

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

## BONE MARROW TRANSPLANTATION

### **Nivo-BeGEV как подготовка к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при рецидивах и рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина: результаты многоцентрового проспективного клинического исследования**

### **Nivo-BeGEV as Preparation for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Results of a Multi-Center Prospective Clinical Study**

*Я.К. Мангасарова<sup>1</sup>, Т.Н. Моисеева<sup>1</sup>, О.В. Марголин<sup>1</sup>, Л.Г. Горенкова<sup>1</sup>, Е.С. Нестерова<sup>1</sup>, Ф.Э. Бабаева<sup>1</sup>, М.О. Багова<sup>1</sup>, Е.А. Фастова<sup>1</sup>, Р.Р. Абдурашидова<sup>1</sup>, Л.С. Аль-Ради<sup>1</sup>, Е.И. Дорохина<sup>1</sup>, Е.М. Володичева<sup>2</sup>, В.А. Лапин<sup>3</sup>, О.С. Самойлова<sup>4</sup>, С.К. Кравченко<sup>1</sup>, А.У. Магомедова<sup>1</sup>, Е.Е. Звонков<sup>1</sup>*

*YaK Mangasarova<sup>1</sup>, TN Moiseeva<sup>1</sup>, OV Margolin<sup>1</sup>, LG Gorenkova<sup>1</sup>, ES Nesterova<sup>1</sup>, FE Babaeva<sup>1</sup>, MO Bagova<sup>1</sup>, EA Fastova<sup>1</sup>, RR Abdurashidova<sup>1</sup>, LS Al-Radi<sup>1</sup>, EI Dorokhina<sup>1</sup>, EM Volodicheva<sup>2</sup>, VA Lapin<sup>3</sup>, OS Samoilova<sup>4</sup>, SK Kravchenko<sup>1</sup>, AU Magomedova<sup>1</sup>, EE Zvonkov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

<sup>1</sup> National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

<sup>2</sup> ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», ул. Яблочкова, д. 1А, корп. 1, Тула, Российская Федерация, 300053

<sup>2</sup> Tula Regional Clinical Hospital, 1A korp. 1 Yablochkova ul., Tula, Russian Federation, 300053

<sup>3</sup> ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», ул. Яковлевская, д. 7, Ярославль, Российская Федерация, 150062

<sup>3</sup> Regional Clinical Hospital, 7 Yakovlevskaya ul., Yaroslavl, Russian Federation, 150062

<sup>4</sup> ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», ул. Родионова, д. 190, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603126

<sup>4</sup> NA Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, 190 Rodionova ul., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603126

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность иммунохимиотерапии Nivo-BeGEV (ниволумаб в комбинации с бендамустином, гемцитабином и винорелбином) при рецидивах и рефрактерном течении (р/р) классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) у пациентов с планируемой трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

**Aim.** To assess efficacy and safety of the Nivo-BeGEV (nivolumab combined with bendamustine, gemcitabine, and vinorelbine) immunochemotherapy in patients with relapsed/refractory (r/r) classical Hodgkin lymphoma (cHL) selected as candidates for autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

**Материалы и методы.** В период с 2018 по 2022 г. в исследование был включен 51 пациент с р/р кЛХ, получавший иммунохимиотерапию по схеме Nivo-BeGEV. Медиана возраста составила 38 лет (диапазон 19–57 лет). Мужчин было 30, женщин — 21. Для оценки ответа в соответствии с критериями LYRIC выполняли ПЭТ-КТ. Безопасность и переносимость анализировали путем регистрации нежелательных явлений в соответствии с критериями NCI CTCAE, версия 5.

**Materials & Methods.** During 2018–2022, the study enrolled 51 r/r cHL patients treated with the Nivo-BeGEV immunochemotherapy. The median age was 38 years (range 19–57 years). There were 30 men and 21 women. PET-CT was performed to assess the response according to the LYRIC criteria. Safety and tolerability were analyzed by registering adverse events in line with the NCI CTCAE criteria, version 5.

**Результаты.** Медиана наблюдения составила 12 мес. (диапазон 3–54 мес.). Полные ремиссии констатированы в 100 % наблюдений. Ранний рецидив зарегистрирован у 1 (2 %) пациента. 2-летние общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 100

**Results.** The median follow-up was 12 months (range 3–54 months). Complete remissions were reported in 100 % of cases. An early relapse was observed in 1 (2 %) patient. The 2-year overall and progression-free survivals were 100 % and 93 %, respectively. During Nivo-BeGEV administration, severe adverse events of grade 3/4 developed in 6 (13 %) out of 51 patients.

