

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.А.Камаева*, И.Б.Лысенко, Н.В.Николаева, Т.Ф.Пушкарева, Е.А.Капуза,
Я.С.Гайсултанова, А.В.Величко

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

Лимфома Ходжкина – это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание. При частоте встречаемости 2,2 случая на 100 000 населения в России ЛХ является одним из наиболее встречающихся злокачественных новообразований у молодых людей. Заболевание возникает в любом возрасте, зачастую в интервале от 16 до 35 лет, среди заболевших большую часть составляют женщины. В связи с преимущественным распространением ЛХ среди молодежи вопрос эффективного лечения различных форм ЛХ остается актуальным. В настоящее время 70-90 % пациентов с ЛХ, получивших стандартную химиотерапию или химиолучевую терапию, имеют длительный период ремиссии. Однако у 10 % больных с прогрессирующим течением не удается добиться ответа, а 30 % больных впоследствии рецидивируют. Стандартным подходом в лечении рецидивирующей и/или рефрактерной ЛХ после первоначального лечения является «терапия спасения» с последующей консолидацией при помощи высокодозной химиотерапии и трансплантации стволовых клеток. Несмотря на то, что существует модель лечения таких пациентов, исследования последних лет направлены на повышение эффективности и переносимости терапии «спасения». Применение анти-PD-1 препаратов открывает новые возможности лечения рецидивирующих/рефрактерных ЛХ. В статье описаны результаты применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у девяти пациентов, имеющих в анамнезе многокурсовую химиотерапию. Ингибиторы контрольных точек иммунитета назначались при этом в 3 и последующих линиях ХТ. Приведен также клинический случай использования иммунотерапии у пациента с выраженной коморбидностью.

Ключевые слова:

лимфома Ходжкина, иммунотерапия, рефрактерность, рецидив, таргетная терапия, клинический опыт.

Для корреспонденции:

Камаева Инна Анатольевна – младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: inkamaeva@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3001-0675>
SPIN: 8953-3351, AuthorID: 937725

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Камаева И.А., Лысенко И.Б., Николаева Н.В., Пушкарева Т.Ф., Капуза Е.А., Гайсултанова Я.С., Величко А.В. Применение иммунотерапии для лечения рефрактерных форм лимфомы Ходжкина в реальной клинической практике. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(2): 34-41. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-4>

Получено 19.02.2021, Рецензия (1) 07.04.2021, Рецензия (2) 26.04.2021, Опубликовано 18.06.2021

THE USE OF IMMUNOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF REFRACTORY FORMS OF HODGKIN LYMPHOMA IN REAL CLINICAL PRACTICE

I.A.Kamaeva*, I.B.Lysenko, N.V.Nikolaeva, T.F.Pushkareva, E.A.Kapuza, Ya.S.Gaisultanova, A.V.Velichko

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ABSTRACT

With a frequency of 2.2 cases per 100,000 population in Russia, Hodgkin's lymphoma (HL) is one of the most common malignant neoplasms in young people. In connection with the predominant spread of HL among young people, the issue of effective treatment of various forms of HL remains relevant. Currently, 70-90 % of patients with HL who have received standard chemotherapy or chemoradiotherapy have a long period of remission. However, 10 % of patients with progressive course, can't achieve a response, and 30 % of patients subsequently recur. The standard approach of treating recurrent and/or refractory HL after initial treatment is "salvage therapy" followed by consolidation with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. Although there is a model for treating these patients, recent research has focused on improving the effectiveness and tolerability of rescue therapy. The use of anti-PD-1 drugs opens up new possibilities for the treatment of recurrent/refractory HL. The article describes the results of using checkpoint inhibitors for patients with a history of multi-course chemotherapy. Inhibitors of immune check points were supplemented in the 3rd and subsequent lines of ChT. A clinical case with immunotherapy supplementation in a patient with severe comorbidity is also presented.

Keywords:

Hodgkin lymphoma, immunotherapy, refractory, relapse, targeted therapy, clinical experience.

