

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комбинация Nivo-DHAP с последующей высокодозной химиотерапией и трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина: результаты многоцентрового проспективного клинического исследования (ClinicalTrials.gov, NCT04091490)

В.О. Саржевский¹, А.А. Мамедова¹, Н.Е. Мочкин¹, Е.А. Демина¹, А.А. Спорник¹, А.А. Самойлова¹, В.С. Богатырев¹, А.А. Рукавицын¹, Е.Г. Смирнова¹, Н.С. Шорохов¹, А.Е. Банникова¹, В.Я. Мельниченко¹, Н.Б. Михайлова², Е.С. Борзенкова², Л.В. Стельмах², Ю.Р. Залялов², А.А. Семенова³, Г.С. Тумян³, М.А. Данилова⁴, О.А. Конова⁴, Н.А. Фалалеева⁴, А.Ю. Терехова⁴, М.А. Вернюк⁵, А.М. Червонцева⁵, Л.С. Хайруллина⁵, А.А. Маслов⁶, И.Б. Лысенко⁶, Ю.А. Алексеева⁷, Е.С. Павлюченко⁸, А.А. Мирсаитов⁹, А.А. Зверькова⁹, И.В. Ишматова⁹, С.А. Волченков⁹, М.С. Моталкина⁹, И.С. Зюзгин⁹

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203

² НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

³ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

⁴ ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036

⁵ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, Москва, Российская Федерация, 125284

⁶ ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, ул. 14-я линия, д. 63, корп. 8, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344037

⁷ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

⁸ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Пискаревский пр-т, д. 47, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 195067

⁹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ул. Ленинградская, д. 68, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

CLINICAL TRIALS

Nivo-DHAP Combined with Subsequent High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Results of a Multi-Center Prospective Clinical Trial (ClinicalTrials.gov, NCT04091490)

VO Sarzhevskii¹, AA Mamedova¹, NE Mochkin¹, EA Demina¹, AA Spornik¹, AA Samoilo¹, VS Bogatyrev¹, AA Rukavitsyn¹, EG Smirnova¹, NS Shorokhov¹, AE Bannikova¹, VYa Melnichenko¹, NB Mikhailova², ES Borzenkova², LV Stelmakh², YuR Zalyalov², AA Semenova³, GS Tumyan³, MA Danilova⁴, OA Konova⁴, NA Falaleeva⁴, AYu Terekhova⁴, MA Vernyuk⁵, AM Chervontseva⁵, LS Khairullina⁵, AA Maslov⁶, IB Lysenko⁶, YuA Alekseeva⁷, ES Pavlyuchenko⁸, AA Mirsaitov⁹, AA Zverkova⁹, IV Ishmatova⁹, SA Volchenkov⁹, MS Motalkina⁹, IS Zyuzgin⁹

¹ NI Pirogov National Medical and Surgical Center, 70 Nizhnaya Pervomaiskaya ul., Moscow, Russian Federation, 105203

² RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

³ NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

⁴ National Medical Research Center of Radiology, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036

⁵ PA Gertsen Moscow Oncology Research Institute, branch of the NMRC of Radiology, 3 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

⁶ National Medical Research Center for Oncology, 63 korp. 8 14th liniya ul., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344037

⁷ VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

⁸ II Mechnikov North-Western State Medical University, 47 Piskarevskii pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 195067

⁹ NN Petrov National Medical Cancer Research Center, 68 Leningradskaya ul., pos. Pesochnyi, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

РЕФЕРАТ

Актуальность. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в настоящее время рассматривается в качестве стандарта лечения пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина (КЛХ). Эффективность трансплантации коррелирует с глубиной противоопухолевого ответа, полученного на предтрансплантационных циклах химиотерапии. Использование комбинации PD-1-ингибиторов с химиотерапией — новый перспективный подход, позволяющий повысить частоту полных ответов перед выполнением аутоТГСК и в целом улучшить результаты лечения.

Цель. Оценить эффективность и безопасность программы, включающей комбинацию Nivo-DHAP с последующей ВДХТ и аутоТГСК, у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением КЛХ.

Материалы и методы. С марта 2020 г. по январь 2022 г. в исследование включено 38 пациентов. Программа Nivo-DHAP состояла из двух этапов. Первый этап — иммунотерапия ниволумабом: 2 введения препарата в монорежиме 240 мг/сут в/в капельно с интервалом 14 дней. Второй — иммунохимиотерапия по протоколу Nivo-DHAP через 14 дней после 1-го этапа: ниволумаб 480 мг/сут в/в капельно в 1-й день в сочетании с химиотерапией по схеме DHAP, всего 4 цикла. Эффективность терапии оценивалась после 2 введений ниволумаба, а также после 2 и 4 циклов Nivo-DHAP. Программа в полном объеме выполнена у 36 больных. Забор ГСК осуществлялся после констатации ремиссии, в большинстве случаев — после 2 циклов Nivo-DHAP. В силу различных причин аутоТГСК выполнена только у 23 из 36 больных. Медиана наблюдения за пациентами после аутоТГСК составила 24 мес.

Результаты. После полного выполнения предтрансплантационного этапа программы, включавшего Nivo, Nivo, Nivo-DHAP 4 цикла, у 36 пациентов общий объективный ответ составил 100 %. Полный ответ достигнут у 27 (75 %) больных, частичный — у 9 (25 %). Признаки гематологической токсичности III–IV степени имели место у 26 % пациентов. В общей группе из 36 больных с аутоТГСК ($n = 23$) и без таковой ($n = 13$) выживаемость без прогрессирования (ВБП) при сроке наблюдения 12 мес. составила 81 %, при сроке 24 мес. — 78 %, 36 мес. — 74 %. Общая выживаемость (ОВ) в общей группе при тех же сроках наблюдения была 95 %. При сравнительной оценке ВБП в группе больных с аутоТГСК при наблюдении в течение 12, 24 и 36 мес. составила 87 %, а в группе без аутоТГСК — 70, 64 и 48 % в те же сроки соответственно ($p = 0,056$).