и 93 % соответственно. Тяжелые нежелательные явления III–IV степени в период проведения протокола Nivo-BeGEV развились у 6 (13 %) из 51 пациента.

**Заключение.** Результаты многоцентрового проспективного клинического исследования метода иммунохимиотерапии Nivo-BeGEV в качестве подготовки к аутоТГСК у пациентов с р/р кЛХ продемонстрировали его высокую эффективность вне зависимости от состава и длительности предшествующего противоопухолевого лекарственного лечения при приемлемом профиле токсичности.

**Ключевые слова:** классическая лимфома Ходжкина, иммунохимиотерапия Nivo-BeGEV, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, ингибиторы иммунных контрольных точек, рецидив, рефрактерное течение.

**Получено:** 13 марта 2023 г.

**Принято в печать:** 9 июня 2023 г.

*Для переписки:* Яна Константиновна Мангасарова, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(926)395-82-52; e-mail: v.k.jana@mail.ru

*Для цитирования:* Мангасарова Я.К., Моисеева Т.Н., Марголин О.В. и др. Nivo-BeGEV как подготовка к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при рецидивах и рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина: результаты многоцентрового проспективного клинического исследования. Клиническая онкогематология. 2023;16(3):280–6.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-280-286

**Conclusion.** The results of this multi-center prospective clinical study of the Nivo-BeGEV immunochemotherapy used as preparation for auto-HSCT in r/r cHL patients showed high efficacy irrespective of prior drug chemotherapy and its duration with an acceptable toxicity profile.

**Keywords:** classical Hodgkin lymphoma, Nivo-BeGEV immunochemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, immune checkpoint inhibitors, relapse, refractory course.

**Received:** March 13, 2023

**Accepted:** June 9, 2023

*For correspondence:* Yana Konstantinovna Mangasarova, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(926)395-82-52; e-mail: v.k.jana@mail.ru

*For citation:* Mangasarova YaK, Moiseeva TN, Margolin OV, et al. Nivo-BeGEV as Preparation for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Results of a Multi-Center Prospective Clinical Study. Clinical oncohematology. 2023;16(3):280–6. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-280-286

## ВВЕДЕНИЕ

5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВВП) достигает 80 % после первой линии противоопухолевой терапии у пациентов с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) [1, 2]. Однако до настоящего времени стандартный подход к терапии рецидивов и рефрактерного течения (р/р) кЛХ не разработан. Традиционные схемы включают комплексные соединения платины, например: ICE — ифосфамид, карбоплатин, этопозид [3], ESHAP — этопозид, метилпреднизолон, цитарабин, цисплатин [4], DHAP — дексаметазон, цитарабин, цисплатин [5]. Кроме того, используются содержащие гемцитабин режимы, а именно гемцитабин, винорелбин в комбинации с ифосфамидом (IGEV) [6] или бендамустином (BeGEV) [7], гемцитабин, дексаметазон и цисплатин (GDP) [8]. По данным литературы, режим BeGEV демонстрирует относительно высокую частоту достижения полного метаболического ответа (73 %) в первом рецидиве и при рефрактерном течении кЛХ. При других режимах ВВП находится в пределах 50–60 %, а общая выживаемость (ОВ) составляет 70–80 % на срок в 5 лет. Существенных различий в отношении результатов лечения между наиболее часто используемыми схемами противоопухолевой лекарственной терапии не отмечается.

В качестве терапии «спасения» могут применяться не только традиционные режимы химиотерапии, но и

более современные варианты лечения, включающие таргетные препараты. При использовании брентуксимаба ведотина у пациентов с предшествующим лечением, включая трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), общий ответ достигает 87 %. Однако продолжительное наблюдение позволяет отметить, что у большинства этих пациентов развиваются рецидивы и в дальнейшем используются протоколы лечения с ингибиторами иммунных контрольных точек [9–12]. Согласно исследованиям А. J. Moskowitz, как монотерапия брентуксимабом ведотином, так и его комбинация с ниволумабом позволяют достичь полной ремиссии, подтвержденной результатами позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Однако такой подход может служить терапией «спасения» перед аутоТГСК только у 27 и 67 % пациентов соответственно [13, 14].

