



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

1 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

Краткое резюме

1. Объект экспертизы	Высокодозная химиотерапия лимфом центральной нервной системы.
2. Заявитель, номер, дата исх.письма	Казахский Научно-исследовательский Институт Онкологии и Радиологии. № 01-14-435 от 30.01.2018 г.
3. Заявленные показания к применению	Лимфомы центральной нервной системы.
4. Компараторы, применяемые в Республике Казахстан	Химиотерапия. Лучевая терапия. Аутологичная трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Хирургическая резекция лимфомы ЦНС.
5. Краткое описание, предварительная стоимость	Для проведения высокодозной химиотерапии необходимы химиопрепараты, антидоты, колониестимулирующие препараты и др. В качестве химиопрепаратов используется метотрексат - антиметаболит из группы структурных аналогов фолиевой кислоты, который является основным препаратом выбора для лечения лимфомы ЦНС, в комбинации с цитарабином и др. противоопухолевыми средствами.
6. Специалисты/Персонал/Условия для проведения вмешательства	Специалисты, имеющие сертификат по специальности «Гематология (взрослая)», «Онкология взрослая и/или «Онкология и гематология (детская)», стаж работы по специальности не менее 5 лет.
7. Результаты ОМТ	Наилучшие результаты из опубликованных были получены при применении комбинации высоких доз метотрексата и высоких доз цитарабина. Данная схема терапии позволяет значимо увеличить эффективность терапии и продолжительность жизни больных с лимфомой центральной нервной системы по сравнению с аналогичным режимом лечения без цитарабина, без существенного увеличения частоты нежелательных явлений. Курс химиотерапии с



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

2 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

использованием высоких доз метотрексата и цитарабина имеет приемлемую токсичность, что позволяет широко его применять в качестве терапии первой линии у пациентов с первичной лимфомой ЦНС как наиболее оптимальной по эффективности и умеренной токсичности.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

3 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

ОМТ

1. Описание заболевания

1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков

Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) - редкая опухоль, одна из самых агрессивных экстранодальных лимфом, составляющая 1% от всех злокачественных опухолей ЦНС, которая может поражать все структуры ЦНС, в том числе заднюю стенку глаза. Наиболее часто ПЛЦНС поражают больных с ослабленным иммунитетом: ПЛЦНС составляют 20% от всех ВИЧ-ассоциированных лимфом.

Точные причины возникновения и развития данного вида раковой опухоли до сих пор не известны, однако существуют факторы риска, которые со временем могут привести к лимфоме. К предрасполагающим факторам и состояниям относят:

- ВИЧ/СПИД: встречается примерно у 2-6% пациентов [1];
- инфекция, вызванная вирусом Эпштейн-Барра;
- недостаточность IgA;
- синдром Вискотта-Олдрича;
- хроническая миелосупрессия (вследствии трансплантации соматических органов);
- некоторые хромосомные изменения;
- врожденная или приобретенная иммунодефицитная аномалия;
- инфекции;
- генетическая предрасположенность;
- ослабленный иммунитет;
- наследственные заболевания, постоянно ослабляющие иммунитет;
- терапия иммунодепрессантами.

Отмечается, что уменьшение уровня CD4+ лимфоцитов в крови менее 30 в 1 мкл у ВИЧ-инфицированных, не получающих высокоактивной антиретровирусной терапии, является наибольшим фактором риска. Кроме того, вирус Эпштейна-Барра у ВИЧ-инфицированных с ПЛЦНС встречается почти у 100%. Предполагается наличие специфической нейротропности опухолевых клеток, при которой В-лимфоциты могут быть перенесены в ЦНС через гематоэнцефалический барьер и адгезировать к церебральному эндотелию. Клетки лимфомы систематически подвергаются эрадикации интактной иммунной системой, однако в ЦНС как «забарьерном» органе они способны избегать иммунного надзора. Очаги воспаления в головном мозге также могут приводить к появлению неопластического моноклона.

Патогенез первичной лимфомы ЦНС остается неясным, но эти опухоли отличаются от своих системных аналогов по течению. В патогенезе играют роль ИЛ-6 и ИЛ-10, уровень которых повышается в ликворе у значительной части больных. Также обсуждается роль мутации гена bcl-6, экспрессия которого определяется в большинстве случаев и ассоциирована с увеличением выживаемости

Международные прогностические индексы, разработанные для нодальных лимфом, а также стадирование по Ann Arbor не актуально для изолированного поражения ЦНС. На сегодняшний день существует специально разработанный для ПЛЦНС прогностический индекс IPCG.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

4 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

Прогностический индекс для ПЛЦНС IELGS [Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопрлиферативных заболеваний, под ред. проф. Поддубной, проф. Савченко, 2015]

<ul style="list-style-type: none">· Возраст старше 60 лет· ECOG \geq 2· Повышение ЛДГ· Повышение белка в ликворе· Поражение глубоких структур мозга	0-1 фактор – низкий риск (2-лет. ОВ 80%) 2-3 фактора – промежуточный риск (2-лет. ОВ 48%) 4-5 факторов – высокий риск (2-лет. ОВ 15%)
--	---

1.2. Популяция (характеристика, количество)

ПЛЦНС описана во всех возрастных группах. Медиана возраста больных – 60-65 лет. Соотношение мужчины:женщины равно 3:2; при СПИДе 90% составляют мужчины [2].

1.3. Распространённость/заболеваемость

ПЛЦНС составляют около 4% от всех первичных опухолей ЦНС и 4-6% от всех экстракранодальных лимфом. Первичную лимфому ЦНС необходимо отличать от вторичного (метастатического) поражения ЦНС, которое отмечается в 5-29% у больных с диссеминированными неходжкинскими лимфомами. Ранее этот вариант болезни считался редким, составляя 1-2% от всех лимфом. В последние годы отмечается отчетливое увеличение первичного поражения ЦНС. Особенности ПЛЦНС следует считать развитие опухоли из клеток, отсутствующих в нормальной структуре головного мозга, быстрое ухудшение общего состояния больных с развитием тяжелых неврологических проявлений и крайне неблагоприятный прогноз. Проявления болезни при поражении головного мозга обусловлены локализацией опухолевых масс в ЦНС и их размерами. Есть определенные закономерности: в 50% случаев опухоли локализуются в лобных долях, часто бывают мультифокальными (35%), у 40% больных выявляется поражение глубоких структур головного мозга [3].

Рост данной патологии в последнее время связан с ростом количества пациентов с иммунодефицитом. ПЛЦНС, по данным больших аутопсийных исследований, составляет приблизительно 1–3% от всех первичных опухолей головного мозга и 12% от всех экстракранодальных лимфом, занимая, таким образом, 2-е место после лимфомы желудка. Согласно современным данным, заболеваемость в США составляет 5 случаев на 1 млн населения. Известные в других странах данные по заболеваемости существенно не отличаются от вышеуказанных (5–7,5 случаев на 1 млн населения). Большинство последних работ подтверждают факт роста частоты возникновения ПЛЦНС среди больных без иммунодефицита [2]. По данным Национального института надзора за раковыми заболеваниями (SEER), база данных по случаям возникновения ПЛЦНС увеличилась втрое за период с 1973–1975 по 1982–1984 годы. Дальнейший анализ показал десятикратное или ещё большее увеличение числа ПЛЦНС между 1973 и 1992 годами [4].



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

5 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

Соотношение заболеваемости у иммунокомпетентных мужчин и женщин составляет 1,2–2:1 [5].

Численность заболевших лимфомой глаза также увеличилась в 1,5 раза за период с 70-х по 90-е гг. Наблюдается параллельный рост числа всех видов экстранодальных лимфом, но непропорционально высокий - лимфом головного мозга и глаз. Такое повышение частоты ПЛЦНС нельзя объяснить достижениями нейровизуализации и опухолевой диагностики. Так, одним из объяснений поражения ПЛЦНС для людей в возрасте 60 лет и старше может быть общее старение населения; однако данные указывают на увеличение числа заболевших во всех возрастных группах.

ПЛЦНС диагностируется в 1,6–10% случаев у больных с вирусом иммунодефицита человека и является второй по частоте причиной внутримозговых образований у этих больных. До начала применения высокоактивной антиретровирусной терапии число случаев возникновения ПЛЦНС у ВИЧ-инфицированных лиц постоянно росло. Однако данная схема лечения, влияя на количество CD4-клеток, может снижать частоту возникновения ПЛЦНС, поскольку вероятность ее возникновения обратно пропорциональна числу CD4-клеток [6].