Заключение. Комбинация ингибиторов PD-1 и химиотерапии как этап перед ВДХТ с последующей аутоТГСК — перспективное направление, демонстрирующее высокие показатели ВБП и ОВ. Предварительные данные по использованию ингибиторов PD-1 в комбинации с химиотерапией пока не позволяют обсуждать вопрос о возможности отказа от ВДХТ с последующей аутоТГСК в качестве оптимального метода консолидации ремиссии.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, ниволумаб, иммунотерапия, химиотерапия, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

ABSTRACT

Background. High-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is currently regarded as a standard treatment for patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL). The efficacy of transplantation correlates with the depth of antitumor response achieved on pre-transplantation chemotherapy. A combination of PD-1 inhibitors with chemotherapy is a new forward-looking approach ensuring a higher rate of complete responses prior to auto-HSCT as well as better outcomes of the treatment in general.

Aim. To assess the efficacy and safety of the combined program with Nivo-DHAP and subsequent HDCT and auto-HSCT in patients with relapsed/refractory cHL.

Materials & Methods. From March 2020 to January 2022, 38 patients were enrolled in the study. The Nivo-DHAP program consisted of two stages. At stage 1 nivolumab immunotherapy was administered: two 240 mg/day IV infusions as a monoregimen 14 days apart. Stage 2, Nivo-DHAP immunochemotherapy, started in 14 days after stage 1: nivolumab 480 mg/day IV infusion on Day 1 in combination with DHAP chemotherapy, total of 4 cycles. The efficacy of this therapy was evaluated after 2 nivolumab infusions as well as after 2 and 4 Nivo-DHAP cycles. The program was fully implemented in 36 patients. HSCs were collected after remission had been reported, in most cases it was after 2 Nivo-DHAP cycles. For various reasons, auto-HSCT was performed only in 23 out of 36 patients. The median follow-up of patients after auto-HSCT was 24 months.

Results. After completing the pre-transplantation stage of the program to the full extent, which included Nivo, Nivo, and 4 Nivo-DHAP cycles, 36 patients showed a 100 % overall objective response. Complete response was achieved in 27 (75 %) patients, and partial response was reported in 9 (25 %) patients. The signs of hematological toxicity grade 3/4 were manifested in 26 % of patients. In the total cohort of 36 patients with ($n = 23$) and without ($n = 13$) auto-HSCT, progression-free survival (PFS) was 81 % with the follow-up of 12 months, 78 % with the follow-up of 24 months, and 74 % with the follow-up of 36 months. Overall survival (OS) in the total cohort with the same follow-up end-points was 95 %. A comparative assessment revealed that PFS was 87 % in the cohort with auto-HSCT with the follow-up of 12, 24, and 36 months and 70 %, 64 %, and 48 % in the cohort without auto-HSCT with the same follow-up end-points, respectively ($p = 0.056$).

Conclusion. A combination of PD-1 inhibitors with chemotherapy as a stage prior to HDCT followed by auto-HSCT is a promising strategy resulting in high PFS and OS rates. Preliminary data on using PD-1 inhibitors combined with chemotherapy cannot yet provide substantial basis for disregarding HDCT with subsequent auto-HSCT which is considered to be the optimal method for remission consolidation.

Keywords: classical Hodgkin lymphoma, nivolumab, immunotherapy, chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Получено: 19 июля 2023 г.

Принято в печать: 1 декабря 2023 г.

Received: July 19, 2023

Accepted: December 1, 2023

Для переписки: Айсель Акифовна Мамедова, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203; тел.: +7(903)100-80-06; e-mail: aysel.mamedova.a@mail.ru

Для цитирования: Саржевский В.О., Мамедова А.А., Мочкин Н.Е. и др. Комбинация Nivo-DHAP с последующей высокодозной химиотерапией и трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина: результаты многоцентрового проспективного клинического исследования (ClinicalTrials.gov, NCT04091490). Клиническая онкогематология. 2024;17(1):1–10.

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-1-10

For correspondence: Aysel Akifovna Mamedova, 70 Nizhnaya Pervomayskaya ul., Moscow, Russian Federation, 105203; Tel.: +7(903)100-80-06; e-mail: aysel.mamedova.a@mail.ru

For citation: Sarzhevskii VO, Mamedova AA, Mochkin NE, et al. Nivo-DHAP Combined with Subsequent High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Results of a Multi-Center Prospective Clinical Trial (ClinicalTrials.gov, NCT04091490). Clinical oncohematology. 2024;17(1):1–10. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-1-10

ВВЕДЕНИЕ

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) уже 30 лет является стандартом лечения рецидивов и рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (кЛХ). Основанием для включения такого подхода в стандарты лечения кЛХ послужили результаты 2 рандомизированных исследований, опубликованных в 1993 и 2002 гг. В исследовании, инициированном научной группой British National Lymphoma Investigation и опубликованном в 1993 г., пациенты с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ были рандомизированы в две группы. Пациенты исследуемой группы получали ВДХТ по схеме BEAM с последующей аутоТГСК, а в группе сравнения проводилось лечение по схеме miniBEAM [1]. В исследование было включено всего лишь 40 больных. Авторы в своей научной публикации откровенно сетовали на то, что рандомизировать пациентов было очень сложно ввиду их желания попасть в группу трансплантации. В итоге вместо запланированных 66 больных в рандомизации участвовало только 40. Однако и этого числа пациентов оказалось достаточно для получения значимых различий в бессобытийной выживаемости (БСВ). БСВ на 3-м году наблюдения составила 53 % в группе с аутоТГСК и лишь 10 % в группе сравнения. При этом статистически значимых различий по показателям общей выживаемости (ОВ) между группами не выявлено.

В более позднем исследовании, выполненном совместно Германской группой по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG) и рабочей группой по лимфомам EBMT, опубликованном в 2002 г., преимущество аутоТГСК было подтверждено на более представительной когорте пациентов ($n = 161$). Пациенты были рандомизированы в две группы. В одной из них больные получали 4 цикла по схеме Dexa-BEAM, а во второй группе — 2 цикла Dexa-BEAM с последующей аутоТГСК. Выживаемость, свободная от неудач лечения, в группе с аутоТГСК была статистически значимо лучше, чем в группе Dexa-BEAM без трансплантации (55 и 34 % соответственно при сроке наблюдения 36 мес.). Различий в ОВ не выявлено [2].

