

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)
Кафедра онкологии

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России)
Кафедра неврологии и мануальной медицины ФПО

**Филатова Л. В., Семиглазова Т. Ю., Олейник Ю. А.,
Черкасова Е. В., Баракат Ф. С., Волченков С. А.,
Ковязин А. К., Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В.,
Рогачев М. В., Семилетова Ю. В., Беляев А. М.**

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

*Учебное пособие для врачей
и обучающихся в системе высшего и дополнительного
профессионального образования*

Санкт-Петербург
2019

УДК: 616.428-006.4(07)

ББК: 54.11я7

Филатова Л. В., Семиглазова Т. Ю., Олейник Ю. А., Черкасова Е. В., Баракат Ф. С., Волченков С. А., Ковязин А. К., Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Рогачев М. В., Семилетова Ю. В., Беляев А. М. Лимфома Ходжкина.: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2019. – 108 с.

ISBN 978-5-6042210-6-8

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор Слонимская Елена Михайловна, профессор кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

В учебном пособии представлены алгоритм диагностики, стадирования, классификация, гистологические, иммуногистохимические признаки, клинические особенности лимфомы Ходжкина, факторы риска, международный прогностический индекс для распространенных стадий, современные подходы к терапии первой линии, химиотерапии «спасения», лучевой терапии «спасения», аутологичной и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рефрактерных форм и рецидивов лимфомы Ходжкина, таргетной терапии, иммунотерапии, оценка эффективности лечения, прогноз. Актуальным представляется изложение вопросов, касающихся возможности преодоления рефрактерности и лечения пациентов с высоким риском возникновения рецидивов лимфомы Ходжкина. Перспективные направления терапии рефрактерных форм и рецидивов лимфомы Ходжкина связаны с применением новых препаратов с учетом молекулярно-генетических особенностей лимфомы Ходжкина.

Учебное пособие предназначено для врачей-онкологов, врачей, работающих с онкологическими больными, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации, профессиональная переподготовка).

Утверждено

в качестве учебного пособия

Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

протокол № 11 от 26 ноября 2019 г.

ISBN 978-5-6042210-6-8 © Филатова Л. В. Коллектив авторов, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	8
Глава 1. Лимфома Ходжкина (С81)	12
1.1. Обследование	12
1.2. Определение стадии по классификации Ann Arbor	14
1.3. Оценка эффективности лечения	16
Глава 2. Терапия пациентов различных прогностических групп	18
2.1. Терапия пациентов благоприятной прогностической группы (ранние I/II стадии без факторов риска)	18
2.2. Терапия пациентов промежуточной прогностической группы	19
2.3. Терапия пациентов неблагоприятной прогностической группы (распространенные стадии)	20
Глава 3. Рецидивы и резистентные формы лимфомы Ходжкина	24
3.1. Лечение рецидивов и резистентных форм лимфомы Ходжкина	24
3.2. Вторая линия терапии («спасения»)	25
3.3. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	27
3.4. Третья линия терапии	29
3.5. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	29
3.6. Химиолучевая терапия	30
Глава 4. Таргетная терапия, новые препараты	32
4.1. Brentuximab vedotin	32
4.1.1. Brentuximab vedotin в лечении рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина	32
4.1.2. Brentuximab vedotin в поддерживающей терапии после ВДХТ с аутоТГСК	33
4.1.3. Brentuximab vedotin в терапии второй линии («спасения»)	33
4.1.4. Brentuximab vedotin в первой линии терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина	34
4.1.5. Brentuximab vedotin в первой линии терапии ранних стадий лимфомы Ходжкина	35
4.1.6. Brentuximab vedotin в первой линии терапии у по-	

жилых, ослабленных пациентов, пациентов с коморбидностью	36
4.1.7. Brentuxимаб ведотин при повторном применении	37
4.2. Ниволумаб	38
4.3. Пембролизумаб	40
4.3.1. Анти-PD-1 препараты в комбинации с другими препаратами	42
4.3.2. Анти-PD-1 препараты в терапии КЛХ до и после аллоТГСК	43
4.4. Ритуксимаб	44
4.5. Ингибиторы гистоновых деацетилаз (HDAC)	44
4.6. Леналидомид	45
4.7. Эверолимус	45
Глава 5. Протоколы лечения лимфомы Ходжкина	46
5.1. Протокол лечения рефрактерных форм ЛХ	46
5.2. Протокол лечения рецидивов ЛХ	47
5.3. Протокол лечения классической ЛХ у пожилых пациентов (>60 лет)	47
Глава 6. Т-клеточная терапия (CAR-T)	49
Глава 7. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП)	50
7.1. Ранние стадии, благоприятный прогноз (I-IIA стадия без факторов риска)	50
7.2. Протокол лечения пациентов НЛХЛП с благоприятным прогнозом	50
7.3. Ранние стадии, неблагоприятный прогноз, распространенные стадии	51
7.4. Протокол лечения пациентов НЛХЛП с неблагоприятным прогнозом	51
7.5. Лечение рецидивов и трансформаций НЛХЛП в агрессивные В-клеточные лимфомы	52
Заключение	53
Приложение 1. Применяемые линии химиотерапии ЛХ	57
Приложение 2. Режимы химиотерапии ЛХ	58
Приложение 3. Динамическое наблюдение	64
Контрольные вопросы	66
Тестовые задания	69
Список литературы	96

Список сокращений

18F-ФДГ	– 18F-фтордезоксиглюкоза
аллоТГСК	– аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АПТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
АСТ	– аспаратаминотрансфераза
аутоТГСК	– аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
БРВ	– безрецидивная выживаемость
БРШ	– клетки Березовского-Рид-Штернберга
БСВ	– бессобытийная выживаемость
БВП	– выживаемость без прогрессирования
ВДХТ	– высокодозная химиотерапия
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВСНЛ	– выживаемость, свободная от неудач лечения
ВСП	– выживаемость, свободная от прогрессирования
ГГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
ДВКЛ	– диффузная В-крупноклеточная лимфома
КСФ	– колониестимулирующий фактор
КТ	– компьютерная томография
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛТ	– лучевая терапия
ЛХ	– лимфома Ходжкина
ЛХК	– лимфома Ходжкина классическая
МА	– миелоаблативные режимы
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НЛХЛП	– нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием
ОВ	– общая выживаемость
ОО	– общий ответ
ПВ по Квику	– протромбиновое время по Квику
ПР	– полная ремиссия
ПРн	– неуверенная полная ремиссия
ПСК	– периферические стволовые клетки
ПХТ	– полихимиотерапия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЭТ/КТ	– позитронно-эмиссионная компьютерная томография

СРБ	– С-реактивный белок
Ст	– стабилизация
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФЭГДС	– фиброэзофагогастродуоденоскопия
ЧР	– частичная ремиссия
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
ABVD	– адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
AVD	– адриамицин, винбластин, дакарбазин
BEACOPP	– циклофосамид, доксорубицин, этопозид, прокарба- зин, блеомицин, винкристин, преднизолон
CAR-T	– терапия Т-клетками с включением химерного анти- генного рецептора (Chimeric Antigen Receptor)
CHOP-R	– ритуксимаб, циклофосамид, доксорубицин, вин- кристин, преднизолон
Деха-ВЕАМ	– дексаметазон, кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан
DNAC	– дексаметазон, цитарабин, карбоплатин
DNAOx	– дексаметазон, цитарабин, оксалиплатин
DNAP	– цисплатин, цитарабин, дексаметазон
EORTC	– Европейская организация по исследованию и лече- нию рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
ESHAP	– этопозид, метилпреднизолон, цитарабин, цисплатин
FDA	– управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов — агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США (Food and Drug Administration)
GDP	– гемцитабин, дексаметазон, цисплатин
GHSG	– немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin Study Group)
GIFOX	– гемцитабин, ифосфамид, оксалиплатин
GVD	– гемцитабин, винорелбин, пегилированный липосо- мальный доксорубицин
HbcAb	– антитела к ядерному антигену гепатита В
HbsAg	– поверхностный антиген вируса гепатита В
HbeAg	– е-антиген вируса гепатита В
HDAC	– деацетилазы гистонов (Histone deacetylases)
ICE	– ифосфамид, карбоплатин, этопозид

I GEV	– ифосфамид, гемцитабин, винорелбин, преднизолон
IPS	– международный прогностический индекс (International Prognostic Score)
I VOx	– ифосфамид, этопозид, оксалиплатин
mini-BEAM	– кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан
mTOR	– мишень рапамицина (mammalian target of rapamycin)
NCCN	– Национальная комплексная раковая сеть (National Comprehensive Cancer Network)
PD-1/PD-L1	– мембранный белок надсемейства иммуноглобулинов, играет роль в клеточной дифференцировке иммунных клеток (Programmed cell death 1)
R-ABVD	– ритуксимаб, адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
RIC	– режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью (Reduced Intensity Conditioning)
MOPP	– мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизон

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением, характеризующаяся присутствием в опухолевом субстрате одноклеточных клеток Ходжкина и многоядерных гигантских клеток Березовского-Рид-Штернберга (БРШ). Классическая ЛХ составляет около 15-30% случаев среди всех лимфом, в структуре общей онкологической заболеваемости – 0,5-0,67%. В возрасте 15-24 лет каждый шестой онкологический диагноз – лимфома Ходжкина. В 55% заболевание регистрируется с III-IV стадиями.

По классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделяют классическую ЛХ (95%) и нодулярную ЛХ с лимфоидным преобладанием (5%). Выделяют четыре гистологических варианта классической ЛХ (ЛХК): нодулярный склероз (70% случаев), смешанно-клеточный вариант (20-25%), классический вариант с большим количеством лимфоцитов (5%) и вариант с лимфоидным истощением (1-5%). Все гистологические варианты классической ЛХ характеризуются одинаковым фенотипом: CD30 (100% случаев), CD15 (75-85%), PAX-5 (95%). Опухолевые клетки экспрессируют CD20 приблизительно в 40% случаев. В опухолевых клетках с разной частотой в зависимости от гистологического варианта выявляется вирус Эпштейна-Барр.

ЛХ является высококурабельным (излечимым) заболеванием. Применение современной терапии высокоэффективно, позволяет индуцировать полную ремиссию (ПР), излечивая от 80 до 95% пациентов с первичной ЛХ, при этом 5-летняя выживаемость превышает 80-90%. Тем не менее, у 5-30% пациентов ЛХ возникают рецидивы или первично-рефрактерное течение заболевания.

Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК) у первичных пациентов ЛХ с неблагоприятным прогнозом не решила проблему возникновения рецидивов. В настоящее время терапия ЛХ направлена на достижение высокой частоты полного излечения от заболевания при минимальной поздней (после 10 лет наблюдения) токсичности, прежде всего снижение риска возникновения индуцированных опухолей, сердечно-легочных осложнений.

Полихимиотерапия (ПХТ) по схеме MOPP (мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизон), разработанная в 1970 г. V. T. De Vita,

была популярна в лечении ЛХ более чем 30 лет. Однако поздние токсические осложнения, такие, как вторичные опухоли, бесплодие, привели к замене режима MOPP на другие.

На V Международном симпозиуме по ЛХ в 2001 г. ПХТ по схеме ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) была признана приоритетной для первичных пациентов ЛХ. Режим ABVD, предложенный G. Bonadonna в 1975 г., в настоящее время остается «золотым» стандартом в лечении пациентов с первичной ЛХ и отличается оптимальным соотношением эффективности и токсичности от других режимов химиотерапии. Однако 14-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с распространенными стадиями ЛХ, леченных по программе ABVD, составляет только 59%, что подтверждает необходимость применения более интенсивных режимов лечения.

В 1990 г. Немецкой группой по изучению ЛХ (GHSG – German Hodgkin Study Group) была разработана схема, в которой вводились с укороченными интервалами повышенные дозы циклофосфида, доксорубина, этопозида, прокарбазина, блеомицина, винкристина и преднизолона (BEACOPP-базовый).

Поэтапное повышение доз этих цитостатиков позволило установить дозы для эскалированного курса BEACOPP, применение которого позволило снизить частоту возникновения первично-рефрактерных форм до 2-5% с исходными I-II стадиями и 5-10% с исходными III-IV стадиями ЛХ. Лечение по схемам BEACOPP-эск оказалось более эффективным у пациентов с распространенными стадиями ЛХ с высоким риском возникновения рецидива (IPS – международный прогностический индекс 4-7).

В группе пациентов с распространенными стадиями ЛХ при сравнении режимов химиотерапии по схемам ABVD и BEACOPP-эск 5-летняя ОВ составляет 83% и 92%, выживаемость, свободная от неудач лечения (ВСНЛ) – 68% и 88% соответственно.

Общепризнанными схемами лечения первичной ЛХ в настоящее время считаются ABVD, BEACOPP. Химиотерапевтический режим BEACOPP-эск является наиболее эффективным в качестве терапии первой линии ЛХ, особенно в группе пациентов с высоким риском возникновения рецидива, хотя достоверно не изучены отдаленные (20-тилетние) результаты лечения и осложнения, в том числе частота возникновения вторичных нелимфобластных лейкозов, этого режима.

Большое значение придается определению факторов риска (табл. 1) для разделения пациентов на прогностические группы для выбора оптимальной тактики лечения.

Таблица 1

**Неблагоприятные факторы прогноза
(классическая лимфома Ходжкина I-II стадия)**

Факторы риска	GHSg	EORTC	NCCN
Возраст		≥ 50 лет	
Гистологический вариант			
СОЭ, В-симптомы	СОЭ >50 при А ст.; СОЭ >30 при В ст.	СОЭ >50 при А ст.; СОЭ >30 при В ст.	СОЭ >50; В-симптомы
Поражение средостения	МТИ >0,33 или X ≥10 см	МТИ >0,35	МТИ >0,33
Поражение зон ЛУ	>2	>3	>3
Е-стадия	любая		
Массивное поражение (bulky)			>10 см

Рецидивы ЛХ после проведенной полихимиотерапии (ПХТ) чаще всего возникают в зонах первичного поражения. Применение лучевой терапии (ЛТ) на зоны исходного поражения у пациентов с выраженной частичной ремиссией (ЧР) после полной программы химиотерапии (остаточные периферические лимфатические узлы до 1,5 см и медиастинальные – до 3 см) позволяет получить ПР в 90%, при большом объеме остаточной опухоли – только в половине случаев. Выбор лечебной тактики при рефрактерных формах и рецидивах ЛХ представляет серьезную проблему, несмотря на достигнутые успехи в терапии ЛХ. Исследовательские центры выделяют различные неблагоприятные факторы прогноза (табл. 2) при рефрактерном течении и рецидивах ЛХ.

Таблица 2

**Неблагоприятные факторы прогноза при рефрактерном течении
и рецидивах лимфомы Ходжкина**

Лимфома Ходжкина	Факторы риска
Рефрактерное течение	Низкий общесоматический статус Возраст > 50 лет Первично-резистентное течение В-симптомы Стадия III-IV
Рецидив	Продолжительность ремиссии < 12 мес Стадия III-IV Анемия В-симптомы Низкий общесоматический статус

Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК) является современным стандартом лечения первично-рефрактерных форм и первых рецидивов лимфомы Ходжкина (ЛХ). ВДХТ с аутоТГСК эффективна у 50-60% пациентов при первом позднем химиочувствительном рецидиве ЛХ.

Химиорезистентность определена как предиктивный фактор неблагоприятного прогноза. Однако ВДХТ с аутоТГСК не может быть проведена у 67% пациентов с ЛХ в связи с дальнейшим прогрессированием на фоне терапии «спасения» (60%), с выраженной токсичностью терапии второй линии (11%), низким общим статусом (3%), пожилым возрастом (1%), невозможностью получения необходимого для трансплантации количества стволовых кроветворных клеток (1%) и др.

Аллогенные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) могут проводиться при рецидивах ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК с сохраненной химиочувствительностью, предпочтительно у молодых пациентов в рамках проспективных клинических исследований.

Наибольшая терапевтическая активность из изучаемых моноклональных антител выявлена у брентуксимаба ведотина. Брентуксимаб ведотин зарегистрирован для лечения пациентов с классической ЛХ после неудачи (прогрессирование или ранний рецидив) ВДХТ с аутоТГСК или пациентов, не являющихся кандидатами для ВДХТ, при неудаче двух и более линий ХТ, для консолидации после ВДХТ с аутоТГСК у пациентов с ЛХ с высоким риском возникновения рецидива или прогрессирования.

Высокая активность отмечена у ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1, активирующих противоопухолевый иммунитет (ниволумаб, пембролизумаб), у пациентов с рецидивами ЛХ. Перспективные направления терапии ЛХ связаны с дальнейшим изучением новых мишеней опухолевых клеток и их сигнальных путей.

Глава 1. Лимфома Ходжкина (С81)

1.1. Обследование

Обязательные процедуры

- Эксцизионная биопсия лимфатического узла или инцизионная биопсия патологического очага или операционного материала.
- Гистологическое исследование.
- Иммуногистохимическое исследование.
- Сбор анамнеза (в т.ч. семейного).
- Физикальное обследование (в т.ч. пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта):
 - наличие В-симптомов
 - наличие кожного зуда
- Общее состояние (по международным критериям, например, по шкале ECOG).
- Компьютерная томография (КТ) шея, грудь живот, таз с ВВ-фазным контрастированием.
- Аспирационная биопсия, билатеральная трепанобиопсия костного мозга.
- Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях.
- Эхокардиография (ЭхоКГ).
- Эндоскопическое исследование желудка (ФЭГДС).
- Консилиум онколога, гематолога, радиолога.
- ПЭТ/КТ всего туловища, с глюкозой (18F-ФДГ) и с ВВ-фазным контрастированием препарата йода, оценка результата по шкале Deauville.

Дополнительные процедуры

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография (КТ) головного мозга.
- Тонкоигольная аспирационная биопсия.
- Трепанобиопсия очага поражения (труднодоступные для биопсии локализации) под УЗИ-наведением.
- Цитологическое исследование.
- Рентгенография органов грудной клетки.

- Ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических лимфатических, внутрибрюшных, забрюшинных узлов, органов брюшной полости, щитовидной железы.
- Рентгенография костей скелета.
- Сцинтиграфия костей скелета.
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) костей скелета.
- Ультразвуковая доплерография вен шеи, верхних, нижних конечностей (по показаниям).
- Повторная биопсия (при рецидиве или прогрессировании заболевания, при наличии резидуальных очагов для подтверждения ремиссии).
- Функция внешнего дыхания.
- Консультация репродуктолога (криоконсервация ооцитов, отсрочка начала противоопухолевой терапии на 1-3 недели).
- Обсуждение вопроса о возможности криоконсервации спермы перед началом терапии.
- Консультация гепатолога (назначение противовирусной терапии).
- Консультация гинеколога (необходимость гормональной защиты).
- Консультация терапевта.

Лабораторные анализы

- Клинический анализ крови с микроскопией (неавтоматический подсчет лейкоцитарной формулы), подсчет количества ретикулоцитов, СОЭ.
- Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, креатинин, билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, ЛДГ, мочевиная кислота, кальций, калий, натрий, СРБ, глюкоза, фосфор, мочевиная).
- Коагулограмма (АПТВ, ПВ по Квику, фибриноген).
- Общий анализ мочи.
- Определение группы крови, резус-фактора.
- HBsAg, HCVab, ф. 50, RW.
- Тестирование гепатита В (из-за риска реактивации). Выявление поверхностного антигена вируса гепатита В (HbsAg) и антитела к ядерному антигену гепатита В (HbcAb) для пациентов без каких-либо факторов риска. Для пациентов с факторами риска или наличием в анамнезе гепатита В проводится исследование на выявление е-антигена вируса гепатита В (HbeAg). Если результат положительный,

проверяется уровень вирусной нагрузки (ПЦР) и назначается консультация гепатолога.

- Тест на беременность у женщин детородного возраста (сывороточный тест на беременность или исследование мочи на наличие беременности).

1.2. Определение стадии по классификации Ann Arbor

Определение стадии проводится по классификации **Ann Arbor (1971)** в модификации **Cotswold**.

Стадия I

- Поражение одной лимфатической зоны или структуры (лимфатические узлы, селезенка, вилочковая железа, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки).

- Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента.

Стадия II

- Поражение двух или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы.

- Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с/или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы.

Стадия III

- Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы.

- Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы.

Стадия IV

- Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов, с/или без поражения лимфатических узлов.

- Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов.
- Поражение печени и/или костного мозга.

Для всех стадий

А-стадия – отсутствие В-симптомов.

В-стадия – В-симптомы (один или более из симптомов):

• Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления.

• Ночные профузные поты.

• Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев.

Е-стадия:

• Локализованное экстранодальное поражение (при I-III стадиях).

С-стадия:

• Поражение селезенки (при I-III стадиях).

Х-стадия:

• Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс более 1/3.

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

Зоны лимфатических узлов:

1. Правые, левые шейные лимфатические узлы (околоушные, верхние шейные, средние или нижние шейные, задние шейные, надключичные).

2. Медиастинальные лимфатические узлы (паратрахеальные, медиастинальные, корня).

3. Правые, левые подмышечные лимфатические узлы.

4. Правые, левые надмышечные лимфатические узлы.

5. Мезентериальные лимфатические узлы (мезентериальные, ворот селезенки, ворот печени, порталные, чревные).

6. Парааортальные лимфатические узлы (парааортальные, общие подвздошные, наружные подвздошные).

7. Правые, левые паховые (паховые, бедренные).

8. Правые, левые лимфатические узлы (подколенные).

1.3. Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности лечения проводится после 2-3 курсов химиотерапии, после индукционного курса лечения, после завершения всей программы лечения (химио-, химиолучевой терапии, поддерживающей терапии).

Полная ремиссия (ПР):

1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания (в том числе клинических, лабораторных).

2. Размеры лимфатических узлов:

а. $\leq 1,5$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения лимфатические узлы были больше 1,5 см.

б. $\leq 1,0$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения лимфатические узлы были размером 1,5-1,1 см.

3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, объемные образования в них не определяются лучевыми методами исследования.

4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, должно проводиться иммуногистохимическое исследование.

ПР считается подтвержденной, если сохраняется не менее 3 недель или отмечается дальнейшее улучшение.

Неуверенная/сомнительная полная ремиссия (ПРН/с):

1. Остаточные изменения выявляются только лучевыми методами исследования в случае регресса опухоли $>75\%$ по сумме двух наибольших ее диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение >3 мес.

2. По другим показателям – соответствуют критериям ПР.

Частичная ремиссия (ЧР):

1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) $\geq 50\%$. Если размеры пораженных очагов <3 см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться $\geq 50\%$ по наибольшему диаметру. При наличии >6 очагов поражения >3 см достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух пер-

пендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения они обязательно должны учитываться при измерении.

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

3. В случае исходного поражения костного мозга статус костного мозга для определения ЧР незначим. Пациенты с исходным поражением костного мозга, у которых диагностируется ПР, но сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относится к ЧР.

Стабилизация (Ст):

Критерии не соответствуют ПР, ЧР, прогрессированию.

Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст):

1. Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) $>1,5$ см в наибольшем измерении, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.

2. Увеличение как минимум одного очага на $>25\%$ от минимального. Для очага <1 см в наибольшем измерении – увеличение $\geq 1,5$ см.

Глава 2.

Терапия пациентов различных прогностических групп

2.1. Терапия пациентов благоприятной прогностической группы (ранние I/II стадии без факторов риска)

Стандартная терапия ранних стадий ЛХ с благоприятным прогнозом включает 2-4 курса АВВД в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) в СОД 20-30 Гр на зоны исходного поражения. При минимальных проявлениях болезни может быть достаточно проведения 2 курсов АВВД с последующей ЛТ в СОД 20 Гр. В последние годы существенно сократились объемы ЛТ до облучения только зон поражения минимальными полями в сниженных дозах. Использование комбинированного химиолучевого лечения для ранних стадий ЛХ значительно снижает частоту возникновения рецидивов. При достижении ПР после 2 курсов АВВД, особенно у молодых пациентов, допустимо проведение суммарно 4-6 циклов АВВД без ЛТ. Общая 10-летняя выживаемость (ОВ) составляет 90%.

У пациентов данной группы активно изучаются возможности снижения частоты поздних осложнений за счет уменьшения интенсивности ПХТ, снижения доз и сокращения объемов облучения, а также применения риск-адаптированной терапии с учетом результатов ПЭТ/КТ. Для снижения частоты ложноположительных результатов ПЭТ/КТ в 2009 году в Довиле предложены новые международные критерии (Deauville 1-5), сравнивающие накопление РФП в зонах поражения, средостении и печени, для оценки промежуточного ПЭТ-ответа на лечение и после его завершения.

5-балльная шкала Deauville (Barrington S.F., 2010)

ПЭТ/КТ (-)

1 балл – нет накопления;

2 балла – накопление в очаге ниже, чем в средостении;

3 балла – накопление в очаге выше, чем в средостении, но ниже, чем в печени;

ПЭТ/КТ (+)

4 балла – накопление в очаге умеренно выше, чем в печени;

5 баллов – накопление в очаге значительно выше, чем в печени, или появление новых патологических очагов.

Протокол лечения

Стадия IA, IIA (без факторов риска)

- Химиотерапия по схеме ABVD (2-4 курса) + Лучевая терапия на зоны исходного поражения (СОД 20-30 Гр).
- Химиотерапия по схеме ABVD (2 курса) + BEACOPP-эскалированный (2 курса) + Лучевая терапия на зоны исходного поражения (СОД 30 Гр).
- Химиотерапия по схеме ABVD (4 курса).

2.2. Терапия пациентов

промежуточной прогностической группы

Для ранних стадий ЛХ с неблагоприятным прогнозом показано проведение 4-6 курсов ABVD в комбинации с ЛТ в СОД 30 Гр на зоны исходного поражения, при этом 5-летняя ОВ составляет 85-90%. Умеренная интенсификация лечения с применением режима BEACOPP-баз с консолидирующей ЛТ в редуцированных дозах 20 Гр не выявила различий ($p = 0,7$) в 5-летней ОВ по сравнению с режимом ABVD, хотя отмечено улучшение выживаемости, свободной от неудач лечения (ВЧНЛ), $p = 0,016$.

Токсичность, связанная с лечением, чаще отмечалась при проведении режима BEACOPP-баз. Режим BEACOPP-баз не является стандартом в лечении ЛХ. Сочетание 2 курсов BEACOPP-эск и 2 курсов ABVD с последующей ЛТ в СОД 30 Гр повысило 5-летнюю выживаемость до прогрессирования ($p < 0,001$). Для пациентов данной категории приоритетным является применение комбинированной химиолучевой терапии.

Протокол лечения

Стадия I, II (факторы риска: В-симптомы, СОЭ выше 50 мм/час, поражение более 3 зон лимфатических узлов)

- Химиотерапия по схеме ABVD (4-6 курсов) + Лучевая терапия на зоны исходного поражения (СОД 30-36 Гр).

- Химиотерапия по схеме BEACOPP-эскалированный (2 курса) + ABVD (2 курса) + Лучевая терапия на зоны исходного поражения (СОД 30 Гр).

- Химиотерапия по схеме ABVD (6 курсов)

Протокол лечения

Стадия I, II (факторы риска: массивное опухолевое поражение)

- Химиотерапия по схеме ABVD (4-6 курсов) + Лучевая терапия на зоны исходного поражения (СОД 30-36 Гр).

- Химиотерапия по схеме BEACOPP-эскалированный (2 курса) + ABVD (2 курса) + Лучевая терапия на зоны исходного поражения (СОД 30 Гр).

2.3. Терапия пациентов неблагоприятной прогностической группы (распространенные стадии)

В настоящее время продолжают обсуждаться режимы ПХТ при распространенных стадиях ЛХ (III-IV стадии, а также стадия IIB с массивным поражением (bulky) средостения или наличием экстранодального поражения в пределах стадии E).

Пациентам в возрасте до 60 лет рекомендуется проведение 6 курсов ABVD или 6 курсов BEACOPP-эск с последующим облучением ПЭТ/КТ(+) резидуальных очагов размером более 2,5 см в СОД 30 Гр.

Пациентам старше 60 лет терапией выбора считается режим ABVD, который сопровождается наименьшей токсичностью. Проведение 6 курсов оптимально для распространенных стадий ЛХ. Около 70% пациентов с распространенными стадиями ЛХ могут быть излечены 6 курсами ПХТ.

Результаты исследования RATHL показали возможность исключения блеомицина из дальнейших курсов ABVD у пациентов с ПЭТ/КТ(-) статусом после 2 курсов без снижения общей эффективности лечения. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ составили 85% и 97% при продолжении лечения по схеме ABVD, по схеме AVD (адриамицин, винбластин, дакарбазин) – 84% и 97%.

Однако пульмональная токсичность чаще регистрировалась у пациентов, продолжающих получать блеомицин, на момент окончания лечения ($p < 0,001$), через 1 ($p < 0,001$) и 2 года ($p = 0,049$).

У пациентов с ПЭТ/КТ(-) статусом после 2 курсов ABVD ЛТ не проводилась независимо от наличия массивного поражения или остаточной опухолевой массы.

ЛТ проводится в СОД 30 Гр на остаточные (резидуальные) очаги и/или исходно большие опухолевые массы (более 5 см).

Пятилетняя ОВ пациентов неблагоприятной прогностической группы достигает 80-85%, неудачи лечения отмечаются в 30-40% случаев после проведения антрациклин-содержащих режимов ПХТ.

Hasenclever D. и Diehl V. выделили 7 неблагоприятных факторов прогноза для пациентов с распространенными стадиями ЛХ:

- альбумин < 40 г/л,
- гемоглобин < 105 г/л,
- мужской пол,
- возраст ≥ 45 лет,
- стадия IV,
- лейкоцитоз $\geq 15,0 \times 10^9$ /л,
- лимфопения $< 8\%$ при подсчете формулы крови или $< 0,6 \times 10^9$ /л.

Международный прогностический индекс (IPS)

(каждый фактор = 1)

для распространенных стадий

IPS:	5-летняя выживаемость до прогрессирования
0	84%
1	77%
2	67%
3	60%
4	51%
> 5	42%

При распространенных стадиях ЛХ с международным прогностическим индексом (IPS) 0-1 риск возникновения рефрактерных форм или рецидивов ЛХ составляет 20%, с $IPS \geq 4$ – более 50%. Поэтому у пациентов с $IPS \geq 3-4$ оправдано проведение интенсивной программы в первой линии – BEACOPP-эск.

Программа ВЕАСОРР-эск превосходит ВЕАСОРРбаз по показателям 10-летней ВСНЛ и ОВ (82%, 70% и 86%, 80%, $p < 0,0001$ и $p = 0,0053$).

Для снижения токсичности режима ВЕАСОРР-эск используются различные варианты деэскалации: уменьшение курсов ВЕАСОРР-эск, применение режима ВЕАСОРР-14.

Протокол HD12 не выявил статистических различий в результатах лечения при сравнении 8 курсов ВЕАСОРР-эск и сочетании 4 курсов ВЕАСОРРэск с 4 курсами ВЕАСОРР-баз.

Пациентам с распространенными стадиями ЛХ с $IPS \geq 3$ при адекватном ПЭТ/КТ-ответе после 2 курсов ВЕАСОРР-эск лечение может продолжаться по схеме АВВД без снижения эффективности. При этом 5-летняя ОВ составляет 91%, бессобытийная выживаемость (БСВ) – 78%.

Исследование HD15-сравнения эффективности и безопасности 8 курсов ВЕАСОРР-эск, 6 курсов ВЕАСОРР-эск и 8 курсов ВЕАСОРР-14 выявило преимущества 6 курсов ВЕАСОРРэск с ЛТ, проведенной при ПЭТ/КТ(+) остаточной опухоли размерами более 2,5 см.

Пятилетняя ВСНЛ и ОВ составляют 84,4%, 89,3%, 85,4% и 91,9%, 95,3%, 94,5% ($p = 0,019$).

При проведении 6 курсов ВЕАСОРР-эск отмечены более низкая летальность, связанная с проводимым лечением (7,5%, 4,6% и 5,2%), и меньшая частота возникновения вторых опухолей (4,7%, 2,4% и 3,1%).

По данным разных исследователей, консолидирующая ЛТ может не проводиться при ПЭТ/КТ(-) ответе после завершения ХТ.

Режим АВВД остается наиболее оптимальным для терапии первой линии ЛХ по соотношению эффективности и токсичности. Режим ВЕАСОРР-эск улучшает показатели ОВ, контроль опухоли, снижает частоту ранних рецидивов ЛХ.

Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2016) для пациентов с распространенными стадиями ЛХ с $IPS 3-7$ в качестве альтернативной программы предлагают режим ВЕАСОРР-14, при сравнимой эффективности режимов ВЕАСОРР-эск и ВЕАСОРР-14 режим ВЕАСОРР-14 менее токсичный.

Протокол лечения

Стадия III, IV

- Химиотерапия по схеме ABVD (6 курсов) +/- Лучевая терапия на зоны исходного массивного поражения или остаточные опухолевые массы ПЭТ(+) более 2,5 см (СОД 30 Гр).

- Химиотерапия по схеме ABVD (2 курса) + BEACOPP-эскалированный (4 курса) +/- Лучевая терапия на зоны исходного массивного поражения или остаточные опухолевые массы ПЭТ(+) более 2,5 см (СОД 30 Гр).

- Химиотерапия по схеме BEACOPP-эскалированный (6 курсов) у пациентов в возрасте младше 60 лет с $IPS \geq 4$ +/- Лучевая терапия на зоны исходного массивного поражения или остаточные опухолевые массы ПЭТ(+) более 2,5 см (СОД 30 Гр).

- Химиотерапия по схеме BEACOPP-14 (6 курсов) у пациентов в возрасте младше 60 лет с $IPS \geq 4$ +/- Лучевая терапия на зоны исходного массивного поражения или остаточные опухолевые массы ПЭТ(+) более 2,5 см (СОД 30 Гр).

- Химиотерапия по схеме BEACOPP-эскалированный (2 курса) + ABVD (4 курса) +/- Лучевая терапия на зоны исходного массивного поражения или остаточные опухолевые массы ПЭТ(+) более 2,5 см (СОД 30 Гр).

- Химиотерапия по схеме BEACOPP-эскалированный (2 курса) + BEACOPP-базовый (4 курса) +/- Лучевая терапия на зоны исходного массивного поражения или остаточные опухолевые массы ПЭТ(+) более 2,5 см (СОД 30 Гр).

В таблице 3 отмечены преимущества и недостатки режима BEACOPP-эскалированный.

Таблица 3

Преимущества и недостатки режима BEACOPP-эскалированный

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> • очень эффективен • более высокая выживаемость • снижение частоты ранних рецидивов, прогрессирования • снижение необходимости терапии «спасения» • лучшая отправная точка для усовершенствования: <ul style="list-style-type: none"> – исключение ЛТ? – уменьшение числа курсов ХТ? – деэскалация? 	<ul style="list-style-type: none"> • высокая токсичность • риск вторичных лейкозов (особенно ранних) • бесплодие • поддержка КСФ • необходимость редукции доз у 9-18% 4 цитостатиков • проблема для пожилых (60-65 лет) • длительные госпитализации • сложности амбулаторного применения • м. б. интенсивный COPP/ABVD? • безопасность при длительном наблюдении

Глава 3.

Рецидивы и резистентные формы лимфомы Ходжкина

3.1. Лечение рецидивов и резистентных форм лимфомы Ходжкина

У 5-30% пациентов с ЛХ возникают рецидивы или первично-рефрактерное течение заболевания.

Прогностически неблагоприятную группу представляют пациенты с первично-рефрактерными формами ЛХ. Применение режима BEACOPPesc, предложенного в 1992 г. немецкой группой по изучению ЛХ (GHSG), снизило частоту возникновения первично-рефрактерных форм до 2—5% с исходными I-II стадиями и до 5-10% с исходными III-IV стадиями ЛХ.

ВДХТ с аутоТГСК считается стандартом лечения первично-рефрактерных форм и первых рецидивов ЛХ.

Пациентам с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ, которым не показана ХТ второй линии, ВДХТ с аутоТГСК в связи с тяжестью состояния, пожилым возрастом, а также пациентам с повторными рецидивами, получавшим ранее несколько линий терапии, может проводиться моноХТ.

В настоящее время гемцитабин является наиболее эффективным препаратом у пациентов с рецидивами и резистентными формами ЛХ с частотой общих ответов (ОО) до 40%, у пациентов после неудачи проведенной ВДХТ с аутоТГСК частота ОО составляет 22%.

При применении гемцитабина в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, такими, как цисплатин, винорелбин, доксорубин, ифосфамид, частота ОО превышает 70%.

У пациентов с классической ЛХ с экспрессией CD20 (приблизительно 15-30%) ритуксимаб с гемцитабином или программой GIFOX (гемцитабин, ифосфамид, оксалиплатин) может применяться при резистентном течении и рецидивах.

Бендамустин может эффективно использоваться у ранее леченных пациентов с ЛХ с частотой ОО – 56%.

3.2. Вторая линия терапии («спасения»)

Терапия второй линии позволяет достигать максимальной редукции опухоли до начала ВДХТ с минимальной токсичностью и эффективно мобилизовывать гемопоэтические стволовые клетки для забора. Кроме того, терапия «спасения» проводится пациентам, которым не показана ВДХТ с аутоТГСК.

Оптимальный режим терапии второй линии не определен рандомизированными исследованиями, эффективные режимы – ДНАР, ICE, IGEV. При одинаковой эффективности с программами mini-BEAM, Dexa-BEAM платиносодержащие режимы терапии второй линии отличаются лучшей переносимостью. Результаты ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии) / КТ (компьютерной томографии) позволяют оценивать статус болезни перед ВДХТ с аутоТГСК как фактор прогноза.

Программа ДНАР (цисплатин, цитарабин, дексаметазон) – эффективная терапия «спасения» (частота ОО – 89% сопоставима с другими режимами, частота ПР – 21%) с низкой токсичностью (лейкопения 4 ст. и тромбоцитопения 4 ст. – 43 и 48%). Этот режим также подходит для успешной мобилизации периферических стволовых клеток (ПСК) у 96% пациентов.

Из ифосфамид-содержащих режимов чаще используют ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) с частотой ОО – 88% (частота ПР – 26%), бессобытийной выживаемостью (БСВ) 58% и успешной мобилизацией ПСК у 86% пациентов.

Ретроспективное сравнение режимов GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин) и mini-BEAM не выявило различий в частоте ОО и ОВ: 62 и 91% против 68 и 82% ($p = 0,61$ и $p = 0,23$). При этом доказано преимущество программы GDP в отношении выживаемости, свободной от прогрессирования (ВСП) (74 и 35%; $p = 0,005$), и успешной мобилизации ПСК (97 и 57 %; $p = 0,0003$).

В проспективном исследовании CALGB 59804 эффективность режима GVD (гемцитабин, винорелбин, пегилированный липосомальный доксорубицин) при рефрактерных формах и рецидивах ЛХ сравнима с другими более токсичными программами терапии «спасения»: 4-летняя ОВ и БСВ составили 70 и 52%, частота фебрильной нейтропении – только 7%.

Комбинация гемцитабина и винорелбина успешно используется в режиме IGEV (ифосфамид, гемцитабин, винорелбин, преднизолон).

При частоте ОО 81% отмечена высокая частота ПР (54%) по сравнению с другими режимами терапии второй линии. Важно отметить, что у 60% пациентов с первично-резистентной ЛХ был получен ответ на данную терапию: 3-летняя ОВ и безрецидивная выживаемость (БРВ) составили 70 и 53%. Успешная сепарация ПСК была проведена 99% пациентов.

В качестве терапии второй линии также применяют брентуксимаб ведотин, брентуксимаб ведотин с бендамустином. Проведение терапии брентуксимабом ведотином с бендамустином у пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ повышает эффективность терапии второй линии. Выбор режима терапии второй линии проводится в лечебных центрах соответственно внутренним протоколам.

Режим ВЕАСОРРesc в терапии второй линии не рекомендуется с учетом увеличения суммарной дозы антрациклиновых антибиотиков и выраженной гематологической токсичности. Однако он может эффективно использоваться при ПЭТ(+)-статусе после 2 курсов АВВД.

