

Для цитирования: Червонцева А.М., Вернюк М.А., Гущина Е.Е., Черкашина И.В., Феденко А.А. Опыт лечения лимфомы Ходжкина рефрактерного течения. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 155–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-155-161

For citation: Chervontseva A.M., Verniuk M.A., Gushchina E.E., Cherkashina I.V., Fedenko A.A. Experience in the treatment of refractory Hodgkin's lymphoma. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 155–161. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-155-161

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА РЕФРАКТЕРНОГО ТЕЧЕНИЯ

А.М. Червонцева, М.А. Вернюк, Е.Е. Гущина, И.В. Черкашина, А.А. Феденко

МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3. E-mail: Alevtina_ch@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Использование современных программ индукционной химиотерапии при первичной лимфоме Ходжкина позволяет достичь высоких долгосрочных результатов даже у пациентов с исходно неблагоприятным прогнозом. При этом токсичность лечения достаточно высока. Несмотря на эффективность химиотерапии, частота рецидивов и резистентных форм варьирует от 20 до 30 %. Достижение длительных ремиссий заболевания у части этих пациентов даже с помощью интенсивных режимов химиотерапии, включая высокодозную химиотерапию, крайне затруднительно. **Описание клинического случая.** Представлен опыт лечения лимфомы Ходжкина у молодой пациентки с распространенной стадией заболевания. В дебюте заболевания определялись симптомы интоксикации и неблагоприятные факторы риска: массивное образование в средостении, повышенное СОЭ, инфильтрация мягких тканей, плевры, перикарда, множественное поражение обоих легких, поражение более 3 областей лимфатических коллекторов. С учетом всех данных прогноз заболевания был крайне неблагоприятным с низкой вероятностью достижения ремиссии и высоким риском раннего прогрессирования. Использование индукционной химиотерапии по интенсифицированной программе «ЕАСОРР-14» позволило достичь кратковременной частичной ремиссии. В связи с крайне тяжелой переносимостью лечения и в то же время с учетом достижения частичного эффекта лечение было продолжено по схеме «ABVD». При очередном промежуточном обследовании констатировано прогрессирование заболевания. В дальнейшем пациентке суммарно проведено множество курсов химиотерапии с использованием различных сочетаний химиопрепаратов с кратковременным положительным эффектом и последующим прогрессированием заболевания. Принимая во внимание резистентное к большинству базисных химиопрепаратов течение заболевания, в качестве альтернативного метода использована иммунотерапия ингибитором PD-1 ниволумабом, которая позволила стабилизировать заболевание. **Заключение.** Применение лекарственного препарата иммунологической направленности у пациентки с химиорезистентным течением лимфомы Ходжкина позволило остановить прогрессирование заболевания, улучшить качество жизни больной без значимых инфекционных осложнений и нежелательных явлений, связанных с применением препарата.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, резистентность, интенсивная химиотерапия, иммунотерапия.

EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF REFRACTORY HODGKIN'S LYMPHOMA

А.М. Chervontseva, М.А. Verniuk, Е.Е. Gushchina, I.V. Cherkashina,
А.А. Fedenko

P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology, Moscow, Russia
3, 2-nd Botkinsky pr., 125284, Moscow, Russia. E-mail: alevtina_ch@mail.ru

Abstract

Background. The use of modern induction chemotherapy programs for primary Hodgkin's lymphoma allows achievement of high long-term outcomes even in patients with initially poor prognosis. However, the toxicity of treatment is quite high. Despite the effectiveness of chemotherapy, the frequency of relapses and resistant forms varies from 20 to 30 %. In extremely rare cases, the use of intensive chemotherapy regimens, including high-dose chemotherapy, leads to long-term remissions. **Description of the clinical case.** We present a case of advanced-stage Hodgkin's lymphoma in a young patient with symptoms of intoxication and adverse risk factors, such as: massive lesion in the mediastinum, increased ESR, infiltration of soft tissues, pleura, pericardium, multiple lesions of both lungs, damage to more than 3 areas of the lymphatic collectors. Given all these factors, the disease prognosis was extremely unfavorable, with a low probability of achieving remission and a high risk of early progression. The use of the intensive EACOPP-14 program allowed the achievement of short-term partial remission. Due to poor treatment tolerance, but taking into account the achievement of a partial response, further treatment was continued using the ABVD chemotherapy regimen. Follow-up examination revealed disease progression. Further courses of chemotherapy using various combinations of chemotherapy drugs resulted in a short-term positive effect with subsequent disease progression. Considering the fact that the disease was resistant to most basic chemotherapeutic agents, immunotherapy with nivolumab (PD-1 inhibitor) was administered. This alternative treatment method allowed the disease to be stabilized. **Conclusion.** The use of the immunological drug in a patient with chemoresistant Hodgkin's lymphoma made it possible to stop the progression of the disease and to improve the patient's quality of life, without significant infectious complications and adverse events.