Принципиальным в плане эффективности аутоТГСК является достижение ремиссии на предтрансплантационном этапе лечения. Достижение

ремиссии свидетельствует о сохранении чувствительности опухоли к противоопухолевым препаратам. В такой ситуации наиболее успешно обеспечивается элиминация остаточного опухолевого клона препаратами, входящими в режим кондиционирования. Правильность подобных теоретических взглядов находит подтверждение в клинической практике. Так, в исследовании, выполненном под руководством С.Н. Moscowitz и опубликованном в 2004 г. [3], у пациентов с чувствительной к противоопухолевой терапии второй линии кЛХ 10-летние ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) составили 62 и 66 % соответственно. В то же время при резистентности к терапии второй линии 10-летние ОВ и ВБП были 23 и 17 % соответственно ($p < 0,001$). В работе В. Sirohi и соавт. было показано, что 10-летняя ОВ у пациентов с полной ремиссией кЛХ перед выполнением аутоТГСК составила 72 %, с частичной ремиссией — 54 %, а у больных с прогрессированием заболевания ко времени аутоТГСК — 11 % ($p < 0,0001$) [4]. Российский опыт выполнения аутоТГСК также доказал важность получения полной ремиссии перед трансплантацией. В работе, отражающей 10-летний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России по аутоТГСК [5], отмечены значимые различия в показателях 5-летней ОВ после трансплантации. В группе с полным ответом она составила 85 %, а в группе с частичным ответом — 61 % ($p = 0,005$).

Комбинация PD-1-ингибиторов и химиотерапии стала следующим этапом использования этого класса иммунологических препаратов после получения данных об их высокой эффективности в монорежиме при рецидивах и рефрактерном течении кЛХ. Их эффективность была впервые продемонстрирована в 2 исследованиях II фазы с ниволумабом и пембролизумабом. При использовании ниволумаба в монорежиме в исследовании CheckMate 205, включавшем 243 больных с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ, при медиане наблюдения 18 мес. объективный ответ в общей группе составил 69 % [6]. Медиана продолжительности ответа на иммунотерапию во всей группе была 16,6 мес., медиана ВБП — 14,7 мес., а токсичность лечения оказалась относительно низкой. Исследование II фазы с пембролизумабом (KEYNOTE-087) включало 210 больных кЛХ [7]. Общий объективный ответ (ООО) на монотерапию пембролизумабом во всей когорте составил 69 %, полный ответ — 22,4 %. При достижении медианы наблюдения 39,3 мес. медиана

продолжительности ответа во всей группе оказалась 16,6 мес., медиана ВВП — 16,4 мес., а медиана ОВ не достигнута [8]. Важно отметить, что эти данные были получены у больных с предшествующим лечением, большинству из которых выполнена аутоТГСК.

Возвращаясь к комбинации PD-1-ингибиторов (ниволумаб, пембролизумаб) с химиотерапией, можно предположить еще большую эффективность такого лечения в сравнении с иммунотерапией в монорежиме. Химиотерапия может повышать эффективность PD-1-ингибиторов за счет следующих факторов [9]:

- уменьшение опухолевой массы и, как следствие, снижение иммуносупрессии, связанной с опухолью;
- индукция апоптоза опухолевых клеток;
- удаление клеток миелоидного ряда, оказывающих иммуносупрессивное действие на Т-лимфоциты;
- антиангиогенез;
- удаление регуляторных Т-клеток (Treg);
- восстановление гомеостаза/разнообразия Т-клеток за счет усиленной пролиферации в период после химиотерапии.

Все эти факторы могут способствовать значимому углублению противоопухолевого ответа у пациентов, которым планируется аутоТГСК. Данных, которые бы доказывали это предположение, в мире пока немного.

В исследовании, опубликованном в 2022 г. и включавшем 43 пациента с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ, лечение начиналось с монотерапии ниволумабом [10]. При достижении полного ответа после 6 циклов ниволумаба выполняли сбор периферических гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и аутоТГСК. Если полная ремиссия не достигалась, осуществлялся переход на схему NICE (ниволумаб + ICE — ифосфамид, карболатин, эпопозид). На монотерапии ниволумабом осталось 34 пациента, а 9 — получали лечение по схеме NICE. В общей группе больных после окончания предтрансплантационного этапа лечения ООО составил 93 % (полные ответы — 91 %). АутоТГСК выполнена 33 больным, в т. ч. 26 после монотерапии ниволумабом. Показатели 2-летней ВВП и ОВ в общей группе ($n = 43$) составили 72 и 95 % соответственно, 2-летней ВВП в группе с аутоТГСК ($n = 33$) — 94 %.

Второе исследование, в котором изучался вопрос эффективности комбинации PD-1-ингибитора и химиотерапии при рецидивах и рефрактерном течении кЛХ, включало совместное использование пембролизумаба и препаратов, предусмотренных в схеме GVD (гемцитабин, винорелбин, липосомальный доксорубин) [11]. В исследование включено 39 пациентов — кандидатов на аутоТГСК. Предтрансплантационное лечение состояло из 2–4 циклов по схеме пембролизумаб + GVD. Если после 2 циклов достигался полный метаболический ответ по результатам ПЭТ-КТ, пациенту выполнялась аутоТГСК. При отсутствии полного метаболического ответа после 2 циклов больной получал дополнительно еще 2 цикла противоопухолевого лечения. В итоге 31 пациент получил 2 цикла по схеме пембролизумаб + GVD, а 8 больных — 4 цикла. Противоопухолевый эффект оценен у 38 больных: ООО составил 100 % (полные ремиссии — 95 %). АутоТГСК проведена 36 больным, 13 из них в последующем по-

лучали поддерживающую терапию брентуксимабом ведотином. Все 36 пациентов, которым была выполнена аутоТГСК, оставались в ремиссии с медианой наблюдения 13,5 мес. (диапазон 2,66–27,06 мес.).

