

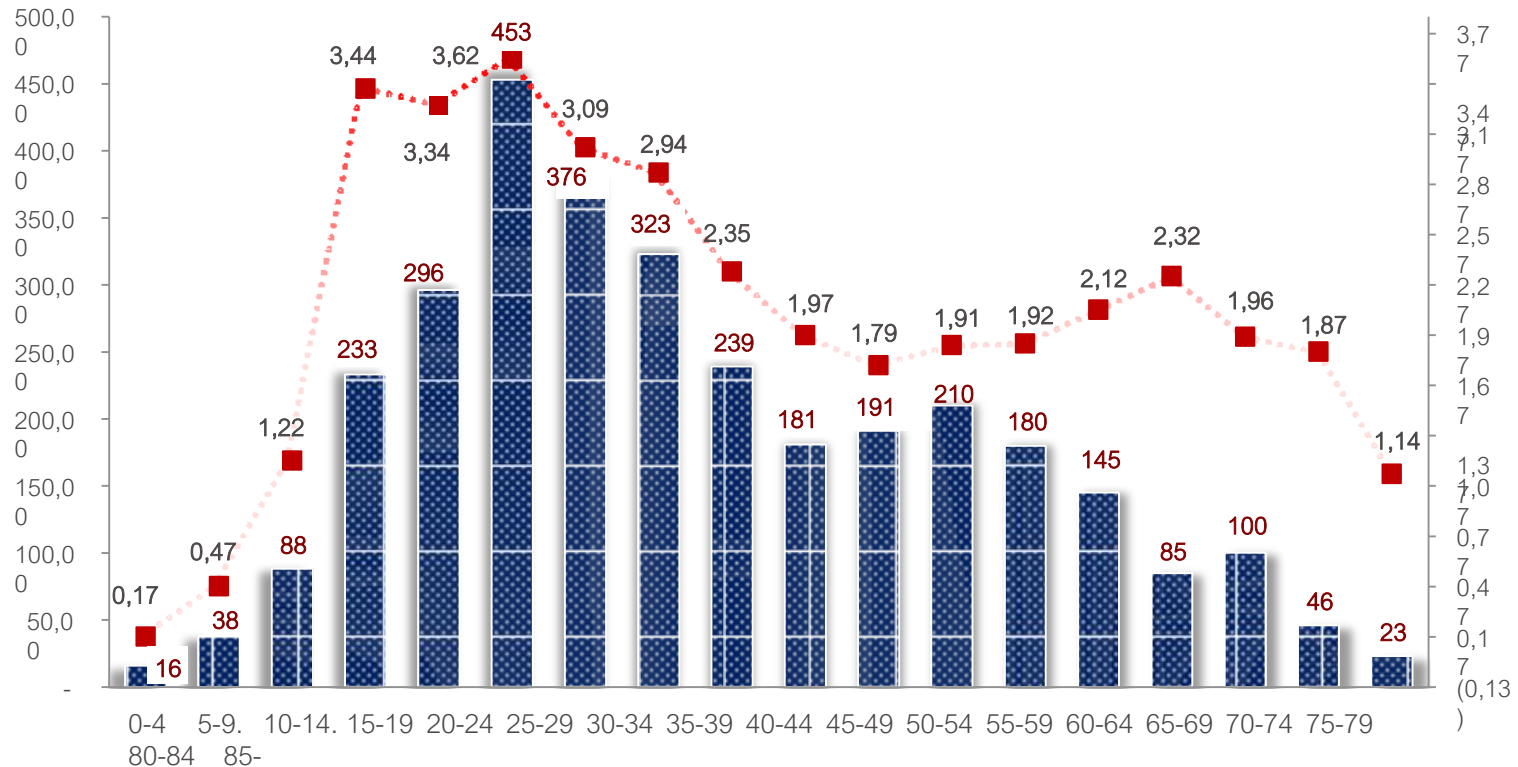
Лечение рецидивов Лимфомы Ходжкина

- **Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н.,**
- **Руководитель отдела гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава РФ**



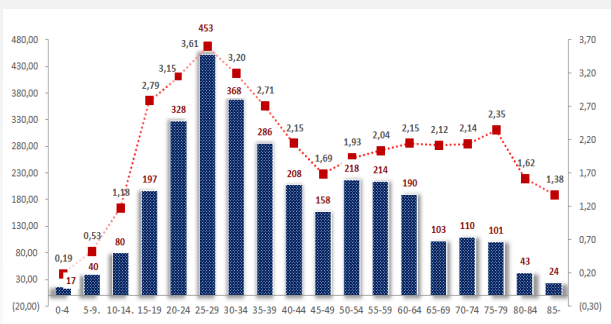
Заболеваемость лимфомой Ходжкина в России, 2015

- В 2015г. в России выявлено **3223** новых пациентов с ds лимфома Ходжкина
- Заболеваемость в России составила **2,05** на 100.000 населения
- Наибольший уровень заболеваемости в **15-45-возрастной** группе с пиком на **25-29-возрастной** группе

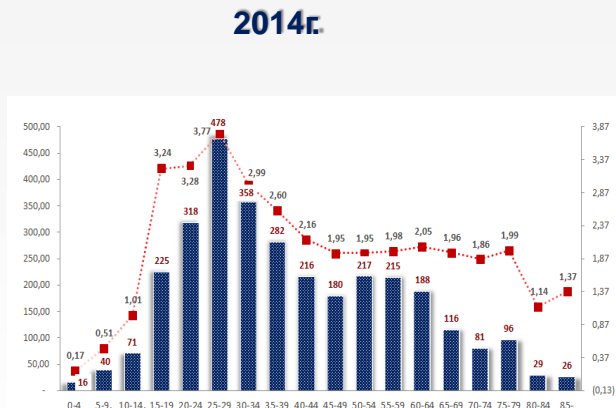


Заболеваемость лимфомой Ходжкина в России: 2013-2015 г.г.

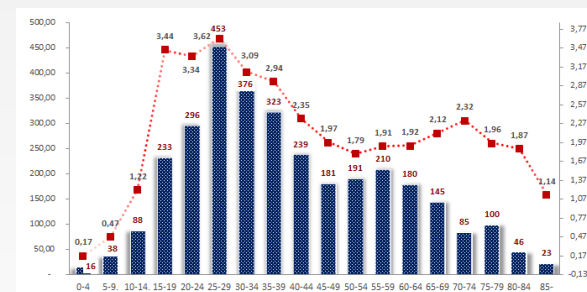
- Рост общего кол-ва заболевших ЛХ на **2,25%**
- Рост кол-ва больных в группе 10-19 лет (**+ 8,45%**)
- Отмечается тенденция к увеличению числа заболевших в группе 40-49 лет (396 vs 420, т.е. **+ 6 %**, за 2 года **+ 14,5%**)
- Тенденция к снижению кол-ва заболевших в группе 50-65 лет (620 vs 581 , - **6,3%**)
- Формирование второго пика в возрастной группе 65-85 лет (**+ 14,6%**)²



2013г.



2014г.



2015г.

Эпидемиологические данные

- Ежегодно в мире диагностируется ~ 66.000 заболевших ЛХ³
- 25.000 пациентов ежегодно погибает ³
- ЛХ занимает 2-е место среди онкозаболеваний, наносящих максимальный экономический ущерб ⁴⁻⁶
- ~ у 40% пациентов на момент диагностики III-IV ст. заболевания⁷⁻⁹
В России данный показатель составляет ~ 65-70%
- Распространенные стадии: худший результаты и неудачи терапии в 30% после 1-й линии (ABVD)¹¹⁻¹³

Нерешенные проблемы

- ABVD используется наиболее часто как терапия 1-й линии
- BEACOPP обладает более высокой эффективностью vs ABVD у пациентов с распространенной ЛХ, **НО** с более выраженной токсичностью, в т.ч. и отсроченной
- Отдаленные результаты токсичности после 1-й линии терапии: кардиотоксичность, бесплодие и вторичные злокачественные опухоли
- Основная задача: определить новые терапевтические опции, обеспечивающие высокую ОВ с развитием минимальной токсичности.
- Невозможно предугадать развитие легочной токсичности при применении блеомицина . Развитие токсичности связано с уменьшением ОВ у пациентов с ЛХ (5-летняя ОВ: 63% vs 90%)

Ранние { I-II } стадии

А. С благоприятными факторами прогноза:

- ABVD (2 если стадирование по ПЭТ или 4) + ЛТ на зоны исходного поражения (IF) 30 Гр

Б. С неблагоприятными факторами прогноза:

1. non-bulky:

ABVD (6)

ABVD (4) + ЛТ IF (30 Гр)

escBEACOPP (2) +ABVD (2) + ЛТ IF (30 Гр)

2. bulky:

escBEACOPP (2) +ABVD (2) + ЛТ IF (30 Гр)

ABVD (6) + ЛТ IF (30 Гр)

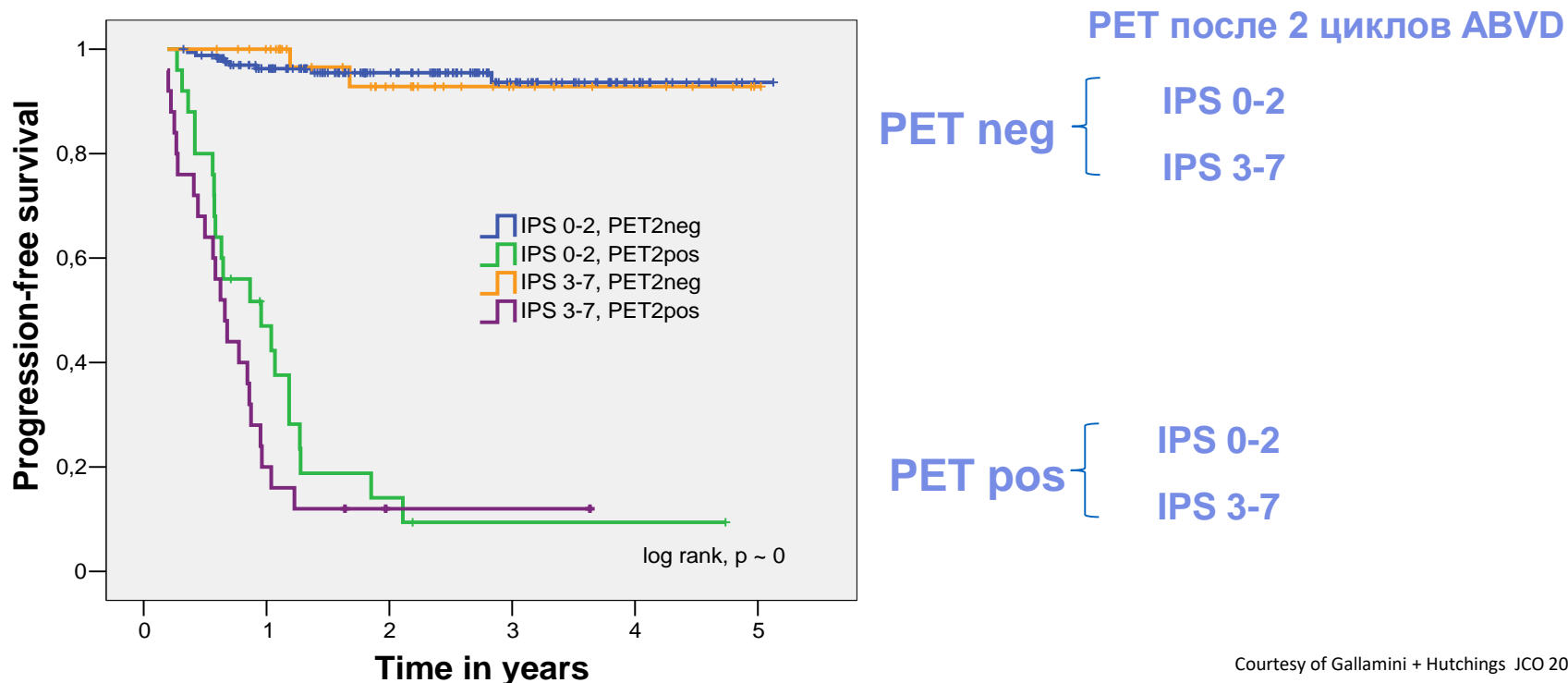
Новая стратегия: Выбираем отдельную подгруппу больных, которым ЛТ не нужна

Какие инструменты помогают принять решение?