1.4. Последствия для общества, нагрузка на бюджет

Прогноз ПЛЦНС неблагоприятный, так как данные лимфомы отличаются высокой степенью злокачественности. В целом прогноз лечения болезни зависит от вида заболевания, стадии развития, общего состояния организма человека, его возраста и других индивидуальных особенностей.

2. Существующие методы лечения/диагностики /реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее

Лучевая терапия (ЛТ): лимфомы ЦНС являются высоко радиочувствительными опухолями. Как правило, ЛТ применяется после завершения химиотерапии и проводится с целью консолидации. Краниальное облучение являлось стандартом лечения многие годы. Однако мнения о необходимости ЛТ весьма разноречивы – от полного ее отрицания до рекомендаций проведения исключительно ЛТ. Тотальное облучение головы может быть необходимо при диффузно-инфильтративном росте опухоли. Медиана выживаемости после такого лечения колеблется от 10 до 18 мес. Краниоспинальное облучение не увеличивает выживаемости, зато ассоциируется со значительной смертностью больных, ограничивая возможности применения впоследствии химиотерапии. При локальном облучении опухоли (например, с использованием линейного ускорителя) необходимо распространять его и на окружающие опухоль ткани в пределах 2 см. Вопрос об оптимальной дозе тотального облучения головы остается спорным, но, по данным некоторых исследований, ее границы лежат между 40–50 Гр. ЛТ на весь головной мозг проводится с двух боковых полей с экранированием лицевого скелета, а на отдельные очаги выполняется с нескольких направлений. В редких случаях для больных, у которых невозможно проведение химиотерапии, возможно назначение лучевой терапии в



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

6 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

монорежиме, СДО 40-50 Гр. В аналогичном режиме проводится ЛТ больным, не ответившим на химиотерапию [7].

Аутологичная трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Высокодозная химиотерапия с поддержкой аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в качестве консолидирующего лечения считается весьма перспективным методом. Большинство описанных стратегий консолидации ремиссии включают в себя полное облучение головного мозга, данная тактика одна из самых распространенных [8]. Аллогенная трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. По данным отдельно взятых обзорных публикаций аллогенная трансплантация костного мозга при ПЛЦНС представляет собой достаточно перспективный метод лечения.

Хирургические методы при ПЛЦНС применимы в целях гистологической диагностики. Радикальная резекция не увеличивает продолжительность жизни, но может быть причиной развития неврологических нарушений. Используется стереотаксическая биопсия. Иногда более предпочтительна биопсия открытая, чем стереотаксическая, особенно при локализации опухоли в труднодоступных местах (ствол головного мозга). Хирургическое лечение также используется для декомпрессии, когда тяжесть состояния пациента обусловлена симптомами сдавления головного и (или) спинного мозга. Показания для хирургического вмешательства: исключение/подтверждение диагноза ПЛЦНС с указанием показаний для оперативного вмешательства:

- иссечение глубокого шейного лимфатического узла;
- иссечение подмышечного лимфатического узла;
- иссечение пахового лимфатического узла;
- простое иссечение другой лимфатической структуры;
- локальное иссечение лимфоузла;
- полная спленэктомия;
- биопсия кожи и подкожных тканей.

При ПЛЦНС кортикостероиды оказывают противоопухолевое и противоотечное действие, вызывая, по результатам радиографических исследований, разрушение опухолевых клеток и уменьшение размера опухоли у 40 % больных. Поскольку гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) легко проницаем для глюкокортикостероидов (ГКС), они быстро уменьшают отек вокруг опухоли и связанные с этим симптомы. Назначение ГКС уменьшает проницаемость ГЭБ для химиопрепаратов. Кортикостероиды начинают оказывать эффект в кратчайшие сроки, приводя к заметной регрессии симптомов заболевания и уменьшению размеров опухоли в течение 24–48 ч., благодаря наличию цитолитического действия у этих препаратов, что может значительно изменять размер и гистологическую структуру опухоли. Это может осложнить проведение гистологической диагностики. Поэтому следует избегать применения кортикостероидов до установления диагноза ПЛЦНС и во время химиотерапии, пока необходимо следить за симптомами [9].

2.2. Стоимость/Затраты

Стоимость альтернативных технологий составляет:



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

7 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга - 3 066 847,69 тенге;
- интенсивно-модулированная лучевая терапия злокачественных новообразований висцеральных органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза и лимфом – 574 015 тенге.

2.3. Недостатки

Роль лучевой терапии в лечении ПЛЦНС оценивается по-разному. Долгое время тотальное облучение головы являлось стандартной опцией. В настоящее время ряд исследователей обсуждают возможность полного отказа от лучевой терапии из-за ее потенциальных побочных эффектов. Несмотря на то, что лучевая терапия головного мозга приводит к частоте ответов >90%, это лечение сопряжено с высокой частотой рецидивов и отдаленными проявлениями нейротоксичности. Риск её развития низкий у больных моложе 60 лет (около 8%). Пожилой возраст является независимым отрицательным прогностическим фактором [6].

Хирургические методы при лечении ПЛЦНС применимы лишь с целью диагностики. Радикальная резекция опухоли не увеличивает продолжительность жизни, но может приводить к существенным неврологическим нарушениям.

Применение ГКС позволяет получить быстрый лечебный эффект, однако данный эффект является кратковременным и может помешать правильной диагностике ПЛЦНС. Кроме того, длительная терапия ГКС приводит к развитию ряда осложнений.

Данные об эффективности интратекального введения препаратов одновременно с системной химиотерапией неоднозначны. Однако, в связи с высоким риском осложнений и недоказанной эффективностью этого варианта лечения на сегодняшний день применение интратекальной или интравентрикулярной химиотерапии вне рамок клинических исследований не рекомендуется.

Применение высокодозной терапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в качестве консолидации ремиссии считается перспективным, однако исследования этого метода лечения продолжаются, и однозначных данных о его эффективности до сих пор не получено [10].

3. Вмешательство

3.1. Необходимость внедрения

На сегодняшний день наиболее эффективным методом является системная химиотерапия. Метотрексат в высоких дозах является одним из наиболее часто используемых препаратов для лечения ПЛЦНС. Он применяется в дозе 1-10 г/м² на фоне адекватной сопроводительной терапии (гидратации, защелачивания мочи и профилактического введения фолината кальция). Высокодозный метотрексат может вводиться как в монорежиме, так и в комбинациях с винкристином, прокарбазином, цитарабином, ритуксимабом, фосфамидом и др. Наилучшие результаты из опубликованных были получены при применении комбинации высоких доз метотрексата и высоких доз цитарабина [11].



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

8 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

3.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации

Применение химиотерапии для лечения ПЛЦНС затруднено наличием гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и необходимостью обеспечить проникновение цитостатических препаратов в ткань и оболочки головного и спинного мозга. На данный момент доказана высокая эффективность использования высоких доз метотрексата, которая обусловлена его трехфазным плазменным клиренсом с хорошим проникновением через ГЭБ. Оптимальная доза метотрексата должна составлять более 1 г/м^2 (максимальная дозировка составляет $8-10 \text{ г/м}^2$) и вводиться путем длительных внутривенных инфузий (3 ч и более) с поддержкой лейковорином и повторением введений каждые 2–3 недели (вводимая доза метотрексата должна определяться индивидуально и зависеть от уровня клиренса креатинина и индекса коморбидности пациента) [12]. Хотя режим с применением высоких доз метотрексата повсеместно применяется как терапия первой линии, возможно, что гораздо лучшие результаты могут быть достигнуты при использовании режимов, включающих другие цитостатические препараты, которые способны проникать через ГЭБ, а оптимальную комбинацию противоопухолевых агентов еще предстоит определить.

Основные схемы химиотерапии:

Препарат	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	500 мг/м^2	1	в/в
Метотрексат	3500 мг/м^2	2	в/в, в течение 2х часов
Лейковорин	20-25 мг (каждые 6 часов)	3	в/в, через 24 часа от начала инфузии метотрексата (введение лейковорина продолжается до 72 часов от начала инфузии метотрексата или снижение концентрации метотрексата в сыворотке менее $0,25 \text{ мкМ/л}$)
Винкристин	$1,4 \text{ мг/м}^2$	2	в/в (максимальная доза $2,8 \text{ мг}$)
Прокарабазин	100 мг/м^2	1-7	в/в, (курсы 1,3,5)

Курс повторяется каждые 28 дней. Проводится 5 курсов.