Данные о генетике и опухолевом микроокружении ЛХ, а именно обнаружение высокого уровня экспрессии лиганда программируемой клеточной гибели-1 (PD-L1) на поверхности клеток Березовского—Рид—Штернберга, вызвали интерес к исследованиям иммунотерапевтических подходов, в особенности с использованием ингибиторов PD-1 [15, 16]. В исследовании I фазы под руководством Р. Armand впервые показана эффективность блокады PD-1 ниволумабом у небольшой группы пациентов с р/р кЛХ [17].

В ретроспективном исследовании французской и американской групп продемонстрировано, что общий ответ у такой же категории больных после терапии с использованием ингибиторов PD-1 составил 62–67 % [18, 19]. Лучший ответ отмечался в группе пациентов, у которых ингибиторы PD-1 использовались в комбинации с химиотерапией (87 %). Таким образом, применение ингибиторов иммунных контрольных точек улучшает результаты лечения при р/р кЛХ.

В большом количестве исследований показано, что достижение ремиссии по результатам ПЭТ-КТ является одним из важнейших факторов благоприятного ответа на аутоТГСК [20–24]. Оптимальным считается проведение 2 курсов индукционной терапии. Увеличение количества циклов химиотерапии перед аутоТГСК с целью достичь ремиссии представляется неперспективным и только приводит к кумулятивной токсичности. Выполнение менее 2 циклов индукционной терапии недостаточно и сопровождается ухудшением результатов аутоТГСК. При недостаточной эффективности режима после 2 курсов целесообразна его замена на альтернативный протокол [21].

Таким образом, разработка схем комбинированной противоопухолевой лекарственной терапии с удовлетворительным профилем токсичности для применения в амбулаторных условиях с высоким показателем полного ответа по-прежнему остается актуальной задачей. Комбинация Nivo-BeGEV представляется оптимальной, поскольку в ней используется наиболее эффективная схема химиотерапии и таргетный препарат.

**Цель настоящего исследования** — оценить клиническую эффективность и безопасность иммунохимиотерапии по протоколу Nivo-BeGEV у пациентов с р/р кЛХ на этапе индукции ремиссии перед проведением аутоТГСК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее многоцентровое проспективное клиническое исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2018 по 2022 г. с целью определить эффективность и спектр токсичности иммунохимиотерапии Nivo-BeGEV у пациентов с р/р кЛХ — кандидатов на аутоТГСК. Данное исследование получило одобрение этического комитета ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ и зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT05660993.

В исследование включен 51 больной. Медиана возраста составила 38 лет (диапазон 19–57 лет). Мужчин было 30, женщин — 21. Все пациенты имели иммуногистохимически подтвержденный диагноз кЛХ. Больным до начала лечения проводили базовую оценку, включавшую физикальный осмотр, лабораторное исследование, трепанобиопсию, ПЭТ-КТ. Медиана линий химиотерапии до включения в протокол составила 2 (диапазон 1–6). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Дизайн ПЭТ-КТ-адаптированного протокола включал проведение 2 циклов иммунохимиотерапии по схеме Nivo-BeGEV: ниволумаб — 3 мг/кг в/в капельно в 1-й день, винорелбин — 20 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина (n = 51)

Показатель	Число пациентов
Мужчины	30 (59 %)
Женщины	21 (41 %)
Медиана (диапазон) возраста, лет	38 (19–57)
В-симптомы ко времени начала терапии	6 (12 %)
Экстранодальные поражения ко времени начала терапии	16 (31 %)
Вовлечение костей ко времени начала терапии	15 (29 %)
Вовлечение костного мозга ко времени начала терапии	3 (6 %)
«Bulky» ко времени начала терапии	21 (41 %)
Первичная резистентность	25 (49 %)
Ранний рецидив после первой линии терапии	21 (41 %)
Поздний рецидив	5 (10 %)
Предшествующая лучевая терапия	23 (45 %)
Предшествующая терапия брентуксимабом ведотином	3 (6 %)
Предшествующая монотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек	4 (8 %)

в 1-й день, дексаметазон — 20 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1–5-й день, гемцитабин — 800 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й и 4-й дни, бендамустин — 90 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно во 2-й и 3-й дни. Ответ оценивался с помощью ПЭТ-КТ в соответствии с критериями LYRIC для лимфом [25]. По достижении полного метаболического ответа пациенту выполнялась аутоТГСК с кондиционированием по схеме BeEAM (бендамустин — 160 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в -7-й и -6-й дни; этопозид — по 200 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно 2 раза в сутки в -5, -4, -3 и -2-й дни; цитарабин — 200 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в -5, -4, -3 и -2-й дни; мелфалан — 140 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в -1-й день). При достижении частичного ответа проводили два дополнительных курса Nivo-BeGEV, после чего повторно оценивали ответ. В случае отсутствия объективного ответа после 2 курсов и полной ремиссии после 4 курсов констатировали неудачу лечения и пациента исключали из клинического исследования.

Мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) выполняли до начала иммунохимиотерапии при отсутствии вовлечения костного мозга или в межкурсовой период. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) использовался в дозе 10 мкг/кг/сут. Лейкоцитаферез начинали на 4-й день введения Г-КСФ при наличии адекватного количества клеток CD34+ в периферической крови (> 10–20/мкл). Мобилизация определялась как успешная при количестве клеток CD34+ не менее 2 × 10<sup>6</sup>/кг массы тела реципиента (минимальная безопасная доза ГСК для обеспечения быстрого восстановления нейтрофилов и тромбоцитов), собранных за 3 процедуры афереза или менее.

Основными оцениваемыми показателями в исследовании были частота объективного ответа и частота развития нежелательных явлений (НЯ). Ответ на терапию оценивался по результатам ПЭТ-КТ после каждых 2 циклов иммунохимиотерапии согласно

критериям LYRIC [25]. Безопасность и переносимость лечения анализировали путем регистрации побочных явлений, тяжесть и тип которых определяли в соответствии с общими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE), версия 5. В случае возникновения НЯ  $\geq$  III степени тяжести, связанных с ниволумабом, применение препарата прекращали, а при необходимости назначали глюкокортикостероиды.

Вторичными оцениваемыми показателями в исследовании были ОВ и ВБП. При расчете ОВ продолжительность жизни определяли как время от 1-го дня терапии до дня смерти по любой причине и цензурировали датой последнего доступного наблюдения. Для расчета ВБП продолжительность жизни определяли как время от начала терапии до прогрессирования, развития рецидива или смерти по любой причине.

### Статистический анализ

Показатели выживаемости оценивали путем построения кривых с помощью метода Каплана—Мейера. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SAS 9.3. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Анализ эффективности

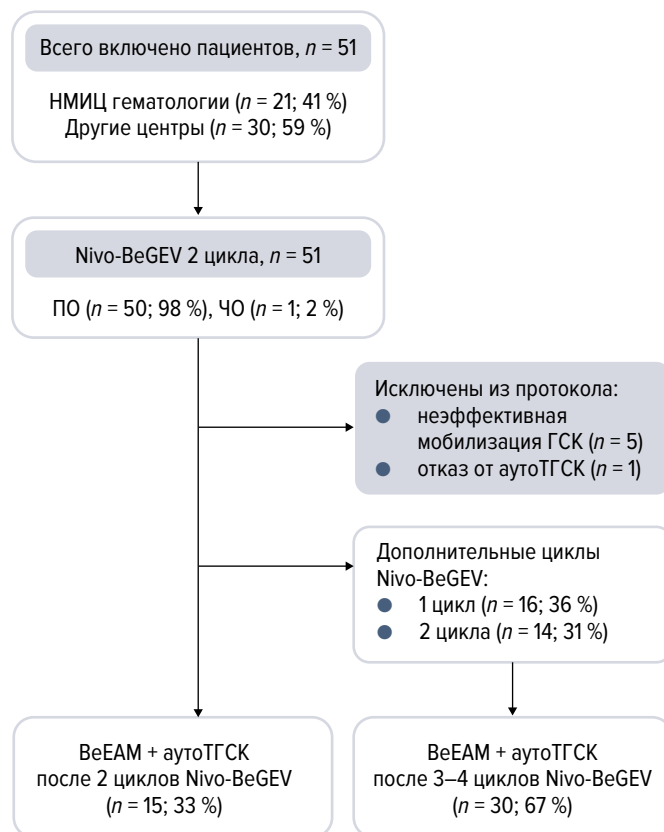
Лечение по схеме Nivo-BeGEV завершил 51 пациент. В условиях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России протокол полностью реализован у 21 (41 %) из 51 пациента. В медицинских учреждениях различных субъектов Российской Федерации предтрансплантационный этап протокола осуществлен у 30 (59 %) из 51 больного. Мобилизацию ГСК и аутоТГСК всем больным выполнили в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Отклонение от протокола Nivo-BeGEV, которое заключалось в редуции дозы ниволумаба до фиксированной дозы 40 мг в/в капельно однократно в 1-й день цикла, допущено у 21 (41 %) из 51 пациента.