Терапия, адаптированная по ответу на лечение по результатам ПЭТ

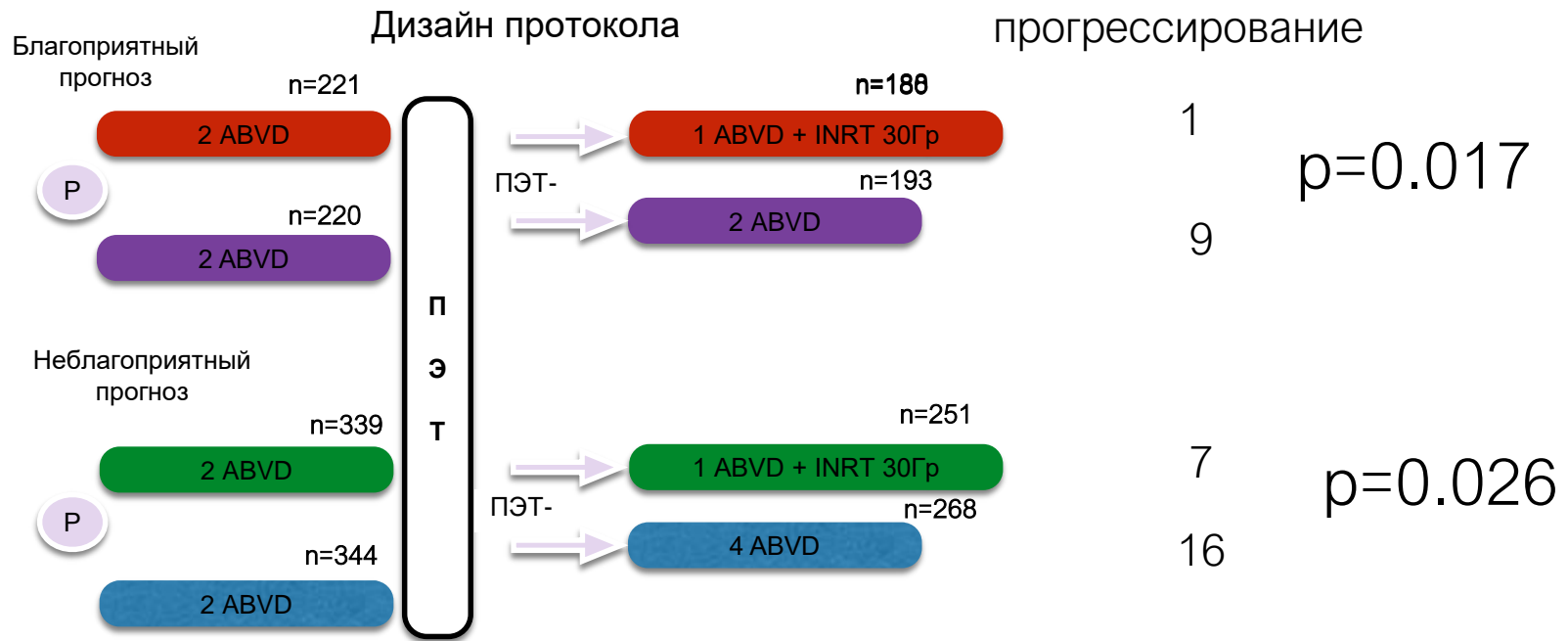
РЕТ при лимфоме Ходжкина

6-8 ABVD+ЛТ



H10 EORTC/LYSA/FIL

кЛХ, n= 1137, стадии I-II, ECOG 0-3



Отказ от лучевой терапии при ПЭТ2 негативном статусе (DS 1-2) ухудшает показатели безрецидивной выживаемости как в группе с неблагоприятными факторами прогноза, так и без них

H10 EORTC/LYSA/FIL

Безрецидивная выживаемость в ПЭТ2-положительной группе

- интенсификация терапии (escBEACOPP) при ПЭТ2 позитивном статусе (DS 3-5) достоверно улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и показывает тенденцию к улучшению общей выживаемости
- меньшая токсичность данной стратегии в сравнении с первичной терапией escBEACOPP

2 ABVD

+

2 BEACOPPesc + INRT 30Гр

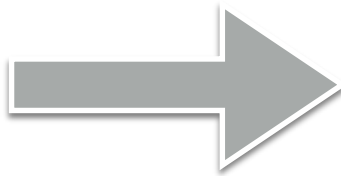
		Number of patients at risk							
		0-3m	3-6m	6-9m	9-12m	12-15m	15-18m	18-21m	
41	192	167	156	147	105	57	21	ABVD+INRT	
16	169	157	152	141	95	61	14	BEACOPPesc+INRT	

(years)

Распространенные (III-IV) стадии

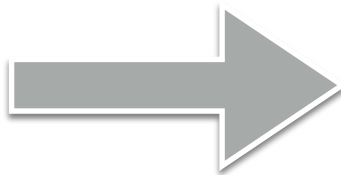
- ABVD (6-8) \pm ЛТ
- BEACOPPesc (6) + ЛТ
- ABVD (2) \pm BEACOPPesc (4) + ЛТ

BEACOPPesc



- большая выживаемость без прогрессирования
- большая токсичность

ABVD



- меньшая токсичность
- меньшая выживаемость без прогрессирования
- необходимость высокодозной терапии

Дизайн протокола

n=1203; Возраст: старше 18; Стадии II, III, IV; IPS 0-7; ECOG 0-3

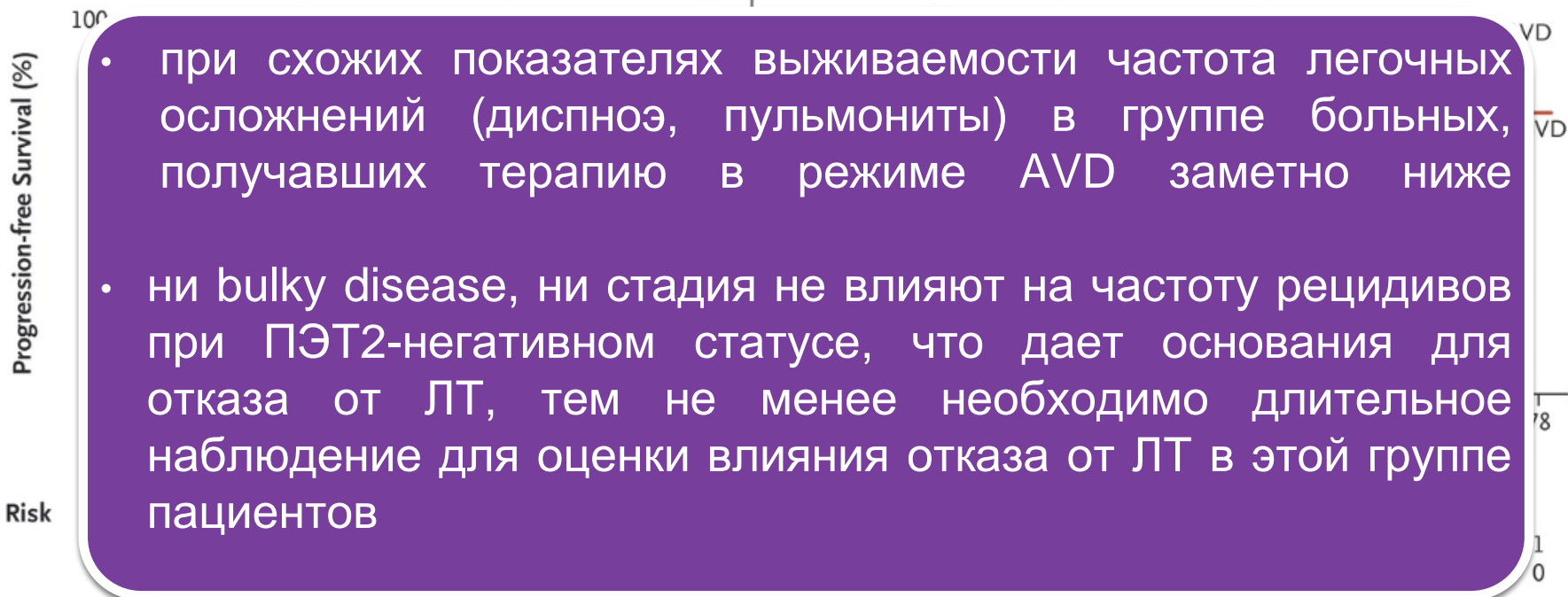
Конечные точки:

- Влияет ли исключение блеомицина (схема AVD) на показатели общей и безрецидивной выживаемости в ПЭТ2-негативной группе в сравнении со стандартной схемой (ABVD)