Key words: Hodgkin's lymphoma, resistance, intensive chemotherapy, immunotherapy.

Введение

Эффективность современных программ лекарственного лечения позволяет определить лимфому Ходжкина как высококурабельное заболевание. Благодаря использованию интенсивных режимов индукционной терапии (BEACOPPesc, BEACOPP-14, EACOPP-14) у 90–94 % больных из группы неблагоприятного прогноза возможно достижение полных ремиссий заболевания [1]. Переход на интенсифицированные программы химиотерапии «BEACOPP-14» или «BEACOPPesc» позволил существенно улучшить результаты у пациентов высокого риска с достижением 3-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП), равной 67,5 % [2–5]. Однако токсичность лечения достаточно высока [5, 6].

По нашему опыту в процессе выполнения всех запланированных 68 курсов (BEACOPPesc, BEACOPP-14, EACOPP-14) гематологическая токсичность 2–3 ст. регистрировалась практически у всех больных, частота инфекционных осложнений в виде пневмоний, фебрильной нейтропении, мукозитов достигала 22, 39 и 74 % соответственно. Все пациенты нуждались в стационарном лечении и получали терапию Г-КСФ. Таким образом, интенсификация терапии I линии сопровождается большим количеством осложнений, что подталкивает к поиску более взвешенного тактического лечебного подхода.

Тем не менее у ряда больных с распространенными стадиями, несмотря на соблюдение всех временных интервалов и доз химиопрепаратов, частота рецидивов/резистентных форм после инициальной терапии достигает 20–30 % [7, 8]. С целью достижения повторных ремиссий или преодоления резистентности применяются различные режимы

II линии химиотерапии (IGEV, DHAP, BeGEV, ESHAP, miniBEAM и др.). Одним из главных благоприятных прогностических факторов долгосрочной выживаемости следует считать химиочувствительность заболевания. По данным A. Sureda et al., достижение полной/частичной ремиссии позволяет выполнить этим пациентам высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток крови с последующей 5-летней общей выживаемостью (ОВ) – 75 %, выживаемостью, свободной от неудач лечения (ВСНЛ), – 68 %. Напротив, у пациентов с недостаточным ответом на интенсификацию лечения ОВ составила лишь 19 %, а ВСНЛ – 11 % [9].

С внедрением в клиническую практику новых таргетных препаратов результаты лечения больных с рецидивами и первичным резистентным течением заболевания существенно улучшились. С 2016 г. в России зарегистрирован препарат брентуксимаб ведотин (конъюгат моноклонального антитела к CD30 и противоопухолевого препарата монометилауристината Е). Основными показаниями являются его применение у больных с рецидивирующим/резистентным течением лимфомы Ходжкина к интенсивным режимам химиотерапии, а также после высокодозной терапии с трансплантацией гемопоэтических клеток с высоким риском прогрессирования и рецидива заболевания с целью консолидации достигнутого эффекта. Общий ответ был получен в 75 % случаев, полные ремиссии – в 34 %, частичные ремиссии – в 40 %. [10]. Пятилетняя ОВ и ВБП пациентов, у которых достигнута полная ремиссия заболевания, составили 64 % и 52 % соответственно [11]. Одним из перспективных на сегодняшний момент лечебным подходом в лечении этой когорты больных также рассматрива-

ется метод сочетанного использования брентуксимаб ведотина со схемами II линии химиотерапии, в качестве «мостика» перед проведением аутологичной/аллогенной трансплантации [12]. Кроме того, с учетом высокой эффективности и достаточно хорошей переносимости, брентуксимаб ведотин предлагается к применению у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) с распространенными стадиями в первой линии терапии в сочетании со схемой «AVD» (B-vedotin+AVD) [13, 14].