У 50 (98 %) из 51 пациента после 2 циклов иммунохимиотерапии Nivo-BeGEV достигнута полная ремиссия. Однако в связи с поздними сроками обращения из субъектов Российской Федерации (28–45 дней, медиана 32 дня) после завершения последнего цикла 36 (77 %) больным проведено дополнительно 1–2 курса Nivo-BeGEV. Данное решение было связано с невозможностью перейти к этапу аутоТГСК в течение 1 мес. и с высоким риском потери достигнутого противоопухолевого ответа.

Мобилизацию ГСК выполняли на разных этапах: до начала лечения — у 8 (16 %) из 51 пациента, после 1 цикла Nivo-BeGEV — у 13 (25 %), после 2 циклов — у 18 (35 %), 3 циклов — у 10 (20 %), 4 циклов — у 2 (4 %). Медиана ГСК составила  $5,2 \times 10^6$ /кг (диапазон  $2\text{--}12,8 \times 10^6$ /кг) клеток CD34+. Мобилизация ГСК оказалась неэффективной у 5 (10 %) из 51 пациента.

В полной ремиссии кЛХ аутоТГСК с предтрансплантационным режимом кондиционирования BeEAM выполнена у 45 (88 %) из 51 пациента (рис. 1).

У всех пациентов в ранний посттрансплантационный период отмечали временную трехростковую



**Рис. 1.** Схема распределения пациентов с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ, получавших лечение по схеме Nivo-BeGEV с последующей аутоТГСК

BeEAM — бендамустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ.

**Fig. 1.** Distribution of patients with relapsed/refractory cHL treated with the Nivo-BeGEV regimen with subsequent auto-HSCT

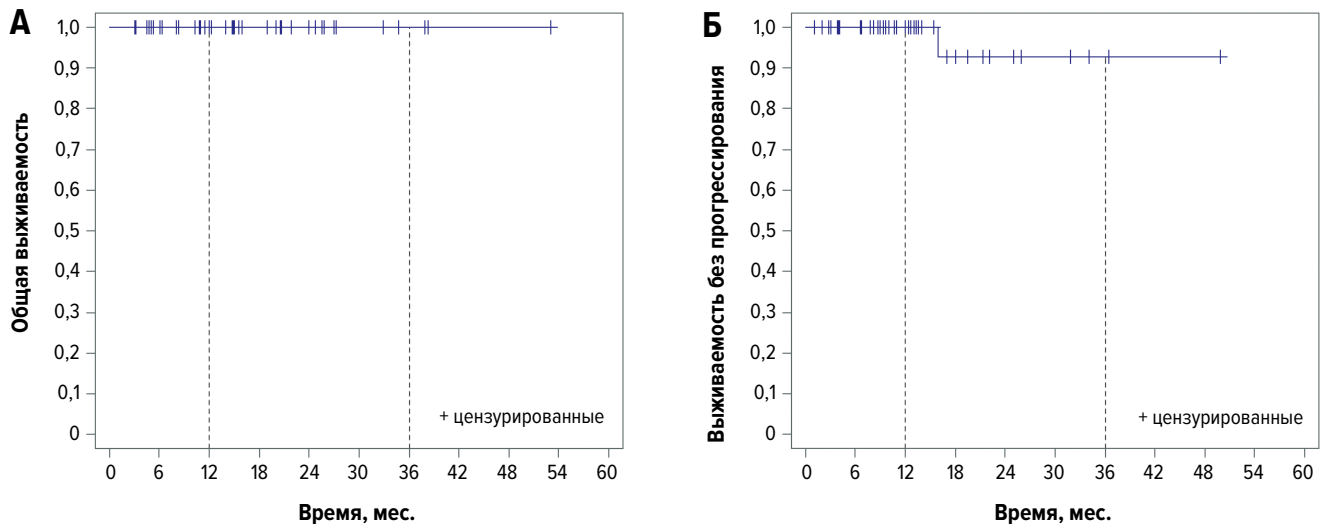
BeEAM — bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan; аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ГСК — hematopoietic stem cells; ПО — complete response; ЧО — partial response.

цитопению IV степени. Восстановление уровня нейтрофилов ( $> 500$ /мкл) происходило с медианой 12 дней (диапазон 8–21 день), тромбоцитов ( $> 20 \times 10^3$ /мкл) — с медианой 18 дней (диапазон 10–42 дня).