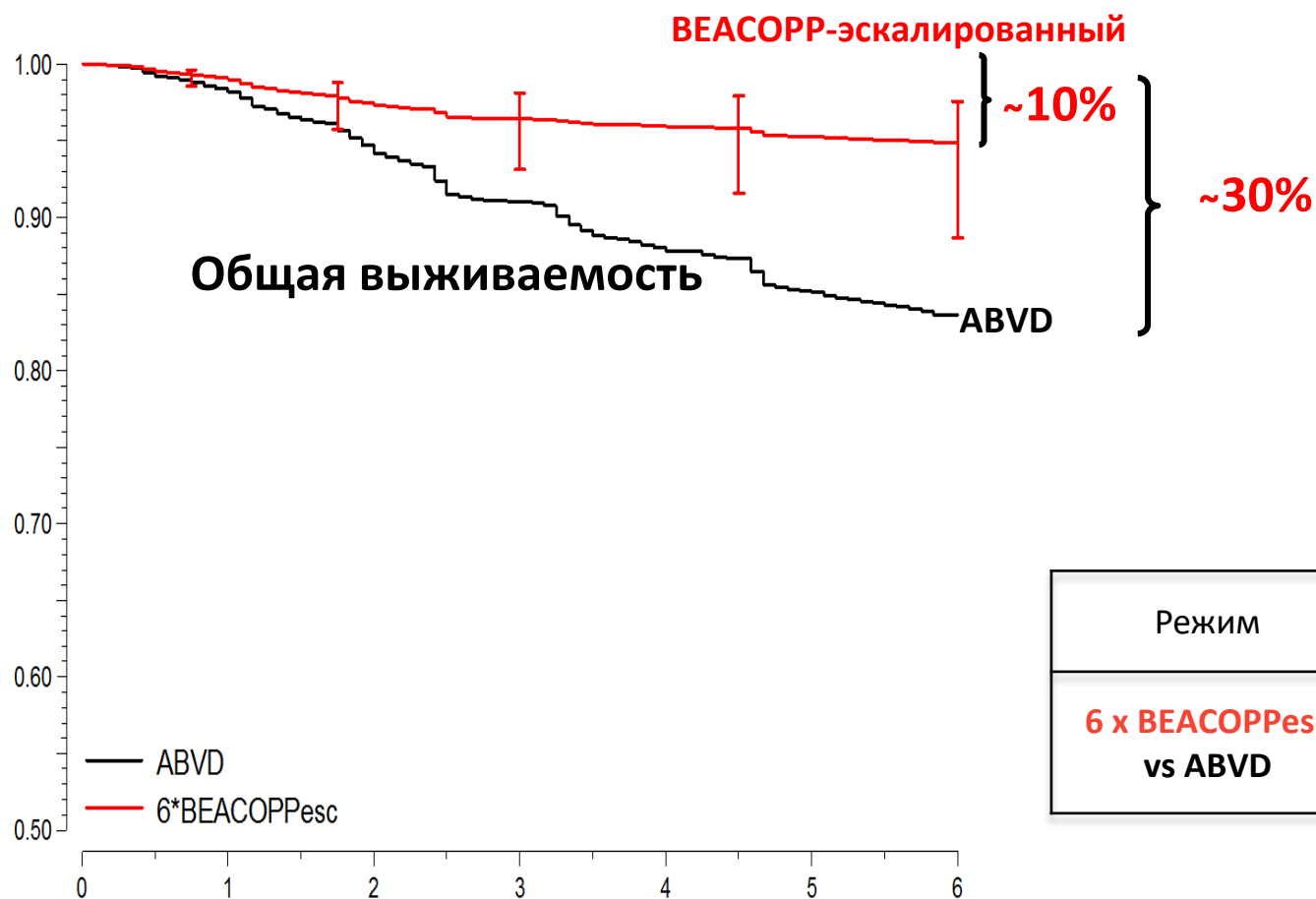
Общая и безрецидивная выживаемость в ПЭТ2-негативных группах

A Progression-free Survival among Patients with Negative PET Findings | B Overall Survival among Patients with Negative PET Findings



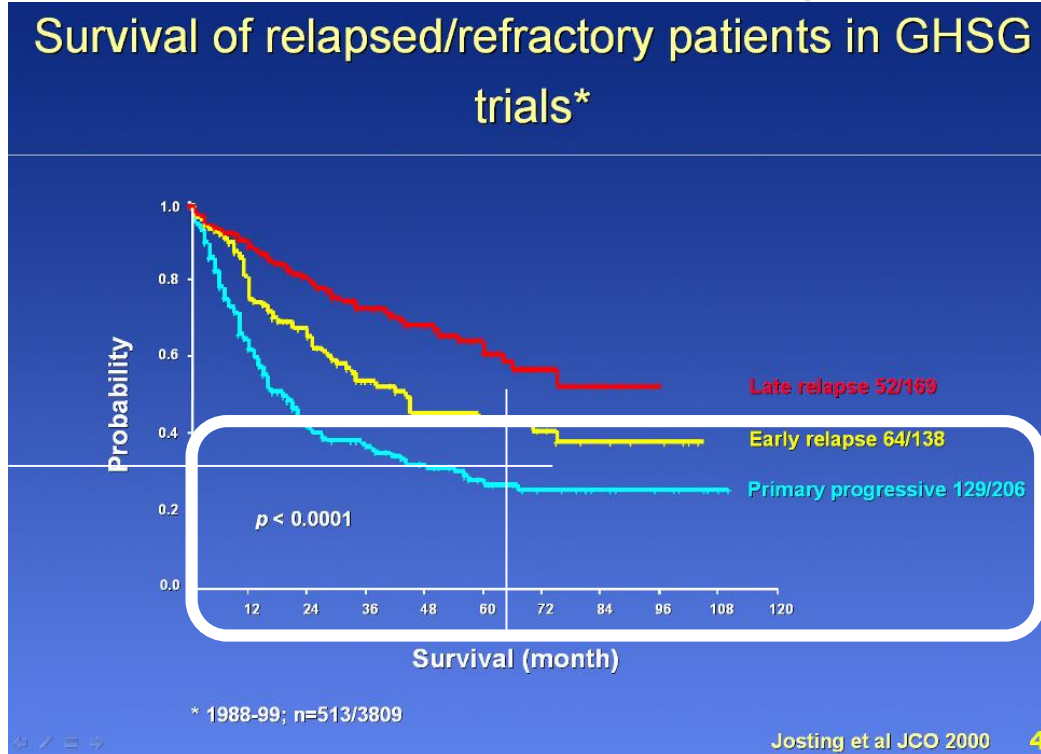
Лимфома Ходжкина, распространенные стадии BEACOPPesc vs ABVD

Мета-анализ 14 рандомизированных многоцентровых исследований, в анализ включено 9993 больных



Режим	Различие в 5-летней общей выживаемости
6 x BEACOPPesc vs ABVD	10%

Выживаемость больных ЛХ с рецидивом или рефрактерным течением, после ABVD и MOPP-like режимов до эры высокодозной химиотерапии



Полные ремиссии

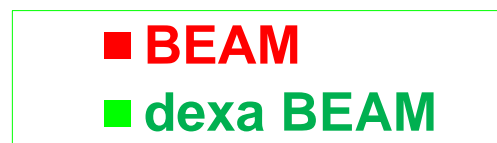
B-CAV (Porrig K.J., Horker G.)	43-45%
CEP (Santoro A., Lennard A.L.)	40-53%
CEVD (Pfreundschuh M.G.)	44%
EVA (Canellos G.P.)	40%
Dexa-BEAM (Josting A.)	32%

МЕДИАНА БЕЗРЕЦИДИВНОГО ТЕЧЕНИЯ 15-24 МЕС

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

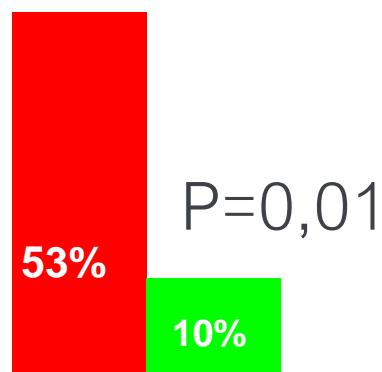
эффективность химиотерапии второй линии у больных с рецидивами или резистентным течением

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВХТ ПРОТИВ СТАНДАРТНОЙ



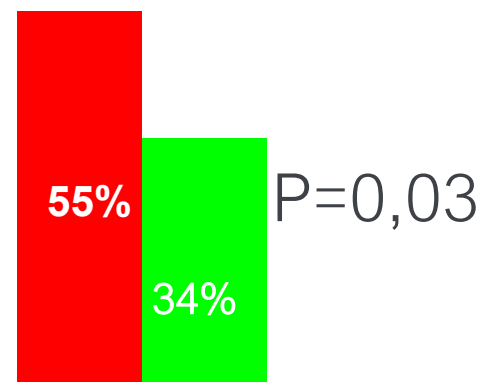
3-летняя

Бессобытийная
выживаемость



4 года

Выживаемость
свободная
от неудач лечения



5 лет

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

эффективность химиотерапии второй линии у больных с рецидивами или резистентным течением, кандидатов на ВД консолидацию

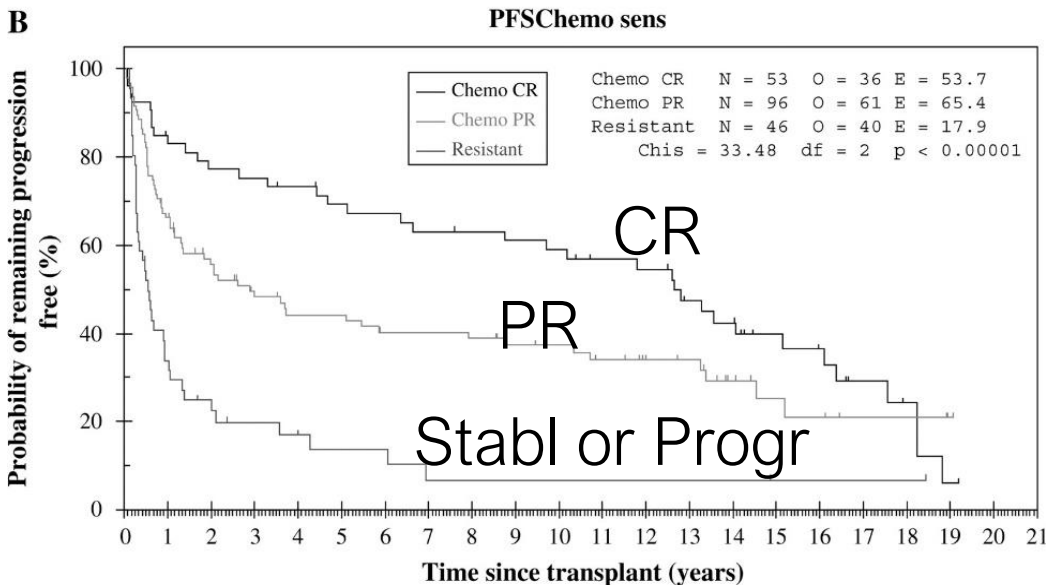
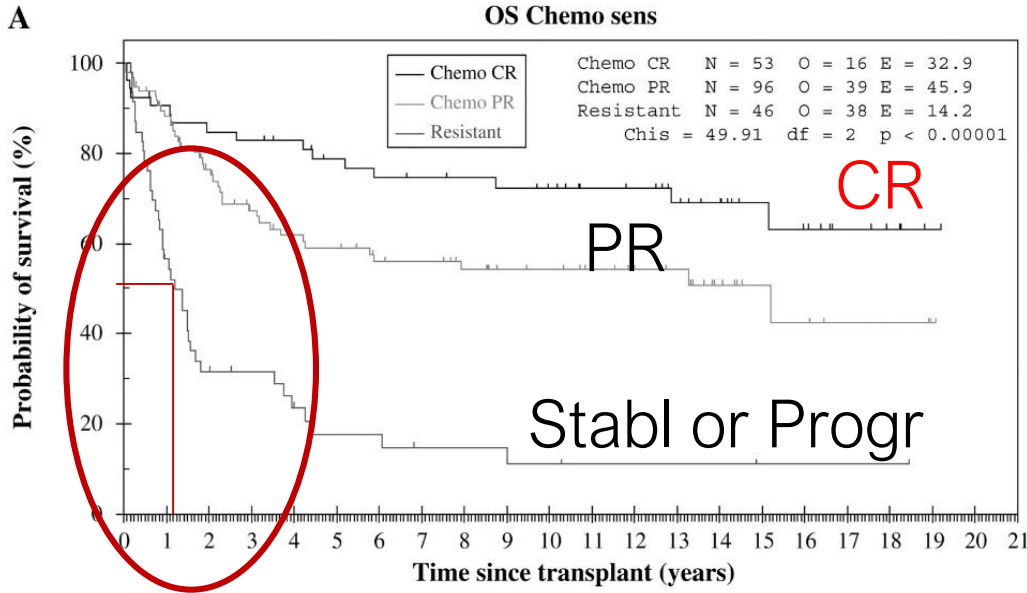
Режим	Автор	N	ОО(%)	ПР (%)
ICE	Moskowitz , 2001	65	88	26
ESHAP	Aparicio, 1999	22	73	41
DHAP	Josting 2002	102	89	21
GVD	Bartlett, 2007	91	70	19
IGEV	Magagnoli M, 2007	91	81	54

