено достоверное снижение поздних легочных и кардиальных осложнений (дыхательная недостаточность III степени, недостаточность кровообращения II – III степени, выраженные перикардиты, смерть от острой сердечной

недостаточности или инфаркта миокарда) с 6,6% при стандартном облучении средостения до 1,5% ($p=0,009$) при зональном сокращении полей.

8.Список литературы.

1. Barlett N.L., Rosenberg S.A., Hoppe R.T., et all. Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: A preliminary report //J. Clin. Oncol.- 1995.-v.13.-p.1080-1088.

2. Diehl V., Franklin J., Hasenclever D., et al. BEACOPP: A new regimen for advanced Hodgkin's disease // *Annals of Oncology*.- 1998.-v.9-(Suppl.5).-p.67-71.
3. Даценко П.В., Паньшин Г.А., Сотников В.М., Мельник Ю.Д., Ивашин А.В., Подольский П.Н. Новые программы комбинированного лечения лимфомы Ходжкина. // *Онкогематология*- 2007.- № 4-С.27-35.
4. Мельник Ю.Д. Новые программы лучевого и лекарственного лечения лимфогранулематоза // Автореф. дисс. к.м.н., Москва, 2006.