For correspondence:

Inna A. Kamaeva – junior researcher at the Department of drug Treatment of Tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: inkamaeva@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3001-0675>

SPIN: 8953-3351, AuthorID: 937725

Information about funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kamaeva I.A., Lysenko I.B., Nikolaeva N.V., Pushkareva T.F., Kapuza E.A., Gaisultanova Ya.S., Velichko A.V. The use of immunotherapy for the treatment of refractory forms of Hodgkin lymphoma in real clinical practice. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(2): 34-41.

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-4>

Received 19.02.2021, Review (1) 07.04.2021, Review (2) 26.04.2021, Published 18.06.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание [1]. Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,2 случая на 100 000 населения в год, а смертность достигает 0,61 случаев на 100 000 населения в год. Заболевание возникает в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16-35 лет, в этой возрастной группе в России среди заболевших преобладают женщины [2]. Несмотря на значительные успехи в терапии ЛХ, рецидивы возникают у 10-15 % больных с локальными и у 20-49 % с генерализованными стадиями заболевания (в зависимости от факторов неблагоприятного прогноза и проводимого лечения). В 40-50 % случаев рецидивы регистрируются в течение 12 месяцев после завершения инициальной полихимиотерапии. Проведение 2-й линии позволяет достичь ремиссии только у половины больных [3]. Лечение больных с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ остается актуальной проблемой в настоящее время. Появление иммунотерапии в лечении рефрактерных и рецидивирующих ЛХ кардинально изменило возможности лечения таких пациентов. Классические ЛХ уникальны тем, что состоят из незначительного количества клеток Рид-Штернберга и большого количества дисфункциональных реактивных иммунологических клеток, составляющих большую часть опухолевой массы. Неопластические клетки Рид-Штернберга секретируют различные цитокины и хемокины для регуляции микроокружения и уклонения от иммунного ответа [4]. Одним из путей, участвующих в функциональных нарушениях Т-клеток, является сигнальная система запрограммированной клеточной гибели – 1 (PD-1) – PD-1 лиганда. Опухолевые клетки, которые экспрессируют PD-1, вовлекают рецептор PD-1 на Т-клетках и ингибируют активацию и пролиферацию клеток. Экспрессия PD-1 заметно повышена в опухоли-инфильтрирующих Т-клетках классической ЛХ. Этот фактор сделал PD-1/PD-L1 перспективным путем для терапевтической таргетной терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета (ИКТ) [5]. Однако, при лечении ИКТ может наблюдаться необычный ответ на лечение. Так, при использовании ИКТ клиническая ситуация может развиваться по пяти основным направлениям: уменьшение размеров существующих очагов без возникновения новых; длительная стабилизация размеров опухоли с ее последующим уменьшением в размерах; уве-

личение имеющихся очагов с появлением новых очагов; а также 2 уникальных варианта: уменьшение в размерах опухоли после первоначального ее увеличения и уменьшение в размерах некоторых очагов при появлении новых [6]. При этом ориентироваться необходимо на общее самочувствие пациента и продолжать проводимую иммунотерапию.

Описание клинического случая

Пациент считает себя больным с марта 2015 г., когда впервые появился кашель, лихорадка, лечил ОРВИ без эффекта. Обследовался по месту жительства, выявлено повышение СОЭ до 65. В апреле 2015 г. выполнил спиральную компьютерную томографию (СРКТ), на которой отмечалась: гиперплазия внутригрудных лимфоузлов (в верхнем средостении конгломерат до 9,2 см: ретрокаважные лимфоузлы до 2,3 см, бифуркационные до 1,4 см, кпереди от аорты до 1,5 см, бронхопульмональные справа до 1,4 см, слева 1,7 см), подключичные слева 2,0 см, справа 1,3 см, подмышечный слева 1,2 см. Выполнена биопсия лимфоузла шеи справа, гистологическое заключение: морфологическая картина соответствует ЛХ; согласно результатам иммуногистохимического исследования – «Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз». В мае 2015 г. у больного случился инфаркт миокарда. С мая по август проведено 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме BEACOPP. При контрольном СРКТ отмечалась гиперплазия – внутригрудных лимфоузлов в средостении до 6,4 см. Достигнута неполная ремиссия. Далее проведено еще 2 курса ХТ по схеме BEACOPP (суммарно 6 курсов ХТ).