Следует избегать режимов, содержащих CCNU, мелфалан, натулан, после которых сбор СКК затруднен

Эффективность ВХТ с ауто ТСКК в зависимости от результата предтрансплантационной терапии

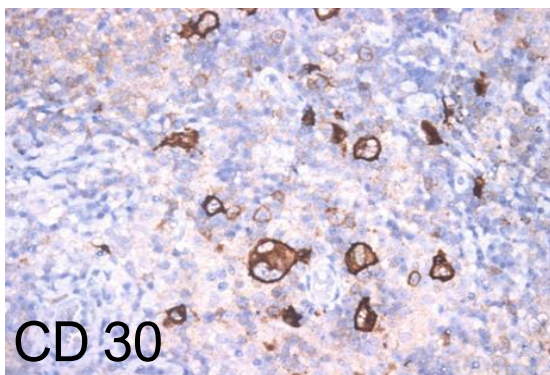
German Hodgkin Study Group

Медиана выживаемости больных ЛХ при неудаче ВХТ с ауто ТСКК – немногим более года



- CR PFS 3 yrs 80%
- PR PFS 3 yrs 70%
- SD PFS 3 yrs 20%

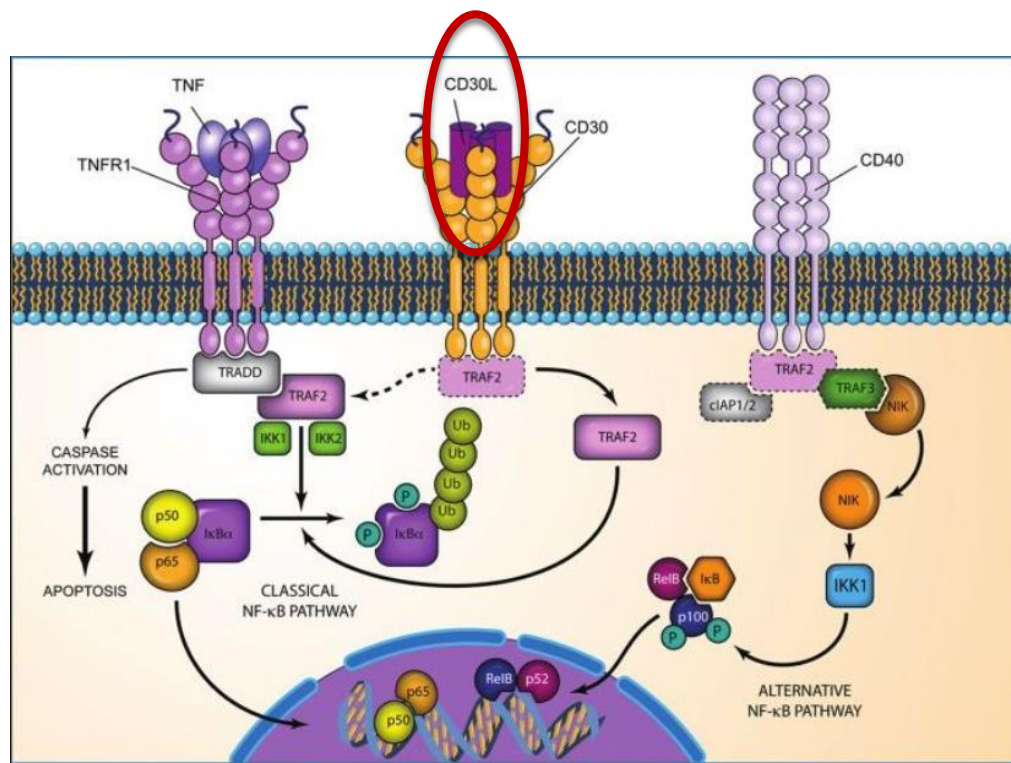
CD30-рецептор



CD30 – относится к семейству рецепторов факторов некроза опухоли и обеспечивает защиту клеток от включения апоптотических путей (т.е. отвечает за их выживание)

В организме представлен в 2 формах:

- **мембранно-связанная**
(молекула фиксирована на поверхности Т и В- клеток)
- **растворимая**

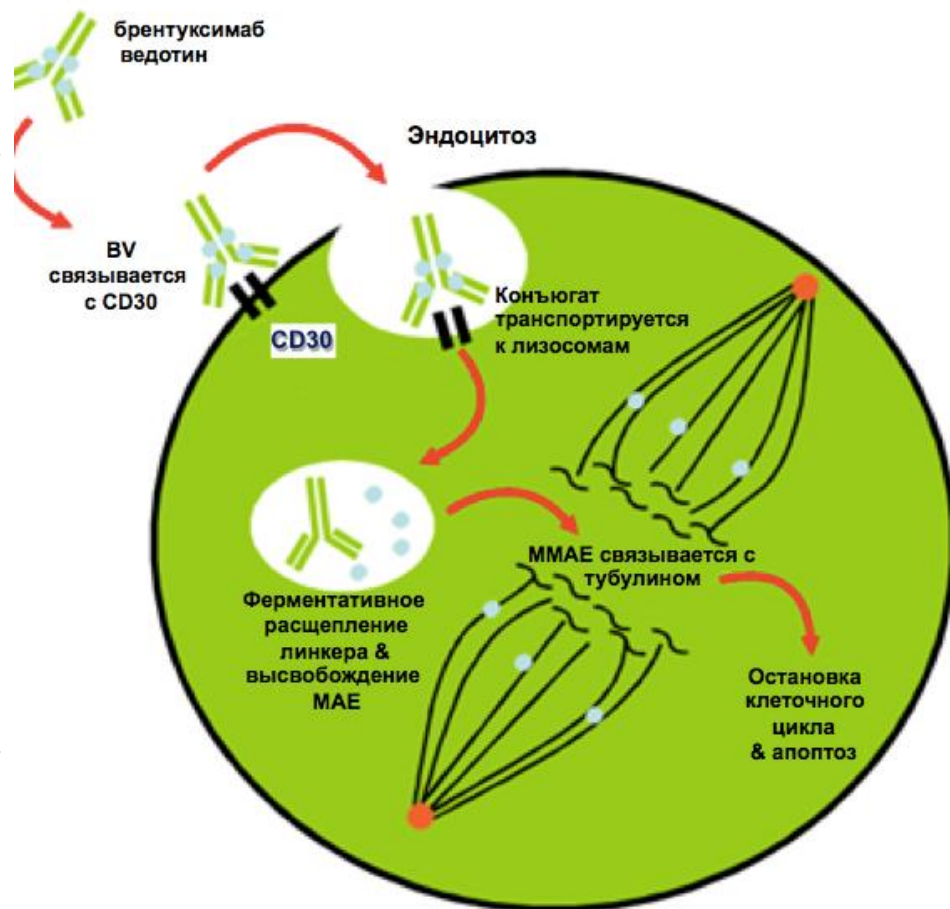


Основной реализуемый эффект: связывание антитела с данным рецептором индуцирует апоптоз в клетке носителя (через активацию классического пути NF-κB)

Механизм действия брентуксимаба

Монометил ауристатин E + CD30

1. БВ связывается с CD30 – рецептором на поверхности Т- и В-клеток
2. После связывания (Аг+Ат) происходят конформационные изменения рецептора и мембраны.
3. Конъюгат попадает внутрь клетки путем эндоцитоза
4. Конъюгат перемещается к лизосомам
5. Монометил ауристатин E (ММАЕ) высвобождается при ферментативном разрушении линкера в ядре клетки и ингибирует полимеризацию тубулина, приводя к блокировке G2/M-перехода в клеточном цикле и последующему апоптозу клетки



SG035-0003 Исследование II фазы БВ у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ЛХ после ауто-ТГСК

Критерии включения

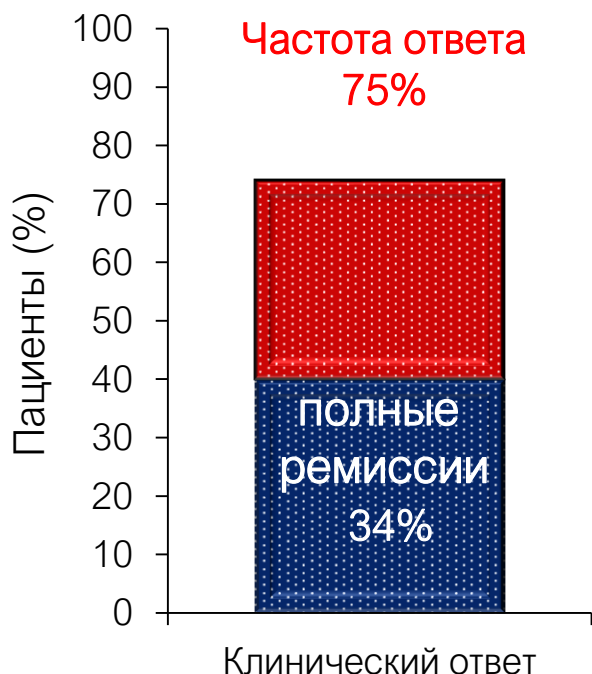
- Рецидивирующая или рефрактерная CD30+ ЛХ неудача 2 и более линий ХТ
- Рецидив после аутоТГСК

Терапия (N=102)

- Brentuximab vedotin 1,8 мг/кг в/в каждые 3 недели
- Амбулаторное введение в течение 30 минут
- Максимальное кол-во циклов - 16
- Рестадирование ** после 2, 4, 7, 10, 13, 16 циклов

SG035-0003 Исследование II фазы БВ у пациентов с рефрактерной/рецидивировающей ЛХ после ауто-ТГСК

75% пациентов достигли ответа;
34% из них достигли полной ремиссии (ПР)