В настоящей работе представлены результаты российского многоцентрового проспективного клинического исследования по оценке эффективности и безопасности комбинации Nivo-DHAP у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ перед ВДХТ с последующей аутоТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С марта 2020 г. по январь 2022 г. в исследование включено 38 пациентов, получавших лечение в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Лечение проводилось в рамках клинической апробации МЗ РФ 2019-44-6 КА; исследование «Комбинация иммунотерапии и химиотерапии для лечения рефрактерной и рецидивирующей лимфомы Ходжкина» зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, № NCT04091490.

Критериями включения в протокол были возраст 18–65 лет, гистологически верифицированный диагноз кЛХ, рентгенологически документированные рецидив или прогрессирование заболевания, функциональный статус по ВОЗ ≤ 2 баллов, отсутствие иммунотерапии и химиотерапии по протоколу DHAP в анамнезе. В исследование не включались пациенты с декомпенсированной тяжелой органной патологией, инфекционными заболеваниями, активными аутоиммунными заболеваниями, с наличием другого опухолевого заболевания, беременные и лица, страдающие психическими расстройствами.

Больные были в возрасте 18–55 лет (медиана 35 лет), женщины — 17 (45 %), мужчины — 21 (55 %). Медиана линий химиотерапии до включения в протокол составила 1–4.

Морфологически кЛХ была представлена следующими вариантами: нодулярный склероз 1-го и 2-го подтипов, смешанно-клеточный вариант, вариант с лимфоидным истощением.

Краткая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Параметр	Число пациентов
Общее число пациентов с кЛХ	38
Соотношение мужчин/женщин	21:17
Медиана (диапазон) возраста, лет	35 (18–55)
1 линия предшествующей терапии	25
≥ 2 линий предшествующей терапии	13

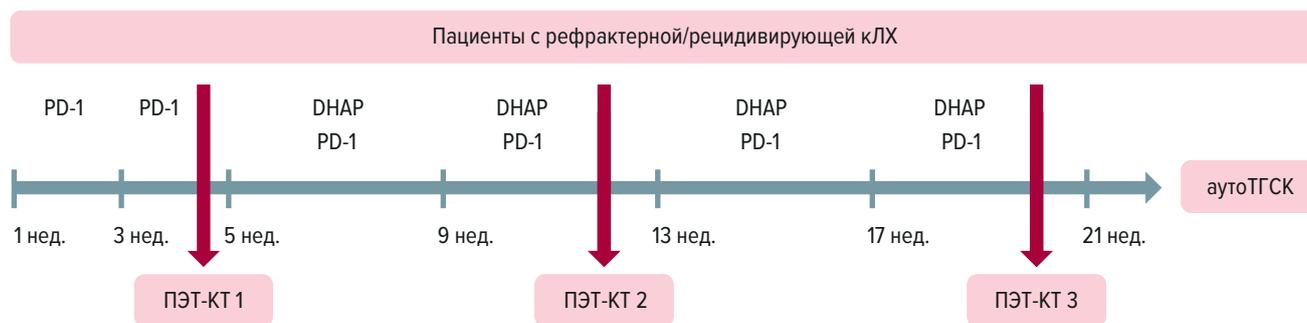


Рис. 1. Дизайн клинического исследования

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; кЛХ — классическая лимфома Ходжкина; ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией.

Fig. 1. Clinical trial design

аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; кЛХ — classical Hodgkin lymphoma; ПЭТ-КТ — combined positron emission/computed tomography.

Больные, включенные в настоящее исследование, получали иммунотерапию ниволумабом в монорежиме в дозе 240 мг/сут в/в капельно, 2 введения с интервалом 14 дней и далее 4 цикла комбинированной иммунохимиотерапии: ниволумаб — 480 мг/сут в/в капельно в 1-й день в сочетании с химиотерапией по схеме DNAP (цисплатин — 100 мг/м² в/в капельно в 1-й день цикла, цитарабин — по 2000 мг/м² в/в капельно 2 раза во 2-й день цикла, дексаметазон — 40 мг в/в капельно в 1, 2, 3 и 4-й дни цикла). Комбинированные циклы Nivo-DHAP проводились каждые 28 дней. Общая продолжительность лечения по протоколу составляла 20 нед. Эффективность терапии оценивалась 3 раза: после 2 введений ниволумаба в монорежиме, после 2 и 4 циклов комбинированного лечения Nivo-DHAP. Дизайн клинического исследования представлен на рис. 1.

Оценка токсических эффектов проводилась согласно критериям токсичности СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0, 2017). Эффективность иммунотерапии оценивалась согласно критериям ответа Lugano (Lugano Treatment Response Criteria, 2014) [12] и LYRIC (Lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria, 2016) [13].

Программа в полном объеме выполнена у 36 больных (1 пациент умер в процессе осуществления программы, у другого проведено 3 цикла Nivo-DHAP вместо 4 запланированных).

Забор ГСК осуществлялся после констатации ремиссии, в большинстве случаев — после 2 циклов Nivo-DHAP.

АутоТГСК выполнена у 23 пациентов. В силу различных причин трансплантация не проводилась у 15 больных: 5 пациентов с полным ответом после окончания программы отказались от трансплантации, 4 — неудачные мобилизации и сбор периферических ГСК, 1 — раннее прогрессирование после окончания Nivo-DHAP, 1 — летальный исход в период проведения Nivo-DHAP, 1 — обострение хронического заболевания, препятствующего проведению трансплантации, 3 — осложнения COVID-19.