В связи с сохраняющимся конгломератом внутригрудных лимфоузлов до 6,4 см курс ПХТ был изменен. В октябре-ноябре 2015 г. было проведено 2 курса ХТ по схеме MECPD. В марте 2016 г. проведен курс лучевой терапии, суммарной дозой 37 Гр на область надключичных и подключичных лимфоузлов. Достигнута полная ремиссия.

В марте 2018 г. состояние больного стало ухудшаться – появилась температура, слабость. Самостоятельно обратился в РНИОИ в мае 2018 г., где на СРКТ отметили гиперплазию лимфоузлов верхнего средостения до 4,8 см. В мае 2018 г. выполнена видеоассистированная торакоскопическая биопсия справа с гистологическим заключением «Лимфома Ходжкина». Состояние расценено как первый поздний рецидив – активация внутригрудных лимфоузлов, стадия 2Б.

Решением консилиума рекомендовано проводить противорецидивные курсы ХТ. С июня по август 2018 г. проведено 4 противорецидивных курса ПХТ по схеме BEACOPP. В сентябре выполнил СРКТ органов грудной клетки, на котором легочная ткань – без патологии, в верхнем средостении – фиброзная ткань. Достигнута полная ремиссия. В сентябре проведен 5-ый противорецидивный курс по схеме BEACOPP. Рекомендовано выполнить ПЭТ-КТ.

Пациент не выполнил рекомендации по дообследованию для определения тактики дальнейшего лечения, явился уже с признаками раннего рецидива № 2. ПЭТ-КТ выполнено лишь в марте 2019 г.: в правой надключичной области определяется сливной очаг патологически повышенного накопления радиофармпрепарата (РФП) размерами 17 × 18 × 25 мм; в яремной области с распространением в правую половину верхнего этажа средостения-очаг размерами 43 × 43 × 47 мм. Признаки метаболической активности в правой надключичной области и средостении, 5 баллов по Deauville. Состояние расценено как второй ранний рецидив.

С марта по июль 2019 г. проведено 4 курса противорецидивной ХТ по схеме GPD-21. В августе 2019 г. выполнил ПЭТ-КТ: картина опухолевого конгломерата верхнего средостения размерами до 60 × 55 × 37 мм, конгломерат надключичных лимфоузлов справа, парастернального узлового образования передней грудной клетки справа, единичных аксиллярных лимфоузлов (левый аксиллярный узел 6 × 5 мм), подмышечных лимфоузлов до 12 мм, лимфоузлов правой боковой области шеи с гиперфиксацией РФП 5 баллов по Deauville. Состояние расценено как непрерывно-прогрессирующее, в связи с чем больному рекомендовано проведение иммунотерапии. С октября 2019 г. по февраль 2020 г. проведено 7 курсов препаратом ниволумаб.

В апреле 2020 г. выполнил ПЭТ-КТ, на котором отмечено уменьшение размеров единичных шейно-надключичных лимфоузлов справа (до 8 мм) с ростом их метаболической активности, 5 баллов по Deauville; уменьшение размеров опухолевого конгломерата в верхнем средостении (40,5 × 29 мм), 5 баллов по Deauville; уменьшение размеров парастернального лимфоузла справа и аксиллярного лимфоузла слева с отсутствием патологической гиперфиксации РФП. Рекомендовано продолжить терапию до прогрессирования заболевания, либо до возникновения неприемлемой токсичности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведены ретроспективные данные о 9 пациентах с рефрактерным течением ЛХ, получавших и продолжающих лечение в отделении онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Из всех пациентов: у 6 больных (66,6 %) исходно была IV стадия заболевания, у 2 пациентов – II стадия (22,2 %), у 1 пациента исходно была I стадия (11,1 %). В-симптомы наблюдались у большинства пациентов (88,8 %). Морфологическими вариантами ЛХ были нодулярный склероз у 7 пациентов (77,7 %), смешанно-клеточный вариант у 2 пациентов (22,2 %). Сопутствующую патологию в виде хронической болезни сердца имели 6 пациентов (66,6 %). Терапией 1 линии преимущественно была схема BEACOPP – у 5 пациентов (55,5 %), что обусловлено распространенностью процесса. Четверем пациентам (44,4 %), получившим лечение 1 линии, проводилась дистанционная лучевая терапия. Ответ в виде частичной ремиссии был отмечен у 4 пациентов (44,4 %), исходно резистентное течение – у 3 пациентов (33,3 %), у 2 пациентов, согласно данным контрольных обследований, была зарегистрирована неуверенная полная ремиссия заболевания, однако менее чем через 6 месяцев у этих пациентов возник ранний рецидив. Согласно литературным данным, предпочтение в терапии первой линии при локализованных стадиях процесса следует отдавать схеме ABVD с последующей лучевой терапией, что дает удовлетворительные результаты с 10-летней выживаемостью без прогрессирования 87 % [7]. Ранняя оценка ответа с помощью ПЭТ-КТ после двух циклов ABVD позволяет значительно снизить токсичность терапии [8]. При распространенных стадиях болезни и наличии факторов риска в настоящий момент применяется схема BEACOPP [1]. Однако, в эпоху ПЭТ-КТ все больше исследований посвящены поиску оптимального баланса между ответом на терапию и интенсивностью лечения. Испытание HD15 может служить примером, показывающим, что 6 циклов BEACOPP-эскалированный одинаково эффективны и в то же время менее токсичны по сравнению с предыдущим стандартом, состоящим из 8 таких циклов [9]. Терапию 2 линии от 2 до 14 курсов получали все пациенты. Наиболее распространенными схемами тера-