Результаты терапии «спасения» отражены в таблице 4.

Таблица 4

Терапия «спасения»

Автор	Режим	n	Ответ (%)	ПР (%)	ЧР (%)	Летальность (%)
Martin et al., 2001	Mini-BEAM	55	84	51	33	2
Schmitz N. et al., 2002	Dexa-BEAM	144	81	27	54	5
Aparicio J. et al., 1999	ESHAP	22	73	41	32	4,5
Rodrigues J. et al., 1999	ASHAP	56	70	34	36	0
Josting A. et al., 2002	DHAP	102	89	21	68	0
Moskowitz C. H. et al. 2001	ICE	65	88	26	62	0
Santoro A. et al., 2007	IGEV	91	81	54	27	0
Dalu D. et al., 2010	IGEV	21	86	81	5	0
Kuruville J. et al., 2007	GDP	91	67	14	53	0
Barlett N. L. et al., 2007	GDP	91	70	19	51	0
Mocci A. A. et al., 2010	GDP	82	70	7	63	0

3.3. Аутологичная трансплантация гемопозитических стволовых клеток

ВДХТ (BEAM – кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) с аутоТГСК является современным стандартом терапии при рецидивах и рефрактерных формах ЛХ.

ВДХТ с аутоТГСК эффективна у 50-60% пациентов при первом позднем химиочувствительном рецидиве ЛХ. При прогрессировании или раннем рецидиве ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК прогноз становится крайне неблагоприятным.

В британском рандомизированном проспективном исследовании BNLI-сравнения ВДХТ по схеме BEAM с аутоТГСК и стандартной терапии «спасения» mini-BEAM БСВ была значимо выше у пациентов, получивших ВДХТ с аутоТГСК: 53% против 10% ($p = 0,025$).

Преимущество ВДХТ с аутоТГСК при рецидивах ЛХ было подтверждено многоцентровым рандомизированным исследованием, позднее проведенным в Европе (GHSG, EBMT). Семилетняя выживаемость, свободная от неудач лечения (ВСНЛ), составила 49% в группе ВДХТ по схеме BEAM с аутоТГСК и 32% в группе стандартной ХТ второй линии по схеме Деха-BEAM ($p = 0,02$).

По данным других нерандомизированных исследований ВДХТ с различными режимами кондиционирования с аутоТГСК значительно улучшает долговременную выживаемость пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ЛХ.

Интенсификация режима кондиционирования не влияет на показатели 3-летней ВСНЛ (67% против 72%; $p = 0,51$) и ОВ (80% против 87%; $p = 0,82$) по сравнению со стандартным режимом у пациентов с рецидивами ЛХ, чувствительными к ХТ.

Химиорезистентность определена как предиктивный фактор неблагоприятного прогноза ($p < 0,0001$). Пятилетняя ОВ при достижении ПР перед началом ВДХТ с аутоТГСК составила 86-79%, при достижении частичной ремиссии (ЧР) – 59-37%, при резистентной ЛХ – 13-17%; 5-летняя ВСП – 69%, 44% и 14% соответственно. Статус ЛХ перед началом ВДХТ с аутоТГСК должен оцениваться с помощью ПЭТ.

Последовательная ВДХТ с аутоТГСК и тандемная аутоТГСК изучаются как терапия выбора с целью улучшения результатов аутоТГСК при первично-рефрактерных формах ЛХ и рецидивах с неблагоприятными факторами прогноза: симптомы интоксикации,

экстранодальное поражение, продолжительность первой ремиссии менее 12 месяцев.

У пациентов с первично-рефрактерной ЛХ или рецидивом с неблагоприятными факторами прогноза результаты после тандемной аутоТГСК оказались лучше (5-летняя ОВ, БРВ и ВСНЛ составили 57%, 49% и 55%), чем в группе исторического контроля (25-35%, 15-32% и 23-25%).

Кроме того, отмечены преимущества тандемной аутоТГСК по сравнению с ВДХТ с аутоТГСК у пациентов с резистентностью к циторедуктивной ХТ: 5-летняя ОВ составила 46% против 31%.

В таблице 5 определены прогностические факторы эффективности ВДХТ в лечении рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина.

Таблица 5

Прогностические факторы эффективности ВДХТ
в лечении рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина

Терапия	Факторы риска
ВДХТ	Нелеченый рецидив Эффект противоопухолевой терапии Низкий уровень сывороточного альбумина Анемия Возраст Лимфопения В-симптомы Экстранодальное поражение Продолжительность ремиссии < 12 мес Статус болезни перед ВДХТ Рецидив в области проведения ЛТ

В таблице 6 представлена эффективность терапии «спасения» и ВДХТ.

Таблица 6

Эффективность терапии «спасения» и ВДХТ

Эффект лечения	Индукционная химиотерапия		Высокодозная химиотерапия	
Полная ремиссия	21,2%	25%	57,4%	68,2%
Сомнительная полная ремиссия	3,8%		10,8%	
Частичная ремиссия	46,8%		15,9%	
Стабилизация	12,8%	28,2%	10,8%	15,9%
Прогрессирование	15,4%		5,1%	

3.4. Третья линия терапии

Программы ICE, IV0x (ифосфамид, этопозид, оксалиплатин), GVD, IGEV применяют в третьей линии терапии после режима DNAP; DNAP или подобные (DNAC – дексаметазон, цитарабин, карбоплатин, DNAOx – дексаметазон, цитарабин, оксалиплатин, GPD), GVD, IGEV – после режима ICE.

Третья линия терапии:

- 2-4 курса брентуксимаб ведотин ± бендамустин (при достижении частичного или полного ответа на третьей линии терапии проводится аллоТГСК или ВДХТ с аутоТГСК, если ранее не проводилась);
- 8-16 курсов брентуксимаб ведотин (не кандидаты для ВДХТ с аутоТГСК, аллоТГСК).

3.5. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Роль аллоТГСК для пациентов с ЛХ продолжает обсуждаться. В середине 1990-х гг. аллоТГСК с режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью – мини-трансплантации (RIC-Reduced Intensity Conditioning) аллоТГСК стали альтернативой аллоТГСК с классическими миелоаблативными режимами (MA аллоТГСК).

В ретроспективных исследованиях сравнения результатов аллоТГСК и аутоТГСК при рефрактерных формах и рецидивах ЛХ отмечена тенденция к снижению частоты рецидивов при аллоТГСК (34-48% против 51-77%; $p < 0,05$) при отсутствии различий в показателях 5-летней актуальной ОВ и БСВ (20% и 22% против 13% и 14%; $p = 0,9$). Однако снижение частоты рецидивов нивелировалось высокой токсичностью при аллоТГСК, ограничивающей применение данного метода лечения. Летальность, не связанная с рецидивом, была значительно выше при аллоТГСК (48-58% против 27-41%; $p = 0,047$) по сравнению с аутоТГСК.

В ретроспективных исследованиях сравнения RIC аллоТГСК и MA аллоТГСК показаны значительно лучшие результаты 3-летней БРВ при проведении RIC аллоТГСК (21-24% против 48%; $p = 0,003$). Пятилетняя ОВ и БРВ (28-29% и 25-18% против 22% и 20%) не имели статистически значимых различий ($p = 0,06$ и $p = 0,6$). Однако ча-

стота рецидивов оказалась выше в RIC аллоТГСК-группе (57,3% против 30,4%; $p = 0,04$). Аналогичные результаты ОВ и БРВ получены в проспективном исследовании.

RIC-режимы предполагают улучшение долговременной выживаемости, но их применение ограничено высокой частотой рецидивов при сравнении с миелоаблативными режимами. Для преодоления рефрактерности изучают двойные трансплантации – аутоТГСК с последующей RIC аллоТГСК.

Все еще не определено место аллоТГСК в алгоритме терапии рецидивов ЛХ, несмотря на реакцию «трансплантат против лимфомы». RIC-аллоТГСК могут проводиться при рецидивах ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК с сохраненной химиочувствительностью, предпочтительно в группе молодых пациентов в рамках проспективных клинических исследований

3.6. Химиолучевая терапия

Лучевая терапия (ЛТ) «спасения» при рефрактерных формах и рецидивах ЛХ, протекающих чаще всего с диссеминацией процесса, преимущественно применяется в комбинации с ХТ. Общий ответ после химиолучевой программы «спасения» у 88% пациентов позволил провести ВДХТ с аутоТГСК.

Показатели БСВ и ОВ с медианой наблюдения 43 месяца составили 68% и 83%. Тотальное нодальное облучение с ВДХТ улучшает результаты 5-летней БСВ и ОВ с 15-45% до 83% у пациентов с неудачей лечения первой линии терапии. При применении тотального облучения тела с ВДХТ у пациентов с высоким риском возникновения рецидивов ЛХ, ранее не подвергавшихся ЛТ, 5-летняя БСВ достигает 60%.

Химиолучевой режим кондиционирования нивелирует различия БСВ между химиорезистентными и химиочувствительными пациентами и неудачу первой линии терапии как неблагоприятный фактор прогноза.

ЛТ «спасения» как альтернативный вариант лечения может использоваться при рецидивах ЛХ, особенно поздних, с локальными стадиями без симптомов интоксикации у пациентов, ранее не получавших ЛТ, или с рецидивами, возникшими вне зон предшествовавшего облучения, с хорошим прогнозом.

В самом крупном ретроспективном исследовании GHSg применение только ЛТ «спасения» при первично-рефрактерном течении или первом рецидиве ЛХ оказалось эффективным у 81% пациентов (частота ПР – 77%). Пятилетняя ВСНЛ и ОВ составили 28% и 51%; 5-летняя ОВ для пациентов с локальными стадиями ЛХ – 68%, для распространенных стадий – только 27%.

Высокая частота ПР (75%) достигнута при проведении ЛТ «спасения» у пациентов с ЛХ с неудачами ХТ первой линии; 10-летняя ВСНЛ и ОВ составили 33% и 46%.

У пациентов с неудачей лечения после ВДХТ с аутоТГСК ЛТ «спасения» может локально (в облученных зонах) контролировать заболевание приблизительно в 70% случаев с меньшей токсичностью и без потери потенциальной выгоды от дальнейшей системной терапии.

Глава 4. Таргетная терапия, новые препараты

4.1. Brentuxимаб ведотин

Наибольшая активность среди изучаемых моноклональных антител к CD30 выявлена у конъюгированного антитела с цитотоксичным монометил уристатином E (ММАЕ; синтетический ингибитор тубулина) – брентуксимаба ведотина.

4.1.1. Brentuxимаб ведотин в лечении рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина

По результатам исследований I-II фазы общий ответ (ОО) был получен у 47-75% пациентов с рефрактерным течением или рецидивом ЛХ, ПР достигнуты в 34% случаев. Пятилетняя ОВ составила 41%. У пациентов с ПР 5-летняя ОВ составила 64%, ВБП – 52%.

В августе 2011 г. брентуксимаб ведотин был зарегистрирован FDA для лечения пациентов с классической ЛХ после неудачи (прогрессирование или ранний рецидив) ВДХТ с аутоТГСК или пациентов, не являющихся кандидатами для ВДХТ, при неудаче двух и более линий ПХТ. В Европе по тем же показаниям брентуксимаб ведотин зарегистрирован в октябре 2012 г., в России – в феврале 2016 г.

Высокая эффективность (ОО – 60%, ПР – 30%) брентуксимаба ведотина у пациентов с рецидивами ЛХ (n = 102) после ВДХТ с аутоТГСК с одной стороны и непродолжительная ВБП при частичной ремиссии (ЧР) или стабилизации ЛХ (5,8 и 6,9 мес) с другой стороны позволяют рассматривать раннюю консолидирующую аллоТГСК как один из наиболее оптимальных подходов в терапии данной группы пациентов. Решение о проведении аллоТКМ для лечения пациентов с рецидивом после ВДХТ с аутоТКМ в тщательно отобранной группе пациентов должно быть индивидуальным с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, типа донора, химиочувствительности и риска развития РТПХ, а также мнения самого пациента.

Также целесообразность проведения аллоТГСК коррелирует с соотношением риска самой трансплантации и прогнозируемых результатов.

Аналогичные результаты терапии брентуксимабом ведотином отмечены у пациентов с рецидивами ЛХ после аллоТГСК: частота ОО составила 60,5%, ПР – 44,8%.

У 24% пациентов полученный эффект терапии брентуксимабом ведотином был консолидирован ВДХТ с аутоТГСК или аллоТГСК.

4.1.2. Брентуксимаб ведотин в поддерживающей терапии после ВДХТ с аутоТГСК

Применение брентуксимаба ведотина с целью консолидации в течение года рекомендуется после ВДХТ с аутоТГСК пациентам с первично-рефрактерным течением или ранним рецидивом ЛХ для улучшения ВБП.

У пациентов высокого риска, включая первично-резистентное течение ЛХ, первый ранний рецидив, экстранодальное поражение, получавших брентуксимаб ведотин как консолидирующую терапию после ВДХТ с аутоТГСК, в исследовании AETHERA (III фаза) 2-летняя ВБП составила 65%, в группе контроля (плацебо) – только 45% ($p = 0,0013$).

Медиана ВБП в основной группе (брентуксимаб ведотин) составила 42,9 мес, в группе контроля (плацебо) – 24,1 мес.

В августе 2015 г. FDA одобрило применение брентуксимаба ведотина для консолидации после ВДХТ с аутоТГСК у пациентов с высоким риском возникновения рецидива или прогрессирования ЛХ.

4.1.3. Брентуксимаб ведотин в терапии второй линии («спасения»)

Чаще всего брентуксимаб ведотин применяется в терапии спасения или после ВДХТ с аутоТГСК. Эффективность и переносимость брентуксимаба ведотина при рецидивах и рефрактерных формах ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК послужили основанием для изучения брентуксимаба ведотина в терапии второй линии («спасения») перед применением ВДХТ с аутоТГСК.

При применении ПЭТ-адаптированной терапии спасения брентуксимабом ведотином в монорежиме (2 курса) или последовательного режима брентуксимабом ведотином (2 курса) – ICE (2 курса) при ПЭТ-негативном статусе после проведения 2 курсов брентукси-

маба ведотина 3-летняя ОВ и бессобытийная выживаемость (БСВ) составили 95% и 82%.

Эскалация дозы брентуксимаба ведотина до 2,4 мг/кг не увеличила частоту ПР у пациентов с ЧР и стабилизацией ЛХ после применения 2 курсов брентуксимаба ведотина в стандартной дозе (1,8 мг/кг).

При проведении монорежима брентуксимаба ведотина в терапии второй линии («спасения») перед применением ВДХТ с аутоТГСК частота ОО составила >70%, тем не менее, частота ПР <40%. При комбинированном режиме терапии спасения брентуксимабом ведотином и ниволумабом частота ОО повысилась до 82%, а частота ПР – до 61%. При проведении данного режима отмечена высокая частота инфузионных реакций (44%), при этом менее 10% пациентам требовалось назначение системных стероидов для коррекции иммуноопосредованных нежелательных явлений.

Комбинации брентуксимаба ведотина с режимами ICE (предварительные результаты), ESHAP, бендамустином значительно повысили эффективность терапии спасения: частота ОО составила 94%, 96%, 93%, ПР составила 88-69%, 70%, 74%. При применении брентуксимаба ведотина с режимами ESHAP, бендамустином 1-летняя ВБП после ВДХТ с аутоТГСК составила 87%, 80%.

Предварительные результаты I фазы исследования комбинации брентуксимаба ведотина (эскалированная доза) с режимом ДНАР у 12 пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ продемонстрировали высокую частоту ПР (100%) с медианой продолжительности ответа 15,4 мес.

4.1.4. Брентуксимаб ведотин в первой линии терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина

В исследовании I фазы у пациентов (n = 51) с ПАХ-ПВ-IV стадиями частота ПР при проведении режима BV(A)-ABVD составила 95%, при BV(A)-AVD (без блеомицина) – 96%. При этом при проведении режима BV(A)-ABVD отмечена неприемлемо высокая частота пульмональных осложнений (44%), поэтому не рекомендуют комбинировать брентуксимаб ведотин с блеомицином. Пятилетняя выживаемость, свободная от неудач лечения (ВСНЛ), составила 92%, ОВ – 100%.

Предварительные результаты подтверждают высокую эффективность брентуксимаба ведотина в комбинации с AVD. В исследовании ECHELON-1 брентуксимаб ведотин в терапии первой линии (BV(A)-AVD) улучшает показатели 2-летней ВБП по сравнению с режимом ABVD (82,1% против 77,2%). При режиме BV(A)-AVD чаще отмечены клинически значимые нейтропении, требующие профилактического назначения КСФ, по сравнению с режимом ABVD. Пульмональная токсичность 3-4 ст. чаще регистрировалась при режиме ABVD: 3% против 1%. Применение режима BV(A)-AVD наиболее предпочтительно у молодых пациентов, при наличии >1 экстранодальной локализации, при IV стадии.

В марте 2018 г. FDA одобрило применение брентуксимаба ведотина в комбинации с AVD в первой линии терапии распространенных стадий ЛХ.

При назначении режима BV(A)-AVD в первой линии терапии распространенных стадий ЛХ необходимо учитывать баланс между некоторым преимуществом в показателях ВБП и увеличением токсичности данного режима.

Отмечена высокая частота ПР (94% и 88%) при проведении режимов BV-ECAPP (брентуксимаб ведотин, этопозид, доксорубицин, циклофосфан, винкристин, прокарбазин, преднизолон) и BV-ECADD (брентуксимаб ведотин, этопозид, доксорубицин, циклофосфан, винкристин, дакарбазин, дексаметазон), при режиме BV-ECADD реже регистрировалась токсичность 3-4 ст. по сравнению с режимом BV-ECAPP (II-III фазы).

4.1.5. Брентуксимаб ведотин в первой линии терапии ранних стадий лимфомы Ходжкина

Стандартная терапия ранних стадий ЛХ с благоприятным и неблагоприятным прогнозом включает проведение 2-4 курсов ABVD в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) или проведение 6 курсов ABVD без ЛТ в зависимости от стадии, прогноза.

У пациентов данной группы активно изучаются возможности снижения частоты поздних осложнений за счет уменьшения интенсивности ПХТ, снижения доз и сокращения объемов облучения, а также применения риск-адаптированной терапии с учетом результатов ПЭТ/КТ.

В многоцентровом исследовании II фазы пациентам с I-II стадиями ЛХ после 2 введений брентуксимаба ведотина проводилось 4-6 курсов BV(A)-AVD в зависимости от ПЭТ/КТ статуса ЛХ после 2-х введений брентуксимаба ведотина. После 2 введений брентуксимаба ведотина частота ПР составила 53%, после последующих 2 курсов BV(A)-AVD частота ПР увеличилась до 97%. При медиане наблюдения 14 мес показатели ВБП составили 90%, ОВ – 97%. У 38% пациентов потребовалось снижение дозы брентуксимаба ведотина в связи с появлением периферической нейропатии.

Консолидирующая терапия брентуксимабом ведотином (6 курсов) после 2-6 курсов ABVD увеличивала ПЭТ/КТ(-) статус ЛХ (1-2 Довиль) с 72,5% после 2 курсов ABVD – до 95%. Двухлетняя ВБП составила 92%, ОВ – 97%, ВБП у 37 пациентов с ПЭТ/КТ(-) статусом ЛХ после консолидации брентуксимабом ведотином – 100%.

При проведении 4 курсов BV(A)-AVD с последующей ЛТ на зоны исходного поражения в СОД 20-30 Гр у пациентов с ранними стадиями ЛХ с неблагоприятным прогнозом 1-летняя ВБП составила 90-93%.

У пациентов с ранними стадиями IA-IIВ ЛХ без массивного (bulky) поражения лимфатических узлов частота ПР составила 91%, с массивным (bulky) поражением средостения или E-стадией – 82%.