- Первичная конечная точка:
частота общего ответа

ЧОО (ПР+ЧР)

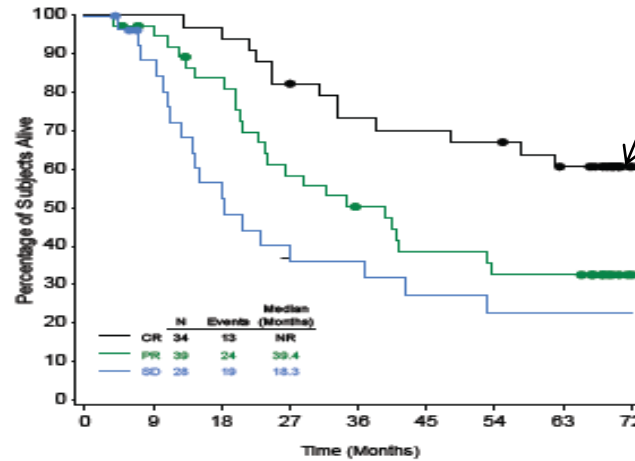
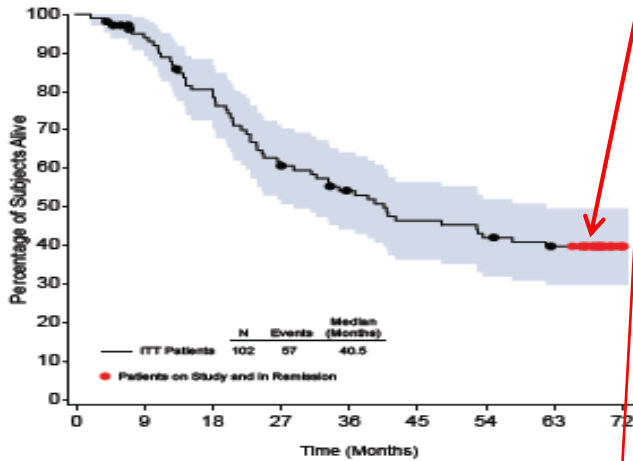
- Использовались критерии
оценки ответа Cheson 2007

Р/Р – рецидивная/резистентная форма, ОО – общий ответ
ПР – полная ремиссия
БПВ – беспрогрессивная выживаемость

Брентуксимаб ведотин в лечении рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина

Больные, остающиеся **в ремиссии через 5 лет**

Overall Survival

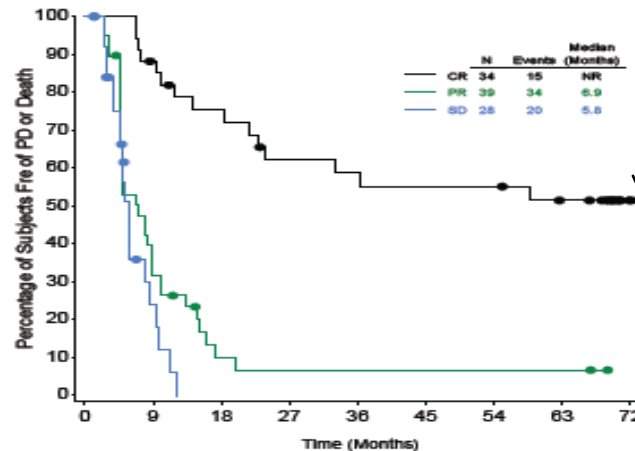
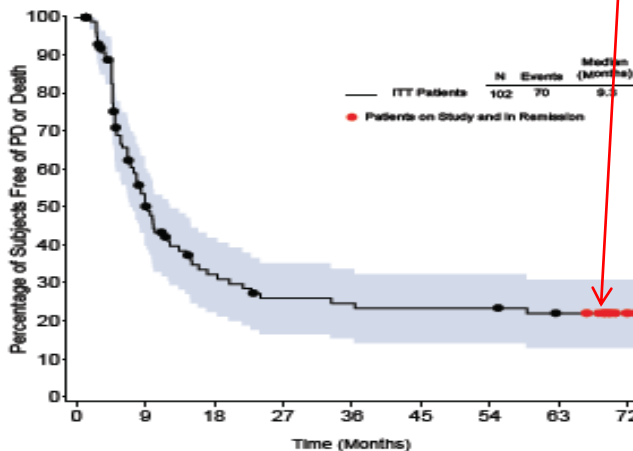


Выживаемость пациентов:

Медиана ОВ – 40,5 мес.

Медиана ВБП – 9,3 мес.

Progression-Free Survival



У пациентов с полным ответом медиана ОВ и ВБП не достигнута

Брентуксимаб ведотин

- Зарегистрирован FDA

(Food and Drug Administration)

в августе 2011г.

- В Евросоюзе

в октябре 2012 г.

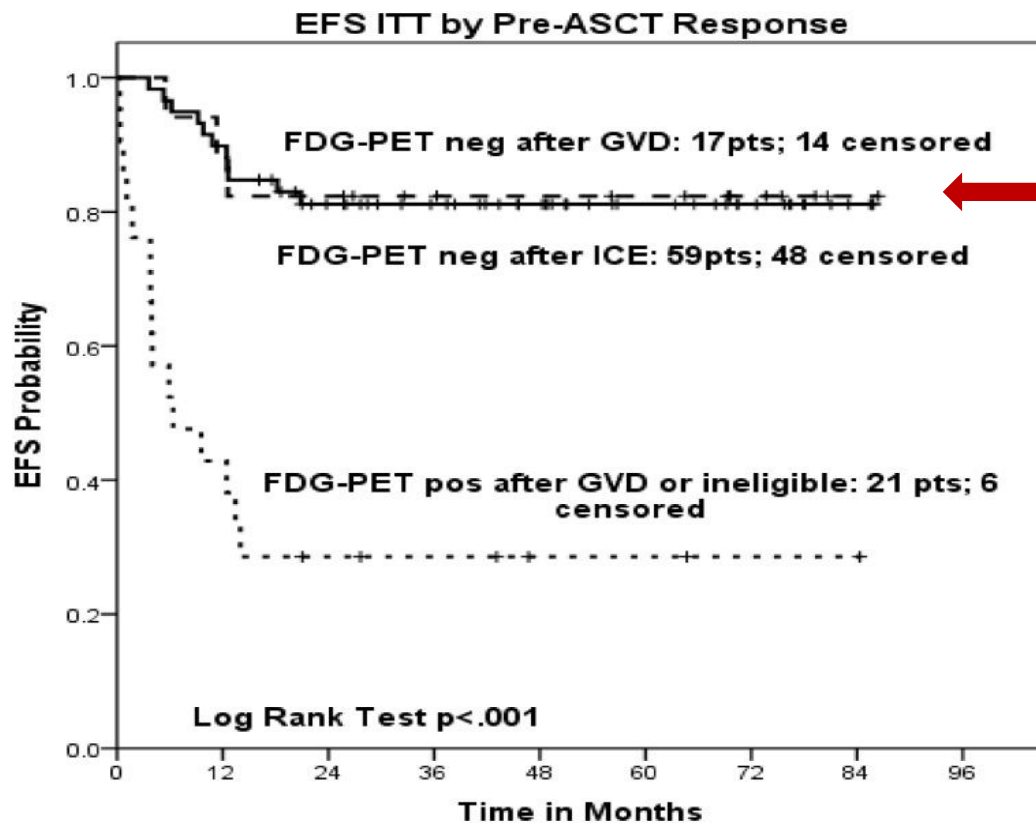
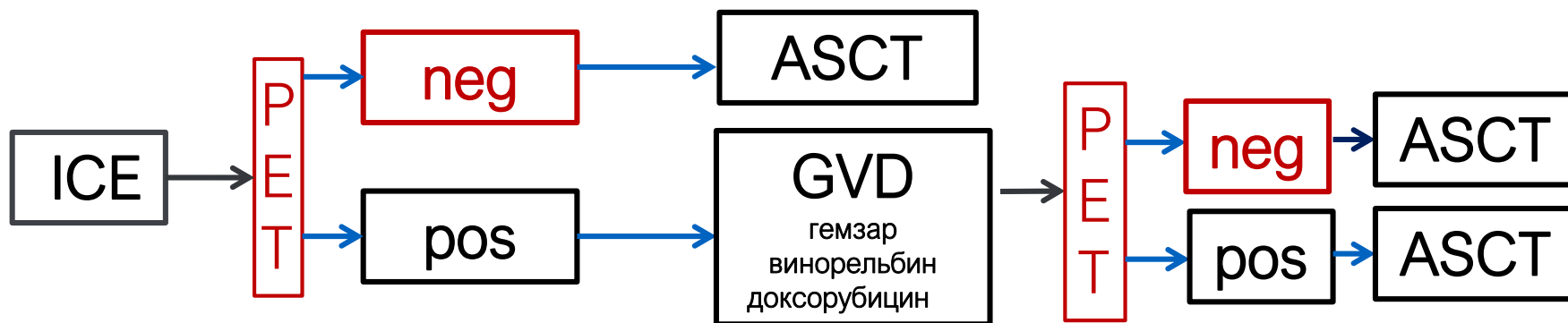
- В России

в феврале 2016 г.

- **Показания:**

- для лечения больных классической лимфомой Ходжкина при неудаче (прогрессирование или ранний рецидив) высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови или при неудаче не менее двух линий (режимов) полихимиотерапии у больных, не кандидатов для высокодозной химиотерапии.