Препарат	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м^2	0	в/в



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

9 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

Метотрексат	3500 мг/м ²	1	в/в, в течение 3х часов
Лейковорин	20-25 мг (каждые 6 часов)	2	в/в, через 24 часа от начала инфузии метотрексата (введение лейковорина продолжается до 72 часов от начала инфузии метотрексата или снижение концентрации метотрексата в сыворотке менее 0,25 мкМ/л)
Цитарабин	1000 мг/м ²	2	в/в, 3-х часовая инфузия (2р/сут)
Дексаметазон	10 мг	1-3	в/в

Курс повторяется каждые 28 дней. Проводится 3-5 курсов.

Препарат	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Метотрексат	3500 мг/м ²	1	в/в, в течение 3х часов
Лейковорин	20-25 мг (каждые 6 часов)	2	в/в, через 24 часа от начала инфузии метотрексата (введение лейковорина продолжается до 72 часов от начала инфузии метотрексата или снижение концентрации метотрексата в сыворотке менее 0,25 мкМ/л)
Цитарабин	2000 мг/м ²	2,3	в/в, 3-х часовая инфузия (2р/сут)

Курс повторяется каждые 3 недели. Проводится 4-6 курсов.

Препарат	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Метотрексат	4000 мг/м ²	1	в/в, в течение 4х часов
Лейковорин	20-25 мг (каждые 6 часов)	2	в/в, через 24 часа от начала инфузии метотрексата (введение лейковорина продолжается до 72 часов от начала инфузии метотрексата или снижение концентрации метотрексата в сыворотке менее 0,25 мкМ/л)
Ифосфамид	1500 мг/м ²	3-5	в/в, 3-х часовая инфузия (2р/сут)

Курс повторяется каждые 4 дней. Проводится 4-6 курсов.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

10 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

Препарат	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Метотрексат	8000 мг/м ²	1	в/в, в течение 4х часов
Лейковорин	20-25 мг (каждые 6 часов)	2	в/в, через 24 часа от начала инфузии метотрексата (введение лейковорина продолжается до 72 часов от начала инфузии метотрексата или снижение концентрации метотрексата в сыворотке менее 0,25 мкМ/л)

Курс повторяется каждые 14 дней. Проводится 4-6 курсов.

Препарат	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Метотрексат	8000 мг/м ²	1	в/в, в течение 4х часов
Лейковорин	20-25 мг (каждые 6 часов)	2	в/в, через 24 часа от начала инфузии метотрексата (введение лейковорина продолжается до 72 часов от начала инфузии метотрексата или снижение концентрации метотрексата в сыворотке менее 0,25 мкМ/л)
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1	в/в, с 1-го по 6-й курсы

Курс повторяется каждые 14 дней. Проводится 4-6 курсов.

Препарат	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Метотрексат	8000 мг/м ²	1	в/в, в течение 4х часов
Лейковорин	20-25 мг (каждые 6 часов)	2	в/в, через 24 часа от начала инфузии метотрексата (введение лейковорина продолжается до 72 часов от начала инфузии метотрексата или снижение концентрации метотрексата в сыворотке менее 0,25 мкМ/л)
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1	в/в, с 1-го по 6-й курсы
Темозоломид	150 мг/м ²	7-11	Перорально, в 1,3 и 5-м курсах

Курс повторяется каждые 14 дней. Проводится до 6-ти курсов



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

11 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

Препарат	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ²	1	в/в
Темозоломид	150 мг/м ²	1-5	перорально
Курс повторяется каждые 28 дней. Проводится до 4 курсов			

Введение метотрексата возможно при получении диуреза более 100 мл/ч и щелочной реакции мочи (\geq рН 8) для предотвращения кристаллизации метаболитов метотрексата в почечных канальцах и развития острой почечной недостаточности. Для этого пациенту за 24 ч до начала введения метотрексата назначают внутривенную инфузию в объеме не менее 3 л с добавлением бикарбоната из расчета 50 ммоль на 1000 мл инфузии. При отсутствии риска развития синдрома лизиса опухоли добавляют раствор калия хлорида из расчета 20 ммоль на 1000 мл инфузии. Проводят контроль диуреза и баланса жидкости, измерение рН мочи каждые 6–8 ч. При необходимости осуществляют дополнительное введение бикарбоната. Перед началом инфузии метотрексата проводят премедикацию: дексаметазон в дозе 8 мг внутривенно, центральные противорвотные. После завершения введения метотрексата возобновляют введение инфузионных растворов с добавлением бикарбоната в объеме не менее 2000 мл или согласно протоколу, проводят измерение рН мочи. Введение лейковорина — антидота метотрексата, начинают через 24 ч после начала введения метотрексата. Должно быть введено не менее 12 доз лейковорина (15 мг/м² каждые 6 ч). В зависимости от концентрации метотрексата в сыворотке крови доза лейковорина и длительность его введения могут изменяться. Уровень метотрексата в сыворотке крови определяют через 24 ч от начала введения и повторяют каждые 24 ч. Лейковорин вводят до снижения концентрации в сыворотке. Цитарабин вводят на 2-е и 3-и сутки от начала введения метотрексата путем внутривенной инфузии в дозе 2 г/м в течение 1 ч с интервалом 12 ч (всего 4 введения, курсовая доза — 8 г/м). Для профилактики кератита пациент в течение введения цитарабина и сутки после его завершения получает глазные капли дексаметазона. Всего проводят четыре курса терапии каждые три недели. По завершении химиотерапии проводят курс лучевой терапии — тотальное облучение нейрокраниума в дозе 36 Гр с возможным добавлением локального облучения на область опухоли в дозе 9 Гр. Уменьшение дозы проводят только в случае документированной токсичности предшествующего курса. При оценке гематологической токсичности поводом для уменьшения дозы является нейтропения IV степени (<500 /мкл) и тромбоцитопения $<25\ 000$ /мкл. В этом случае снижают дозу цитарабина на 25% (за счет отмены 4-го введения). При недостаточном восстановлении костного мозга после предшествующего блока (уровень нейтрофилов <1200 /мкл, тромбоцитов $<90\ 000$ /мкл) ко дню начала очередного блока терапии он может быть отсрочен не более чем на 2 недели. При более длительном периоде восстановления химиотерапию пациенту следует прекратить и перейти к курсу лучевой терапии на область нейрокраниума в дозе 40 Гр и



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

12 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

дополнительно 9 Гр на область опухоли. При проявлениях негематологической токсичности 1–2-й степени по шкале CTC NCI коррекции дозы не требуется. В случае кардиоваскулярных осложнений 3–4-й степени терапию прекращают. Проявления другой органной токсичности 3–4-й степени требуют модификации доз химиопрепаратов следующего курса: снижение дозы метотрексата и цитарабина на 25% при пульмотоксичности, гастроинтестинальной токсичности и нарушениях коагуляционного гемостаза 4-й степени, почечной и печеночной токсичности 3–4-й степени.