У 6 пациентов аутоТГСК не проведена по следующим причинам: 5 — неэффективная мобилизация ГСК, 1 — отказ от аутоТГСК. В дальнейшем как альтернативу аутоТГСК им была рекомендована поддерживающая терапия ингибиторами иммунных контрольных точек. Таким образом, в рамках индукции ремиссии перед аутоТГСК 2 цикла Nivo-BeGEV получили 15 (33 %) пациентов, 3 цикла — 16 (36 %) и 4 цикла — 14 (31 %).

При сроке наблюдения 3–54 мес. (медиана 12 мес.) 2-летние ОВ и ВБП в исследуемой группе составили 100 и 93 % соответственно (рис. 2). У 1 больной из анализируемой группы, несмотря на реализацию протокола и достижение полного метаболического ответа, констатировали ранний рецидив. В последующем назначены содержащие брентуксимаб ведотин циклы противоопухолевой терапии. Достигнута повторная





**Рис. 2.** (А) Общая выживаемость и (Б) выживаемость без прогрессирования пациентов с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ ( $n = 51$ ), получавших лечение по схеме Nivo-BeGEV с последующей аутоТГСК

**Fig. 2.** (A) Overall and (Б) progression-free survivals of patients with relapsed/refractory cHL ( $n = 51$ ) treated with the Nivo-BeGEV regimen with subsequent auto-HSCT

полная ремиссия, что позволило выполнить трансплантацию аллогенных ГСК. Ко времени анализа в исследуемой популяции все пациенты оставались под наблюдением в полной ремиссии. Учитывая малое число событий, адекватная статистическая оценка факторов, влияющих на показатели ОВ и ВВП, оказалась невозможной.

#### Анализ безопасности

Наиболее частыми осложнениями при проведении режима Nivo-BeGEV были гематологические и иммуноопосредованные НЯ. Нейтропения III–IV степени тяжести отмечалась у 6 (13 %) из 51 пациента. Снижение числа нейтрофилов в крови корректировали применением Г-КСФ филграстима. Тромбоцитопения III–IV степени тяжести наблюдалась у 4 (8 %) больных, при этом трансфузии концентрата тромбоцитов потребовались только 2 (4 %). Анемия III–IV степени тяжести имела место у 3 (6 %) больных, им выполнили трансфузию эритроцитарной взвеси.

Инфекционные осложнения на разных этапах лечения Nivo-BeGEV отмечались у 4 (8 %) из 51 пациента. Они не повлияли на срок межкурсового интервала. Развитие фебрильной нейтропении не наблюдалось ни у одного больного.

Иммуноопосредованные НЯ I–II степени выявлены у 8 (16 %) из 51 пациента. Токсический гепатит с бессимптомным повышением активности aminotransфераз I–II степени тяжести развился у 3 (6 %) пациентов. Признаки гепатотоксичности были купированы назначением стандартной гепатопротективной терапии, и ни в одном случае они не послужили причиной отмены терапии или увеличения межкурсового интервала. Кроме того, отмечалось повышение концентрации панкреатической амилазы в 1 (2 %) из 51 наблюдения и кожный зуд — в 4 (8 %). Иммуноопосредованные НЯ разрешились и не потребовали прекращения введения ниволумаба или назначения глюкокортикостероидов.

Оценка степени тяжести НЯ представлена в табл. 2.

**Таблица 2.** Общий профиль токсичности терапии у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ ( $n = 51$ ), получавших лечение по схеме Nivo-BeGEV с последующей аутоТГСК

Токсичность	Частота НЯ, $n$ (%)	
	Любой степени	III–IV степени
<b>Гематологическая</b>		
Нейтропения	10 (20)	6 (12)
Анемия	9 (18)	3 (6)
Тромбоцитопения	11 (22)	4 (8)
<b>Негематологическая</b>		
Инфекции	4 (8)	0
Энтероколит	1 (3)	0
Мукозит	4 (8)	0
Кожный зуд	4 (8)	0
Повышение активности aminotransфераз	3 (6)	0
Повышение концентрации панкреатической амилазы	1 (2)	0

кЛХ — классическая лимфома Ходжкина; НЯ — нежелательное явление.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего многоцентрового проспективного клинического исследования, в которое был включен 51 пациент с р/р кЛХ, демонстрируют, что терапия по протоколу Nivo-BeGEV является высокоэффективной с удовлетворительной переносимостью, позволяющей индуцировать ремиссию для проведения последующей аутоТГСК. Полученные нами данные вполне сопоставимы с результатами других исследований по оценке эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек в комбинации с GVD, DNAP и ICE [26–29]. Протоколы с применением пембролизумаба ( $n = 42$ ) и ниволумаба ( $n = 9$ ) в комбинации с ICE позволили достичь полной ремиссии по результатам ПЭТ-КТ у 91,0 и 86,5 % пациентов соответственно. 2-летняя ВВП после аутоТГСК составила