4.1.6. Брентуксимаб ведотин в первой линии терапии у пожилых, ослабленных пациентов, пациентов с коморбидностью

У пациентов старше 60 лет при проведении стандартных режимов ПХТ (ABVD, Stanford V) отмечены более низкие показатели ВСНЛ и ОВ. При назначении монорежима брентуксимаба ведотина у пациентов ЛХ старше 60 лет частота ОО составила 92%, ПР – 73%, медиана продолжительности ответа – 9,1 мес, медиана ВБП – 10,5 мес. Периферическая сенсорная нейропатия отмечена у 78% пациентов, нейропатия 3 ст. – у 30% пациентов.

В исследовании BREVITY эффективность и переносимость 4-16 введений (в среднем 4 введения) брентуксимаба ведотина в дозе 1,8 мг/кг изучалась у пациентов старше 60 лет (средний возраст – 76 лет) с II-IV, X стадиями ЛХ, с сердечно-легочными заболеваниями, ECOG \geq 3, которые не являлись кандидатами для проведения стандартной химиотерапии. Частота ОО составила 84%, ПР – 26%, меди-

ана ВВП – 7,4 мес. Снижение дозы брентуксимаба ведотина потребовалось у 50% пациентов из-за инфекционных осложнений, миелосупрессии, нейротоксичности, прекращение терапии – у 30% пациентов из-за токсичности.

Комбинированный режим брентуксимаба ведотина с дакарбазином (DTIC) 375 мг/м² позволяет увеличить частоту ОО до 100%, ПР – до 62% у пожилых пациентов. Несмотря на высокую частоту ОО и ПР (100% и 88%), комбинированный режим брентуксимаба ведотина 1,8 мг/кг с бендамустином 90-70 мг/м² (BV-B) признан неприемлемым для пожилых пациентов из-за высокой токсичности. Серьезные нежелательные явления отмечены у 65% пациентов, чаще всего – периферическая нейропатия, инфекции мочевыводящих путей, гипотензия.

Снижение дозы брентуксимаба ведотина до 1,2 мг/кг в комбинированном режиме BV-B (исследование HALO) позволило значительно снизить частоту серьезных нежелательных явлений у пожилых пациентов.

В настоящее время брентуксимаб ведотин активно изучается у пожилых пациентов с ЛХ в комбинации с ниволумабом [ClinicalTrials.gov identifier: NCT02758717].

При последовательном применении 2 введений брентуксимаба ведотина (1,8 мг/кг) и 6 курсов AVD у пациентов старше 60 лет с III-IV стадиями ЛХ частота ОО составила 88%, ПР – 81%, 2-летняя ВВП – 85%, ОВ – 94%. Серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 42% пациентов, чаще всего – нейтропении, инфекции.

4.1.7. Брентуксимаб ведотин при повторном применении

Благодаря CD-30-направленному механизму действия брентуксимаб ведотин способен преодолевать химиотерапевтическую резистентность.

Кроме того, брентуксимаб ведотин активно изучается при повторном применении, если у пациентов отмечался продолжительный терапевтический ответ (ПР или ЧР с медианой продолжительности в среднем 11,4 мес) на предыдущее лечение брентуксимабом ведотином. При повторной терапии брентуксимабом ведотином частота ОО составила 60%, ПР – 30% с медианой продолжительности ответа около 6 мес.

Для повышения преодоления множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток (MDR1) исследуется (I фаза) комбинации брентуксимаба ведотина с циклоспорином, верапамилом [ClinicalTrials.gov identifier: NCT03013933].

В проспективном исследовании (II фаза) при назначении брентуксимаба ведотина в комбинации с ибрутинибом для усиления терапевтического эффекта (синергического эффекта) брентуксимаба ведотина при повторном применении у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ частота ОО составила 69%, ПР – 46%, контроль болезни – 100%.

В исследованиях I-II фазы изучается эффективность и безопасность при повторном применении эскалированных режимов брентуксимаба ведотина в комбинации с бендамустином, ипилимумабом, ниволумабом.

4.2. Ниволумаб

Высокая активность отмечена у ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1, активирующих противоопухолевый иммунитет (ниволумаб, пембролизумаб), у пациентов с рецидивами ЛХ.

Результаты проведенных исследований определили, что у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 опухолевыми клетками отмечается лучший ответ на иммунотерапию. Пока еще отсутствуют стандартизированные методы оценки уровня экспрессии PD-L1, позволяющие определять эффективность и продолжительность терапии ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1.

Проведенные клинические исследования показали, что уровень экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками и клетками микроокружения является прогностическим фактором течения злокачественных новообразований и предиктором ответа на анти-PD-1/ PD-L1 иммунотерапию.

Клетки Рид-Штернберга используют сигнальный путь программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) как способ уклонения от иммунного обнаружения. При классической ЛХ генетические повреждения хромосомы 9p24.1 приводят к повышенной экспрессии лигандов PD-L1 и PD-L2 (более 95%) и их индукции через сигнальные пути JAK и STAT. Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), часто ассоциированный с классической ЛХ (до 10-40% в зависимости от гистологи-

ческого варианта), предположительно, также повышает экспрессию PD-L1.

Анти-PD-1 препараты предотвращают связывание рецептора PD-1 со своими лигандами (PD-L1/PD-L2) и активируют опухолеспецифические цитостатические Т-лимфоциты микроокружения опухоли, восстанавливая естественный противоопухолевый иммунный ответ.

Ниволумаб – полностью человеческое моноклональное антитело IgG4, ингибитор контрольных иммунных точек, воздействующих на PD-1.

При применении ниволумаба (I фаза, Checkmate 039) у пациентов (n = 23) с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ (78% пациентов после ВДХТ с аутоТГСК и терапии брентуксимабом ведотинном, 87% пациентов после проведения 3 и более линии системной терапии) частота ОО составила 87% (n = 20), ПР – 17% (n = 4), ВБП в течение 24 нед – 86% при медиане наблюдения 40 нед. Препарат вводили в дозе 1 и 3 мг/кг каждые 2 нед в течение 2 лет или до прогрессирования ЛХ. Нежелательные явления 3 ст. зарегистрированы у 22% пациентов (лимфопения, панкреатит, повышение уровня липазы, стоматит, миелодиспластический синдром), нежелательные явления 4-5 ст. не отмечены.

При применении ниволумаба (II фаза, исследование Checkmate 205) у пациентов (n = 243) с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК, ранее не получавших брентуксимаб ведотин (группа А, n = 63), с терапией брентуксимабом ведотином после ВДХТ с аутоТГСК (группа В, n = 80), после ВДХТ с аутоТГСК с терапией брентуксимабом ведотином до и/или после ВДХТ с аутоТГСК, т.е. на разных этапах (группа С, n = 100), частота ОО была одинаковой во всех группах и составила 65-73%, ОО – 72% у пациентов, ранее получавших терапию брентуксимабом ведотином, ПР – 22,4%. Частота ПР была самой низкой у пациентов после проведения ВДХТ с аутоТГСК и терапии брентуксимабом ведотином (12%) и самой высокой – у пациентов, которым не проводилась терапия брентуксимабом ведотином (29%). Медиана ВБП составила 15 мес. Нежелательные явления 3-4 ст. отмечены у 25% пациентов (утомляемость, диарея, инфузионные реакции, сыпь, аутоиммунный гепатит).

Позднее в исследование была включена группа пациентов с первичной ЛХ [III-IV, IVB стадии, экстранодальные поражения, массивные (bulky) поражения], которым проводилась терапия ниволумабом в комбинации с режимом AVD.

В мае 2016 г. FDA одобрило применение ниволумаба для лечения рецидивов или прогрессирования классической ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК и применения брентуксимаба ведотина после ВДХТ с аутоТГСК, в декабре 2017 г. ниволумаб зарегистрирован в России.

4.3. Пембролизумаб

Пембролизумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG4, селективно блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах иммунной системы и лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевой клетке. Пембролизумаб имеет более высокое сродство с рецептором PD-1 по сравнению с ниволумабом, однако влияет ли это различие на эффективность пембролизумаба, пока неопределенно.

Исследование Ib фазы (KEYNOTE-013) безопасности и противоопухолевой эффективности пембролизумаба у пациентов (n = 31) с рецидивами или рефрактерной ЛХ, возникшими на фоне или после терапии брентуксимабом ведотином, продемонстрировало высокую частоту ОО 65%, ПР – 16% с продолжительностью ответа на терапию более 24 нед у 70% пациентов при медиане наблюдения – 17 мес, ВВП – 69%. Следует отметить благоприятный профиль токсичности пембролизумаба. Нежелательные явления 3 ст. наблюдались у 16% пациентов, нежелательные явления 4 ст., летальность, связанная с лечением, не зарегистрированы, несмотря на то, что 55% пациентов ранее было проведено более 4-х линий терапии и у 71% пациентов рецидивы отмечены после ВДХТ с аутоТГСК. Частота ответов на терапию пембролизумабом была ниже у пациентов с худшим прогнозом (30%), с неудачами терапии спасения, по сравнению с пациентами, у которых рецидивы ЛХ возникли после ВДХТ с аутоТГСК (44% против 73%).

Возможно, преимуществом терапии ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 можно считать не частоту достижения ПР, а высокую частоту ОО и значимую продолжительность ЧР.

При применении пембролизумаба (II фаза, исследование KEYNOTE-087) у пациентов (n = 210, из них 35% с первичной ре-

фрактерностью и 39% со вторичной рефрактерностью) с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК с брентуксимабом ведотином в поддерживающей терапии после ВДХТ с аутоТГСК (группа 1, n = 69), после терапии спасения и брентуксимаба ведотина, которые не являются кандидатами для ВДХТ с аутоТГСК из-за химиорезистентности (группа 2, n = 81), после ВДХТ с аутоТГСК без терапии брентуксимабом ведотином после ВДХТ с аутоТГСК (группа 3, n = 60) частота ОО составила 69%, ОО – 71,4% у пациентов, ранее не получавших брентуксимаб ведотин, ОО – 73,9% (группа 1), ОО – 64,2% (группа 2), ОО – 70% (группа 3), ПР – 22,4%. Медиана длительности ответа на лечение составила 11,1 мес. Высокая частота ОО у пациентов с неблагоприятным прогнозом и первичной рефрактерностью ЛХ с приемлемым профилем токсичности пембролизумаба открывает новые альтернативные возможности терапии ЛХ. Отличительной особенностью пембролизумаба от ниволумаба является более удобный режим введения (каждые 3 нед против 2 нед).

В клиническом исследовании эффективности и безопасности применения ниволумаба отдельно не анализировались пациенты с неудачами терапии спасения и брентуксимаба ведотина, которые не являются кандидатами для ВДХТ с аутоТГСК (группа 2) и не сообщалось о пациентах с рецидивами и прогрессированием ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК без терапии брентуксимабом ведотином после ВДХТ с аутоТГСК (группа 3). Терапевтический ответ регистрировался раньше по времени при терапии пембролизумабом. Кроме того, в исследовании KEYNOTE-087 10 пациентам была проведена аллоТГСК и 4 пациентам аутоТГСК. Также пембролизумаб по сравнению с ниволумабом ассоциируется с более низкой частотой инфузионных реакций.

В результате проведенных исследований было инициировано рандомизированное исследование (III фаза) сравнения эффективности и безопасности пембролизумаба и брентуксимаба ведотина у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ [ClinicalTrials.gov identifier, NCT02684292].

Высокая терапевтическая эффективность пембролизумаба у значительно предлеченных пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ подтверждает отсутствие перекрестной резистентности у пембролизумаба с цитостатическими препаратами.

В марте 2017 г. FDA одобрило применение пембролизумаба для лечения пациентов с рецидивами или рефрактерным течением ЛХ после трех и более линий терапии, в апреле 2019 пембролизумаб зарегистрирован в России для лечения классической ЛХ.

Интересны для клинической практики, несмотря на единичные клинические случаи, сообщения об эффективности применения более низких доз пембролизумаба (100-200 мг каждые 3 нед, средняя доза – 100 мг) у 5 пациентов значительно предлеченных, в том числе брентуксимабом ведотином, с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ.

ПР были достигнуты у 4 пациентов после накопления средней кумулятивной дозы 495 мг (300-800 мг), из них у 3 пациентов медиана продолжительности ПР составила 18 мес (9-18 мес), у 1 пациента продолжительность ПР составила 9 мес после проведения ВДХТ с аутоТГСК.

Нежелательные явления 2-5 ст. не отмечены. Возможность эффективного применения пембролизумаба в более низких дозах требует дальнейшего клинического изучения.

4.3.1. Анти-PD-1 препараты в комбинации с другими препаратами

Эффективность и безопасность ниволумаба активно изучается (I-II фазы) в комбинации с брентуксимабом ведотином [ClinicalTrials.gov identifier: NCT02758717, ClinicalTrials.gov identifier: NCT02572167, ClinicalTrials.gov identifier: NCT01896999], химиотерапией (AVD) [ClinicalTrials.gov identifier: NCT02181738], ипилимумабом (антителом человека, связывающим антиген CTLA-4) [ClinicalTrials.gov identifier: NCT01822509, ClinicalTrials.gov identifier: NCT02304458, ClinicalTrials.gov identifier: NCT01896999] у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ, у пациентов в первой линии терапии старше 60 лет или тех, кто не является кандидатом для проведения стандартной терапии.

В настоящее время проводятся клинические исследования (I-II фазы) безопасности и эффективности пембролизумаба у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ, в том числе после ВДХТ с аутоТГСК, предыдущей терапии брентуксимабом ведотином, в комбинации с AFM13 – биспецифическим антителом анти-CD30-анти-CD16A [ClinicalTrials.gov identifier: NCT02665650], с ACP-196

(Acalabrutinib) – ингибитором тирозинкиназы Брутона (ТКБ) [ClinicalTrials.gov identifier: NCT02362035].

Представляет клинический интерес изучение эффективности и переносимости ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 в комбинации со стандартной химиотерапией. На сегодняшний день отсутствуют клинические рекомендации о рациональном применении пембролизумаба и стандартной терапии: перед проведением стандартной терапии, параллельном применении или последовательном применении после стандартной терапии.

Другим интересным направлением проводимых клинических исследований является изучение одновременного или последовательного применения различных ингибиторов иммунной системы.

4.3.2. Анти-PD-1 препараты в терапии КЛХ до и после аллоТГСК

Применение ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 при рецидивах ЛХ в качестве «bridge»-терапии перед аллоТГСК и терапии спасения после аллоТГСК активно изучается и обсуждается в настоящее время.

Влияние ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 на частоту возникновения и тяжесть течения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и реакции «трансплантат против лимфомы» имеет большое практическое значение, но недостаточно изучено.

В относительно небольшом ретроспективном исследовании (n = 39) при проведении аллоТГСК после ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 частота развития острой РТПХ 3-4 ст. составила 23%, веноокклюзионной болезни печени (ВБП) – 8%, несколько выше, чем ожидалось.

При применении ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 при рецидивах ЛХ после аллоТГСК (n = 20), кроме высокой частоты ОО (95%) у 30% (n = 6) отмечено развитие острой РТПХ, у 10% – летальность (2 случая смерти из 30 пациентов), связанная с развитием острой РТПХ.

В многоцентровом ретроспективном исследовании применения ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 при рецидивах ЛХ (n = 31) после аллоТГСК отмечена высокая летальность (26%, 8 случаев смерти из 31 пациента), связанная с развитием острой РТПХ тяжелой степени, рефрактерной к проводимой терапии.

Результаты представленных исследований обосновывают необходимость взвешенного принятия решения с учетом оценки соотношения пользы и риска о проведении аллоТГСК у пациентов ЛХ после терапии ингибиторами контрольных точек PD-1/PD-L1.

С учетом результатов представленных клинических исследований назначение ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 после аллоТГСК должно выполняться с чрезвычайной осторожностью и предпочтительно в рамках клинических исследований.

Изучается иммуномодулирующий подход применения ипилиумаба и ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 в более низких дозах после аллоТГСК (I/Ib фазы) для усиления реакции «трансплантат против лимфомы» и достижения высокой частоты ОО без увеличения частоты развития РТПХ.

4.4. Ритуксимаб

Ритуксимаб – моноклональное антитело к CD20, эффективен для 22% пациентов с рефрактерными формами и рецидивами при только нодальных поражениях ЛХ и у 48% в комбинации с гемцитабином.

Применение ритуксимаба в комбинации с АВВД улучшает БСВ у пациентов с ЛХ с ПЭТ(+)-статусом после 2-3 курсов АВВД.

Двухлетняя БРВ составляет 0% у пациентов с ПЭТ(+)-статусом после 2 курсов АВВД.

Пятилетняя БСВ составляет 93% у пациентов с ПЭТ(-)-статусом после 2-3 курсов R-ABVD и 75% с ПЭТ(+)-статусом ($p = 0,05$).

4.5. Ингибиторы гистоновых деацетилаз (HDAC)

Другой многообещающий подход в терапии рефрактерных форм и рецидивов ЛХ связан с изучением ингибиторов гистоновых деацетилаз (HDAC), участвующих в реконструкции хроматина и регуляции генной экспрессии при ЛХ. Ингибитор HDAC Мосетиностат показал значительную противоопухолевую активность (40% клинических ответов) с приемлемой токсичностью у пациентов с ЛХ, ранее леченных ВДХТ с аутоТГСК. Эффективность панобиностата (ингибитора HDAC I и II классов) составляет около 13-27%.

При применении панобиностата в комбинации с программой ICE перед аутоТГСК частота ОО составила 81%, ПР – 71%.

4.6. Леналидомид

При применении леналидомид (иммуномодулятор с антиангиогенными свойствами) при резистентных формах ЛХ, в том числе при неудачах лечения ВДХТ с аутоТГСК, частота ОО составляет около 19%. Группа GHSG проводит оценку роли леналидомид в комбинации со стандартной терапией в первой линии пожилых (старше 60 лет) пациентов с ЛХ.

При комбинации талидомид и винбластин частота ОО у пациентов, ранее леченных ВДХТ с аутоТГСК, составляет 36%.

4.7. Эверолимус

При применении эверолимуса (ингибитор пролиферативного сигнала mTOR) ОО получены у 47% пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ЛХ.

В последнее время изучается (I/II фаза) комбинация эверолимуса и панобиностата у пациентов с ЛХ и неходжкинскими лимфомами. При применении комбинации эверолимуса и панобиностата у пациентов с рецидивом ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК частота ОО составила 43%. Сопоставимый ответ был отмечен при комбинации ворипостата и сиролимуса: частота ОО составила 57%.

Моноклональные антитела и малые молекулы становятся неотъемлемой частью терапии ЛХ, особенно при рецидивах, в комбинации с терапией «спасения».

Необходимо дальнейшее изучение новых мишеней опухолевых клеток и их сигнальных путей.

Глава 5. Протоколы лечения лимфомы Ходжкина

Для лечения лимфомы Ходжкина применяются следующие протоколы.

5.1. Протокол лечения рефрактерных форм ЛХ

- **Терапия второй линии**
- **Режимы ХТ второй линии:**

IPS (международный прогностический индекс) 1-3, химиочувствительная опухоль, проводятся:

- 2 курса DHAP;
 - 2 курса ICE;
 - 2 курса IGEV
- или режимы (ESHAP, GDP, GCP, GVP, MINE, Mini-BEAM).

IPS 4, химиорезистентная опухоль – предпочтительно проведение 2 курсов брентуксимаб ведотин ± бендамустин.

- **Брентуксимаб ведотин+бендамустин:**

брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг ВВ Д1;
бендамустин 90 мг/м² ВВ Д1-2;
лечение возобновляется на 22-й день.

- **ВДХТ (BEAM) с аутоТГСК +/- лучевая терапия**

При достижении частичного или полного ответа на второй линии терапии. Режим мобилизации стволовых клеток и режим кондиционирования проводится в трансплантационных центрах соответственно внутренним протоколам.

- **Поддержка брентуксимабом ведотином после аутоТГСК**

Для пациентов с факторами риска:

- ранний рецидив;
- массивное поражение (bulky) при рецидиве;
- экстранодальное поражение при рецидиве;
- отсутствие полного ответа после терапии второй линии;
- первично-рефрактерное течение.