3.3. История создания, различные модели/версии/модификации

В течение XIX в. лечение лимфомы было исключительно симптоматическим. Кроме хирургического удаления увеличенных лимфатических узлов, как и при других опухолях, предпринимались попытки лечения препаратами мышьяка. В 1902 г. при лечении саркомы и лимфомы Ходжкина W.A. Pussey впервые применил X-излучение [13]. Это было первое сообщение о нехирургическом лечении опухолевых заболеваний. Однако до 1925 г. лечение лимфомы не было системным. В 1925 г. швейцарский радиолог R. Gilbert заложил основы современной радикальной лучевой терапии. Эффективность этого метода лечения оказалась высокой только у больных с ограниченным распространением болезни. Необходимость четкого выделения групп больных, подлежащих различным методам лечения, поставила задачу создания клинической классификации заболевания, позволяющей определять выбор терапии. До 60-х годов прошлого столетия существовало две крупных школы в лечении лимфомы, различающиеся по своим идеологическим направлениям: европейская и американская. Девизом американской школы было выражение «полная ремиссия любой ценой», а европейской — «осложнения настолько серьезны, что надо подумать, стоит ли платить такую цену за полную ремиссию». К концу 1960-х годов, когда стали очевидны как успехи в лечении лимфомы, так и его издержки, возникла необходимость в поиске общих подходов к лечению, его оценке и снижению числа осложнений. Необходимость четкого выделения групп больных, подлежащих различным методам лечения, поставила задачу создания клинической классификации заболевания, позволяющей определять выбор терапии. В 40–50-х годах прошлого века были синтезированы и начали применяться для лечения онкологических больных химиопрепараты с различным механизмом действия: эмбихин (мустарген), хлорамбуцил, циклофосфамид, винкристин, винбластин, прокарбазин, метотрексат и другие, а также синтетический стероидный гормон — преднизолон. Первый опыт применения у больных с лимфомой производного горчичного газа — нитрогена мустарда, получившего впоследствии название «мустарген», - относится к 1943 г. Однако опубликованы результаты лечения были только после окончания Второй мировой войны, в 1946 г. [14]. Попытки лечения больных с распространенными стадиями лимфомы с использованием 1, 2 или даже 4 химиопрепаратов поначалу не улучшили выживаемости больных. Удачной оказалась лишь комбинация из 4 химиопрепаратов: мустаргена, винкристина, прокарбазина и преднизолона, повторяющаяся с постоянными 2-недельными интервалами — схема МОРР. Началом эры полихимиотерапии в лечении лимфомы следует считать публикацию в 1967 г. V.T. De Vita и A.A. Serpick из Национального института рака в



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

13 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

США, которые представили результаты лечения 43 больных с распространенными стадиями лимфомы, получивших полихимиотерапию по схеме МОРР: впервые частота полных ремиссий в этой группе больных составила 81% [15]. В 1980 г. был опубликован анализ отдаленных результатов лечения по этой схеме первых 198 больных: частота полных ремиссий осталась прежней — 80% и у 54% из этих больных сохранялась полная ремиссия в течение 10–20 лет [16]. Однако подтвердить впоследствии столь высокую эффективность этой программы лечения не удалось ни в одном из 7 крупных многоцентровых исследований, проведенных в Европе и Америке. В этих 7 исследованиях частота полных ремиссий колебалась от 46 до 78%, а число больных, длительно остававшихся в полной ремиссии, — от 16 до 37% [17]. Хотя схема МОРР получила широчайшее распространение в мире, заявленные авторами результаты лечения оказались уникальными и невоспроизводимыми как в условиях других клиник, так и в многоцентровых исследованиях. Кроме того, наряду с высокой эффективностью эта комбинация химиопрепаратов обладала высокой миело- и эметогенной токсичностью. Поэтому в последующее десятилетие появилось большое число схем, в которых вместо мустаргена использовались не менее эффективные, но обладавшие меньшей токсичностью химиопрепараты — хлорамбуцил, циклофосфамид, а вместо винкристина — винбластин (схемы СОРР, СВРР, С1ВРР и др.) [18]. Открытие новых противоопухолевых антибиотиков (антрациклины и блеомицин), а также синтез еще одного алкилирующего препарата — дакарбазина — позволили группе исследователей из Милана, руководимой G. Bonadonna, создать новую эффективную комбинацию химиопрепаратов для лечения лимфомы — схему АВВД (адрибластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин). Первые результаты лечения больных лимфомой по этой схеме были опубликованы в 1975 г. [19]. Несмотря на то что уже в первом рандомизированном исследовании было показано преимущество схемы АВВД перед схемой МОРР, потребовалось более 20 лет для подтверждения этого факта в нескольких больших многоцентровых исследованиях с длительными сроками наблюдения и признания этой схемы «золотым стандартом» для больных с локализованными стадиями лимфомы Ходжкина [18]. Новая концепция лечения — сочетание в одной программе двух методов лечения (лучевой и химиотерапии) — была предложена в середине 1970-х годов. В 1976 г. L. Prosnitz и соавт. опубликовали результаты исследования, показавшие, что для больных с распространенными стадиями лимфомы лучевая терапия в низких дозах (20 Гр) в середине курса полихимиотерапии, когда основная опухолевая масса сокращена на 50–80%, позволяет повысить эффективность лечения [20]. Сочетание в одной программе двух методов сократило число рецидивов с 30–40 до 10–12%, а уменьшение объема опухоли после полихимиотерапии позволило сократить поля лучевой терапии, что снизило число лучевых осложнений [21]. Эта работа легла в основу современного направления в лечении лимфомы. Комбинированная химиолучевая терапия сегодня является приоритетным методом лечения для абсолютного большинства больных лимфомой с любой стадией заболевания. 1970–1980-е годы показали, что только кооперированные исследования, выполняемые большими коллективами исследователей одновременно в разных клиниках, в состоянии быстро решить проблему оценки эффективности каждой вновь предложенной



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

14 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

программы лечения больных лимфомой. В 80–90-х годах прошлого века было проведено и оценено несколько крупных рандомизированных исследований, которые выявили преимущество комбинированного химиолучевого лечения перед радикальной лучевой терапией для больных с локализованной I–II стадией лимфомы. Эти исследования доказали возможность излечения для большинства больных с локализованными стадиями заболевания: 20 лет без рецидива проживают 80% из них. Накопленный в крупных многоцентровых исследованиях опыт к началу 90-х годов XX в. позволил определить основные клинические и лабораторные прогностические факторы и выделить группу больных с неблагоприятным течением лимфомы. Выделение неблагоприятных прогностических факторов и принцип разделения больных на прогностические группы также можно отнести к концептуальным идеям в лечении лимфомы, несмотря на то, что различные исследовательские центры используют разный комплекс прогностических факторов, что существенно влияет на формирование этих групп [18]. Теоретические работы, исследовавшие причины возникновения резистентного опухолевого клона, показали, что на его формирование оказывает влияние как увеличение интервала между циклами химиотерапии, так и снижение доз препаратов. Соответственно, преодолеть резистентность опухоли можно, как увеличивая дозы химиопрепаратов, так и уменьшая интервалы между повторными введениями [22]. Основываясь на этих теоретических разработках, две группы исследователей — из Стэнфордского института в США и из Германии — независимо друг от друга в начале 1990-х годов предложили новую концепцию для лечения больных с распространенными стадиями заболевания и новые программы интенсифицированного лечения. Стэнфордская группа предложила программу Stanford V, а Германская группа по изучению лимфомы, возглавляемая проф. V. Diehl, — BEACOPP-21 эскалированный и BEACOPP-14 [23-24]. Появлению этих программ способствовало внедрение в лечебную практику нового высокоэффективного противоопухолевого препарата — этопозида, а кроме того, гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (G-CSF), которые позволили выполнять всю программу лечения без существенного удлинения интервалов и снижения доз [25]. Длительные, 20–30-летние наблюдения за больными выявили такие грозные поздние осложнения лечения, как вторые опухоли, инфаркты миокарда, инфекции, приводящие к преждевременной гибели излеченных больных. Все эти осложнения заставляют, в свою очередь, исследователей искать новые варианты лечения лимфомы, высокоэффективные, но не повреждающие нормальные ткани.

3.4. Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения в Казахстане

Специалисты, имеющие сертификат по специальности «Гематология (взрослая)», «Онкология взрослая и/или «Онкология и гематология (детская)», стаж работы по специальности не менее 5 лет. Палаты должны быть оборудованы гепа-фильтрами или иными устройствами нагнетации ламинарного потока воздуха; палаты должны быть одно - двух местные с круглосуточным постом, оснащены инфузоматами (минимум 2 на 1 койку), ИВЛ, мониторами пациента, консолями с подведенными газами. Процедурная



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

15 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

должна быть оснащена ламинарным шкафом для разведения цитостатиков. Лаборатория должна быть оснащена оборудованием для проведения цитологических, цитогенетических, иммунофенотипических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических, гематологических, микробиологических исследований.

3.5. Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления (рецензии, ЛЭК при наличии)

В связи с редкостью ПЛЦНС, до сих пор существует лишь небольшое количество рандомизированных исследований III фазы по лечению данных больных. В связи с этим оптимальные режимы лечения пациентов с ПЛЦНС до сих пор не разработаны.

Различные применяемые сегодня режимы химиотерапии и лучевой терапии позволяют достичь эффекта у 30-80% больных, при 5-летней общей выживаемости 30-50%. Однако было показано, что увеличение эффективности режима как правило приводит к увеличению нейротоксичности, особенно у пожилых больных, в связи с чем выбор тактики лечения каждого отдельного больного должен проводиться индивидуально, исходя из его общего состояния, прогноза и цели лечения (лечебная с высокой токсичностью или паллиативная с низкой токсичностью).