94,0 и 88,2 % соответственно [27, 28]. НЯ III–IV степени на фоне терапии пембролизумабом и ICE отмечались у 52,3 % пациентов в исследовании L.J. Вруан и соавт. [28]. Кроме того, в протоколе наблюдались 2 НЯ IV степени тяжести. У 1 пациента зафиксирована остановка сердца во время мобилизации ГСК, у другого — имел место острый респираторный дистресс-синдром, связанный с приживлением трансплантата. Протокол Nivo-BeGEV демонстрирует приемлемый профиль токсичности, а также позволяет проводить лечение в условиях дневного стационара, тогда как схема ICE требует суточной инфузии противоопухолевых препаратов. Нейтропении в нашем исследовании корректировались применением Г-КСФ. Фебрильной нейтропении не отмечено. Тяжелая анемия у 3 пациентов потребовала трансфузии эритроцитов. При тромбоцитопении III–IV степени тяжести заместительные трансфузии тромбоконцентрата применялись только у 2 пациентов.

В результате терапии по протоколу GVD в комбинации с пембролизумабом ( $n = 38$ ) при медиане наблюдения 13,5 мес. все пациенты оставались под наблюдением в полной ремиссии [26]. Данный режим позволил добиться полной ремиссии после 2 циклов терапии у 92 % пациентов, после проведения дополнительных циклов — у 95 %. У 20 % пациентов зарегистрированы НЯ III–IV степени тяжести, связанные с применением липосомального доксорубина. У 13 % пациентов иммуноопосредованные реакции вызвали необходимость применения кортикостероидов. В нашем исследовании иммуноопосредованные реакции не потребовали назначения кортикостероидов, хотя спектр осложнений был и широким. Кроме того, следует отметить, что в работе с применением пембролизумаба и GVD лечение включало консолидацию брентуксимабом ведотином после аутоТГСК, что делает его дороже и длительнее. Случай раннего рецидива в исследуемой нами когорте заставляет предположить необходимость проведения поддерживающей терапии у пациентов после аутоТГСК, несмотря на достижение полной ремиссии [30]. Вероятно, такая тактика терапии может быть оправданной у пациентов с первично-рефрактерным течением КЛХ.

К настоящему времени полностью сформировано представление о необходимости оценки ответа на проведенную терапию методом ПЭТ-КТ как элемента риск-адаптированного подхода к лечению ЛХ [23]. В российском исследовании, в которое было включено 32 больных КЛХ, полный ответ по данным ПЭТ-КТ после 2 циклов монотерапии ниволумабом и 4 циклов комбинации ниволумаба и ДНАР был достигнут у 83 % пациентов [29]. Интересно отметить, что частота достижения полного ответа значительно увеличилась после проведения 4 циклов комбинированной иммунохимиотерапии, тогда как после 2 циклов полный ответ отмечался только у 61 % пациентов. Наши результаты отражают высокую частоту достижения полного метаболического ответа по данным ПЭТ-КТ (98 %) уже после 2 циклов лечения, что позволяет перейти к этапу аутоТГСК с соблюдением баланса между токсичностью и эффективностью индукционной терапии перед трансплантацией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем многоцентровом проспективном клиническом исследовании продемонстрированы высокая эффективность и контролируемый профиль токсичности иммунохимиотерапии Nivo-BeGEV с последующей аутоТГСК у пациентов с р/р КЛХ.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Я.К. Мангасарова.

**Сбор и обработка данных:** Я.К. Мангасарова, М.О. Багова, Е.С. Нестерова, Л.Г. Горенкова.

**Предоставление материалов исследования:** Я.К. Мангасарова, Р.Р. Абдурашидова.

**Анализ и интерпретация данных:** Я.К. Мангасарова.

**Подготовка рукописи:** Я.К. Мангасарова, Е.Е. Звонков.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2386–95. doi: 10.1056/NEJMoa022473.
2. Schmitz N, Pfistner B, Sextro 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;359(9323):2065–71. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9.
3. Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD, et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. *Br J Haematol.* 2010;148(6):890–7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08037.x.
4. Labrador J, Cabrero-Calvo M, Perez-Lopez E, et al. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2014;93(10):1745–53. doi: 10.1007/s00277-014-2114-0.
5. Josting A, Muller H, Borchmann P, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(34):5074–80. doi: 10.1200/JCO.2010.30.5771.
6. 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;92(1):35–41. doi: 10.3324/haematol.10661.
7. Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Five-year results of the BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(1):136–40. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000984.
8. Baetz T, Belch A, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol.* 2003;14(12):1762–7. doi: 10.1093/annonc/mdg496.
9. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3733–9. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3467.
10. Armand P, 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;36(14):1428–39. doi: 10.1200/JCO.2017.6.0793.
11. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood.* 2019;134(14):1144–53. doi: 10.1182/blood.2019000324.