Медиана наблюдения за пациентами после аутоТГСК составила 24 мес. Ко времени анализа результатов исследования пациенты находились под наблюдением после трансплантации в течение 8–31 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность программы Nivo, Nivo, Nivo-DHAP 4 цикла

При первой оценке эффективности после 2 введений ниволумаба в монорежиме у 38 пациентов ООО (полный + частичный ответ) составил 73,7 % ($n = 28$). Полный ответ достигнут у 4 больных, частичный — у 24. Стабилизация заболевания зафиксирована

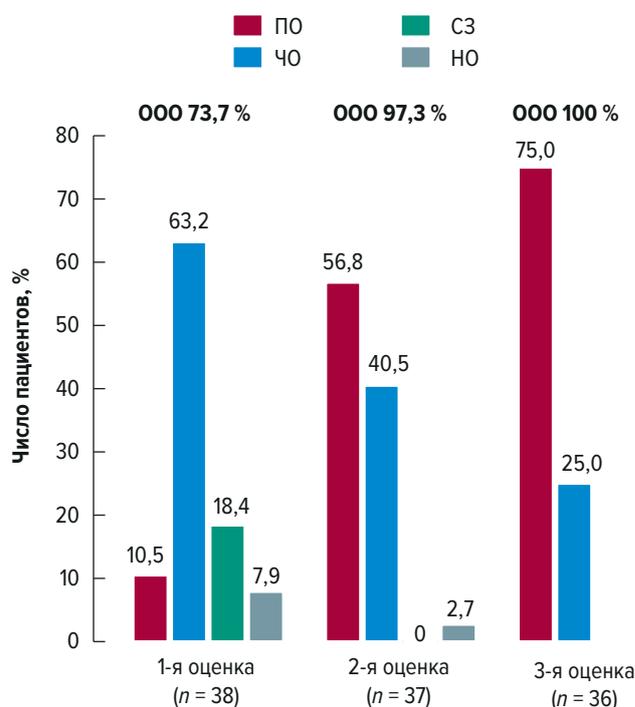


Рис. 2. Эффективность комбинации Nivo-DHAP с последующей ВДХТ и аутоТГСК у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ

НО — неопределенный ответ; ООО — общий объективный ответ; ПО — полный ответ; СЗ — стабилизация заболевания; ЧО — частичный ответ.

Fig. 2. The efficacy of Nivo-DHAP combined with subsequent HDCT and auto-HSCT in patients with relapsed/refractory CHL

НО — indeterminate response; ООО — overall objective response; ПО — complete response; СЗ — stable disease; ЧО — partial response.

Таблица 2. Нежелательные явления (НЯ), связанные с терапией ниволумабом в монорежиме ($n = 161$)

НЯ	I степени	II степени	III степени	IV степени	Общее количество эпизодов НЯ, n (%)
Слабость	5	2	0	0	7 (4,34)
Кожная токсичность (сыпь)	0	1	0	0	1 (0,6)
Инфузионные реакции (лихорадка)	3	0	0	0	3 (2,0)
Эндокринная токсичность (гипер-/гипотиреоз)	3	0	0	0	3 (2,0)
Легочная токсичность (лекарственный пульмонит)	0	1	0	0	1 (0,6)

Таблица 3. Нежелательные явления, связанные с терапией по схеме Nivo-DHAP ($n = 161$)

НЯ	I степени	II степени	III степени	IV степени	Общее число эпизодов НЯ, n (%)
Слабость	27	3	2	0	32 (20,0)
Тошнота	20	4	0	0	24 (15,0)
Икота	3	0	0	0	3 (2,0)
Снижение числа тромбоцитов	3	4	6	13	26 (16,0)
Анемия	10	7	3	0	20 (12,4)
Снижение числа лейкоцитов	1	1	5	15	22 (13,6)
Нефротоксичность (повышение креатинина)	5	0	0	0	5 (3,0)
Нейротоксичность (шум в ушах)	0	4	0	0	4 (2,4)
Печеночная токсичность (повышение АЛТ, АСТ)	0	1	0	0	1 (0,6)
Венозные тромбозные осложнения (тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз внутренней яремной вены)	0	2	0	0	2 (1,2)
Запор	5	0	0	0	5 (3,1)
Отеки конечностей	2	0	0	0	2 (1,2)

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; НЯ — нежелательное явление.

Таблица 4. Редукция дозы цитостатических препаратов в период лечения по программе Nivo-DHAP ($n = 38$)

Нежелательное явление	Редукция дозы	Число пациентов
Ототоксичность I–II степени по СТСАЕ	Цисплатин (на 20 %)	3 (8,0 %)
	Цисплатин (на 40 %)	1 (2,6 %)
Нефротоксичность I–II степени по СТСАЕ	Цитарабин (на 50 %)	2 (5,2 %)

у 7 (18,4 %) пациентов, неопределенный ответ — у 3 (7,9 %). При второй оценке результатов предтрансплантационного лечения у 37 пациентов после 2 циклов Nivo-DHAP отмечалось нарастание противоопухолевого эффекта. ООО составил 97,3 % ($n = 36$) с полным ответом у 21 пациента, частичным — у 15. Лишь у 1 больного противоопухолевый ответ зарегистрирован как неопределенный. После окончания всей программы Nivo-DHAP ООО оказался 100 %

($n = 36$). У 27 пациентов достигнут полный ответ, у 9 — частичный.

Данные по эффективности программы Nivo-DHAP представлены на рис. 2.

Токсические эффекты

Оценку нежелательных иммуноопосредованных явлений и токсических эффектов химиотерапии проводили в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (СТСАЕ v.5.0).

Наиболее частыми осложнениями III–IV степени были изменения со стороны системы кроветворения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), зарегистрированные у 13 больных.

Данные о токсических эффектах программы Nivo-DHAP представлены в табл. 2 и 3. В табл. 2 приведены нежелательные явления (НЯ), связанные с терапией ниволумабом в монорежиме, а в табл. 3 — НЯ, зарегистри-

Таблица 5. Эффективность мобилизации и сбора аутологичных ГСК у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением КЛХ, получавших лечение по программе Nivo-DHAP

Общее число пациентов с мобилизацией аутоГСК	Число пациентов с успешным сбором аутоГСК	Режим мобилизации и число пациентов с успешным сбором аутоГСК	Число пациентов с неудачным сбором аутоГСК	Режим мобилизации и число пациентов с неудачным сбором аутоГСК
29	25	<ul style="list-style-type: none"> ● Г-КСФ 10 мкг/кг, $n = 20$ ● Циклофосфамид 4 г/м² однократно, $n = 1$ ● Этопозид 200 мг/м² в 1–3-й день, $n = 1$ ● DHAP, $n = 3$ 	4	<ul style="list-style-type: none"> ● Г-КСФ 10 мкг/кг, $n = 1$ ● Этопозид 200 мг/м² в 1–3-й день, $n = 3$

аутоГСК — аутологичные гемопоэтические стволовые клетки; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; КЛХ — классическая лимфома Ходжкина.