Эффективность ВХТ с ауто ТСКК в зависимости от результата ПЭТ перед трансплантацией

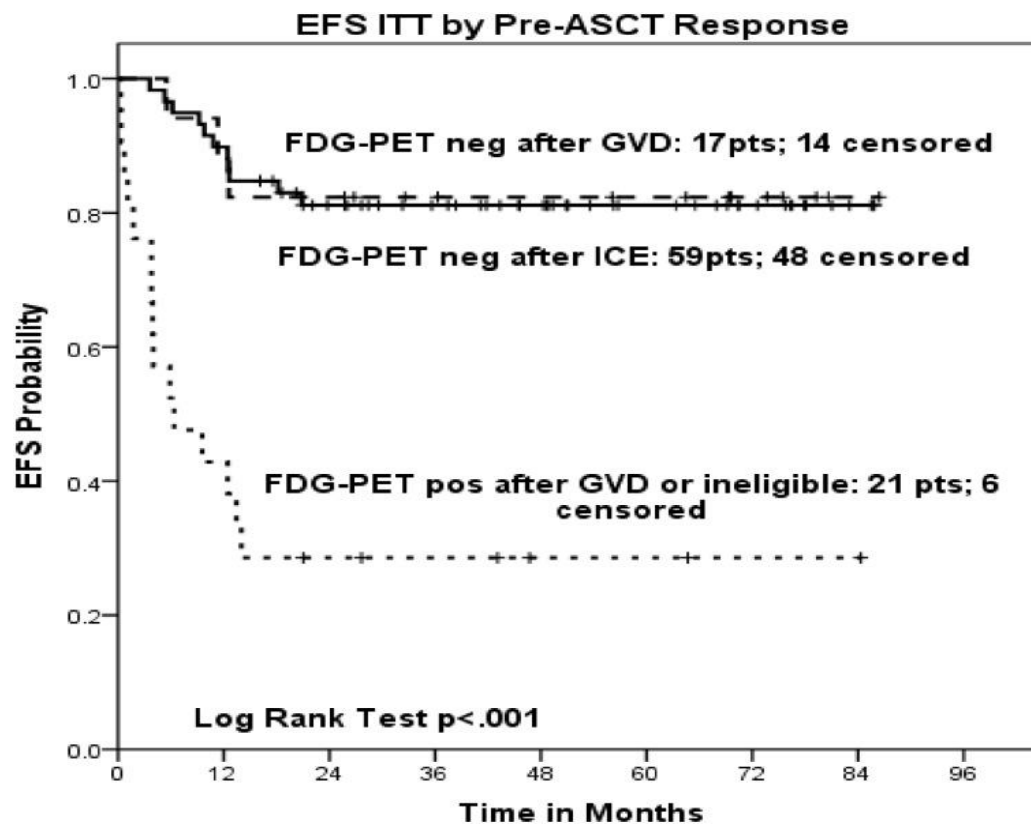


ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

Эффективность сочетания брентуксимаба ведотина с режимами второй для индукции ремиссии перед ВХТ с аутоТСКК

Режим	Автор	N	ПР (%)
ICE	Moskowitz , 2001	65	26
BV + ICE	Moskowitz , 2015	46	73
бендамустин	Moskowitz, 2013	34	33
BV + бендамустин	LaCasce, 2015	53	76
ESHAP	Aparicio, 1999	22	41
BV + ESHAP	Garcia-Sanz, 2015	36	83

Эффективность ВХТ с ауто ТСКК в зависимости от результата ПЭТ перед трансплантацией

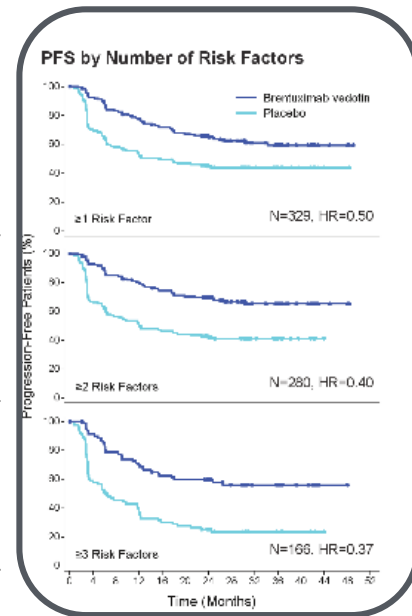
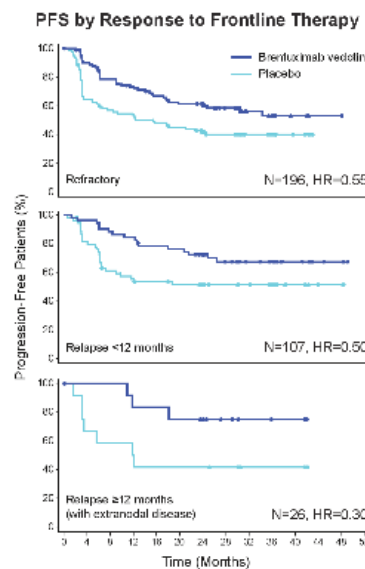
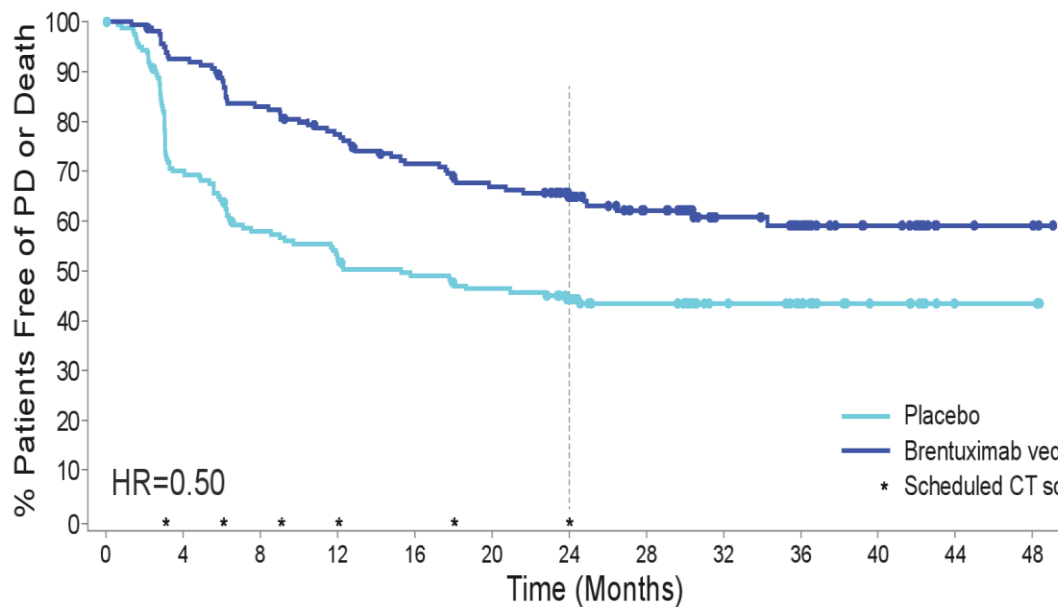
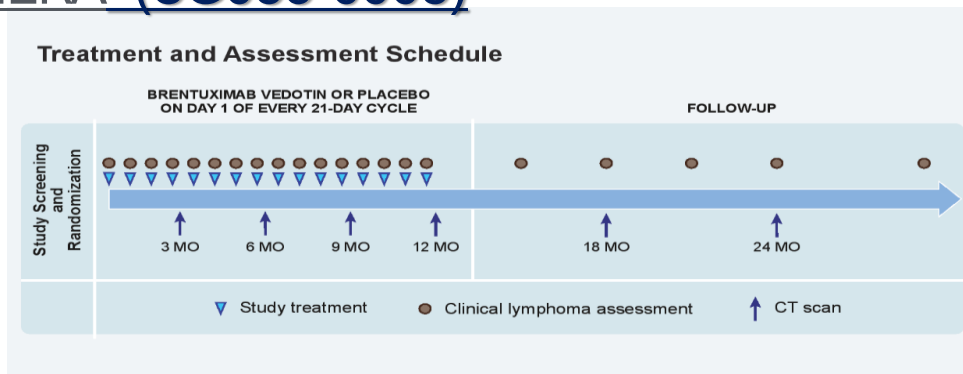
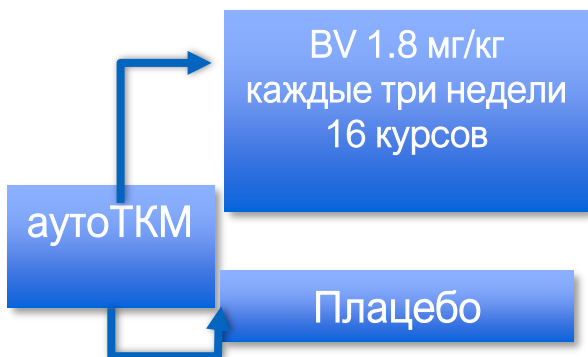


Можно ли улучшить результаты ВХТ в группе с неблагоприятным прогнозом?

Контроль МОБ у больных ЛХ после ВДХТ + аутоТГСК

Мультивариантный анализ ВБП в исследовании

AETHERA (SG035-0003)



Чем больше факторов риска, влияющих на выживаемость до прогрессирования, тем больше значение воздействия брентуксимаба на МОБ

Опыт применения Vv + «salvage» ХТ при резистентной и рецидивирующей ЛХ

НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина

- В период с августа 2017 года по настоящее время терапию Vv (в различных комбинация) получили или продолжают получать 13 больных с резистентной и рецидивирующей ЛХ
- 7 женщин и 5 мужчин
- Возраст от 19 до 33 лет (медиана 24 года)
- Медиана наблюдения 8 мес (1 - 18 месяцев)

Опыт применения Vv + «salvage» ХТ при резистентной и рецидивирующей ЛХ НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина



- Больные с резистентной и рецидивирующей ЛХ

Режим ХТ	№ пациентов	№ курсов	эффект	ВХТ	поддержка
Vv-DHAP	5	2-3	ПР	+	3-4 введения
Vv-Ben	1	3	ПР	+	4 введения
Vv-DHAP/Vv-ICE	6	в процессе	не оценен	-	-

- Больная с поздним рецидивом после аутоТГСК
1 курс Vv-ICE + 4 монорежим Vv + родственная алло-ТГСК (г. Санкт-Петербург) - ПР

Наша задача:

Закрепить в сознании врача позиционирование брентуксимаба ведотина

-  Применение BV - оптимальная терапевтическая тактика для пациентов с резистентной и рецидивирующей ЛХ после проведенной аутоТГСК или 2 линий ПХТ
-  Применение брентуксимаба ведотина значительно снижает риск прогрессирования /рецидива у пациентов высокой группы риска после аутоТГСК

Ниволумаб – блокатор PD-1

- ▶ Декабрь 2014 г. – ниволумаб одобрен FDA для лечения меланомы
- ▶ Май 2016 г. – ниволумаб одобрен FDA для лечения классической лимфомы Ходжкина (*рефрактерное течение болезни и рецидивы после ВДХТ/аутоТГСК, у пациентов ранее получавших брентуксимаб ведотин*).