пии 2 линии стали DHAP, MINE, GDP-21, а также терапия бендамустином в монорежиме. У трех (33,3 %) пациентов удалось достичь стабилизации после проведенной терапии 2 линии, однако менее чем через 6 месяцев у них возникло прогрессирование процесса. Все случаи расценены как рефрактерные к стандартной химиотерапии, пациентам рекомендовано продолжить лечение иммунотерапией.

В ходе терапии стабилизации процесса удалось добиться у 7 пациентов (77,7 %), нежелательных явлений не отмечено. Медиана продолжительности лечения составила 4 месяца

(диапазон 1-7). Аутологичная трансплантация стволовых клеток проведена 1 пациентке спустя 8 введений препарата, остальные пациенты продолжают иммунотерапию препаратом ниволумаб. У 1 пациента спустя 14 введений препарата ниволумаб отмечено прогрессирование процесса (спустя 7 месяцев лечения препаратом), в настоящий момент пациент получает противорецидивные курсы ХТ. Перерывы в приеме доз препарата зарегистрированы у 1 пациента, продолжительность задержки дозы препарата составила 3 недели. Выбор схемы BeGeV в сочетании с брентуксимаб-ведотином

Таблица 1. Пациенты, получающие терапию препаратом ниволумаб

№	Пациентка 1, 47 лет	Пациент 2, 40 лет	Пациентка 3, 24 года	Пациентка 4, 51 год	Пациент 5, 37 лет
Дз	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз с поражением шейно-надключичных, аксиллярных, внутригрудных л/у, в/долевого бронха справа ст. IVБ (2018)	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз с поражением шейных л/у с обеих сторон, аксиллярных л/у ст. IIБ (2017)	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз с поражением шейно-надключичных, подмышечных, внутригрудных забрюшинных л/у, легких ст. IVБ (2019)	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, поражение внутригрудных л/у, забрюшинных л/у молочной железы, плевры ст. IVБ (2006)	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, поражение шейно-надключичных, подключичных л/у с 2-х сторон, подмышечного л/у слева, в/грудных л/у, мягких тканей грудной стенки ст. IVБ (2015)
Терапия 1 линии	6 курсов BEACOPP ¹	8 курсов BEACOPP ²	8 курсов BEACOPP ¹	5 курсов ABVD ³ , 1 курс BEACOPP ² , ДЛТ 36 Гр, 6 курсов BEACOPP ² , 4 курса COPP ⁴	8 курсов BEACOPP ² , 2 курса MEPD ⁵ , ДЛТ СОД 37 Гр
Ответ	ЧР	ЧР	Резистентное течение	ЧР	НПР (2018) Ранний рецидив (2019)
Терапия 2 линии	2 курса ICE ⁶ , 2 курса DHAP ⁷	2 курса GemOx ⁸ , 4 курса MINE ⁹ , 2 курса бендамустином	2 курса DHAP ⁷	6 курсов GDP-21 ¹⁰ , 4 курса MINE ⁹ , 4 курса бендамустином	5 курсов BEACOPP ² , 4 курса GDP-21 ¹⁰
Ответ	Прогрессирование после стабилизации	Рефрактерное течение	Прогрессирование после стабилизации	Прогрессирование после стабилизации	Рефрактерное течение
ИКТ	Терапия ниволумабом 8 введений	Терапия ниволумабом 2 введения	Терапия ниволумабом 11 введений	Терапия ниволумабом 6 введений	Терапия ниволумабом 12 введений
Эффект	Стабилизация	Стабилизация	ЧР	Стабилизация	Стабилизация
НЯ	НЯ не отмечено	НЯ не отмечено	НЯ не отмечено	НЯ не отмечено	НЯ не отмечено
Настоящее время	аутоТГСК	Наблюдение	Наблюдение	Наблюдение	Наблюдение