стрированные у пациентов, получавших лечение по схеме Nivo-DHAP.

Всего зарегистрирован 161 эпизод побочных эффектов (у 1 пациента могло быть несколько осложнений в различные периоды лечения, а также в период наблюдения). Кроме того, одно и то же осложнение могло развиваться у 1 пациента в разные периоды лечения и наблюдения.

Наиболее часто встречающейся токсичностью была гематологическая. Анемия, снижение числа лейкоцитов и/или тромбоцитов (I–IV степени) выявлялись суммарно в 42 % случаев, из них токсичность III–IV степени — в 26 %.

Редукция дозы противоопухолевых препаратов.

Эффективность мобилизации и сбора аутологичных ГСК

В период выполнения программы Nivo-DHAP у 6 из 38 пациентов была проведена редукция дозы цитостатических препаратов. Причиной снижения доз послужила ототоксичность и нефротоксичность (табл. 4).

У 1 пациента проведено 3 цикла Nivo-DHAP вместо 4 запланированных в связи с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

У 29 больных, предоставивших информированное согласие на выполнение аутоТГСК, были проведены мобилизация и сбор аутологичных ГСК (табл. 5). У 25 пациентов получено достаточное для выполнения трансплантации количество аутологичных ГСК. Большинству пациентов ($n = 20$) с эффективным сбором аутологичных ГСК мобилизация проводилась с использованием только гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. У 4 из 29 больных не удалось получить необходимое для выполнения трансплантации количество аутологичных ГСК.

Летальность

За период наблюдения с февраля 2020 г. по апрель 2023 г. зарегистрировано 2 летальных исхода. Один произошел после 1-го цикла Nivo-DHAP. Достоверная причина летального исхода не установлена. Второй зафиксирован в период проведения противорецидивной терапии. Рецидив диагностирован через 5 мес. после окончания программы Nivo-DHAP. АутоТГСК не выполнялась из-за отказа пациента. Причиной летального исхода послужило острое нарушение мозгового кровообращения.

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость

Показатели ВБП в общей когорте пациентов при сроке наблюдения 12, 24 и 36 мес. составили 81, 78 и 74 % соответственно; медиана не достигнута (рис. 3). Показатели ОВ во всей группе пациентов на эти же сроки составили 95 % в каждой точке (рис. 4).

Результаты оценки ВБП в зависимости от факта выполнения аутоТГСК представлены на рис. 5. Показатели ВБП в группе пациентов, которым выполнена аутоТГСК ($n = 23$), при сроке наблюдения 12, 24 и 36 мес. составили 87 % в каждой точке. В группе больных без аутоТГСК ($n = 15$) показатели ВБП при тех же сроках наблюдения были 70, 64 и 48 % соответственно ($p = 0,056$).

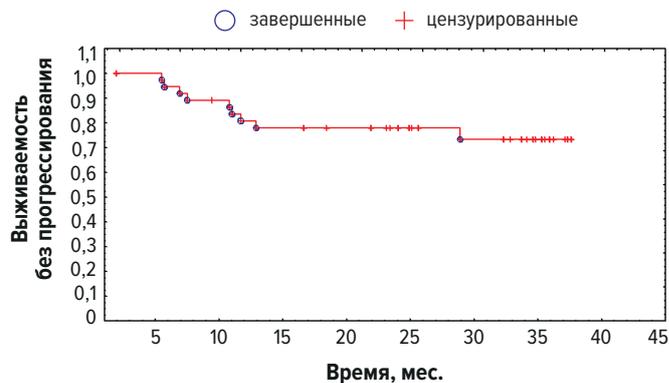


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в общей группе пациентов ($n = 38$)

Fig. 3. Progression-free survival in the total cohort ($n = 38$)

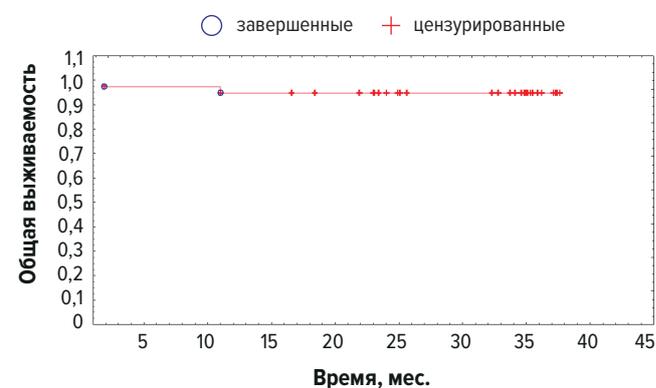


Рис. 4. Общая выживаемость в общей группе пациентов ($n = 38$)

Fig. 4. Overall survival in the total cohort ($n = 38$)

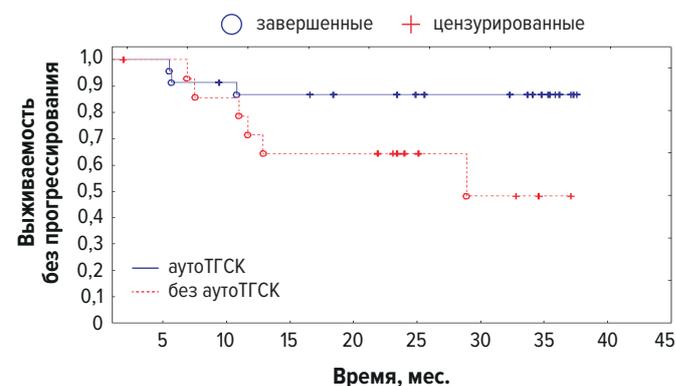


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования в группах пациентов с аутоТГСК ($n = 23$) и без таковой ($n = 13$) аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Fig. 5. Progression-free survival in the cohorts with ($n = 23$) and without ($n = 13$) auto-HSCT
аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе представлен анализ результатов российского многоцентрового проспективного клинического исследования комбинации PD-1-ингибитора (ниволумаб) с химиотерапией по схеме DHAP для

лечения пациентов с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ.