- **Брентуксимаб ведотин** 1,8 мг/кг ВВ каждые 3 недели в течение года (16 курсов)
- **Лучевая терапия** (некандидаты для проведения ВДХТ)
- **Альтернативные режимы ХТ**
- **Клиническое исследование**

5.2. Протокол лечения рецидивов ЛХ

- **Терапия второй линии:**
- **ВДХТ с аутоТГСК +/- Лучевая терапия**
- **Лучевая терапия** (рецидив в исходных зонах поражения для I–IIА-стадий, лучевая терапия ранее не проводилась).
- **Альтернативные режимы ХТ**
- **Клиническое исследование**
- **Брентуксимаб ведотин** (рецидив после ВДХТ с аутоТГСК, некандидаты для проведения ВДХТ с аутоТГСК, повторные рецидивы).
- **Аллогенная трансплантация** стволовых клеток (рецидив после ВДХТ с аутоТГСК у молодых пациентов при сохраненной миочувствительности).

5.3. Протокол лечения классической ЛХ у пожилых пациентов (>60 лет)

Стадия I-II без факторов риска

- 2 курса **A(B)VD** +/- 2 курса **AVD** + ЛТ 20-30 Гр
- 4 курса **СНОР** + ЛТ
- 4 курса **ВЕРЕМВ** +/- Лучевая терапия

ВЕРЕМВ:

Винбластин 6 мг/м² (суммарно не более 10 мг) ВВ Д1

Циклофосфамид 500 мг/м² ВВ Д1

Прокарбазин 100 мг/м² ВН Д1-5

Преднизолон 30 мг/м² ВН Д1-5

Этопозид 60 мг/м² ВН Д15-19

Митоксантрон 6 мг/м² ВВ Д15

Блеомицин 10 мг/м² ВВ Д15

Гидрокортизон 100 мг ВВ Д15

Лечение возобновляется на 28 день

Стадия I-II с факторами риска, III-IV

- 2 курса **A(B)VD** + 4 курса **A(B)VD**
- 6 курсов **CHOP** +/- ЛТ
- 6-8 курсов **PVAG**

PVAG:

Преднизолон 40 мг/м² ВН Д1-5

Винбластин 6-5 мг/м² (суммарно не более 10 мг) ВВ Д1

Доксорубицин 50-40 мг/м² ВВ Д1

Гемцитабин 1000-800 мг/м² ВВ Д1

Лечение возобновляется на 22 день

- 6-8 курсов **VEREMV** +/- ЛТ

Рецидив/Рефрактерная форма

- **Клиническое исследование**

- **Брентуксимаб ведотин**

- **Бендамустин**

- **Монохимиотерапия:**

Винбластин 10 мг ВВ 1 раз в 10 дней

Этопозид 50 мг/м² ВН 7-14 дней

Эндоксан 50-150 мг ВН 7-14 дней

- **Индивидуализация лечения**

- **Лучевая терапия**

- Метронормный режим **PERC**

Глава 6. Т-клеточная терапия (CAR-T)

Перспективно изучение терапии генетически модифицированными Т-лимфоцитами. Это новый подход к «адаптивной иммунотерапии», направленной на поиск и уничтожение опухолевых клеток с помощью модифицированных эффекторных иммунных клеток (Т-лимфоцитов) пациента.

Терапия Т-клетками с включением химерного антигенного рецептора (Chimeric Antigen Receptor – CAR) эффективна у 70% пациентов с острым В-клеточным лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ДБКЛ) с прогрессированием или рецидивом после двух линий терапии.

Также изучается применение Т-клеточной терапии (CAR-T) при ЛХК. При проведении CAR-T у пациентов с рефрактерной формой ЛХК частота ЧР составила 39% (у 7 пациентов из 18) с медианой выживаемости без прогрессирования (PFS) 6 месяцев.

При применении аутологичных цитотоксических Т-лимфоцитов вируса Эпштейн-Барра частота ОО составила 62% (у 13 пациентов из 21), ПР – 52%. Т-клеточная терапия (CAR-T) может вызвать серьезные побочные эффекты, в частности, синдром высвобождения цитокинов («цитокинового шторма» – CRS): гриппоподобные симптомы, одышка, гипотензия, тахикардия, низкая оксигенация крови, тошнота и диарея, который может привести к летальному исходу (3-3,6%).

Освобожденные цитокины также воздействуют на центральную нервную систему. Энцефалопатия, спутанность сознания, нарушение мышления, афазия, судороги, потеря равновесия и падения, тремор встречаются у 64% пациентов, тяжелые энцефалопатии – у 11%.

Среди других побочных эффектов могут быть серьезные инфекции, нарушения состава крови (анемия, нейтропения), ослабление иммунной системы. Большинство побочных явлений кратковременные и обратимые, отсроченные осложнения в настоящее время изучаются.

Глава 7. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП)

Для лечения нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) применяются следующие протоколы.

7.1. Ранние стадии, благоприятный прогноз (I-IIА стадия без факторов риска)

У пациентов этой группы наилучший прогноз, ОВ приближается к 100% независимо от тактики ведения.

По данным французских исследователей (Adult Lymphoma Study Group) 10-летняя ВБП у пациентов, получивших лечение, была выше, чем у пациентов с тактикой ведения «наблюдай и жди» и составила 66% против 41% ($p = 0,002$).

При этом 10-летняя ОВ оказалась одинаковой – 91% и 89% соответственно.

Чаще всего при ранних стадиях НЛХЛП с благоприятным прогнозом проводят ЛТ.

Сравнение германской группой GHSG облучения только зон исходного поражения, облучения по радикальной программе, химиолучевой терапии (клинические исследования HD4, HD7, HD10) не выявило различий в частоте ПР (98%, 98%, 100%), в ВСНЛ (100%, 92%, 97%) и ОВ (94%, 100%, 96% соответственно).

При применении ритуксимаба по данным группы GHSG частота ПР составила 85,7%, однако 3-летняя ВБП – 81%, а рецидивы были выявлены у 25% пациентов.

Для улучшения отдаленных результатов используют ритуксимаб в комбинации с локальной ЛТ.

7.2. Протокол лечения пациентов НЛХЛП с благоприятным прогнозом

Протокол лечения пациентов НЛХЛП с благоприятным прогнозом:

- «Наблюдай и жди» у пациентов после радикального удаления пораженного лимфатического узла
- Хирургическое удаление одиночного лимфатического узла

- ЛТ СОД 36 Гр

Локальная ЛТ – стандарт лечения IA стадии НЛХЛП (рекомендации NCCN).

- **Химиотерапия**

- **Ритуксимаб**

• Комбинация вышеперечисленных методов (локальная ЛТ СОД 30 Гр + ритуксимаб)

7.3. Ранние стадии, неблагоприятный прогноз, распространенные стадии

Ранние стадии с неблагоприятным прогнозом встречаются в 16% случаев, распространенные стадии – в 21% среди пациентов НЛХЛП (данные GHSG).

При применении комбинированной химиолучевой терапии по различным протоколам с антрациклин-содержащими схемами без ритуксимаба у пациентов с распространенными стадиями НЛХЛП 5-летняя ВСНЛ составила 77%, ОВ – 96%.

В M.D. Anderson Cancer Centre была предложена тактика ведения пациентов НЛХЛП, аналогичная В-клеточным неходжкинским лимфомам.

У пациентов, получавших ритуксимаб в комбинации с химиотерапией, 5-летняя ВВП составила 95%, ОВ – 95%, а у пациентов, не получавших ритуксимаб, – 71%, 91% соответственно.

7.4. Протокол лечения пациентов НЛХЛП с неблагоприятным прогнозом

Протокол лечения пациентов НЛХЛП с неблагоприятным прогнозом:

• Проводится 6 курсов **химиотерапии первой линии + ЛТ** на зоны исходного поражения. При распространенных стадиях предпочтение отдается схеме СНОР-R.

Режимы химиотерапии первой линии:

- **ABVD +/- R**

- **СНОР +/- R**

- **СVP +/- R**

- **Rituximab**

7.5. Лечение рецидивов и трансформаций НЛХЛП в агрессивные В-клеточные лимфомы

При подозрении на рецидив НЛХЛП обязательно проводится повторная биопсия. По данным British Columbia Cancer Agency (ВССА) риск трансформации НЛХЛП в ДВКЛ составляет 7%, 15% и 31% для 5, 10 и 15 лет наблюдения.

Факторы риска трансформации НЛХЛП в ДВКЛ:

- Поражение селезенки
- Поражение абдоминальных лимфатических узлов
- Распространенные стадии исходно
- ЛТ в первой линии

Протокол лечения рецидивов НЛХЛП и трансформаций в ДВКЛ:

- Химиотерапия второй линии +/- Ритуксимаб
- ВДХТ с аутоТГСК
- Локальная ЛТ
- Химиолучевая терапия

Заключение

Перспективные направления терапии ЛХ связаны с проведением риск-адаптированной терапии в соответствии с IPS, применением ПЭТ/КТ как фактора прогноза эффективности лечения и возможности оптимизации последующей терапии, с ранней интенсификацией лечения пациентов с высоким риском возникновения рецидивов, с индивидуализацией выбора программ терапии с учетом молекулярно-генетических особенностей заболевания, сочетанием комбинированной химиолучевой терапии с таргетной терапией (ритуксимаб, анти-CD30, анти-CD25, бевацизумаб, леналидомид, эверолимус и др.). Изучается прогностическое значение морфологических, иммуногистохимических факторов риска в сочетании с промежуточным ПЭТ/КТ статусом у пациентов ЛХ.

Проводится дальнейшее изучение новых мишеней опухолевых клеток и их сигнальных путей. Современная терапия ЛХ направлена на излечение в первой линии с максимальной эффективностью и минимальной токсичностью.

Около 5-10% пациентов с ЛХ рефрактерны к первичному лечению, и у 10-30% пациентов с ПР возникают рецидивы в течение 3 лет после завершения лечения. ВДХТ с аутоТГСК считается современным стандартом лечения первично-рефрактерных форм и первых рецидивов ЛХ. Для циторедукции (уменьшения объема опухоли), определения химиочувствительности и мобилизации периферических стволовых клеток используются различные режимы ХТ – DНАР, ICE, IGEV и др. ПЭТ позволяет оценить статус ЛХ перед ВДХТ с аутоТГСК как важный фактор прогноза. ВДХТ с аутоТГСК эффективна у 50-60% пациентов при первом позднем химиочувствительном рецидиве ЛХ.

Аллогенные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) могут проводиться при рецидивах ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК с сохраненной химиочувствительностью, предпочтительно для молодых пациентов в рамках проспективных клинических исследований. Преодоление рефрактерности изучается применением двойных трансплантаций – аутоТГСК с последующей RIC аллоТГСК.

Лучевая терапия «спасения» как альтернативный вариант лечения может обсуждаться при локальных, особенно поздних, рецидивах ЛХ у пациентов с хорошим прогнозом.

Современные методы терапии спасения ЛХ с высокой эффективностью и низкой токсичностью особенно актуальны для пациентов ЛХ, которые не являются кандидатами для ВДХТ с аутоТГСК, а также при возникновении рецидивов ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК.

Первоначально брентуксимаб ведотин был зарегистрирован FDA для лечения пациентов с ЛХ после неудачи (прогрессирование или ранний рецидив) ВДХТ с аутоТГСК или пациентов, не являющихся кандидатами для ВДХТ, при неудаче двух и более линий ПХТ. Позднее брентуксимаб ведотин был зарегистрирован для проведения консолидирующей терапии после ВДХТ с аутоТГСК пациентам с высоким риском возникновения рецидива.

В последнее время на основании проведенных клинических исследований расширяются возможности применения брентуксимаба ведотина в терапии ЛХ. Терапия брентуксимабом ведотином значительно улучшает прогноз у пациентов с рефрактерным течением ЛХ.

Изучается эффективность применения брентуксимаба ведотина в качестве «bridge»-терапии перед ВДХТ с аутоТГСК у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ.

На основании результатов клинического исследования ECHELON-1, показавших улучшение ВВП по сравнению со стандартным режимом ABVD, получено одобрение FDA на применение режима BV(A)-AVD в терапии первой линии при распространенных стадиях ЛХ. Применение данного режима наиболее предпочтительно у молодых пациентов, у пациентов с высоким риском возникновения рецидива.

Продолжаются исследования по изучению эффективности и безопасности применения брентуксимаба ведотина в терапии первой линии при ранних стадиях ЛХ, а также у пожилых пациентов с коморбидностью.

В настоящее время актуальны дальнейшие исследования комбинированных режимов брентуксимаба ведотина с другими препаратами, обладающими синергическим эффектом взаимодействия, для преодоления резистентности к брентуксимабу ведотину у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ.

Активное применение анти-PD-1-антител (ниволумаба и пембролизумаба) в последние годы также позволяет обсуждать новые стратегии в терапии ЛХ.

Ниволумаб и пембролизумаб высокоэффективны у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ после лечения брентуксимабом ведотином: ОО – 66-71%, ПР – 9-22%.

Терапевтическая эффективность ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 не зависит от ответа на предшествующие режимы терапии (первичная рефрактерность или рефрактерность к брентуксимабу ведотину). Отмечается высокая ВВП у всех пациентов с ОО независимо от выраженности ОО (ПР, ЧР). Продолжительность ответа также не коррелирует с выраженностью ОО. У ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 выявлен приемлемый профиль безопасности.

Ниволумаб и пембролизумаб могут эффективно применяться у пациентов, не достигших ПР, или при рецидивах ЛХ после терапии брентуксимабом ведотином.

RIC-аллоТГСК могут проводиться при рецидивах ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК с сохраненной химиочувствительностью, предпочтительно в группе молодых пациентов. Безусловно предлеченность (число линий предшествующей терапии) повышает летальность, связанную с лечением, после аллоТГСК. Трехлетняя ОВ после аллоТГСК спасения составляет 45-66%. Медиана продолжительности ответа на ингибиторы контрольных точек PD-1/PD-L1 (ниволумаб, пембролизумаб) в среднем составляет от 12 до 15 мес, хотя у части пациентов отмечаются более продолжительные эффекты с высоким качеством жизни.

Все вышесказанное подчеркивает не только возможность рассмотрения аллоТГСК как терапии выбора при ЛХ, но и важность определения этапа проведения аллоТГСК в эру применения брентуксимаба ведотина, ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 (ниволумаба, пембролизумаба).

Обсуждение вопроса о проведении аллоТГСК возможно при достижении клинически значимого ответа на терапию ингибиторами контрольных точек PD-1/PD-L1. АллоТГСК должна рассматриваться как терапия выбора в алгоритме лечения пациентов с рецидивами ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК.

Современные успехи применения таргетных моноклональных антител, в том числе, которые поставляют конъюгированные противоопухолевые соединения непосредственно в опухолевую клетку (брентуксимаб ведотин) и ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1, которые усиливают противоопухолевый иммунитет (ниволумаб,

пембролизумаб), позволяют рассматривать новые подходы в лечении рецидивов ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК.

Дальнейшее изучение механизмов регуляции противоопухолевого иммунитета раскроет новые возможности иммунотерапии ЛХ.

Продолжают изучаться оптимальные подходы к терапии первичной НЛХЛП, эффективность ВДХТ с аутоТГСК, ритуксимаба при рецидивах НЛХЛП.

Результаты терапии рецидивов НЛХЛП значительно превосходят результаты терапии рецидивов классической ЛХ. По данным Adult Lymphoma Study Group 10-летняя выживаемость пациентов после рецидива НЛХЛП составляет 94%. Однако 10-летняя ОВ пациентов с трансформацией НЛХЛП в ДВКЛ составляет только 76%.

Стандарты терапии рецидивов НЛХЛП не разработаны из-за небольшого числа наблюдений. Тактика ведения определяется предшествующей терапией, продолжительностью ремиссии, возрастом пациента, сопутствующими заболеваниями.

Роль ВДХТ с аутоТГСК в терапии НЛХЛП не определена. Применение ВДХТ с аутоТГСК не оправдано у пациентов с индолентным течением заболевания, с небольшой опухолевой массой при рецидиве.

Приложение 1. Применяемые линии химиотерапии ЛХ

КЛАССИЧЕСКАЯ ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

Режимы химиотерапии первой линии:

- **ABVD**
- **BEACOPP-эскалированный**
- **BEACOPP-14**

НОДУЛЯРНОЕ ЛИМФОИДНОЕ ПРЕОБЛАДАНИЕ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Режимы химиотерапии первой линии:

- **ABVD +/- R**
- **CHOP +/- R**
- **CVP +/- R**
- **Rituximab**

Режимы химиотерапии второй линии:

- **Брентуксимаб ведотин (Классическая лимфома Ходжкина)**
- **DHAP**
- **ICE**
- **ESHAP**
- **GDP**
- **GCP**
- **GVP**
- **IGEV**
- **MINE**
- **Mini-BEAM**

Дополнительная системная терапия

- **Bendamustine**
- **Everolimus**
- **Lenolidomide**
- **Nivolumab**
- **Pembrolizumab**

Приложение 2. Режимы химиотерапии ЛХ

• **ABVD:**

Доксорубин 25 мг/м² ВВ Д1 и 15

Блеомицин 10 мг/м² ВВ Д1 и 15

Винбластин 6 мг/м² (суммарно не более 10 мг) ВВ Д1 и 15

Дакарбазин 375 мг/м² ВВ Д1 и 15

Лечение возобновляется на 29 день

• **BEACOPP-эскалированный:**

Этопозид 200 мг/м² ВВ Д1–3

Доксорубин 35 мг/м² ВВ Д1

Циклофосфамид 1250 мг/м² ВВ Д1

Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) ВВ Д8

Блеомицин 10 мг/м² ВВ Д8

Прокарбазин 100 мг/м² ВН Д1–7 (возможна замена на дакарбазин 375 мг/м² ВВ Д1)

Преднизолон 40 мг/м² ВН Д1-14

Г-КСФ ПК Д8-12 или до восстановления показателей лейкоцитов

Лечение возобновляется на 22 день

• **BEACOPP-базовый:**

Этопозид 100 мг/м² ВВ Д1–3

Доксорубин 25 мг/м² ВВ Д1

Циклофосфамид 650 мг/м² в/в, день 1

Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) ВВ Д8

Блеомицин 10 мг/м² ВВ Д8

Прокарбазин 100 мг/м² ВН Д1–7 (возможна замена на дакарбазин 375 мг/м² ВВ Д1)

Преднизолон 40 мг/м² ВН Д1–7 (отмена преднизолона в один день на 8-й день цикла. При возникновении синдрома отмены – в 3 дня)

Лечение возобновляется на 22 день

• **Brentuximab vedotin:**

Брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг ВВ каждые 3 недели в течение 1 года (16 курсов)

• **СНОР-R:**

Циклофосфамид 750 мг/м² ВВ Д1

Доксорубицин 50 мг/м² ВВ Д1

Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) ВВ Д1

Преднизолон 100 мг ВН Д1-5

Ритуксимаб

– 375 мг/м² ВВ 1 курс, далее ритуксимаб 1400 мг ПК Д0 или Д1
или

– 375 мг/м² ВВ Д0 или Д1

Лечение возобновляется на Д22

• **СЕРР+/-R:**

Циклофосфамид 600 мг/м² ВВ Д1, 8

Этопозид 70 мг/м² ВВ Д1-3

Преднизолон 40 мг/м² ВН Д1-5

Прокарбазин 60 мг/м² ВН Д1-10

+/- Ритуксимаб

– 375 мг/м² ВВ 1 курс, далее ритуксимаб 1400 мг ПК Д0 или Д1
или

– 375 мг/м² ВВ Д0 или Д1

Лечение возобновляется Д29

• **СVP-R:**

Циклофосфамид 750 мг/м² ВВ Д1

Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) ВВ Д1

Преднизолон 40 мг/м² ВН Д1-5

Ритуксимаб

– 375 мг/м² ВВ 1 курс, далее ритуксимаб 1400 мг ПК Д0 или Д1
или

– 375 мг/м² ВВ Д0 или Д1

Лечение возобновляется на Д22

• **СЕОР+/-R:**

Циклофосфамид 750 мг/м² ВВ Д1

Этопозид 75 мг/м² ВВ Д1

Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) ВВ Д1

Преднизолон 40 мг/м² ВН Д1-5

+/- Ритуксимаб

– 375 мг/м² ВВ 1 курс, далее ритуксимаб 1400 мг ПК Д0 или Д1

или

– 375 мг/м² ВВ Д0 или Д1

Лечение возобновляется на Д22

• **DA-EPOCH+/-R:**

Этопозид 50 мг/м²/сут ВВ Д1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)

Преднизолон 60 мг/м² × 2 раза в день ВН Д1-5

Винкристин 0,4 мг/м²/сут ВВ Д1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)

Циклофосфамид 750 мг/м² ВВ Д5

Доксорубицин 10 мг/м²/сут ВВ Д1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)

+/- Ритуксимаб

– 375 мг/м² ВВ 1 курс, далее ритуксимаб 1400 мг ПК Д0

или

– 375 мг/м² ВВ Д0

Г-КСФ ПК Д6-15

Лечение возобновляется на 22 день

В данной дозировке проводится 1 курс.