В последние годы благодаря успехам молекулярной биологии в понимании патогенеза лимфомы Ходжкина одним из новых перспективных иммунных препаратов в терапии ЛХ является ниволумаб – моноклональное антитело, ингибитор рецептора PD-1 (анти-PD-1). В результате взаимодействия данного антитела с PD-1 на Т-клетках происходит блок опосредованной PD-L1 (лиганд к PD-1, локализующийся на поверхности клеток Березовского–Рид–Штернберга)/PD-1 передачи сигналов иммунной контрольной точки, что приводит к реактивации Т-клеток, которые реализуют цитотоксическую функцию против опухоли. У больных с рецидивирующим и резистентным течением классической ЛХ после аутологичной трансплантации и терапии брентуксимаб ведотинном применении ниволумаба позволило достичь объективного ответа у 2/3 пациентов (полные ремиссии – 13 %, частичные ремиссии – 55 %) [15–17]. Следует отметить хорошую переносимость препарата и низкую частоту побочных явлений при длительном применении в случае эффективности лечения.

Результаты российского ретроспективного исследования ниволумаба у больных с рефрактерной и рецидивирующей лимфомой Ходжкина с тяжелой предлеченностью согласуются с опубликованными зарубежными данными и демонстрируют высокую эффективность препарата в качестве монотерапии. Медиана наблюдения составила 25 мес, 2-летняя ОВ – 96 % (медиана ОВ не достигнута), БПВ – 40,6 % (медиана БПВ – 7,9 мес). Объективный ответ получен у 66 % больных. Ниволумаб был эффективен вне зависимости от интенсивности и структуры предшествующей терапии (в том числе без использования высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией ГСК и/или брентуксимаб ведотина) [18].

Клинический пример

Больная К., 23 лет, в январе 2013 г. отметила повышение температуры тела до 39 °С, малопродуктивный кашель. После проведения антибактериальной терапии вышеуказанные жалобы были купированы, однако появилась боль в грудной клетке. Через 2 мес вновь появился кашель, субфебрильная лихорадка, повышенная ночная потливость. При комплексном обследовании выявлена опухоль переднего средостения. В апреле пациентка об-

ратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена, где была выполнена парастернальная медиастиномия слева, биопсия опухоли передне-верхнего средостения. При гистологическом исследовании диагностирована классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, 2 подтип.

При комплексном обследовании установлена IVb стадия заболевания. По данным КТ выявлено поражение внутригрудных лимфоузлов в виде массивного опухолевого конгломерата («bulky-disease») с инфильтрацией перикарда, плевры, прилежащих отделов верхней доли легочной ткани слева, передней грудной стенки слева, многоочаговым поражением обоих легких, единичное образование в печени. В клиническом анализе крови определялось повышение СОЭ до 54 мм/ч, лейкоцитоз – 24×10^9 /л. Больная отнесена к группе больных с неблагоприятным прогнозом, с низкой вероятностью достижения ремиссии и высоким риском раннего прогрессирования. При оценке международному прогностическому индексу выявлено 5 неблагоприятных факторов (гипоальбуминемия – 38 г/л, лимфопения – 7 %, лейкоцитоз, IV стадия, анемия – 103 г/л).

Принято решение о проведении интенсифицированного лечения по программе «ЕАСОРР-14» (с исключением блеомицина и увеличением дозы доксорубицина) в количестве 6 курсов. С 24.05.13 по 26.06.13 проведено 3 курса «ЕАСОРР-14». Несмотря на молодой возраст и сохранный соматический статус перед началом лечения, переносимость терапии была неудовлетворительная. Каждый послекурсовый период осложнялся развитием ряда инфекционных осложнений (фебрильная лихорадка, афтозный стоматит, бартолинит, трещина заднего прохода, катетер-ассоциированный сепсис, двусторонняя пневмония), гематологической токсичностью (III–IV степени). Проводилась массивная антибактериальная, противогрибковая терапия, введение стимуляторов гранулопоэза, заместительная гемокомпонентная терапия. После трех курсов противоопухолевой терапии отмечена регрессия В-симптомов и кашля, редукция опухолевой массы по данным промежуточного контрольного обследования составила более 50 %.

В связи с крайне тяжелой переносимостью лечения, обусловленной высокой токсичностью проводимой программы «ЕАСОРР-14», и в то же время с учетом достижения частичной ремиссии заболевания в дальнейшем лечение было продолжено по схеме «ABVD». Пациентке было проведено 3 курса «ABVD» с 25.07.13 по 12.11.13.