Несмотря на успехи в терапии кЛХ, рецидивы и первичная резистентность опухоли по-прежнему остаются актуальной проблемой. Официальных данных о частоте рецидивов и первичной резистентности кЛХ в России нет. Однако следует ожидать, что доля этой категории больных в России находится в диапазоне 10–30 % (по аналогии с данными зарубежных авторов) [14–17]. Кроме того, можно опираться на данные наблюдательного исследования В-HOLISTIC, в котором оценивались подходы к терапии и долгосрочные клинические результаты у большой популяции пациентов с ЛХ из нескольких регионов за пределами Европы и Северной Америки, в т. ч. и в России [18]. Согласно данным В-HOLISTIC, 5-летняя ВВП после первой линии терапии у российских пациентов составила 67,7 %. С определенной долей условности (оценивались результаты лечения лишь 147 российских пациентов) можно предполагать, что больные с рефрактерным течением и рецидивами кЛХ составляли приблизительно 30 %. Таким образом, еще раз подчеркивается актуальность проблемы лечения рецидивов и рефрактерной кЛХ.

Важность получения полной ремиссии перед выполнением аутоТГСК заставляет искать наиболее эффективные препараты и их комбинации для достижения оптимального результата лечения. Классические схемы предтрансплантационной терапии (ESHAP, DHAP, ICE, IGEV и др.) дают возможность получить полный ответ до выполнения аутоТГСК, как правило, не более чем у 50 % больных [19–22]. Включение в схемы лечения брентуксимаба ведотина позволяет преодолеть рубеж в 50 % и повысить эффективность терапии. В зависимости от используемого режима с брентуксимабом ведотином частота полных ответов колеблется от 62 до 98 % [23–26]. Стратегия, предполагающая комбинацию PD-1-ингибиторов с химиотерапией, демонстрирует еще большую эффективность. Начало с иммунотерапии ниволумабом в монорежиме с последующим использованием комбинации ниволумаба со схемой ICE (при отсутствии полного ответа только на ниволумаб) позволяет достичь полный ответ у 91 % больных при 000, равном 93 % [10]. При использовании пембролизумаба в комбинации со схемой GVD 000 составляет 100 % (полные ремиссии — 95 %) [11]. Наш российский опыт подтверждает высокую эффективность комбинированного подхода. После окончания программы Nivo-DHAP 000 был 100 % (полные ответы — 75 %, частичные — 25 %). Одной из особенностей противоопухолевого ответа, которую удалось отметить при выполнении программы, является постепенное нарастание эффекта и отсутствие случаев неопределенного ответа после 4-го цикла Nivo-DHAP. Однако хорошо известно, что при проведении только иммунотерапии и оценке ее эффективности неопределенный ответ встречается относительно часто [27–29]. Вероятно, комбинация с химиотерапией не позволяет иммунной системе сформировать «псевдоопухоль». При контрольной оценке результатов терапии не всегда удается определить «псевдопрогрессирование» — феномен, встре-

чающийся при иммунотерапии PD-1-ингибиторами в монорежиме.

Токсичность комбинации PD-1-ингибиторов и химиотерапии признается приемлемой. Лечение ни в одном случае не прерывалось по причине токсичности программы. Токсические эффекты можно было условно разделить на две категории: иммуноопосредованные НЯ, связанные с ниволумабом, и токсические эффекты химиотерапии, связанные с режимом DHAP. Иммуноопосредованные НЯ регистрировались в рамках токсичности I–II степени. Наиболее часто встречались слабость (4,3 % случаев), эндокринная токсичность (гипер-/гипотиреоз в 2 % случаев) и инфузионная реакция (2 % случаев). У 1 больного зарегистрирована легочная токсичность (лекарственный пневмонит). Осложнения, связанные с химиотерапией, характеризовались прежде всего гематологической токсичностью III–IV степени, которая наблюдалась в 26 % случаев, что вполне объясняется введением цитостатических препаратов, входящих в программу DHAP. По этой же причине у небольшой части больных отмечались признаки нейро- и нефротоксичности I–II степени. Полученные данные по токсическим эффектам в целом соотносятся с таковыми у зарубежных коллег. При выполнении программы ниволумаб + ICE иммуноопосредованных НЯ III–IV степени, связанных с ниволумабом, также не было [10]. Преобладающими токсическими эффектами III–IV степени, связанными с химиотерапией, были лейкопения и нейтропения. При использовании программы пембролизумаб + GVD наиболее частыми иммуноопосредованными НЯ были кожная и эндокринная токсичность [10]. Отмечено по одному эпизоду кожной сыпи и гипертиреоза III степени. Авторы зарегистрировали также 4 эпизода повышения аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы III степени, связав их с введением пембролизумаба. Ожидаемыми были нейтропения и мукозит III степени: 4 и 2 эпизода соответственно. У 2 пациентов проведена редукция дозы цитостатических препаратов.

Одним из дискуссионных вопросов в настоящее время считается следующий: нужна ли еще аутоТГСК при кЛХ в эпоху таргетной и иммунотерапии? Вопрос вполне справедливый, если вспомнить, что результаты рандомизированных исследований, в которых доказано преимущество трансплантации, были опубликованы более 20 лет назад (задолго до того, когда появились первые данные об использовании таргетной и иммунотерапии при кЛХ) [1, 2]. В настоящей работе мы провели сравнительный анализ показателей ВВП в группе больных, которым после завершения программы Nivo-DHAP выполнена аутоТГСК, и в группе без таковой. Показатели ВВП в группе пациентов с аутоТГСК ($n = 23$) были лучше, чем в группе без аутоТГСК ($n = 15$). В группе трансплантации ВВП в течение 12, 24 и 36 мес. составила 87 % в каждой точке, а в группе без трансплантации на те же сроки наблюдения — 70, 64 и 48 % соответственно. Хотя формально различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,056$), тенденция к росту числа рецидивов в группе без аутоТГСК была вполне отчетливая. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что, даже несмотря на