Хирургическое лечение больных ПЛЦНС на сегодняшний день не применяется. В отдельных случаях возможно проведение хирургической резекции опухоли для уменьшения неврологической симптоматики, например, ламинэктомия и частичное или полное удаление опухоли при сдавлении спинного мозга).

3.6. Опыт использования в мире

Наиболее эффективной терапевтической опцией лечения ПЛЦНС является системная химиотерапия. Такой подход признан большинством исследователей. Однако до недавнего времени не было терапевтических протоколов, подтвержденных крупными рандомизированными исследованиями. Большинство опубликованных исследований представляли собой исследования II фазы, включающие не более 200 пациентов.

Выбор препаратов для схем лечения ПЛЦНС основан на нескольких принципах: активности в отношении лимфомы, способности проникать через ГЭБ и невысокой токсичности применяемых доз. Этим требованиям соответствуют стандартные дозы стероидов и алкилирующих агентов, высокие дозы метотрексата и цитарабина. Стандартный для лечения лимфомы других локализаций курс СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) не эффективен при лимфомах ЦНС и демонстрирует частоту выживаемости ниже, чем при использовании только лучевой терапии [26]. Базовым препаратом всех современных схем терапии ПЛЦНС является метотрексат - антиметаболит из группы структурных аналогов фолиевой кислоты. Известно, что доза метотрексата ≥ 1 г/м² при внутривенном введении позволяет создать терапевтические концентрации в ткани головного мозга, а доза $\geq 3,5$ г/м² — в ликворе. Высокие дозы метотрексата в качестве монотерапии с последующей лучевой терапией позволяют достичь частоты ответа 80–90%; при 2-летней общей выживаемости 60–70% и 5-летней общей выживаемости до 35% [27-29]. Одной из проблем терапии лимфом ЦНС являются высокая нейротоксичность применяемых схем лечения и значительная



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

16 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

летальность, связанная с терапией. В обзоре Ferreri A. летальность, связанная с терапией, составляла до 14%, уровень нейротоксичности — от 3 до 75% в зависимости от терапевтического протокола и был значительно выше в старшей возрастной группе [30]. Предпринимались попытки улучшить результаты терапии за счет увеличения дозы метотрексата. В ряде исследований метотрексат в качестве монотерапии без последующей лучевой терапии использовали в дозе 8 г/м². Результаты таких исследований на малых группах пациентов продемонстрировали противоречивые результаты эффективности и токсичности. Другим способом повышения эффективности терапии ПЛЦНС является применение комбинированных схем. При этом доза метотрексата 3,0–3,5 мг/м² в сочетании с другими препаратами позволяет снизить токсичность химиотерапии по сравнению с более высокой дозой метотрексата. A. Ferreri и соавт. показали преимущество комбинации высокой дозы метотрексата (3,5 мг/м²) с высокими дозами цитарабина (Ara-C) по сравнению с монотерапией метотрексата в той же дозе.

Монохимиотерапия высокими дозами метотрексата обсуждается как стандарт лечения. В исследование New Approaches to Brain Tumor Therapy (NABTT) были включены 25 пациентов, которые в качестве терапии получали монохимиотерапию метотрексатом (8 г/м²). Частота общего ответа на терапию составила 74%, медиана общей выживаемости – 22,8 месяцев. Аналогичное исследование в Германии показало худшие результаты. Исследование было закрыто еще до завершения, так как только 30% из 37 больных достигли полного ответа, медиана общей выживаемости составила 25 мес. Эффективность высоких доз метотрексата может быть улучшена комбинированием с другими цитостатическими препаратами, проникающими через ГЭБ. В исследовании L.E. Abrey и др. в 2000 г. 22 больных получили режим MPV (метотрексат, прокарбазин, винкристин) + цитарабин + интратекальное введение метотрексата и 12 больных получили такой же режим в комбинации с ЛТ в дозе 45 Гр. Медиана общей выживаемости в обеих группах оказалась одинаковой (33 и 32 месяца соответственно), но пациенты, получавшие дополнительно ЛТ, погибали преимущественно от последствий нейротоксичности, а 2-я группа – от прогрессирования лимфомы. Частота развития деменции в группе, получившей химиотерапию в комбинации с облучением, составила 83% против 5% в группе больных, получавших только химиотерапию. Европейская организация по изучению и лечению рака (EORTC) сообщила о применении химиотерапии у 50 больных старше 60 лет. Протокол лечения включал высокие дозы метотрексата (1 г/м²), ломустин, прокарбазин, метилпреднизолон и интратекальные введения метотрексата и цитарабина. У 42% больных получен полный ответ и у 6% частичный ответ. Медиана общей выживаемости составила 14 месяцев. Отсроченная нейротоксичность III–IV степени возникла в 12% случаев. H. Pels с соавт. в 2003 г. доложили о результатах II фазы пилотного исследования применения режима полихимиотерапии, включающего высокие дозы метотрексата (5 г/м²), цитарабин, ифосфамид, винкаалкалоид, циклофосфамид и интратекальные инфузии метотрексата и цитарабина. В исследование были включены 65 пациентов с впервые диагностированной ПЛЦНС, 35 из которых были в возрасте старше 60 лет. У 61% больных был достигнут полный ответ и у 10% – частичный. Общая



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

17 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

выживаемость составила 50 месяцев, но у больных старше 60 лет она была значительно короче по сравнению с более молодыми (5-летняя выживаемость 19% против 75%).

3.7. Опыт использования в Казахстане

В настоящее время в Республике Казахстан для лечения пациентов с кодами МКБ-10 (С 71.0; С81.0; С81.1; С81.2; С81.3; С81.7; С81.9; С83.0; С83.3; С83.5; С83.7) используется клинический протокол «Первичная лимфома центральной нервной системы», одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития РК от 10 ноября 2016 г., протокол № 15. Данный протокол содержит предлагаемую для терапии схему, а именно проведение химиотерапии с включением метотрексата $3\text{г}/\text{м}^2$ в 1 день, цитарабина $2\text{ г}/\text{м}^2$ 2-3 дни:

Препарат	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Метотрексат	$3500\text{ мг}/\text{м}^2$	1	в/в, в течение 3х часов
Лейковорин	20-25 мг (каждые 6 часов)	2	в/в, через 24 часа от начала инфузии метотрексата (введение лейковорина продолжается до 72 часов от начала инфузии метотрексата, или снижение концентрации метотрексата в сыворотке менее $0,25\text{ мкМ}/\text{л}$)
Цитарабин	$2000\text{ мг}/\text{м}^2$	2,3	в/в, 3-х часовая инфузия (2р/сут)

3.8. Затраты/Стоимость

Расходы на оплату труда, социальный налог и другие отчисления – 250 927,84 тенге. Затраты на расходные материалы (ЛС и ИМН) – 1 004 913,65 тенге. Накладные расходы – 52 326,49 тенге. Итого стоимость технологии - 1 308 167,98 тенге.

3.9. Правовой статус на территории Казахстана

Клинический протокол «Первичная лимфома центральной нервной системы», одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития РК от 10 ноября 2016 г., протокол № 15.

4. Поиск доказательств

4.1. Для возможности проведения клинической эффективности, безопасности и экономической целесообразности высокодозной химиотерапии первичной лимфомы центральной нервной системы поиск литературных данных был проведен в базе данных MEDLINE (PubMed). Также в стратегии поиска были применены следующие электронные ресурсы: Cochrane Central Register of Controlled Trials <http://www.cochrane.org>, PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, Centre for Reviews and Dissemination (CRD)



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

18 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb>, TRIPdatabase: <https://www.tripdatabase.com/>, Clinical Trials <https://clinicaltrials.gov/>, CADTH <http://www.cadth.ca/>, HTAI <http://www.htai.or>, European hematology association (EHA) <https://ehaweb.org/>, American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org/>, American Society of Hematology (ASH) www.hematology.org/ по следующим ключевым словам: первичная лимфома центральной нервной системы (primary central nervous system lymphoma), химиотерапия (chemotherapy), высокие дозы метотрексата (high-dose methotrexate), высокие дозы цитарабина (high-dose cytarabine), экономическая эффективность (cost-effectiveness analysis).