НИВОЛУМАБ

Программа раннего доступа

- ▶ с 12.2015г. по 09.2017г. лечение ниволумабом получали **18 БОЛЬНЫХ** с рецидивами и резистентным течением лимфомы Ходжкина
- ▶ Медиана возраста **35 лет**
- ▶ Мужчины **9 (50%)**, женщины **9 (50%)**
- ▶ Ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели
- ▶ Медиана числа курсов ниволумаба **25 (1-44)**
- ▶ Медиана наблюдения **18 мес (3 - 27 мес)**

НИВОЛУМАБ

Программа раннего доступа

лечение больных ЛХ с рецидивирующим и резистентным течением

n=18

- Медиана линий терапии до ниволумаба 4 (2-8)

Предшествующая терапия	Число больных
ВДХТ+аутоТГСК	13
Брентуксимаб ведотин+аутоТГСК	2
Брентуксимаб ведотин	1
Не кандидаты для ВДХТ	4

НИВОЛУМАБ

Программа раннего доступа

лечение больных ЛХ с рецидивирующим и
резистентным течением

n=18

Эффект лечения	n	%
Общий ответ	9	52,9
Полная ремиссия	5	29,4
Частичная ремиссия	4	23,5
Стабилизация	7	
Прогрессирование*	1	
Не оценен	1	

*Умер 1 больной от прогрессирования ЛХ

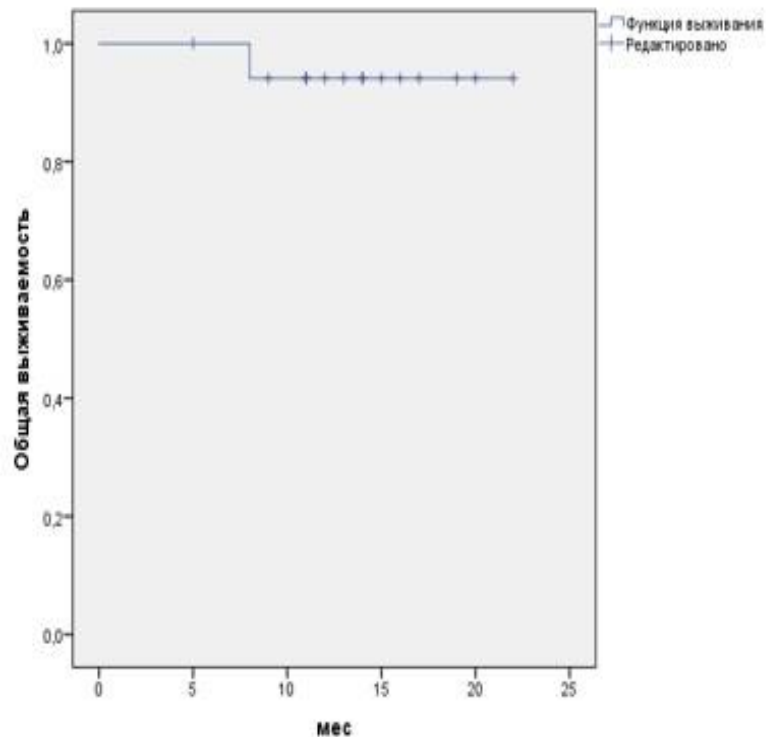
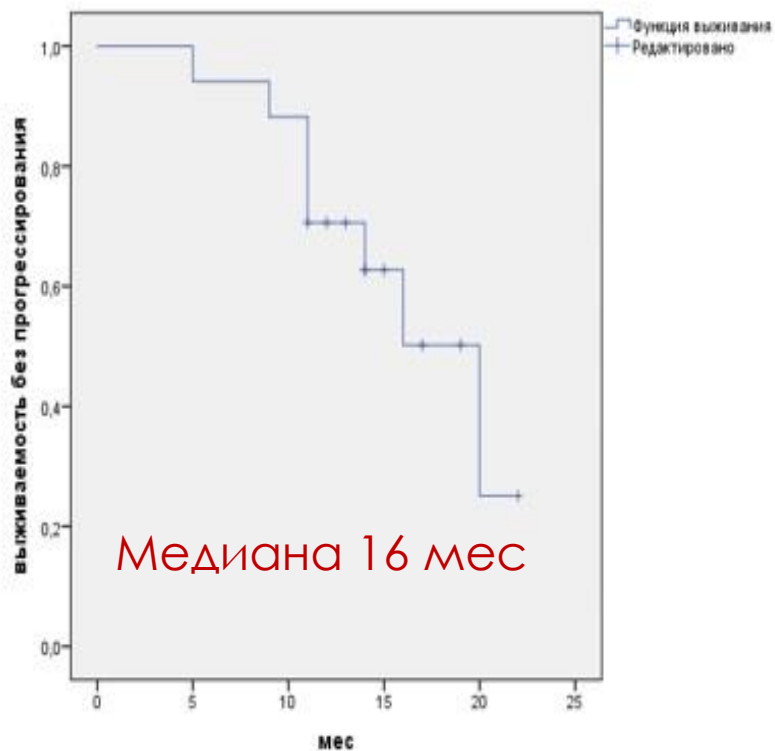
НИВОЛУМАБ

Программа раннего доступа

лечение больных ЛХ с рецидивирующим и резистентным течением

n=18

Выживаемость до прогрессирования Общая выживаемость



Клиническое наблюдение

Пациентка ЕВР 1966 года рождения

Февраль 2008 года - дебют заболевания: периодически фебрильная лихорадка, проливные поты кашель, одышка, боль в грудной клетке.

КТ ОГК: двусторонний плеврит, очаговая инфильтрация справа, очаги 5x5 мм в S 4, 5, 7, 10. В корне правого легкого лимфоузел 35 x 40 мм.

УЗИ: надключичная лимфаденопатия 5-17 мм слева, структура селезенки неоднородная, множественные очаги 5-10 мм.

Выполнена биопсия

Гистологическое заключение

Диагноз: Лимфома Ходжкина, NSII с поражением шейно-надключичных лимфоузлов слева, лимфоузлов средостения, легочной ткани правого легкого, плевры, селезенки. IV B.

Сопутствующие заболевания:

Артериальная гипертензия 1 стадии, II степени, среднего риска.
Дислипидемия

Первая линия терапии

С 29.07.2008 6 курсов ВЕАСОРР-14 + 1 АВВД

С 25.02.2009 г. по 20.03.2009 г. курс лучевой терапии на область шейно-надключичных л/у слева и средостение, СОД 40 Гр.

По данным обследования на 02.04.2009 г. достигнута **неподтвержденная полная ремиссия** (критерии Cheson 1999).

Май 2009 Первый рецидив через 10 месяцев:

КТ: поражение легочной ткани с двух сторон, мягких тканей передней грудной стенки, костальной плевры, 4 ребра, Увеличение л/у над головкой поджелудочной железы 30 x 21 мм, между воротной веной и НПВ 23 x 16 мм, вдоль хвоста поджелудочной железы и парагастрально до 15 мм.

Стадия рецидива IV B.

Вторая линия терапии

с 06.05.2010 по 09.05.2010

1 DHP Осложнения: почечная недостаточность креатинин 365 мкмоль/л, мочевины 24 ммоль/л.

4 IGEF (gemcitabine, navelbine, holoxan, mesna, dexa) с 08.06.2010 по 05.09.2010. Эффект терапии – после 2 курсов неоднозначная динамика. После 4 курсов – положительная динамика, достижение **стабилизации**. (Критерии Cheson 1999). Пациентка консультирована трансплантологом, от проведения ауто-ТКМ отказалась в связи с финансовыми проблемами (гражданка Украины).

01.2011 - прогрессирование через 4 мес. в тех же зон

Третья линия терапии

01.2011 - 06.2011 г.

5 CEP после 2 курсов положительная динамика по КТ уменьшение всех групп л/у (< 50%). **Стабилизация**

Осложнения: транзиторное повышение трансаминаз и креатинина менее 2-х норм.

Четвертая линия терапии

с **27.07.2011 по 21.12.2012**

ABD1С 5 курсов

(Доксорубицин, блеомицин,

дакарбазин, CCNU, медрол 64 мг 1-5 д.

Неуверенная полная ремиссия

(критерии Cheson 1999).

Осложнения: жировой гепатоз, транзиторное повышение АСТ, ЛДГ.

20.01.2012 ПЭТ – одиночный очаг накопления низкой интенсивности в S10.

Пятая линия терапии

10.12.2013 по 26.07.2014 г ЕРОСН 8 курсов :

доксорубицин, этопозид, винкристин, циклофосфан, преднизолон

Эффект: частичная регрессия очагов поражения (>50%). Однако сохранение
врастания

конгломерата в желудок.

09.10.2014 г. по 31.10.2014 г. консолидирующая лучевая терапия СОД 35

Гр на остаточный конгломерат л/у в эпигастральной области

21.11.2014 состоявшееся желудочное кровотечение, лечение
консервативное.

декабрь 2014 г Прогрессирование?

уменьшение конгломерата в области хвоста поджелудочной железы,
увеличение конгломерата л/у позади НПВ

17.02.2015 г. в связи с высоким риском повторного желудочного кровотечения
выполнена **экстренная операция в объеме резекции тела и хвоста**
поджелудочной железы, спленэктомия, резекции стенки большой кривизны
желудка.

Гистология – элементов опухолевого роста в исследованном материале не
обнаружено.

Наблюдение.

Иммуно-опосредованные нежелательные реакции

Следующие иоНР были отмечены менее чем у 1% пациентов, получавших **ниволумаб** в рамках клинических исследований в различных дозах и при различных видах опухолей:

- ✓ Панкреатит
- ✓ Увеит
- ✓ Демиелинизация
- ✓ Гипопитуитаризм
- ✓ Миастенический синдром
- ✓ Синдром Гийена-Барре
- ✓ Миокардит
- ✓ Рабдомиолиз
- ✓ Энцефалит
- ✓ Аутоиммунная нейропатия (в т.ч. парез лицевого и отводящего нерва)

В зависимости от тяжести нежелательной реакции полностью отмените или приостановите терапию **ниволумабом**, назначьте кортикостероиды в высоких дозах и, при необходимости, гормонозаместительную терапию.

Инфузионные реакции

- ✓ В клинических исследованиях **ниволумаба** тяжелые инфузионные реакции были зарегистрированы менее чем у 1% пациентов. Отмените **ниволумаб** у пациентов с тяжелыми или жизнеугрожающими инфузионными реакциями.
- ✓ Прервите или замедлите скорость инфузии **ниволумаба** у пациентов с легкими или умеренными инфузионными реакциями, а также используйте премедикацию согласно локальным схемам лечения и профилактики возникновения инфузных реакций

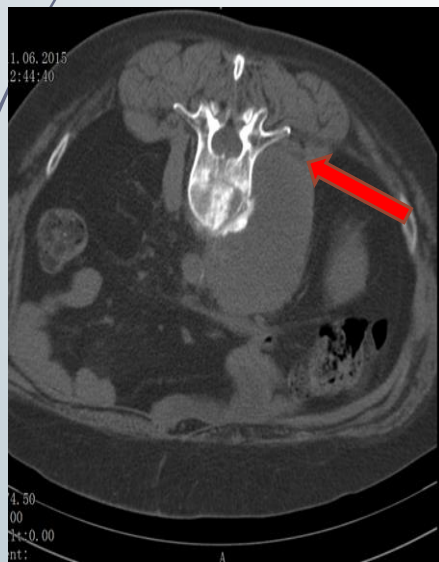
Шестая линия терапии

июнь 2015 года – прогрессирование: увеличение конгломерата л/у позади НПВ, с врастанием в тело L2 позвонка, увеличение левого подключичного л/у, появление узла в мягких тканях передней грудной стенки слева. Патологический компрессионный перелом тела L2 позвонка.

11.08.2015 по 27.11.2015 6 курсов VVP: бендамустин, винбластин, преднизолон

Прогрессирование. Статус ECOG – 3

КТ от 11.06.2015 г



Седьмая линия терапии - ниволумаб

29.12.2015 г. **первое** введение ниволумаба 3 мг/кг.

Эффект: через неделю уменьшение болевого синдрома.

Осложнения – повышение АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ до 4-5 норм.

Через 3 недели - значительное уменьшение болевого синдрома, уменьшение шейных л/у.

Тенденция к снижению печеночных ферментов.

Улучшение общего состояния.

Лечение продолжено на фоне гепатопротекторов

29.12.2015 г. – 25.11.2016 6 введений ниволумаба по 3 мг/кг.