использование инновационного подхода к терапии рецидивов/рефрактерной КЛХ, заключающегося в использовании комбинации PD-1-ингибиторов и химиотерапии, отказываться от аутоТГСК пока еще рано. Этот тезис косвенно подтверждается также результатами по применению программы ниволумаб + ICE. 2-летняя ВВП в общей группе ($n = 43$) составила 72 %, а в группе с аутоТГСК ($n = 33$) — 94 % [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая эффективность и относительная безопасность комбинации PD-1-ингибиторов и химиотерапии открыли новую страницу в лечении рецидивов и рефрактерной КЛХ. Однако справедливости ради следует отметить, что полученные новые данные по результатам применения программы Nivo-DHAP, а также программ Nivo-ICE и пембролизумаб-GVD не относятся к исследованиям III фазы. Кроме того, к недостаткам как нашего, так и упомянутых двух зарубежных исследований можно отнести малое число включенных в исследование пациентов и относительно короткий период наблюдения за ними. В связи с этим можно говорить только о возможной смене парадигмы в лечении, но пока еще не о новом стандарте терапии. Дальнейшее накопление данных позволит в ближайшем будущем определить истинную практическую ценность подхода, заключающегося в использовании комбинации PD-1-ингибиторов и химиотерапии в лечении рецидивов и рефрактерной КЛХ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Е.А. Демина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: В.О. Саржевский А.А. Мамедова, В.Я. Мельниченко.

Сбор и обработка данных: А.А. Мамедова, В.О. Саржевский, Е.А. Демина, В.Я. Мельниченко, Н.Е. Мочкин.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: В.О. Саржевский, А.А. Мамедова, Н.Е. Мочкин, В.Я. Мельниченко, Е.А. Демина.

Подготовка рукописи: В.О. Саржевский, А.А. Мамедова, В.Я. Мельниченко, Е.А. Демина.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin disease: results of a BNLI randomized trial. *Lancet*. 1993;341(8852):1051–4. doi: 10.1016/0140-6736(93)92411-1.
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 disease: a randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2065–71. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9.
3. Moscovitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, et al. Effectiveness of high-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 2004;124(5):645–52. doi: 10.1111/j.1365-2141.2003.04828.x.
4. Sirohi B, Cunningham D, Powles R, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19(7):1312–9. doi: 10.1093/annonc/mdn052.
5. Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н. и др. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток при лимфоме Ходжкина. Десятилетний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017;4(2):85–90. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-85-90.
[Mochkin NE, Sarzhevskiy VO, Dubinina YuN, et al. High-dose chemotherapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma. 10 years' experience of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center Ministry of Health of Russia. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017;4(2):85–90. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-85-90. (In Russ)]
6. 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.2017.76.0793.
7. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2125–32. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316.
8. Zinzani PL, Lee HJ, Armand P, et al. Three-Year Follow-up of Keynote-087: Pembrolizumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2019;134(Suppl_1):240. doi: 10.1182/blood-2019-127280.
9. Salas-Benito D, Perez-Gracia JL, Ponz-Sarvisé M, et al. Paradigms on Immunotherapy Combinations with Chemotherapy. *Cancer Discov*. 2021;11(6):1353–67. doi: 10.1158/2159-8290.
10. 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.
11. Moskovitz 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.
12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
13. 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.
14. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4548–54. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8820.
15. Press OW, Li H, Schoder H, et al. US intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol*. 2016;34(17):2020–7. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1119.
16. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2419–29. doi: 10.1056/NEJMoa1510093.
17. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1598–607. doi: 10.1056/NEJMoa1408648.
18. Ferhanoglu B, Kim T, Karduss A, et al. Treatment pathways and clinical outcomes in Hodgkin lymphoma outside Europe and North America: results from the international, multicenter, retrospective, B-HOLISTIC study. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(14):3317–30. doi: 10.1080/10428194.2022.2126281.
19. Aparicio J, Segura A, Garcera S, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 1999;10(5):593–5. doi: 10.1023/a:1026454831340.
20. Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2002;13(10):1628–35. doi: 10.1093/annonc/mdf221.
21. Moskovitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*. 2001;97(3):616–23. doi: 10.1182/blood.v97.3.616.

22. 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.
23. 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.
24. Cassaday RD, Fromm J, Cowan A, et al. Safety and activity of brentuximab vedotin (BV) plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) for relapsed/refractory (Rel/Ref) classical Hodgkin lymphoma (cHL): initial results of a phase I/II trial [abstract]. *Blood*. 2016;128(22):1834. doi: 10.1182/blood.V128.22.1834.1834.
25. Garcia-Sanz R, Sureda A, de la Cruz F, et al. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). *Ann Oncol*. 2019;30(4):612–20. doi: 10.1093/annonc/mdz009.
26. Hagenbeek A, Zijlstra JM, Platel WJ, et al. Combining brentuximab vedotin with DHAP as salvage treatment in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC transplant BRaVE study. *Blood*. 2018;132(Suppl_1):2923. doi: 10.1182/blood-2018-99-112235.
27. Лепик К.В. Эффективность и безопасность PD-1 ингибитора (ниволумаба) в лечении резистентной и рецидивирующей лимфомы Ходжкина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2019. 152 с.
[Lepik KV. Effektivnost' i bezopasnost' PD-1 ingibitora (nivolumaba) v lechenii rezistentnoi i retsidiviruyushchei limfomy Khodzhkina. (Efficacy and safety of the PD-1 inhibitor (nivolumab) in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma.) [dissertation] Saint Petersburg; 2019. 152 p. (In Russ)]
28. Mokrane FZ, Chen A, Schwartz LH, et al. Performance of CT Compared with 18F-FDG PET in Predicting the Efficacy of Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Radiology*. 2020;295(3):651–61. doi: 10.1148/radiol.2020192056.
29. Саржевский В.О., Демина Е.А., Мочкин Н.Е. и др. Ингибиторы контрольных точек и классическая лимфома Ходжкина: эффективность и безопасность пембролизумаба при рецидивах и рефрактерном течении опухоли (опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России). *Клиническая онкогематология*. 2021;14(1):53–62. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-53-62.
[Sarzhevskii VO, Demina EA, Mochkin NE, et al. Checkpoint Inhibitors and Classical Hodgkin's Lymphoma: Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Relapsed/Refractory Tumor (Experience at the NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery). *Clinical oncohematology*. 2021;14(1):53–62. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-53-62. (In Russ)]
-