Методология PICO

	Терминология на русском языке	Терминология на английском языке
Population или Patient – (население или пациент: Целевой контингент или пациент: для кого используется технология)	Пациенты с первичной лимфомой центральной нервной системы	Patients with primary central nervous system lymphoma
Intervention или Exposure (Вмешательство, воздействие: изучаемая технология, используемая для целевой группы)	Химиотерапия высокодозными метотрексатом (3,5г/м ²) и цитарабином (2 г/м ²)	Chemotherapy with high-dose methotrexate (3,5g/m ²) and cytarabine (2 g/m ²)
Comparison (Альтернативная технология сравнения)	- Хирургия, - лучевая терапия, - аллогенная трансплантация стволовых клеток, - трансплантация аутологичных стволовых клеток	- Surgery; - radiotherapy; - allogeneic stem cell transplantation; - autologous stem cell transplantation
Outcomes (Результат: конечные и промежуточные результаты оценки)	- общая выживаемость; - выживаемость без прогрессирования; - полная ремиссия; - частичная ремиссия; - прогрессирования заболевания.	- overall survival; - progression-free survival; - complete remission; - partial remission; - progressive disease.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

19 из 27

Отчет оценки медицинской технологии



4.2. Эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)

В мультицентровое исследование (2009г.) было включено 79 пациентов из шести стран (24 центров) в возрасте от 18 до 75 лет (медиана — 60 лет). Терапевтический план включал 4 курса метотрексата в дозе 3,5 г/м² в 1-й день в виде монотерапии (40 пациентов) или в сочетании с цитарабином в дозе 2 г/м² дважды во 2-й и 3-й день (курсовая доза — 8 г/м² (39 пациентов)). Оба режима терапии назначали каждые 3 недели, после чего проводилось обследование всего мозга. Первичной конечной точкой была полная ремиссия после химиотерапии. Обе группы пациентов получили курс консолидации лучевой терапии на область нейрокраниума. Полный и общий ответ составил 46 (95% ДИ 31-61) и 18% (6-30) (p=0,006) и 69 и 40% соответственно (p=0,009). Гематологическая токсичность 3-й и 4-й степени была выше в исследуемой группе (92 и 15%). При получении первых данных анализа эффективности и токсичности, они были учтены, и в исследуемой группе профилактически применяли гранулоцитарные



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

20 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

колониестимулирующие факторы. Смертность из-за токсических осложнений была сопоставимой: три пациента умерли в группе комбинированной терапии и один — при монотерапии метотрексатом. Из-за убедительных результатов данного исследования протокол комбинированной терапии высокими дозами метотрексата и цитарабина был принят как стандарт терапии лимфом ЦНС после опубликования результатов [31].

С целью характеристики исходов 370 пациентов с первичной лимфомой ЦНС Ferreri A.J. с соавт. (2002г.) было проведено многоцентровое исследование. 98 пациентам применялся монорежим лучевой терапии, 32 пациентам назначалась химиотерапия, 36 пациентов получили лучевую терапию с последующим применением химиотерапии, индукция химиопрепаратами с последующей консолидацией лучевой терапией применялась у 197 пациентов. В качестве химиотерапии у 169 пациентов применялся высокодозный метотрексат - от 1 до 8 г/м², интратекальное введение было использовано 109 пациентам. 116 пациентов остались живы (медиана наблюдения 24 месяца), при этом общая выживаемость составила 37%. Пациенты, получавшие химиотерапию с последующей лучевой терапией показали лучшие результаты выживаемости, в сравнении с пациентами, получающими только лучевую терапию. Пациенты, получавшие первичную терапии высокими дозами метотрексата, показали лучшие сроки выживаемости, чем остальные группы пациентов, при этом комбинирование высоких доз метотрексата и цитарабина показало лучшие результаты, чем монотерапия метотрексатом. Однако, корреляции между дозой метотрексата и выживаемостью обнаружено не было. У пациентов, получавших высокие дозы метотрексата, консолидация в виде лучевой терапии или интратекального введения химиопрепаратов не улучшала выживаемость пациентов. При этом, предикторами выживаемости являлись возраст, работоспособность, уровень лактатдегидрогеназы, локализация заболевания и др. Таким образом, авторы исследования пришли к выводу, что комбинирование химиотерапии и облучения превосходит по эффективности только лучевую терапию, при этом наиболее высокие показатели выживаемости отмечались у пациентов, которым применялись высокие дозы метотрексата. Наряду с этим, комбинирование высоких доз метотрексата и цитарабина ассоциируется с лучшей выживаемостью, тогда как интратекальное введение не коррелирует с исходом. Авторы также пришли к выводу об отсутствии необходимости применения облучения у пациентов, достигших полной ремиссии после индукции высокими дозами метотрексата [32].

Hendrik Pels и др. (2003г.) в своем исследовании оценили частоту и продолжительность ответа, общую выживаемость и токсичность у пациентов с первичной лимфомой ЦНС после системной и внутрижелудочковой химиотерапии с отсроченной лучевой терапией. С сентября 1995 по июль 2001 года в исследование были включены 65 пациентов с первичной лимфомой ЦНС, средний возраст включенных составил 62 года. Системная терапия высокими дозами метотрексата (1,2,4 и 5 циклы) и цитарабина (3 и 6 циклы), включая дексаметазон, ифосфамид и циклофосфамид, сочеталась с внутрижелудочковым введением метотрексата, преднизолона и цитарабина. Были включены результаты 61 из 65 пациентов. 37 пациентов (61%) достигли полного ответа, 6 (10%) частичного ответа, у 12 (19%) отмечалось прогрессирование заболевания. 6



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

21 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

пациентов (9%) умерли в результате осложнений, связанных с лечением. Последующее наблюдение составило от 0 до 87 месяцев (медиана 26 месяцев). Оценки Каплана-Мейера для медианного времени до отказа лечения и медианы общей выживаемости составили 21 и 50 месяцев соответственно. Для пациентов старше 60 лет средняя выживаемость составила 34 месяца, а среднее время до отказа от лечения 15 месяцев. У пациентов моложе 61 года медиана выживаемости и отказа от лечения еще не достигнуты; 5-ти летняя выживаемость составляет 75%. Системная токсичность была в основном гематологической. Авторы пришли к выводу, что применение высоких доз метотрексата и цитарабина является высокоэффективным методом для лечения первичной лимфомы ЦНС. Частота ответа и продолжительность ответа в этой серии были сопоставимы с показателями ответов и продолжительностью, указанными после применения комбинированной лучевой и химиотерапии, при этом нейротоксичность отмечалась не часто [33].

В работе Korfel A. (2015г.) были показаны подходы в диагностике и терапии первичной лимфомы ЦНС. Так, авторами приведены данные о том, что единственное исследование фазы III у пациентов с ПЛЦНС не продемонстрировало преимущества выживания при облучении всего мозга после высокодозной химиотерапии метотрексатом в сравнении с монотерапией метотрексатом. Оптимальный режим первичной химиотерапии, по данным авторов, еще не установлен, из-за отсутствия результатов рандомизированных исследований. Не сравнительные исследования показывают превосходство комбинированной полихимиотерапии над монотерапией метотрексатом. Будущие разработки терапии ПЛЦНС должны быть направлены на консолидацию индукционной химиотерапии на основе метотрексата с высокодозной химиотерапией в сочетании с трансплантацией аутологичных стволовых клеток. При этом, важной целью всех методов лечения ПЛЦНС является профилактика нейротоксичности [34].

С целью изучения прогноза и последствий терапии первой линии у пожилых пациентов с ПЛЦНС Kasenda V. с соавт. (2015 г.) был проведен систематический обзор имеющихся исследований. Было определено 20 работ. Из 13 исследований были получены данные 405 пациентов, которые были объединены с данными 378 дополнительных пациентов (n=783). Средний возраст пациентов составил 68 лет (диапазон – 60-90 лет), средние показатели индекса Карновского 60% (диапазон – 10-100%). Лечение сильно варьировало, но 573 (73%) пациента получали высокие дозы метотрексата. В общей сложности 276 пациентов получили лучевую терапию всего мозга (медиана 36 Гр, диапазон 28,5-70 Гр). Индекс Карновского выше 70% являлся предиктором высокой смертности (ОШ 0,50, 95% ДИ 0,41-0,62). Наблюдение в течение 40 месяцев показало, что применение метотрексата в качестве терапии первой линии связано с лучшей выживаемостью (ОШ 0,70, 95% ДИ 0,53-0,93). Не отмечалось различия между различными режимами: применение метотрексата и пероральной терапии, а также более агрессивной терапией метотрексатом (ОШ 1,39, 95% ДИ 0,90-2,15). Для лучевой терапии характерна лучшая выживаемость, но при этом и выше риск развития неврологических побочных эффектов (ОШ 5,23, 95% ДИ 2,33-11,74). Таким образом, авторы пришли к выводу, что пожилые пациенты получают преимущество от терапии метотрексатом, особенно в



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

22 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

сочетании с алкилирующими производными, при этом более агрессивные протоколы применения метотрексата не улучшают исходы. Лучевая терапия повышает выживаемость пациентов, но связана с более высоким риском неврологических побочных эффектов [35].