Далее дозы этопозид, доксорубицина и циклофосфамида корректируются относительно предыдущего курса в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения курса, по следующей схеме:

• нейтрофилы $>0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $>25 \times 10^9/\text{л}$ – увеличение доз на 25%

• нейтрофилы $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ при 1–2 измерениях, тромбоциты $>25 \times 10^9/\text{л}$ – сохранение доз предыдущего курса

• нейтрофилы $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ при 3 и более измерениях, тромбоциты $<25 \times 10^9/\text{л}$ – редукция доз на 25%

• **CDOP-R:**

Циклофосфамид 750 мг/м² ВВ Д1

Липосомальный доксорубицин 40 мг/м² ВВ Д1

Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) ВВ Д1

Преднизолон 100 мг ВН Д1-5

Ритуксимаб 375 мг/м² ВВ Д1

• **GCVP-R:**

Гемцитабин 1000 мг/м² ВВ Д1, 8
Циклофосфамид 750 мг/м² ВВ Д1
Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) ВВ Д1
Преднизолон 100 мг ВН Д1-5
Ритуксимаб 375 мг/м² ВВ Д1

• **миниСНОР-R:**

Циклофосфамид 400 мг/м² ВВ Д1
Доксорубицин 25 мг/м² ВВ Д1
Винкристин 1 мг ВВ Д1
Преднизолон 40 мг/м² ВН Д1-5
Ритуксимаб
– 375 мг/м² ВВ 1 курс, далее ритуксимаб 1400 мг ПК Д0 или Д1
или
– 375 мг/м² ВВ Д0 или Д1
Лечение возобновляется на Д22

• **PVAG:**

Преднизолон 40 мг/м² ВН Д1-5
Винбластин 6-5 мг/м² (суммарно не более 10 мг) ВВ Д1
Доксорубицин 50-40 мг/м² ВВ Д1
Гемцитабин 1000-800 мг/м² ВВ Д1
Лечение возобновляется на 22 день

• **VEREMВ**

Винбластин 6 мг/м² (суммарно не более 10 мг) ВВ Д1
Циклофосфамид 500 мг/м² ВВ Д1
Прокарбазин 100 мг/м² ВН Д1-5
Преднизолон 30 мг/м² ВН Д1-5
Этопозид 60 мг/м² ВН Д15-19
Митоксантрон 6 мг/м² ВВ Д15
Блеомицин 10 мг/м² ВВ Д15
Гидрокортизон 100 мг ВВ Д15
Лечение возобновляется на 28 день

• **ДНАР+/-R:**

Цисплатин 100 мг/м² ВВ 24-часовая инфузия Д1
Цитарабин 2 г/м² ВВ x 2 раза в день Д2

Дексаметазон 40 мг ВВ Д1-4
+/-Ритуксимаб

• **ICE+/-R:**

Ифосфамид 5 г/м² ВВ 24-часовая инфузия Д2
Карбоплатин 400 мг/м² ВВ Д2
Этопозид 100 мг/м² ВВ Д1-3
+/-Ритуксимаб

• **ESHAP+/-R:**

Этопозид 40 мг/м² ВВ Д1-4
Метилпреднизолон 500 мг ВВ Д1-5
Цитарабин 2 г/м² ВВ Д5
Цисплатин 25 мг/м²/сут ВВ непрерывная инфузия Д1-4
+/-Ритуксимаб

• **GDP+/-R:**

Гемцитабин 1000 мг/м² ВВ Д1, 8
Дексаметазон 40 мг ВВ Д1-4
Цисплатин 100 мг/м² ВВ Д1
+/- Ритуксимаб

или

Гемцитабин 1000 мг/м² ВВ Д1, 8
Дексаметазон 40 мг ВВ Д1-4
Карбоплатин 400 мг/м² ВВ Д1
+/- Ритуксимаб

• **GVP+/-R:**

Гемцитабин 1000-800 мг/м² ВВ Д1, 8
Винорельбин 20-15 мг/м² ВВ Д1, 8
Липосомальный доксорубин 15-10 мг/м² ВВ Д1, 8
Ритуксимаб 375 мг/м² ВВ Д1
Лечение возобновляется на Д22

• **IGEV:**

Дексаметазон 40 мг ВВ Д1-5
Ифосфамид 2 г/м² ВВ Д1-4
Винорельбин 20 мг/м² ВВ Д1
Гемцитабин 800 мг/м² ВВ Д1, 5

• **MINE+/-R:**

Месна 1330 мг/м² ВВ Д1-3

Ифосфамид 1330 мг/м² ВВ Д1-3

Митоксантрон 8 мг/м² ВВ Д1

Этопозид 65 мг/м² ВВ Д1-3

+/-Ритуксимаб

• **miniBEAM:**

Кармустин 60 мг/м² ВВ Д1

Этопозид 75 мг/м² ВВ Д2-5

Цитарабин 100 мг/м² ВВ 2 раза в день, Д2-5

Мелфалан 30 мг/м² ВВ Д6

• **Bendamustine:**

Бендамустин 90 мг/м² ВВ Д1-2

Лечение возобновляется на Д22

• **Everolimus**

Эверолимус 10 мг x 1 раз в день ВН

• **Lenolidomide**

Леналидомид 25 мг ВН Д1-21

Лечение возобновляется на Д29

• **Nivolumab**

Ниволумаб 3 мг/кг ВВ каждые 2 недели

• **Pembrolizumab**

Пембролизумаб 3 мг/кг ВВ каждые 2 недели

Приложение 3. Динамическое наблюдение

НАБЛЮДЕНИЕ

в течение 5 лет после завершения лечения

Анамнез (В-симптомы) и физикальное обследование (периферические лимфатические узлы, печень, селезенка, АД), клинический, биохимический анализы крови (с ЛДГ).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических лимфатических узлов, органов брюшной полости, рентгенография грудной клетки (+ по показаниям):

- каждые 3-6 мес в течение 1-2 лет,
- каждые 6-12 мес в течение 3 года наблюдения,
- каждые 12 мес при последующем наблюдении или по клиническим показаниям.

Особое внимание в отношении вторичных опухолей, сердечно-сосудистых, пульмональных осложнений, гормональных нарушений, психологических, социальных проблем.

КТ (шея, грудь живот, таз) с ВВ фазным контрастированием:

- через 3 мес, 6 мес, 12 мес, 24 мес после завершения терапии,
- в случае подозрения на прогрессирование (клинические признаки).

ПЭТ/КТ для подтверждения полной ремиссии (если последний ПЭТ/КТ Deauville 4-5).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы по показаниям.

Оценка функции щитовидной железы (уровень тиреостимулирующего гормона) у пациентов с облучением шеи каждые 12 мес в течение 5 лет.

Консультация эндокринолога (по показаниям)

НАБЛЮДЕНИЕ

через 5 лет после завершения лечения

Анамнез (В-симптомы) и физикальное обследование (периферические лимфатические узлы, печень, селезенка, АД), клинический, биохимический анализы крови (с ЛДГ):

- каждые 12 мес,

КТ (по показаниям),
ЭКГ (по показаниям),
Маммография +/- МРТ:

- каждые 12 мес (после 8-10 лет наблюдения или пациенткам в возрасте 40 лет, если проводилась лучевая терапия на средостение или аксиллярные ЛУ).

Холестерин (холестерол), триглицериды:

- каждые 12 мес.

Сахар крови:

- каждые 12 мес.

ФКС (фиброколоноскопия):

- каждые 10 лет пациентам старше 50 лет (в группе высокого риска старше 40 лет).

Ревакцинация от пневмококковой и менингококковой инфекции каждые 5 лет, если пациент получал лучевую терапию на область селезенки или после спленэктомии.

Ежегодная вакцинация против гриппа.

Контрольные вопросы:

1. Лимфома Ходжкина (ЛХ). Определение. Классификация.
2. Варианты классической ЛХ.
3. Иммунофенотип опухолевого субстрата классической ЛХ.
4. Иммунофенотип опухолевого субстрата нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП).
5. Роль ПЭТ КТ в стадировании, определении тактики ведения, оценки эффективности лечения пациентов с лимфомой Ходжкина.
6. Клиническое отличие классической ЛХ от НЛХЛП.
7. История развития лечения лимфомы Ходжкина.
8. Классическая лимфома Ходжкина I-II стадия. Неблагоприятные факторы прогноза.
9. Неблагоприятные факторы прогноза при рефрактерном течении и рецидивах лимфомы Ходжкина.
10. Стандартное и дополнительные обследования для лимфомы Ходжкина.
11. Классификации Ann Arbor в модификации Cotswold I стадии. Характерные значения.
12. Классификации Ann Arbor в модификации Cotswold II стадии. Характерные значения.
13. Классификации Ann Arbor в модификации Cotswold III стадии. Характерные значения.
14. Классификации Ann Arbor в модификации Cotswold IV стадии. Характерные значения.
15. Оценка эффективности лечения. Сроки проведения.
16. Оценка эффективности лечения. Полная ремиссия, характеристика.
17. Оценка эффективности лечения. Неуверенная/сомнительная полная ремиссия, характеристика.
18. Оценка эффективности лечения. Частичная ремиссия, характеристика.
19. Оценка эффективности лечения. Стабилизация, характеристика.
20. Оценка эффективности лечения. Рецидив, характеристика.
21. Стандартная терапия ранних стадий ЛХ с благоприятным прогнозом.
22. Стандартная терапия ранних стадий ЛХ с неблагоприятным прогнозом.

23. Стандартная терапия поздних стадий ЛХ.
24. Терапия рецидивов и резистентных форм ЛХ.
25. Первая линия терапии при классической ЛХ. Режимы ХТ.
26. Первая линия терапии при нодулярной лимфоме Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП). Режимы ХТ.
27. Вторая линия терапии («спасения»). Показания.
28. Вторая линия терапии («спасения»). Режимы ХТ.
29. Третья линия терапии. Показания.
30. Третья линия терапии. Режимы ХТ.
31. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при ЛХ. Показания.
32. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при ЛХ. Противопоказания.
33. Международный прогностический индекс. Показали индекса.
34. Международный прогностический индекс. Его суть.
35. Схема ХТ DHAP. Препараты в схеме.
36. Схема ХТ DHAP. Показания.
37. Схема ХТ DHAP. Осложнения.
38. Схема ХТ GVD. Препараты в схеме.
39. Схема ХТ GVD. Показания.
40. Схема ХТ GVD. Осложнения.
41. Варианты схем BEACOPP. Особенности.
42. Варианты схем BEACOPP. Осложнения.
43. Преимущества режима BEACOPP эскалированного.
44. Недостатки режима BEACOPP эскалированного.
45. Прогностические факторы эффективности ВДХТ в лечении рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина.
46. Лучевая терапия (ЛТ) «спасения» при рефрактерных формах и рецидивах ЛХ. Показания.
47. Лучевая терапия (ЛТ) «спасения» при рефрактерных формах и рецидивах ЛХ. Особенности.
48. Таргетная терапия. Виды и характеристика препаратов.
49. Таргетная терапия. Показания.
50. Таргетная терапия. Эффективность.
51. Таргетная терапия. Разновидности комбинаций с ХТ.
52. Т-клеточная терапия (CAR-T). Показания.
53. Т-клеточная терапия (CAR-T). Суть терапии.

54. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП). Определение.
55. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП). Неблагоприятные факторы прогноза.
56. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП). Лечение.
57. Рецидив и трансформация НЛХЛП в агрессивные В-клеточные лимфомы. Факторы риска.
58. Рецидив и трансформация НЛХЛП в агрессивные В-клеточные лимфомы. Диагностика.
59. Рецидив и трансформация НЛХЛП в агрессивные В-клеточные лимфомы. Лечение.
60. Тактика и методы наблюдения, после завершения лечения ЛХ.

Тестовые задания:

Инструкция: выберите один правильный ответ

1. Современная химиолучевая терапия лимфомы Ходжкина позволяет достичь полной ремиссии у:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	100%	
б	90%	+
в	80%	
г	70%	
д	60%	

2. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) у пациентов с лимфомой Ходжкина составляет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	более 90%	
б	более 80%	+
в	более 70%	
г	более 60%	
д	более 50%	

3. Оптимальным для терапии первой линии лимфомы Ходжкина по соотношению эффективности и токсичности является режим:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ABVD	+
б	BEACOPP-эскалированный	
в	EVA	
г	COPP-EBV-CAD	
д	DHAP	

4. У пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина высокого риска рецидивирования наиболее эффективно применение в первой линии режима:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	MOPP	
б	ABVD	
в	BEACOPP-эскалированный	+
г	BEACOPP-базовый	
д	DHAP	

5. Стандартом терапии первично-рефрактерных форм и рецидивов лимфомы Ходжкина является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	химиотерапия «спасения»	
б	лучевая терапия «спасения»	
в	высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией стволовых клеток	+
г	аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	
д	таргетная терапия	

6. Показатели общей выживаемости (ОВ) выше при:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	первично-рефрактерном течении лимфомы Ходжкина	
б	ранних рецидивах лимфомы Ходжкина	
в	поздних рецидивах лимфомы Ходжкина	+
г	множественных рецидивах лимфомы Ходжкина	
д	неудачах терапии второй линии лимфомы Ходжкина	

7. Предиктивным фактором неблагоприятного прогноза является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	химиорезистентность	+
б	химиочувствительность	
в	пожилой возраст	
г	IV стадия лимфомы Ходжкина	
д	мужской пол	

8. К режимам химиотерапии «спасения» относятся:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	МОРР	
б	ABVD	
в	ВЕАСОРР-эскалированный	
г	DNAR	+
д	ВЕАСОРР-базовый	

9. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток показана при:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	III и IV стадиях лимфомы Ходжкина	
б	экстранодальных поражениях лимфомы Ходжкина	
в	неполном метаболическом ответе после проведения химиотерапии пациентам с первичной лимфомой Ходжкина	
г	при первом рецидиве лимфомы Ходжкина	+
д	при множественных рецидивах лимфомы Ходжкина	

10. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может проводиться при:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	рецидиве лимфомы Ходжкина после аутологичной трансплантации стволовых клеток с сохраненной химиочувствительностью	+
б	рецидиве лимфомы Ходжкина после аутологичной трансплантации стволовых клеток с химиорезистентностью	
в	III и IV стадиях лимфомы Ходжкина	
г	при рецидиве лимфомы Ходжкина у пожилых пациентов	
д	первично-рефрактерном течении лимфомы Ходжкина	

11. НЕ относится к классической форме лимфомы Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нодулярный склероз	
б	вариант с большим количеством лимфоцитов	
в	вариант с лимфоидным истощением	
г	нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием	+
д	смешанно-клеточный вариант	

12. Оцените уровень накопления РФП в баллах в очаге по шкале Deauville, если SUV в средостении = 1,34; в печени = 1,97; в очаге = 1,02:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1	
б	2	+
в	3	
г	4	
д	5	

13. В каком случае не следует применять лучевую терапию:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	при I стадии лимфомы Ходжкина в качестве стартового метода лечения	+
б	в качестве альтернативного варианта лечения при рецидивах лимфомы Ходжкина	
в	при необходимости нивелировать химиорезистентность при проведении режима кондиционирования	
г	при первично-рефрактерном течении заболевания	
д	при неудаче лечения после ВДХТ с аутоТГСК	

14. При каком гистологическом варианте лимфомы Ходжкина допустимо применять тактику «наблюдай и жди»:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вариант с большим количеством лимфоцитов	
б	смешанно-клеточный вариант	
в	вариант с лимфоидным истощением	
г	нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием	+
д	нодулярный склероз	

15. Что явилось основной причиной замены режима МОРР на другие режимы в лечении лимфомы Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ранние токсические осложнения (аллергические реакции, алопеция)	
б	стоимость проведения лечения	
в	поздние токсические осложнения (вторичные опухоли, бесплодие)	+
г	отказ пациентов от лечения	
д	резистентность опухоли по отношению к препаратам	

16. Наиболее характерный фенотип экспрессии при лимфоме Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CD34, CD30, CD47	
б	CD30, CD15, PAX-5	+
в	CD19, CD20, CD79a	
г	CD4, CD8, CD79a	
д	CD119, PAX-5, CD30	

17. Оцените уровень накопления РФП в баллах в очаге по шкале Deauville, если SUV в средостении = 3,02; в печени = 3,67; в очаге = 0:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1	+
б	2	
в	3	
г	4	
д	5	

18. Какой препарат является моноклональным антителом к CD20:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дабрафениб	
б	ритуксимаб	+
в	элотузумаб	
г	иматиниб	
д	даратумумаб	

19. При каком варианте лимфомы Ходжкина можно рассматривать хирургическое удаление одиночного лимфатического узла как метод радикального лечения:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нодулярный склероз, группа благоприятного прогноза	
б	нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием, группа неблагоприятного прогноза	
в	нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием при рецидиве/трансформации в ДВБЛ	
г	лимфоидное истощение, группа неблагоприятного прогноза	
д	нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием, группа благоприятного прогноза	+

20. Авторское название гигантских многоядерных клеток, наличие которых в опухолевом субстрате является патогномичным для лимфомы Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Кахаля-Ретциуса	
б	Сертоли	
в	Березовского-Рид-Штернберга	+
г	Пирогова-Лангханса	
д	Купфера	

21. Оцените уровень накопления РФП в баллах в очаге по шкале Deauville, если SUV в средостении = 1,99; в печени = 2,45; в очаге = 7,85:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1	
б	2	
в	3	
г	4	
д	5	+

22. Какой препарат является моноклональным антителом к CD30:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ипилидумаб	
б	эрлотиниб	
в	брентуксимаб ведотин	+
г	ниволумаб	
д	дакарбазин	

23. Основной препарат, используемый для лечения пациентов с НЛХЛП в группе благоприятного прогноза:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ниволумаб	
б	гефитиниб	
в	филграстим	
г	ритуксимаб	+
д	дакарбазин	

24. Что подтвердило необходимость применения более интенсивных режимов лечения пациентов с лимфомой Ходжкина после анализа пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, леченных программой ABVD:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	результат 10-летней безрецидивной выживаемости в указанной группе	
б	появление класса ингибиторов контрольных точек	
в	результат 14-летней общей выживаемости в указанной группе	+
г	решение ВОЗ на основе гистологического анализа гистологических препаратов лимфомы Ходжкина в указанной группе	
д	результат 5-летней общей выживаемости в указанной группе	

25. IPS необходим для оценки:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	соматического статуса пациента	
б	5-летней выживаемости до прогрессирования	+
в	10-летней выживаемости до прогрессирования	
г	5-летней общей выживаемости	
д	14-летней общей выживаемости	

26. Стандартный протокол лечения лимфомы Ходжкина стадии IA, IIA (без факторов риска):

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	химиотерапия по схеме ABVD (6 курсов)	
б	химиотерапия по схеме ABVD (2 курса) + BEACOPP-эскалированный (4 курса) +/- Лучевая терапия на зоны исходного массивного поражения или остаточные опухолевые массы ПЭТ(+) более 2,5 см (СОД 30 Гр)	
в	химиотерапия по схеме ABVD (4-6 курсов) + Лучевая терапия на зоны исходного поражения (СОД 30-36 Гр)	
г	химиотерапия по схеме ABVD (2-4 курса) + Лучевая терапия на зоны исходного поражения (СОД 20-30 Гр)	+
д	химиотерапия по схеме BEACOPP-эскалированный (2 курса) + ABVD (2 курса) + Лучевая терапия на зоны исходного поражения (СОД 30 Гр)	