в качестве противорецидивного курса после прогрессирования на фоне терапии ниволумабом неслучаен. Согласно литературным данным схема BeGeV показывает хорошие результаты в лечении рефрактерных форм ЛХ с достижением полного ответа в 75 % и общей частотой ответа 83 % [10]. Успешное применение брентуксимаб-ведотина в лечении рефрактерных и рецидивных (р/р) форм ЛХ также подтверждается во многих клинических исследованиях. Данный препарат был первым, одобренным для лечения такой когорты пациентов. Это основано на результатах исследования II фазы у пациентов с р/р ЛХ после

аутоТГСК или 2 линий предшествующей терапии. Пациенты получали брентуксимаб-ведотин в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 недели с общей частотой ответа 75 % [11]. Также в настоящий момент активно изучается его применение в сочетании с химиотерапевтическими схемами, такими как: DHAP, ICE и др. [10].

Оценка эффективности применения препарата ниволумаб проводилась во многих клинических исследованиях. Согласно данным литературы [12] ответа при приеме данного препарата удается добиться у 70 % больных, частота частичных ремиссий составляла 34 %, полных ремиссий –

Таблица 1. Пациенты, получающие терапию препаратом ниволумаб (продолжение)

№	Пациент 6, 28 лет	Пациент 7, 22 лет	Пациент 8, 50 лет	Пациентка 9, 36 лет
Дз	Лимфома Ходжкина, смешанноклеточный вариант с поражением шейно-надключичных, подмышечных, паховых, внутригрудных забрюшинных л/узлов, левого легкого, ст. IVБ (2015)	Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант с поражением шейно-надключичного л/у справа ст IV (2015)	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз NSII с поражением надключичных аксиллярных внутригрудных л/узлов, грудины, ст. IVБ (2018)	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз с вовлечением шейно-надключичных, подмышечных, внутригрудных л/у ст. IIA (2010)
Терапия 1 линии	8 курсов BEACOPP ²	7 курсов BEACOPP ² ДЛТ СОД 30 Гр	6 курсов ABVD ³	5 курсов BEACOPP ² ДЛТ СОД 36Гр
Ответ	НПР (2016) Ранний рецидив (2016)	Резистентное течение	Резистентное течение	ЧР
Терапия 2 линии	4 курса DHAP ⁷ , 2 курса ViGEP ¹¹ , 6 курсов бендамустином ДЛТ 36 Гр	6 курсов GDP-21 ¹⁰ , 2 курса ICE ⁶ , 2 курса GemOx ⁸	3 курса MINE ⁹	5 курсов ICE ⁶ , 1 курс BEAM ¹² аутоТГСК, 1 курс BEACOPP эск. ¹³ , 10 курсов GDP-21 ¹⁰
Ответ	Рефрактерное течение	Рефрактерное течение	Рефрактерное течение	Рефрактерное течение
ИКТ	Терапия ниволумабом 12 введений	Терапия ниволумабом 3 введения	Терапия ниволумабом 14 введений	Терапия ниволумабом 12 введений
Эффект	Стабилизация	Стабилизация	Прогрессирование	Стабилизация
НЯ	НЯ не отмечено	НЯ не отмечено	НЯ не отмечено	НЯ не отмечено
Настоящее время	Наблюдение	Наблюдение	Противорецидивные курсы: BeGeV+ брентуксимаб-ведотин	Наблюдение