Цель систематического обзора Zacher J. и авт. (2014г.) – обобщить и оценить имеющиеся данные относительно эффективности и переносимости лучевой терапии в сочетании с химиотерапией при лечении пациентов с ПЛЦНС. Был проведен обзор исследований за период с января 1950 по февраль 2014 г. и материалов конференций за период с 2005 по 2013 гг. Из 556 потенциально релевантных исследований в обзор было включено 1 исследование, которое включало 551 участника, получавшего первично химиотерапию метотрексатом, за которой следовала лучевая терапия мозга или только прием химиопрепаратов – метотрексата, а при отсутствии ответа сочетание с цитарабином. Потенциал риска смещения был оценен как умеренный. Оценочный эффект выживаемости после химиотерапии+облучение был аналогичен группе химиотерапии. Из-за небольшого числа участников были обнаружены некачественные данные об улучшении выживаемости без прогрессирования у группы облучение+химиотерапия (ОШ 0,79, 95% ДИ от 0,63 до 0,99; $p=0,041$). Связанные с лечением смертность и качество жизни не оценивались. Лечение, связанное с нейротоксичностью, оценивалось клинически у 79 участников, выявляя признаки нейротоксичности у 49% пациентов, получавших химио- и лучевую терапию и у 26% пациентов, получавших только химиотерапию (95% ДИ от 0,98 до 3,48, $p=0,054$) (доказательство низкого качества). Таким образом, имеющиеся данные (1 РКИ), по мнению авторов, недостаточны для того, чтобы сделать выводы о том, что лучевая плюс химиотерапия и монотерапия химиопрепаратами оказывают сходное влияние на общую выживаемость пациентов с ПЛЦНС. Полученные данные свидетельствуют о том, что добавление облучения к химиотерапии может увеличить выживаемость без прогрессирования, но может также увеличить частоту нейротоксичности по сравнению с химиотерапией (монотерапия метотрексатом). Поскольку роль химиотерапии в лечении ПЛЦНС остается неясной, для окончательных выводов необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования [36].

Золотым стандартом при лечении пациентов с ПЛЦНС считалось применение высоких доз метотрексата с консолидацией дополнительной химиотерапией или облучением. Kerbauy M.N. с соавт. (2017г.) обобщили данные клинических испытаний, в которых использовался мультимодальный подход, в своем систематическом обзоре. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том, что облучение является хорошо изученным вариантом для консолидации пациентов с ПЛЦНС, однако в отдельных сериях исследований, такие варианты как высокодозная химиотерапия в сочетании с трансплантацией аутологичных стволовых клеток, снижение дозы облучения или химиопрепаратов связаны с аналогичной выживаемостью и меньшей токсичностью. Авторы считают, что проведение клинических испытаний позволит определить лучшую тактику для лечения данного заболевания [37].



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

23 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

4.3. Безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.)

Системный и интратекальный режимы химиотерапии (протокол Бонна) без лучевой терапии привел к долговременным ответам у 75% пациентов с первичной лимфомой ЦНС в возрасте младше 60 лет, но был осложнен инфекцией резервуара Оммаи. Hendrik Pels и др. (2009 г.) в своей работе оценили эффективность и токсичность данного режима без интратекального введения. С августа 2003 по ноябрь 2005 гг. 18 пациентов с первичной лимфомой ЦНС младше 60 лет (средний возраст 53 года) получали лечение высокими дозами метотрексата (1,2,4 и 5 циклы) и цитарабина (3 и 6 циклы) в комбинации с дексаметазоном, виналкалоидами, ифосфамидом и циклофосфамидом. Исследование было прекращено в ноябре 2005 г. в связи с высокой частотой ранних рецидивов. Были оценены результаты 17 из 18 пациентов: 9 (53%) достигли полного ответа, 2 (12%) неподтвержденного полного ответа, 2 (12%) частичного ответа, 4 (24%) показали прогрессирование заболевания. Один из методов был прекращен вследствие токсичности. Медиана наблюдения составила 23 месяца, средняя продолжительность ответа составила 10 месяцев, среднее время до отказа от лечения – 8 месяцев. Медиана общей выживаемости не достигнута. Системная токсичность была в основном гематологической. По данным авторов, системная химиотерапия у пациентов младше 60 лет без использования интратекального введения приводит к высокой частоте ответа, но в большинстве случаев характеризуется ранними рецидивами [38].

В описанных ранее исследованиях (эффективность) указывается об относительной безопасности применения данного метода, особенно в сравнении с лучевой терапией.

4.4. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)/Результаты экономической оценки

У иммунокомпетентных пациентов с ПЛЦНС комбинированная модальная терапия (КМТ) с использованием высокодозного метотрексата и лучевой терапии улучшает показатели в сравнении с применением химиотерапии в монорежиме. Price A. с соавт. (2014г.) провели сравнительный анализ экономической эффективности КМТ и монотерапии химиопрепаратами с использованием марковской модели в различных возрастных категориях. Базовые вероятности были получены из систематического обзора литературы. Прямые и косвенные затраты были собраны с канадской точки зрения и представлены в канадских долларах в 2011 году. Результатами были ожидаемая продолжительность жизни, годы жизни, скорректированные на качество (QALY) и дополнительное соотношение рентабельности. Ожидаемая продолжительность жизни составила 1,55 QALY для КМТ и 1,53 QALY только для химиотерапии. У более молодых пациентов (в возрасте <60 лет) КМТ показало 2,44 QALY по сравнению с 1,89 QALY только для химиотерапии, что дает ожидаемое преимущество с КМТ 0,55 QALY или 6,6 месяцев с поправкой на качество. Стратегия КМТ доминировала у более молодых пациентов, так как она была на 11 951 долларом менее дорогой, чем химиотерапия. Стратегия, основанная на химиотерапии, доминировала у пожилых пациентов, так как она



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

24 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

была на 11 244 доллара дешевле, чем КМТ и не было никакой разницы в QALY между вариантами. По данным авторов, предпочтительной стратегией индукции для более молодых пациентов с ПЛЦНС, по-видимому, является КМТ, что сводит к минимуму затраты, увеличивая ожидаемую продолжительность жизни и QALY. Этот анализ подтверждает, что предпочтительной стратегией для пожилых пациентов является только химиотерапия [39].

4.5. Другие аспекты (Социальные/правовые/этические аспекты)

Prisca A. с соавт. (2012г.) сравнили результаты, полученные при использовании комбинированной модальной терапии (КМТ) с монокимиотерапией у пациентов с ПЛЦНС. Результатами были ожидаемая продолжительность жизни и ожидаемая продолжительность жизни с учетом качества. Были проведены анализы чувствительности. Ожидаемая продолжительность жизни составляла 2,69 лет для КМТ и 2,77 лет только для химиотерапии. Ожидаемая с точки зрения качества продолжительность жизни для двух вариантов составляла 1,70 и 1,67 с учетом качества жизни (QALY) соответственно. У более молодых пациентов <60 лет, КМТ обеспечила ожидаемую продолжительность жизни, равную 2,71 QALY, по сравнению с 2,09 QALY только для химиотерапии, что дает ожидаемое преимущество при использовании КМТ 0,62 QALY или 7,4 месяцев с поправкой на качество. Не было выявлено разницы между данными стратегиями в старшей возрастной группе. Предпочтительной стратегией индукции для более молодых пациентов, по данным авторов, является КМТ, максимизирующая ожидаемую продолжительность жизни и QALY. Этот анализ подтверждает, что предпочтительной стратегией для пожилых пациентов является только химиотерапия. Предпочтительной стратегией индукции для более молодых пациентов, по данным авторов, является КМТ, увеличивающая ожидаемую продолжительность жизни и QALY [40].