27. Режимы, являющиеся общепризнанными в качестве терапии первой линии лимфомы Ходжкина у взрослых пациентов:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ABVD, BEACOPP	+
б	EPOCH, CHOP	
в	BR, BAC-R	
г	VCD, KRD	
д	DHAP, BEAM	

28. К какой фармакологической группе принадлежит брентуксимаб ведотин:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	алкилирующий агент	
б	антиметаболит	
в	иммуномодулятор	
г	ингибитор тубулина	+
д	ингибитор контрольных точек	

29. Что из перечисленного не включено в факторы риска трансформации НЛХЛП в ДВКЛ:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ЛТ в первой линии	
б	распространенные стадии исходно	
в	поражение абдоминальных лимфатических узлов	
г	поражение селезенки	
д	возраст более 65 лет	+

30. Расшифровка аббревиатуры IPS:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	International Pathologic Sign	
б	International Patient Society	
в	Immortal Plague Skeleton	
г	International Prognostic Score	+
д	Innovative Project Safe	

31. НЕ относится к неблагоприятным факторам прогноза при рефрактерном течении лимфомы Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	низкий общесоматический статус	
б	В-симптомы	
в	СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м ²	
г	возраст > 50 лет	
д	стадия I-II	+

32. Препарат, входящий в состав режима ABVD, одним из основных побочных действий которого является пульмонотоксичность:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	этопозид	
б	винбластин	
в	блеомицин	+
г	дакарбазин	
д	адриамицин	

33. К какой фармакологической группе принадлежит ниволумаб:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ингибитор PD-L1	
б	ингибитор CTLA-4	
в	алкилирующий агент	
г	ингибитор EGFR	
д	ингибитор PD-1	+

34. Какой интервал между первыми днями проведения каждого курса необходимо соблюдать при проведении режима ABVD (в сутках):

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	30	+
б	15	
в	8	
г	4	
д	2	

35. Препараты-ингибиторы контрольных точек, применяемые для лечения лимфомы Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	ниволумаб, пембролизумаб	+
б	даратумумаб, элотузумаб	
в	цетуксимаб, ритуксимаб	
г	ниволумаб, авелумаб	
д	атезолизумаб, пембролизумаб	

36. Не учитывается в расчёте IPS при лимфоме Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	уровень сывороточного альбумина	
б	уровень бета-2-микроглобулина	+
в	стадия	
г	мужской пол	
д	возраст	

37. При каких случаях FDA одобрено применение пембролизумаба при лечении лимфомы Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	при рефрактерном течением или при возникновении рецидива ЛХ после трех и более линий терапии	+
б	в качестве первой линии терапии	
в	при возникновении первого рецидива ЛХ	
г	в качестве дополнения к лучевой терапии после проведения химиотерапии первой линии	
д	в качестве альтернативы ВДХТ перед ауто-ТГСК	

38. Какой интервал необходимо соблюдать между первыми днями проведения каждого курса при проведении режима BEACOPPesc (в сутках):

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	30	
б	22	+
в	14	
г	6	
д	4	

39. Международное общество, разработавшее схему лечения BEACOPPesc и определившее факторы неблагоприятного прогноза при лимфоме Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	GHSG	+
б	FDA	
в	NCCN	
г	ESMO	
д	RUSSCO	

40. Техника биопсии лимфатических узлов, являющаяся наиболее оптимальной для постановки диагноза лимфома Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	инцизионная биопсия	
б	эксцизионная биопсия	+
в	тонкоигольная аспирационная биопсия	
г	скарификационная биопсия	
д	панч-биопсия	

41. Лейкоцитоз выше какого минимального значения считается прогностически значимым фактором при расчёте IPS:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	$\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$	
б	$\geq 150 \times 10^9/\text{л}$	
в	$\geq 8,0 \times 10^9/\text{л}$	
г	$\geq 5,0 \times 10^9/\text{л}$	
д	$\geq 15,0 \times 10^9/\text{л}$	+

42. Режим ХТ второй линии предпочтительный при IPS 4 и более и химиорезистентной опухоли:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	2 курсов брентуксимаб ведотин ± бендамустин	+
б	2 курса DHAP	
в	4 курса ABVD	
г	3 курса IGEV	
д	2 курса ниволумаб + ипилимумаб	

43. Основная цель деления пациентов с лимфомой Ходжкина на прогностические группы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	выбор места проведения лечения	
б	уточнение морфологических особенностей	
в	выбор оптимальной тактики лечения	+
г	выбор классификации стадирования	
д	выбор между оригиналом препарата и дженериком	

44. В каких единицах измерения рассчитывается доза брентуксимаба ведотина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мг/м ²	
б	мг/кг	+
в	ЕД/м ²	
г	кг/м ²	
д	ЕД/кг	

45. Результат какого из перечисленных исследований оценивается по шкале Deauville:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических лимфатических узлов	
б	рентгенография органов грудной клетки	
в	ПЭТ/КТ всего туловища, с глюкозой (18F-ФДГ) и с ВВ фазным контрастированием препарата йода	+
г	МРТ головного мозга с ВВ контрастированием гадолинием	
д	функция внешнего дыхания	

46. Снижение какого типа лейкоцитов <8% при подсчете формулы крови или <0,6 × 10⁹/л считается прогностически значимым фактором при расчёте IPS:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лимфоциты	+
б	нейтрофилы	
в	моноциты	
г	эозинофилы	
д	базофилы	

47. Какой интервал необходимо соблюдать между первыми днями проведения каждого курса брентуксимаб ведотин + бендамустин:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	14	
б	21	+
в	8	
г	2	
д	30	

48. Для какого из препаратов в курсе СНОР-R необходимо соблюдать ограничение в максимальной дозировке 2 мг/кг:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	преднизолон	
б	циклофосфамид	
в	винкристин	+
г	ритуксимаб	
д	доксорубин	

49. НЕ относится к неблагоприятным факторам прогноза при рецидиве лимфомы Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	стадия III-IV	
б	возраст > 50 лет	+
в	В-симптомы	
г	продолжительность ремиссии < 12 мес	
д	низкий общесоматический статус	

50. Вид инструментального исследования, проведение которого является стандартным для оценки размера поражённых групп лимфатических узлов при лимфоме Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ФЭГДС	
б	ФВЛЖ	
в	МРТ	
г	КТ	+
д	УЗИ	

51. Стандарт лечения первично-рефрактерных форм и первых рецидивов лимфомы Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ВДХТ с аллоТГСК	
б	ABVD/BEACOPPesc	
в	ВДХТ с аутоТГСК	+
г	тактика «наблюдай и жди»	
д	лучевая терапия	

52. В каком случае НЕ показана поддержка брентуксимабом ведотином после аутоТГСК:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	первично-рефрактерное течение	
б	ранний рецидив	
в	отсутствие рецидива после ВДХТ с ауто-ТГСК более 12 месяцев	+
г	массивное поражение (bulky) при рецидиве	
д	отсутствие полного ответа после терапии второй линии	

53. Дозы каких препаратов корректируются при проведении режима DA-EPOCH+/R после первого курса в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения курса:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	винкристин, доксорубин, циклофосфамид	
б	этопозид, ритуксимаб, винкристин	
в	этопозид, преднизолон, винкристин	
г	этопозид, доксорубин, циклофосфамид	+
д	доксорубин, винкристин, г-КСФ	

54. Какой фактор НЕ ограничивает применение ВДХТ с ауто-ТГСК:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пожилой возраст	
б	дальнейшее прогрессирование на фоне терапии «спасения»	
в	первично-рефрактерная форма ЛХ	+
г	выраженная токсичность терапии второй линии	
д	низкий общий статус	

55. Вариант поражения классифицируемый как I стадия в соответствии с классификацией Ann-Arbor в модификации Cotswold:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	чревные и надключичные лимфатические узлы	
б	лимфатические узлы средостения с распространением на II, III, VI, сегменты лёгкого	
в	подмышечный и надключичный лимфатические узлы слева	
г	паховые и подмышечный лимфатический узел слева	
д	подключичный лимфатический узел справа	+

56. Препарат, показавший наибольшую частоту объективных ответов после неудачи проведенной ВДХТ с аутоТГСК в монорежиме:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гемцитабин	+
б	доксорубин	
в	капецитабин	
г	винорелбин	
д	колхицин	

57. Какой препарат может быть исключён из схемы ABVD с наименьшим влиянием на ОВ и БРВ:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	доксорубин	
б	дакарбазин	
в	винкристин	
г	блеомицин	+
д	винбластин	

58. В какой группе наиболее предпочтительно проводить алло-ТГСК при рецидивах лимфомы Ходжкина после ВДХТ с аутоТГСК:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	молодые пациенты в рамках ретроспективных клинических исследований	
б	пожилые пациенты в рамках терапии «спасения»	
в	молодые пациенты в рамках проспективных клинических исследований	+
г	молодые пациенты в рамках паллиативной помощи	
д	молодые пациенты в рамках терапии первой линии	

59. Какая дозировка цитарабина применяется при проведении режима ДНАР+/-R:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	20 мг/м ²	
б	30 мг	
в	100 мг/м ²	
г	2 г/кг	
д	2 г/м ²	+

60. Вариант поражения классифицируемый как II стадия в соответствии с классификацией Ann-Arbor в модификации Cotswold:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	паракаважные и лимфатические узлы корня левого лёгкого	+
б	поражение глоточной и небных миндалин	
в	передние шейные и подколенные лимфатические узлы справа	
г	правые желудочные с распространением на тело, дно и пилорическую части желудка	
д	правый паховый лимфатический узел	

61. Основная цель терапии «спасения» при рефрактерных/рецидивных лимфомах Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	обеспечить надлежащее качество жизни и уход за пациентом при проведении паллиативного лечения	
б	достигнуть максимальной редукции опухоли до начала ВДХТ с минимальной токсичностью и эффективно мобилизовать гемопоэтические стволовые клетки для забора	+
в	сохранить внутренние органы пациента для последующего использования в качестве донорских аллотрансплантатов	
г	сократить койко-день, повысить коечную ёмкость и снизить расходы стационара на финансирование лечения	
д	препятствовать выходу гемопоэтических стволовых клеток в периферическую кровь и сохранить костный мозг интактным для воздействия ВДХТ	

62. Что такое CAR-T клеточная терапия:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метод проведения ТГСК при невозможности осуществления ВДХТ	
б	метод обучения дендритных клеток на антигенах опухоли пациента для последующей активации Т-лимфоцитов с целью усиления иммунного ответа на клетки опухоли	
в	метод поддерживающего лечения стволовыми клетками в условиях транспортировки пациента для последующей ТГСК	
г	метод редактирования генома опухоли с использованием коротких палиндромных кластерных повторов и фермента каспазы-9	
д	метод модификации химерного антигенного рецептора Т-лимфоцитов с целью повысить распознаваемость опухолевых антигенов и атаковать опухолевые клетки	+

63. Наиболее значимый фактор в анамнезе в период наблюдения за пациентом после завершения лечения ЛХ:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	появление В-симптомов	+
б	изменение образа жизни	
в	курение	
г	употребление алкоголя	
д	изменение места жительства	

64. Код лимфомы Ходжкина по МКБ:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Z55	
б	C90	
в	D60	
г	C83	
д	C81	+

65. Вариант поражения классифицируемый как III стадия в соответствии с классификацией Ann-Arbor в модификации Cotswold:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	левые парастернальные, левые бронхолегочные, очаги в S5 левого и S10 правого лёгких	
б	чревные, левые брыжеечные, правые подвздошные и левый подмышечный лимфатические узлы	+
в	поражение селезёнки	
г	левые парастернальные и правые передние шейные лимфатические узлы	
д	околоушные лимфатические узлы	

66. Режим ВДХТ являющийся современным стандартом терапии при рецидивах и рефрактерных формах лимфомы Ходжкина с планируемым проведением ауто-ТГСК:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	FLAG	
б	MxA	
в	IGeV	
г	BEAM	+
д	BR	

67. Основным направлением современной терапии лимфомы Ходжкина является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	излечение в первой линии с максимальной эффективностью и минимальной токсичностью	+
б	повышение количества проводимых ТГСК для консолидации ремиссии	
в	повышение частоты использования лучевой терапии для лучшей эффективности лечения	
г	повышение количества линий химиотерапии для наибольшей консолидации эффекта	
д	повышение роли выжидательной тактики для выбора наилучшего момента начала терапии	

68. Какое из инструментальных исследований необходимо провести в случае подозрения на прогрессирование в период наблюдения после завершения лечения лимфомы Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы	
б	КТ (шея, грудь живот, таз) с ВВ фазным контрастированием	+
в	ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических лимфатических узлов, органов брюшной полости	
г	ЭКГ	
д	биохимический анализы крови (с ЛДГ)	

69. Шкала, используемая для оценки соматического статуса пациента с лимфомой Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ECOG	+
б	Ann-Arbor в модификации Cotswold	
в	IPS	
г	GHSG	
д	MIPI	

70. Вариант поражения классифицируемый как IV стадия в соответствии с классификацией Ann-Arbor в модификации Cotswold:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	множественные новообразования левой верхнечелюстной пазухи	
б	лимфатические узлы ворот печени и тимус	
в	шейные, надключичные, подвздошные, паховые лимфатические узлы и очаги поражения в лёгких	+
г	паракаваальные и парааортальные лимфатические узлы	
д	поражение забрюшинных лимфатических узлов	

71. Процент пятилетней выживаемости при достижении ПР перед началом ВДХТ с аутоТГСК при условии химиочувствительности опухоли составляет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	79-86	+
б	37-59	
в	13-17	
г	8-10	
д	1-5	

72. Метод исследования позволяющий наиболее объективно оценить статус лимфомы Ходжкина перед ВДХТ с аутоТГСК:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	УЗИ	
б	ПЭТ/КТ	+
в	МРТ	
г	ФГДС	
д	ФВЛЖ	

73. Классификация, применяемая для описания гистологических подтипов лимфомы Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Ann-Arbor	
б	TNM	
в	ВОЗ	+
г	IP1	
д	ЛХК	

74. Специалист, консультация которого необходима при желании пациента консервировать собственные половые клетки перед началом терапии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эндокринолог	
б	репродуктолог	+
в	маммолог	
г	гастроэнтеролог	
д	эндоскопист	

75. Литера в диагнозе, обозначающая наличие у пациента очага поражения более 10 см в диаметре:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	В	
б	С	
в	Е	
г	Х	+
д	А	

76. Неблагоприятным фактором прогноза при рецидивах лимфомы Ходжкина после ВДХТ с ауто-ТГСК является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	III-IV стадии заболевания	
б	продолжительность первой ремиссии менее 12 месяцев	+
в	задержка приживления трансплантата	
г	продолжительность первой ремиссии менее 3 месяцев	
д	наличие реакции «трансплантат против хозяина»	

77. Процент эффективности составляет проведение ВДХТ с аутоТГСК у пациентов при первом позднем химиочувствительном рецидиве лимфомы Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	15-20%	
б	25-35%	
в	50-60%	+
г	70-80%	
д	95-100%	

78. Процент частоты встречаемости классической лимфомы Ходжкина среди всех лимфом:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	90-100%	
б	75-80%	
в	50-65%	
г	15-30%	+
д	5-10%	

79. Литера в диагнозе, обозначающая поражение селезёнки:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	В	
б	Е	
в	С	+
г	Х	
д	А	

80. Расшифровка аббревиатуры FDA:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Full Drug Abbreviation	
б	Food and Drug Analyzation	
в	Full Deep Agranulocytosis	
г	Food and Drug Administration	+
д	Flame and Death Agonization	

81. НЕ соответствует критериям полной ремиссии при лимфоме Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	костный мозг без признаков опухолевого поражения	
б	полное исчезновение всех проявлений заболевания (в том числе клинических, лабораторных)	
в	размеры лимфатических узлов $\leq 1,5$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения лимфатические узлы были больше 1,5 см	
г	печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, объемные образования в них не определяются лучевыми методами исследования	
д	появление новых очагов поражения	+

82. Превалирует над ВДХТ с ауто-ТГСК, исходя из показателей 5-летней ОВ, БРВ и ВСНЛ:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	аллоТГСК	
б	индукционная химиотерапия	
в	лучевая терапия	
г	тандемная аутоТГСК	+
д	тактика «наблюдай и жди»	

83. Какую клиническую нишу занимает метод аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых кроветворных клеток у пациентов с лимфомой Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	первая линия терапии для пациентов с IV стадией	
б	противопоказания к применению схемы BEA-COPPesc	
в	консолидация ремиссии после проведения ЛТ в I-II стадиях	
г	рецидивы ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК с сохраненной химиочувствительностью	+
д	продолжение лечения при ПЭТ-негативном ответе после проведения 2 курсов ABVD и ЛТ в объеме 20 Гр	

84. Маркёр, экспрессия которого влияет на назначение терапии, экспрессируемый при лимфоме Ходжкина в приблизительно 40% случаев:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CD108	
б	CD8	
в	CD79a	
г	CD30	
д	CD20	+

85. НЕ относятся к лимфатическим структурам:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	червеобразный отросток	
б	селезенка	
в	головной мозг	+
г	кольцо Вальдейера	
д	пейеровы бляшки	

86. Препарат, относящийся к группе ингибиторов гистоновых деацетилаз:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пембролизумаб	
б	панобиностат	+
в	ритуксимаб	
г	доцетаксел	
д	афлиберцепт	

87. Рекомендованный интервал доз ЛТ, используемый для лечения лимфоме Ходжкина ранних I/II стадий без факторов риска (Грей):

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	20-30	+
б	20-36	
в	26-30	
г	26-40	
д	25-35	

88. НЕ является прогностическим фактором эффективности ВДХТ в лечении рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	возраст	
б	нелеченый рецидив	
в	низкий уровень сывороточного креатинина	+
г	В-симптомы	
д	рецидив в области проведения ЛТ	

89. Что означает термин «гандемная трансплантация»:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	процедура ауто-ТГСК, осложнившаяся острой РТПХ	
б	проведение алло-ТГСК в ходе оперативного вмешательства с трансплантацией какого-либо органа	
в	проведение ТГСК методом прямой трансфузии костного мозга донора реципиенту	
г	приживление трансплантата ранее рассчитанного срока	
д	проведение алло-ТГСК сразу же после проведения ауто-ТГСК	+

90. Значения SUV в каких структурах используются как референсные для оценки уровня накопления РФП в очаге по шкале Deauville:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	головной мозг и лёгкие	
б	средостение и печень	+
в	печень и почки	
г	костный мозг и средостение	
д	селезёнка и печень	

91. На достижение какого эффекта в настоящее время направлена терапия лимфомы Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	достижение высокой частоты полного излечения от заболевания при минимальной поздней (после 10 лет наблюдения) токсичности	+
б	достижение минимальных финансовых затрат на обеспечение лечения пациента	
в	достижение высокой частоты проведения ауто- и алло-ТГСК	
г	редукция доз химиопрепаратов с целью снижения минимальной поздней (после 10 лет наблюдения) токсичности	
д	достижение повышения частоты встречаемости ЛХ в общей популяции	

92. Критерии подтверждения полной ремиссии (ПР) лимфомы Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	сохранение не менее 1 недели или отмечается стабилизация процесса	
б	улучшение соматического статуса по шкале ECOG и субъективного самочувствия	
в	увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций	
г	восстановление клеточного состава крови и отмена сопроводительной терапии	
д	сохранение не менее 3 недель или отмечается дальнейшее улучшение	+

93. Вариант проведения третьей линии терапии НЕ кандидатам для ВДХТ с аутоТ-ГСК, аллоТГСК:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	6-8 курсов ABVD	
б	6-8 курсов CHOP	
в	1-3 курсов DHAP	
г	4-6 курсов BEACOPPesc	
д	8-16 курсов брентуксимаб ведотин	+

94. Моноклональное антитело, проявляющее наибольшую терапевтическую активность в лечении лимфомы Ходжкина:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	брентуксимаб ведотин	+
б	ритуксимаб	
в	цетуксимаб	
г	устекинумаб	
д	тизотумаб ведотин	

95. Классическая лимфома Ходжкина среди всех онкологических заболеваний составляет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1-1,15%	
б	0,5-0,67%	+
в	0,3-0,5%	
г	0,14-0,27%	
д	0,01-0,02%	