12. Лепик К.В., Волков Н.П., Михайлова Н.Б. и др. Отдаленные результаты терапии ниволумабом у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в реальной клинической практике. *Клиническая онкогематология*. 2020;13(3):280–8. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-280-288.
- [Lepik KV, Volkov NP, Mikhailova NB, et al. Long-Term Outcomes of Nivolumab Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Classic Hodgkin's Lymphoma after High-Dose Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Real Clinical Practice. *Clinical oncohematology*. 2020;13(3):280–8. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-280-288. (In Russ)]
13. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):284–92. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70013-6.
14. Moskowitz AJ, Advani RH, Bartlett NL, et al. Brentuximab Vedotin and Nivolumab for Relapsed or Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: Long-Term Follow-up Results from the Single-Arm Phase 1/2 Study. *Blood*. 2019;134(Suppl\_1):238. doi: 10.1182/blood-2019-122576.
15. Gusak A, Fedorova L, Lepik K, et al. Immunosuppressive Microenvironment and Efficacy of PD-1 Inhibitors in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: Checkpoint Molecules Landscape and Macrophage Populations. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5676. doi: 10.3390/cancers13225676.
16. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2690–7. doi: 10.1200/JCO.2016.66.4482.
17. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311–9. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.
18. Carreau NA, Pail O, Armand P, et al. Checkpoint Blockade Treatment May Sensitize Hodgkin Lymphoma to Subsequent Therapy. *Oncologist*. 2020;25(10):878–85. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0167.
19. Rossi C, Gilhodes J, Maerevoet M, et al. Efficacy of chemotherapy or chemo-anti-PD-1 combination after failed anti-PD-1 therapy for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: A series from Lysa centers. *Am J Hematol*. 2018;93(8):1042–9. doi: 10.1002/ajh.25154.
20. Mocikova H, Pytlik R, Markova J, et al. Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(9):1668–74. doi: 10.3109/10428194.2011.573889.
21. Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, et al. Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(11):1646–52. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.04.011.
22. Devillier R, Coso D, Castagna L, et al. Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy. *Haematologica*. 2012;97(7):1073–9. doi: 10.3324/haematol.2011.056051.
23. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;119(7):1665–70. doi: 10.1182/blood-2011-10-388058.
24. Gentsler RD, Evens AM, Rademaker AW, et al. F-18 FDG-PET predicts outcomes for patients receiving total lymphoid irradiation and autologous blood stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2014;165(6):793–800. doi: 10.1111/bjh.12824.
25. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016;128(21):2489–96. doi: 10.1182/blood-2016-05-718528.
26. Moskowitz AJ, Shah G, Schoder H, et al. Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(28):3109–17. doi: 10.1200/JCO.21.01056.
27. Mei MG, Lee HJ, Palmer JM, et al. Response-adapted anti-PD-1–based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE. *Blood*. 2022;139(25):3605–16. doi: 10.1182/blood.2022015423.
28. Bryan LJ, Casulo C, Allen P, et al. Pembrolizumab (PEM) Added to ICE Chemotherapy Results in High Complete Metabolic Response Rates in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma (cHL): A Multi-Institutional Phase II Trial. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):229. doi: 10.1182/blood-2021-145111.
29. Мамедова А.А., Мочкин Н.Е., Саржевский В.О. и др. Комбинированная иммунохимиотерапия у больных рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина как лечение 2-й линии перед аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (предварительные результаты). *Онкогематология*. 2022;17(3):40–7. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-40-47.
- [Mamedova AA, Mochkin NE, Sarzhevskiy VO, et al. Combined immunotherapy in patients with refractory/relapsed classical Hodgkin's lymphoma as a 2nd line treatment before autologous hematopoietic stem cell transplantation (preliminary results). *Oncohematology*. 2022;17(3):40–7. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-40-47. (In Russ)]
30. Moskowitz CH, Nademanee 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;385(9980):1853–62. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9.