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности

Несмотря на разработку и наличие нескольких руководящих принципов лечения, общепринятый стандартный подход в настоящее время не установлен. Основные рекомендации необходимо формулировать в контексте мультидисциплинарной команды, включая гематолога, радиолога, невролога, онколога и хирурга. В настоящее время не заявлено ни одного крупномасштабного клинического исследования по лечению ПЛЦНС. Большинство представляют собой исследования II-III фазы, включающие не более 200 пациентов. Не разработано достоверно обоснованной тактики ведения таких пациентов. До сих пор остается актуальным вопрос возможности и необходимости проведения лучевой терапии в качестве консолидирующего лечения пациентов с ПЛЦНС.

На сегодняшний день наиболее эффективным препаратом в лечении ПЛЦНС является метотрексат. Он применяется в дозе 1-10 мг/м². Высокодозный метотрексат может вводиться как в монорежиме, так и в комбинации с другими противоопухолевыми средствами – цитарабином, винкристином, прокарбазином, ритуксимабом, ифосфамидом и др. с последующим тотальным облучением головы. Наилучшие результаты из



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

25 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

опубликованных были получены при применении комбинации высоких доз метотрексата и высоких доз цитарабина. Данная схема терапии позволяет значительно увеличить эффективность терапии и продолжительность жизни больных с ПЛЦНС по сравнению с аналогичным режимом лечения без цитарабина, без существенного увеличения частоты нежелательных явлений.

5.2. Выводы о клинической безопасности

Курс химиотерапии с использованием высоких доз метотрексата и цитарабина имеет приемлемую токсичность, может быть выполнен штатными ресурсами отделения гематологии. Это позволяет применять его широко в качестве терапии первой линии у пациентов с первичной лимфомой ЦНС как наиболее оптимального по эффективности и умеренного по токсичности.

5.3. Выводы об экономической эффективности

Выводы об экономической эффективности неоднозначны, поскольку затраты на лечение в каждом конкретном случае могут различаться и зависят, в первую очередь, от вида лечения – комбинированная терапия (химиотерапия с облучением) – рекомендуется для более молодых пациентов, либо химиотерапия в монорежиме – предпочтительна для пациентов старше 60 лет.

5.4. Преимущества и недостатки метода

Преимущества метода:

- высокая эффективность – длительные сроки ремиссии, увеличение продолжительности жизни, улучшение качества жизни;
- проникновение химиопрепаратов через гематоэнцефалический барьер, при дозе 3,5 мг/м² – терапевтические концентрации метотрексата в ликворе;
- предпочтителен у пожилых пациентов.

Недостатки метода:

- нейротоксичность химиопрепаратов, в особенности при применении высоких доз.

5.5. Конфликт интересов

Эксперт не является членом органов управления Заявителя, а также работником, советником, консультантом или доверенным лицом Заявителя. Не принимает участия в какой-либо деятельности, которая конкурирует с интересами Заявителя.

Таким образом, при проведении экспертизы конфликта интересов зарегистрировано не было.

6. Список использованных источников

1. Batchelor T., Loeffler J.S. Primer CNS Lymphoma. J Clin Oncol 2006;24(8):1281–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.8819.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

26 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

2. Kiewe P, Loddenkemper C, Anagnostopoulos I et al. High-dose methotrexate is beneficial in parenchymal brain masses of uncertain origin suspicious for primary CNS lymphoma. *Neuro-oncology*. 2007;9 (2): 96-102.
3. Kadan-Lottick N.S., Skluzarek M.C., Gurney J.G. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2002;95:193–202. DOI: 10.1002/cncr.10643.
4. Ferreri A.J., Reni M., Villa E. (1995) Primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Cancer Treat. Rev.*, 21: 415–46.
5. Kadan-Lottick N.S., Skluzarek M.C., Gurney J.G. (2002) Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer*, 95: 193–202.
6. Henson J.W., Batchelor T.T. (2004) Intraocular lymphoma, in Batchelor TT: *Lymphoma of the Nervous System*. — Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 183–8.
7. Nelson D.F., Martz K.L., Bonner H. et al. (1992) Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high-dose, large-volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG: 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 23: 9–17.
8. Colpo A., Hochberg E., Chen Y.B. Current status of autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Oncologist*. 2012; 17: 80–90.
9. Weller M. Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma / M. Weller // *J. Neurol. Oncol.* — 1999. — Vol. 43. — P. 237–239.
10. Matthew J. Wieduwilt, Francisco Valles. Immunochemotherapy with Intensive Consolidation for Primary CNS Lymphoma: A Pilot Study and Prognostic Assessment by Diffusion-Weighted MRI. *Clin Cancer Res*; 18(4) February 15, 2012.
11. Andres J M Ferreri, Michele Reni, Marco Foppoli et al., High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374: 1512–20.
12. <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly>
13. Pussey W. A. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays: preliminary report. *JAMA* 1902; 98: 166–9.
14. Goodman L.S., Wintrob N. N., Dameshek W. et al. Nitrogen mustard therapy. Use of methyl bis (B-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (B-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease lymphosarcoma, leukemia, certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA* 1946; 132: 126–32.
15. De Vita V. T., Serpick A. A. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1967; 8:13.
16. De Vita V. T., Simon R. M., Hubbard S. M. et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow up of MOPP treated patients at NCI. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92:587–95.
17. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*, 3th ed. / Ed. by V. T. DeVita, S. Hellman, S. A. Rosenberg. — Philadelphia, 1989; 2.—P. 1696–739.
18. *Hodgkin's disease* / Ed. by P. V. Mauch, J. O. Armitage, V. Diehl et al. — Philadelphia, 1999.
19. Bonadonna G., Zucali R., Monfardini S. et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with Adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975; 36: 252–9.
20. Prosnitz L.R., Farber L.R., Fisher J.J. et al. Long term remissions with combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 1976; 37: 2826–33.
21. *Клиническая онкогематология* / Под ред. М. А. Волковой. — М.: Медицина, 2001. — С. 314–35.
22. Goldie J. H., Coldman A. J. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63: 1727–33 Coldman A. J., Goldie J. H. Impact



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 253 от 27 августа 2018 г.

27 из 27

Отчет оценки медицинской технологии

of doseintensive chemotherapy on the development of permanent drag resistance. Sem. Oncol. 1987; 14(Suppl.4): 29–33.

23. Horning S.J., Rosenberg S.A., Hoppe R.T. Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease. Ann. Oncol. 1996; 7(Suppl. 4): 105–8.

24. Diehl V., Franklin J., Hansenclever D. et al. BEACOPP: A new regimen for advanced Hodgkin's disease. Ann. Oncol. 1998; 9(Suppl. 5): 67–71.

25. 25 Years German Hodgkin Study Group / Ed. by V. Diehl, A. Josting. — Muni: Medizin & Wissen, 2004.26.

26. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma / G. Mead [et al.] // Cancer. — 2000. — Vol. 89 (6). — P. 1359–1370.

27. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome/ J. Glass, M.L. Gruber, L. Cher [et al.] // J. Neurosurg.—1994. — Vol. 81. — P. 188–195.

28. Preliminary results of combined chemotherapy and radiotherapy for non-AIDS primary central nervous system lymphoma. Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) / P.C. O'Brien, D.E. Roos, K.H. Liew [et al.] // Med. J. Aust. — 1996. — Vol. 165. — P.424–427.

29. Therapy of primary CNS lymphoma with methotrexatebased chemotherapy and deferred radiotherapy: preliminary results / L. Cher, J. Glass, G.R. Harsh [et al.] // Neurol. — 1996. — Vol. 46. — P. 1757–1759.

30. Ferreri A. How I treat primary CNS lymphoma / A. Ferreri // Blood. — 2011. — Vol. 118 (3). —P. 510–522.

31. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61416-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61416-1/abstract)

32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12034789>

33. <http://ascopubs.org/doi/figure/10.1200/JCO.2003.04.056>

34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26013534>

35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25701456>

36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24931518>

37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28104300>

38. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11060-008-9712-4>

39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799455>

40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22734565>

**Эксперт по оценке
медицинских технологий**

Гурцкая Г.М.

**Главный специалист отдела
оценки медицинских технологий**

Гаитова К.К.

**Начальник отдела
оценки медицинских технологий**

Карагизова А.Б.

Руководитель ЦРИЛС и МТ

Табаров А.Б.