36 %, стабилизация процесса – у 8 % пациентов. В нашей работе стабилизация наблюдалась у 77,7 %, частичная ремиссия – у 11 %, необходимо принимать во внимание линии терапии, в нашей работе ниволумаб назначался пациентам 3 и последующих линий. Различия в результатах, по-видимому, связаны с небольшой выборкой пациентов и различиями в длительности лечения. Также необходимо учитывать, что в статье приведены данные рутинного применения препарата. А в литературе описаны результаты клинических исследований, в которых существуют определенные критерии отбора пациентов, продолжительности наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данное клиническое наблюдение подтверждает обоснованность применения иммунотерапии при рефрактерных формах ЛХ после 3-х и более линий системной терапии, в том числе и у больных с выраженной коморбидностью и длительным анамнезом заболевания. Помимо этого, полученный нами клинический опыт позволяет сделать вывод о более раннем применении ингибиторов PD-1, у пациентов с установленным рефрактерным течением ЛХ для возможности применения опции аутологичной трансплантации стволовых клеток для достижения долгосрочного ответа.

Участие авторов:

Камаева И.А., Лысенко И.Б., Николаева Н.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала.

Лысенко И.Б., Николаева Н.В. – научное редактирование.

Камаева И.А., Пушкарева Т.Ф., Капуза Е.А. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Камаева И.А., Гайсултанова Я.С., Величко А.В. – сбор, анализ и интерпретация данных.

Список литературы

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфоидных заболеваний. Под ред. Демина Е.А., Поддубная И.В., Савченко В.Г. Общие принципы диагностики лимфом. 2018, 470 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018, 250 с.
3. Барях Е.А. Лечение рецидивов и резистентных форм лимфомы Ходжкина. Онкогематология 2017;12(2):8–13. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2017-12-2-8-13>
4. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. J Clin Oncol. 2011 May 10;29(14):1812–1826. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.8401>
5. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. CA Cancer J Clin. 2018 Mar;68(2):116–132. <https://doi.org/10.3322/caac.21438>
6. Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Реутова Е.В., Борисова О.И. и др. Псевдопрогрессирование на фоне иммунотерапии. Медицинский Совет. 2019;(10):10–14. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-10-14>
7. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, Plütschow A, Müller H, Kreissl S, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. J Clin Oncol. 2017 Jun 20;35(18):1999–2007. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.9410>
8. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet. 2002 Jun 15;359(9323):2065–2071. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08938-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08938-9)
9. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2012 May 12;379(9828):1791–1799. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61940-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61940-5)
10. Voorhees TJ, Beaven AW. Therapeutic Updates for Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. Cancers (Basel). 2020 Oct 8;12(10):2887. <https://doi.org/10.3390/cancers12102887>
11. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, 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 Jun 20;30(18):2183–2189. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0410>

12. Bekoz H, Ozbalak M, Karadurmus N, Paydas S, Turker A, Toptas T, et al. Nivolumab for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: real-life experience. Ann Hematol. 2020 Nov;99(11):2565–2576. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04077-4>

13. Патент на изобретение RU 2487727 C1, 20.07.2013. Заявка №2012106961/14 от 27.02.2012. Кит О.И., Снежко Т.А., Лысенко И.Б., Ушакова Н.Д., Златник Е.Ю. Способ лечения больных с рефрактерным и рецидивным течением лимфомы Ходжкина.

Информация об авторах:

Камаева Инна Анатольевна* – младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3001-0675>, SPIN: 8953-3351, AuthorID: 937725

Лысенко Ирина Борисовна – д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>, SPIN: 9510-3504, AuthorID: 794669

Николаева Надежда Владимировна – д.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7224-3106>, SPIN: 4295-5920, AuthorID: 733869

Пушкарёва Татьяна Федоровна – врач-онколог клинко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 8047-6830, AuthorID: 801681

Капуза Елена Анатольевна – врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0761-2486>, SPIN: 4430-1151, AuthorID: 794666

Гайсултанова Яха Сулеймановна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Величко Алексей Вячеславович – врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 2703-7624, AuthorID: 1053682