96. Как необходимо изменить дозы этопозиды, доксорубина и циклофосфида при применении схемы DA-EPOCH+/-R после первого курса при получении следующих показателей клинического анализа крови - нейтрофилы $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ при 1-2 измерениях, тромбоциты $>25 \times 10^9/\text{л}$:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	редуцировать дозы на 75%	
б	сохранить дозы предыдущего курса	+
в	увеличить дозы на 25%	
г	увеличить дозы на 50%	
д	редуцировать дозы на 25%	

97. Оцените уровень накопления РФП в баллах в очаге по шкале Deauville, если SUV в средостении = 2,47; в печени = 3,30; в очаге = 4,15:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1	
б	2	
в	3	
г	4	+
д	5	

98. Основное ограничение в использовании RIC-режимов по сравнению с миелоаблативными режимами при ТГСК:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	высокая частота рецидивов	+
б	снижение показателей пятилетней ОБ и БРВ	
в	более выраженный токсический эффект	
г	высокая стоимость лечения	
д	длительный период восстановления пациента	

99. НЕ характерно для нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	тенденция к трансформации в В-клеточные лимфомы	
б	индолентное течение	
в	высокая курабельность	
г	статистически доказанное преобладание ранних стадий	
д	наиболее распространённый вариант ЛХ	+

100. Оцените уровень накопления РФП в баллах в очаге по шкале Deauville, если SUV в средостении = 2,04; в печени = 2,80; в очаге = 2,65:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1	
б	2	
в	3	+
г	4	
д	5	

Список литературы

1. Гершанович М. Л., Бланк М. А. Лекарственная терапия опухолей. – СПб., 2009. – 650 с.
2. Демина Е. А. Лимфома Ходжкина // Клиническая онкогематология / под ред. М. А. Волковой. – М.: Медицина, 2007. – С. 679-723.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Общероссийский союз общественных объединений Ассоциация онкологов России (коллектив авторов). – М., 2014. – 296 с. (oncology-association.ru/docs/recommend/2016/59klin-rek).
4. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (под. рук. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко). – М.: Медиа Медика, 2014. – 419 с. (www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft).
5. Филатова Л. В., Алексеев С. М., Артемьева А. С., Звягинцева Д. А., Семиглазова Т. Ю. Лимфома Ходжкина // Фармакотерапия опухолей / под. ред. А. Н. Стукова. – СПб.: Вопросы онкологии, 2017. – С. 72–87.
6. Abramson J. S., Arnason J. E., LaCasce A. S. et al. Brentuximab vedotin plus AVD for non-bulky limited stage Hodgkin lymphoma: a phase II trial // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33 (15 Suppl.). – P. 850-855.
7. Akpek G., Ambinder R. F., Piantadosi S. et al. Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 4314-4321.
8. Alvarez I., Sureda A., Caballero M. D. et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: results of a Spanish prospective cooperative protocol // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2006. – Vol. 12. – P. 172-183.
9. Anderson J. E., Litzow M. R., Appelbaum F. R. et al. Allogeneic, syngeneic and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: The 21-year Seattle experience // J. Clin. Oncol. – 1993. – Vol. 11. – P. 2342-2350.
10. Andre M. P., Reman O., Federico M. et al. Interim Analysis of the Randomized EORTC/LYSA/FIL Intergroup H10 Trial on Early PET-Scan Driven Treatment Adaptation in Stage I/II Hodgkin lymphoma // Blood. – 2012. – Vol. 120. – Abstr. 549.

11. Ansell S. M., Lesokhin A. M., Borrello I. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 311-319.
12. Arai S., Fanale M., DeVos S. et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant // *Leuk. Lymphoma.* – 2013. – Vol. 54. – P. 2531-2533.
13. Armand F., Engert A., Younes A. et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma after Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36 (14). – P. 1428-1439.
14. Armand P., Shipp M.A., Ribrag V. et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34 (31). – P. 3733-3739.
15. Armitage J. O. Early-stage Hodgkin's lymphoma // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 653-662.
16. Bartlett N. L., Niedzwiecki D., Johnson L. et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804 // *Ann. Oncol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1071-1079.
17. Batlevi C. L., Younes A. Novel therapy for Hodgkin lymphoma // *Hematology.* – 2013. – P. 394-399.
18. Borchmann P., Diehl V., Goergen H. et al. Dacarbazine is an essential component of ABVD in the treatment of early favourable Hodgkin lymphoma: results of the second interim analysis of the GHSG HD13 trial // *Haematologica.* – 2010. – Vol. 95. – P. 473 (Suppl). – Abstract 1146.
19. Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma // *British Journal of Haematology.* – 2008. – Vol. 141. – P. 3-13.
20. Campbell B., Wirth A., Milner A. et al. Long-term follow-up of salvage radiotherapy in Hodgkin's lymphoma after chemotherapy failure // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 63. – P. 1538-1545.
21. Canellos G. P., Anderson J. R., Propert J. R. et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 1478-1484.
22. Canellos G. P., Gollub J., Neuberg D. et al. Primary systemic treatment of advanced Hodgkin's disease with EVA (etoposide, vinblas-

tine, doxorubicin): 10-year follow-up // *Ann. Oncol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 268-272.

23. Carbone P. P., Kaplan H. S., Musshoff K. et al. Report of the Committee on Hodgkin's disease Staging Classification // *Cancer Res.* – 1971. – Vol. 31. – P. 1860-1861.

24. Carella A. M., Cavaliere M., Lerma E. et al. Autografting followed by nonmyeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral blood hemopoietic stem cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 3918-3924.

25. Cassaday R. D., Fromm J., Cowan A. J., et al. Safety and activity of brentuximab vedotin (BV) plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) for rel/ref (rel/ref) classical Hodgkin lymphoma (cHL): initial results of a phase I/II trial // *Blood.* – 2016. – Vol. 128. – P. 1834.

26. Castagna L., Magagnoli M., Balzarotti M. et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in refractory/relapsed Hodgkin's lymphoma: A monocenter prospective study // *Am. J. Hematol.* – 2007. – Vol. 82. – P. 122-127.

27. Cavalieri E., Maturro A., Annechini G. et al. Efficacy of the BEACOPP regimen in refractory and relapsed Hodgkin lymphoma // *Br. J. Haematol.* – 2009. – Vol. 50. – P. 1803-1808.

28. Cerci J. J., Pracchia L. F., Linardi C. C. et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma // *J. Nucl. Med.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1337-1343.

29. Chen R., Gopal A. K., Smith S. E., et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma // *Blood.* – 2016. – Vol. 128 (12). – P. 1562-1566.

30. Chen R. W., Zinzani P. L., Fanale M.A. et al. Pembrolizumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma (R/R cHL): phase 2 KEYNOTE-087 study // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – Abstr. 7555.

31. Chen R. W., Zinzani P. L., Fanale M.A. et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35 (19). – P. 2125-2132.

32. Cheson B. D., Horning S. J., Coiffier B. et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for Non-Hodgkin's lymphomas // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 1244-1253.

33. Cheson B. D., Pfistner B., Juweid M. E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 579-586.
34. Connors J. M., Ansell S. M., Fanale M. et al. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma // *Blood.* – 2017. – Vol. 130. – P. 1375-1377.
35. Connors J. M., Jurczak W., Staus D. J., et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378. – P. 331-344.
36. Connors J. M., Klimo P., Adams G. et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy: comparison of MOPP/ABV hybrid regimen with alternating courses of MOPP and ABVD, a report from the NCI of Canada clinical trials group // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 1638-1645.
37. Constans M., Sureda A., Terol M. J. et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome // *Ann. Oncol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 745-751.
38. Corazzelli G., Frigeri F., Marcacci G. et al. Rituximab plus gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin (R-GIFOX) as salvage therapy for recurrent Hodgkin lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – 15 s.
39. Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant // *Am. J. Hematol.* – 2008. – P. 326-333.
40. De Vita V. T., Serpick A. A., Carbone P. P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease // *Ann. Intern. Med.* – 1970. – Vol. 73. – P. 881-895.
41. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M., Lathan B. et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 2386-2395.
42. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M., Lathan B. et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 2386-2395.
43. Duggan D., Petroni G., Johnson J. et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an Intergroup Trial CALGB 8952 (with SWOG, ECOG, NCIC) (abstr. 43) // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 607-614.

44. Eichenauer D. A., Plutxchow A., Kreissl S. et al. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18. – P. 1680-1687.

45. Eichenauer D. A., Engert A. Is there a role for BEACOPP (bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) in relapsed Hodgkin lymphoma? // *Leuk. Lymphoma.* – 2009. – Vol. 50. – P. 1733–1734.

46. Engert A., Diehl V., Franklin J. et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 4548-4554.

47. Engert A., Franklin J., Eich H. T. et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 3495–3502.

48. ESMO Clinical Practice Guidelines, 2018 (www.esmo.org/-Guidelines)

49. Evens A. M., Advani R. H., Fanale M. A. et al. Sequential brentuximab vedotin (Bv) before and after Adriamycin, Vinblastine, and Dacarbazine (Bv-AVD) for older patients with untreated Classical Hodgkin Lymphoma (cHL): final results from a multicenter phase II study // *Blood.* – 2017. – Vol. 130. – P. 733.

50. Evens A. M., Altman J. K., Mittal B. B. et al. Phase I/II trial of total lymphoid irradiation and high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma // *Ann. Oncol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 679-688.

51. Farina L. et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability // *Blood.* – 2010. – Vol. 115. – P. 3671-3677.

52. Fehniger T. A., Larson S., Trinkaus K. et al. A phase II multicenter study of lenalidomide in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma // *Blood.* – 2011. – Vol. 118. – P. 5119-5125.

53. Fermé C., Eghbali H., Meerwaldt J. H. et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease // *New Eng. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 1916-1927.

54. Ferme C., Mounier N., Divine M. et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Group d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 467-475.

55. Forero-Torres A., Holkova B., Goldschmidt J. et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older // *Blood.* – 2015. – Vol. 126. – P. 2798-2804.

56. Franklin J., Diehl V. Dose escalated BEACOPP chemotherapy regimen for advanced stage Hodgkin's disease: final analysis of the HD9 randomized trial of the GHSG // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol. 13 (suppl. 1). – P. 98-101.

57. Friedberg J., Forero-Torres A., Bordoni R. E. et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥ 60 years with HL // *Blood.* – 2017. – Vol. 130 (26). – P. 2829-2837.

58. Fung H. C., Stiff P., Schriber J. et al. Tandem autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory or poor risk recurrent Hodgkin lymphoma // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2007. – Vol. 13. – P. 594-600.

59. Gallamini A., Patti C., Viviani S. et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses // *Br. J. Haematol.* – 2011. – Vol. 152. – P. 551-560.

60. Garcia-Sanz R., Sureda A., Gonzalez A. P. et al. Brentuximab vedotin plus ESHAP(BRESHAP) is a highly effective combination for inducing remission in refractory and relapsed Hodgkin lymphoma patients prior to autologous stem cell transplant: a trial of the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO) // *Blood.* – 2016. – Vol. 128. – P. 1109.

61. Gisselbrecht C., Mounnier N., Andre M. et al. How to define intermediate stage in Hodgkin's lymphoma? // *Eur. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 75. (suppl. 66). – P. 111-114.

62. Gobbi P.G., Levis A., Chisesi T. et al. ABVD versus modified Stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiothera-

py in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 9198-9207.

63. Gobbi P. G., Pieresca C., Federico M. et al. MOPP/EBV/CAD hybrid chemotherapy with or without limited radiotherapy in advanced or unfavorably presenting Hodgkin's disease: A report from the Italian Lymphoma Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 712-719.

64. Gobbi P. G., Pieresca C., Ghirardelli M. L. et al. Long-term results from MOPPEBVCAD chemotherapy with optional limited radiotherapy in advanced Hodgkin's disease // *Blood.* – 1998. – Vol. 91. – P. 2704-2712.

65. Gopal A. K., Chen R., Smith S. E. et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma // *Blood.* – 2015. – Vol. 125. – P. 1236-1243.

66. Gopal A. K., Metcalfe T. L., Gooley T. A. et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for chemoresistant Hodgkin lymphoma: The Seattle experience // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113. – P. 1344-1350.

67. Gopal A. K., Press O. W., Shustov A. R. et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium // *Leuk. Lymphoma.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1523-1529.

68. Hagenbeek A., Zijlstra J., Lugtenburg P. et al. Transplant brave: combining brentuximab vedotin with DHAP as salvage treatment in rel/ref Hodgkin lymphoma. A phase 1 dose-escalation study // *Haematologica.* – 2016. – Vol. 101. – P. 44.

69. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease: International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's disease // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1506-1514.

70. Haverkos B. M., Abbott D., Hamadani M. et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD // *Blood.* – 2017. – Vol. 130. – P. 221-228.

71. Herbaux C., Gauthier J., Brice P. et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma // *Blood.* – 2017. – Vol. 129 (18). – P. 2471-2478.

72. Herbst C., Rehan FA., Brillant C. et al. Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review // *Haematologica*. – 2010. – Vol. 95. – P. 494-500.

73. Herrera A., Palmer J. M., Martin P. et al. Autologous stem-cell transplantation after second-line brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 29. – P. 724-730.

74. Herrera A. F., Moskowitz A. J., Bartlett N. L. et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma // *Blood*. – 2018. – Vol. 131. – P. 1183-1194.

75. Horning S. J., Hoppe R. T., Breslin S. et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 630-637.

76. James P. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma // *Oncologist*. – 2009. – Vol. 14. – P. 425-432.

77. Johnston P. B., Inwards D. J., Colgan J. P. et al. A Phase II trial of the oral Mtor inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma // *Am. J. Hematol.* – 2010. – Vol. 85. – P. 320-324.

78. Josting A., Franklin J., May M. et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German lymphoma study group // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 221-230.

79. Josting A., Muller H., Borchmann P. et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 5074-5080.

80. Klimm B., Engert A. Combined modality treatment of Hodgkin's lymphoma // *Cancer*. – 2009. – Vol. 15. – P. 143-149.

81. Kumar A., Casulo C., Ranjana H. et al. A pilot study of brentuximab vedotin and AVD chemotherapy followed by 20 Gy involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma // *Blood*. – 2017. – Vol. 130 (Suppl. 1). – P. 734.

82. Kumar A., Casulo C., Yahalom J. et al. Brentuximab vedotin and AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma // *Blood*. – 2016. – Vol. 128. – P. 1458-1464.

83. Kuruvilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma // *Hematology*. – 2009. – P. 497-506.

84. Kuruvilla J., Keating A., Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma // *Blood*. – 2011. – Vol. 117. – P. 4208-4217.

85. Kuruvilla J., Nagy T., Pintilie M. et al. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma // *Cancer*. – 2006. – Vol. 106. – P. 353-360.

86. Kwong Y. L., Lopes D., Khong P. L. Low-dose pembrolizumab induced remission in patients with refractory classical Hodgkin lymphoma // *Br. J. Haematol.* – 2017. – Vol. 176. – P. 131-143.

87. LaCasce A. S., Bociek G., Sawas A. et al. Brentuximab Vedotin Plus Bendamustine: A Highly Active Salvage Treatment Regimen for Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin // *Lymphoma. Blood*. – 2015. – Vol. 126 (23). – P. 3982.

88. Linch D. C., Winfield D., Goldstone A. H. et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341. – P. 1051-1054.

89. Martinelli G., Coccorocchio E., Peccatori F. et al. ChIVPP/ABVVP a firstline hybrid combination chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma: A retrospective analysis // *Br. J. Haematol.* – 2004. – Vol. 125. – P. 584-589.

90. Milpied N., Fielding A. K., Pearce R. M. et al. Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 1291-1296.

91. Mocikova H., Obrtlíkova P., Vackova B. et al. Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin's lymphoma: a retrospective study // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 1222-1227.

92. Morschhauser F., Brice P., Ferme C. et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: Results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 5980-5987.

93. Moskowitz A. J., Hamlin P. A., Perales M. A. et al. Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 456-460.
94. Moskowitz A. J. Novel agents in Hodgkin lymphoma // *Curr. Oncol. Rep.* – 2012. – Vol. 14. – P. 419-423.
95. Moskowitz A. J., Yahalom J., Kewalramani T. et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma // *Blood.* – 2010. – 116 (23). – P. 4934-4937.
96. Moskowitz C. H., Nadamane A., Masszi T. et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385. – P. 1853-1862.
97. Moskowitz C. H., Nimer S. D., Zelenetz A. D. et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model // *Blood.* – 2001. – Vol. 97. – P. 616-623.
98. Moskowitz C. H., Zinzani P., Fanale M. et al. Pembrolizumab in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Primary End Point Analysis of the Phase 2 Keynote-087 Study // *Blood.* – 2016. – Vol. 128. – P. 1107.
99. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2019 (www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
100. O'Connor O. A., Lue J. K., Sawas A. et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 19. – P. 257-266.
101. Oki Y., Younes A. Current role of gemcitabine in the treatment of Hodgkin lymphoma // *Leuk. Lymphoma.* – 2008. – Vol. 49 (5). – P. 883-889.
102. Park S. I., Olajide O., Reddy N. M. et al. Brentuximab vedotin consolidation to reduce radiation use in patients with limited stage non-bulky Hodgkin lymphoma: an update from a phase 2 clinical trial [ICML abstract 070] // *Hematol. Oncol.* – 2017. – Vol. 35 (Suppl. S2). – P. 81-82.
103. Perrot A., Monjanel H., Bouabdallah R. et al. Lymphoma Study Association (LYSA). Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retro-

spective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program // *Haematologica*. – 2016. – Vol. 101. – P. 466-473.

104. Raanani P., Shasha Y., Perry C. et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol. 17. – P. 117-122.

105. Raemaekers J. M. M. Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma // *Haematology*. – 2006. – Vol. 2. – P. 161-165.

106. Robinson S. P., Sureda A., Canals C. et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome // *Haematologica*. – 2009. – Vol. 94. – P. 230-238.

107. Santoro A., Bredenfeld H., Devizzi L. et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 2615-2619.

108. Santoro A., Magagnoli M., Spina M. et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma // *Haematologica*. – 2007. – Vol. 92. – P. 35-41.

109. Schmitz N., Haverkamp H., Josting A. et al. Long term follow up in relapsed Hodgkin's disease (HD): Updated results of the HD-R1 study comparing conventional chemotherapy (cCT) to high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous haemopoietic stem cell transplantation (ASCT) of the German Hodgkin Study Group haemopoietic stem cell transplantation (ASCT) of the German Hodgkin Study Group Marrow Transplantation (EBMT) // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 562s. (Abstr. 6508).

110. Sirohi B., Cunningham D., Powles R. et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 1312-1319.

111. Skoetz N., Trelle S., Rancea M. et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 943-952.

112. Specht L. K. Hodgkin's disease // *Prognostic Factors in Cancer*. 2nd. / Eds. Gospodarowicz M. K. et al. (UICC). – N.Y.: Wiley-Liss, 2001. – P. 673-687.

113. Straus D. J., Johnson J. L., LaCasce A.S. et al. Doxorubicin, vinblastine and gemcitabine (CALGB 50203) for stage I/II nonbulky

Hodgkin lymphoma: pretreatment prognostic factors and interim PET // *Blood*. – 2011. – Vol. 117. – P. 5314-5320.

114. Sureda A., Robinson S., Canals C. et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 455-462.

115. Trotti A., Colevas A. D., Setser A. et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2003. – Vol. 13. – P. 176-181.

116. Viviani S., Bonadonna G., Santoro A. et al. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 603-609.

117. Viviani S., Santoro A., Ragni G. et al. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* – 1985. – Vol. 21. – P. 601-605.

118. Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A. et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 203-212.

119. www.lymphoma.ru.

120. www.rosoncweb.ru.

121. Younes A., Gopal A. K., Smith S. E. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 2183-2189.

122. Younes A., Santoro A., Shipp M. et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – 17(9). – P. 1283-1294.

123. Younes A., Connors J. M., Park S. I. et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study // *Lancet Oncology*. – 2013. – Vol. 14. – P. 1348-1356.

ISBN 978-5-6042210-6-8