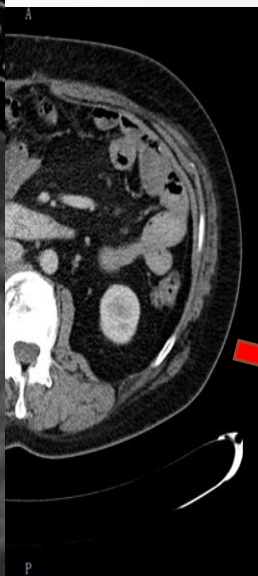
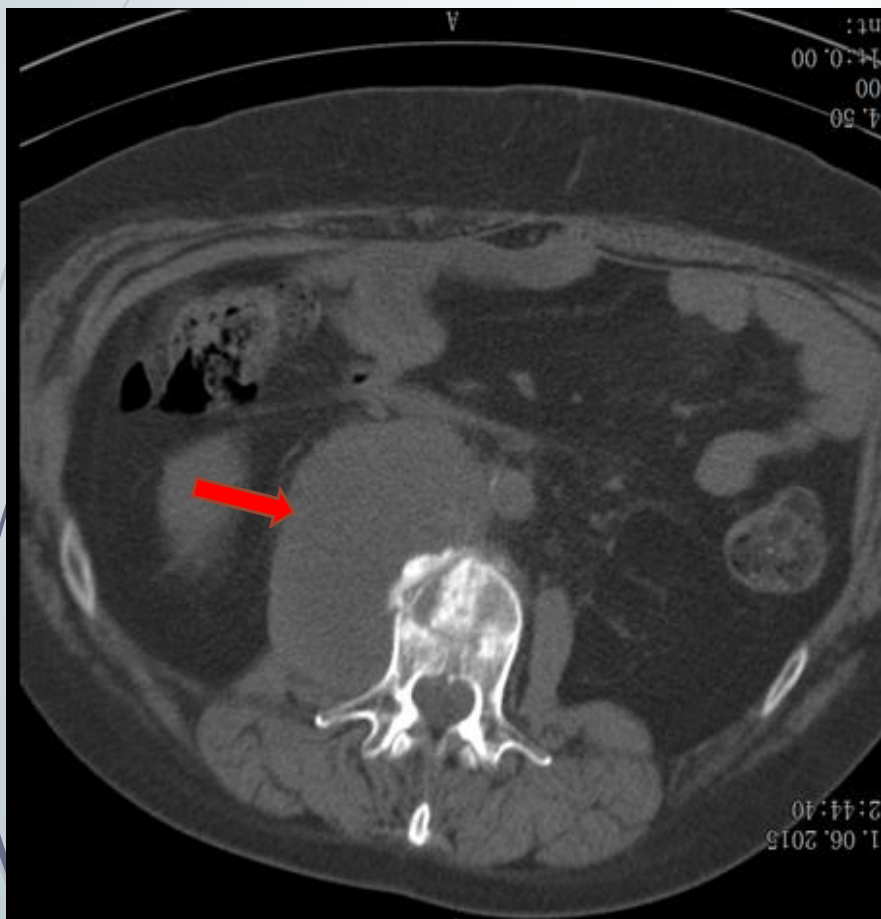
Эффект: уменьшение конгломерата л/у позади НПВ, с врастанием в тело L2, над верхним полюсом левой почки, левых подключичных л/у, узла в мягких тканях грудной стенки.

Статус ECOG – 1,

больная вышла на работу

КТ от 11.06.2015 г
до лечения

КТ от 25.11.2016 г
после 6 введений
ниволумаба



Седьмая линия терапии

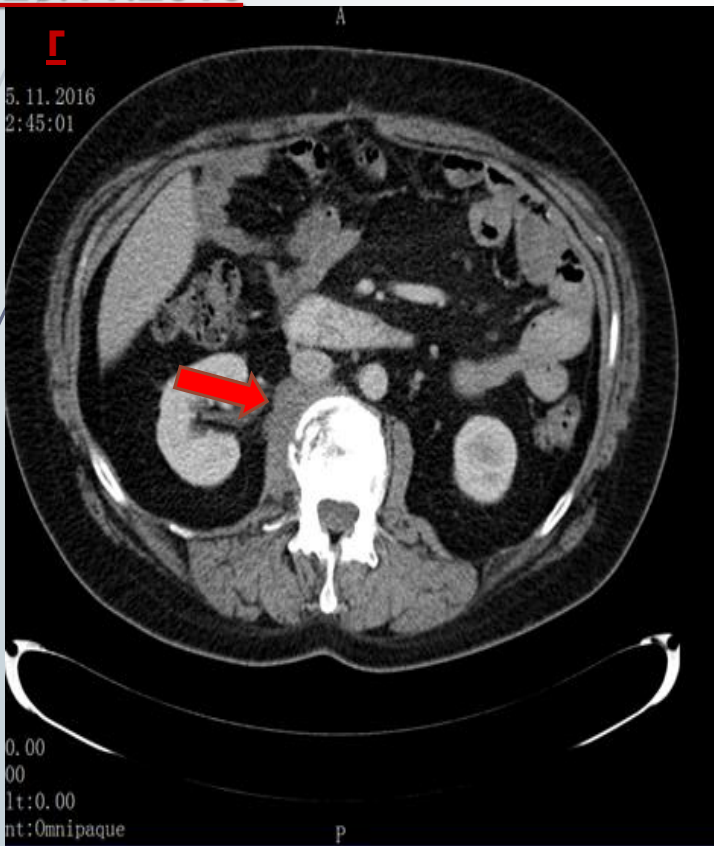
Ноябрь 2017 - состоялось 44 введения ниволумаба по 3 мг/кг

Эффект: выраженная частичная ремиссия

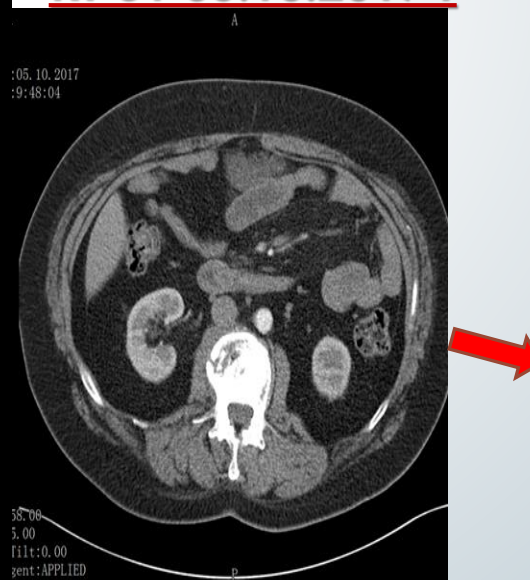
КТ от 05.10.2017 г. – дальнейшее уменьшение конгломерата л/у позади НПВ до 2,8x1,9 см. В других зонах л/у не определяются. Сохраняется повышение АЛТ и АСТ до 2-х норм.

Статус ECOG – 1, больная продолжает работать

КТ от 25.11.2016




КТ от 05.10.2017 г



Заключение

Иммунотерапия ингибиторами рецепторов PD-1 (ниволумаб) высокоэффективна при рецидивах и рефрактерных формах кЛХ, обладает умеренной токсичностью, однако, возможность развития иммуно-опосредованных реакций требует дальнейшего накопления материала и дополнительного внимания врача.

В качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток (аутоТСК) и терапии с использованием брентуксимаба ведотина.



**Благодарю за
внимание!**

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J and Jemal A (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 00 (00).
4. Siegel RL, Miller KD and Jemal A (2017). Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 67: 7-30.
5. Hanly P, Soerjomataram I and Sharp L (2015). Measuring the societal burden of cancer: The cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. *Int J Cancer* 136(4): E136-E145
6. Cathy J. Bradley, K. Robin Yabroff, Bassam Dahman, Eric J. Feuer, Angela Mariotto, Martin L. Brown; Productivity Costs of Cancer Mortality in the United States: 2000–2020. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 (24): 1763-1770. doi: 10.1093/jnci/djn384
7. Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N and Flowers CR (2011). Incidence patterns and outcomes for Hodgkin lymphoma patients in the United States. *Adv Hematol* 2011: 725219.
8. Rafael Dezeri Gajolla (2017) Hodgkin's lymphoma in developing countries: can we go further? *Rev Bras Hematol Hemoter.* 39(4): 299–300
9. Laila M. Sherief, MD, Usama R. Elsafty, MD et al (2015): Hodgkin Lymphoma in Childhood. *Medicine* 94(15):e670
10. Allen P and Gordon L (2017) Frontline Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma by Stage and Prognostic Factors: Volume 11: *Clinical Medicine Insights: Oncology*
11. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, Wagner H, Stiff PJ, Cheson BD, Gospodarowicz M, Advani R, Kahl BS, Friedberg JW, Blum KA, Habermann TM, Tuscano JM, Hoppe RT and Horning SJ (2013). Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 31: 684-91
12. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, Green MR, Gottlieb A and Peterson BA (1992). Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 327: 1478-84.

Литература

13. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, Brice P, Khaled H, Casanovas O, Caillot D, Gaillard I, Bologna S, Ferme C, Lugtenburg PJ, Morschhauser F, Aurer I, Coiffier B, Meyer R, Seftel M, Wolf M, Glimelius B, Sureda A, Mounier N (2016). Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in stage III to IV, international prognostic score ≥ 3 , high-risk Hodgkin lymphoma: first results of the phase III EORTC 20012 intergroup trial. *J Clin Oncol* 34(17): 2028-36
14. NCCN. NCCN Guidelines Version 1.2017: Hodgkin Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2017; Version 1.2017 - March 1, 2017:1-83. <https://www.nccn.org/>. Accessed March 8, 2017.
15. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M and Uslenghi C (1975). Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 36: 252-9.
16. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, Tesch H, Herrmann R, Dorken B, Muller-Hermelink H, Duhmke E, Loeffler M (2003). Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 348: 2386-95.
17. Aleman BMP, et al. *Blood*. 2007; 109:1878–86
18. Schaapveld M1, Aleman BM, van Eggermond AM, Janus CP, Krol AD, van der Maazen RW, Roesink J, Raemaekers JM et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma; *N Engl J Med*. 2015;373:2499–511
19. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW et al; Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study *J Clin Oncol*. 2011 Nov 1;29(31):4096-104
20. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, Cascavilla N. Long-Term Results of the HD2000 Trial Comparing ABVD Versus BEACOPP Versus COPP-EBV-CAD in Untreated Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2016; 34:1175–81
21. Harel S, Fermé C, Poirot C. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2011;96(11):1692– 9
22. Martin W, Ristow K, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE and Ansell SM (2005) Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 23(30):7614–20
23. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, Berkahn L, Carella A, d'Amore F, Enblad G, Franceschetto A, Fulham M, Luminari S, O'Doherty M, Patrick P, Roberts T, Sidra G, Stevens L, Smith P, Trotman J, Viney Z, Radford J and Barrington S (2016). Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 374: 2419-2429.