Однако при очередном контрольном обследовании при УЗИ и КТ была выявлена отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования в средостении до 43,3×28,5 мм (ранее 35,5×20,3 мм) с утолщением паракостальных мягких тканей до 5,6 мм и вовлечением верхнемедиастинальных отделов левого легкого. Пациентка

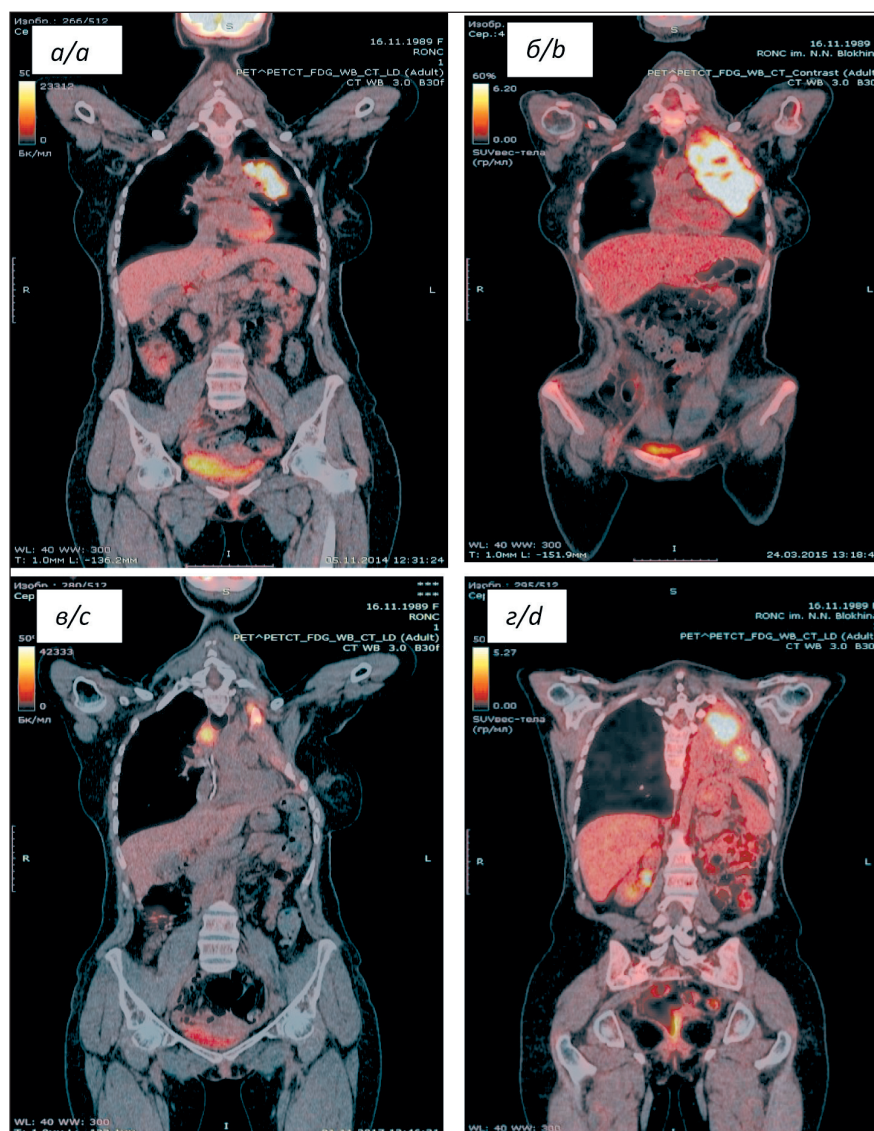


Рис. 1. ПЭТ/КТ на разных этапах лечения: а – кратковременное сокращение опухоли средостения в процессе проведения терапии «спасения» (salvage therapy); б – дальнейшее прогрессирование заболевания на фоне терапии брентуксимаб ведотином; в – регрессия опухоли на начальных этапах терапии ниволумабом; г – на длительной терапии ниволумабом, явление «псевдопрогрессирования»

Fig. 1. PET/CT at different stages of treatment: a – short-term reduction of the mediastinal tumor during salvage therapy; b – further progression of the disease during treatment with brentuximab vedotin; c – tumor regression at the initial stages of nivolumab therapy; d – on long-term therapy with nivolumab, the phenomenon of «pseudo-progression»

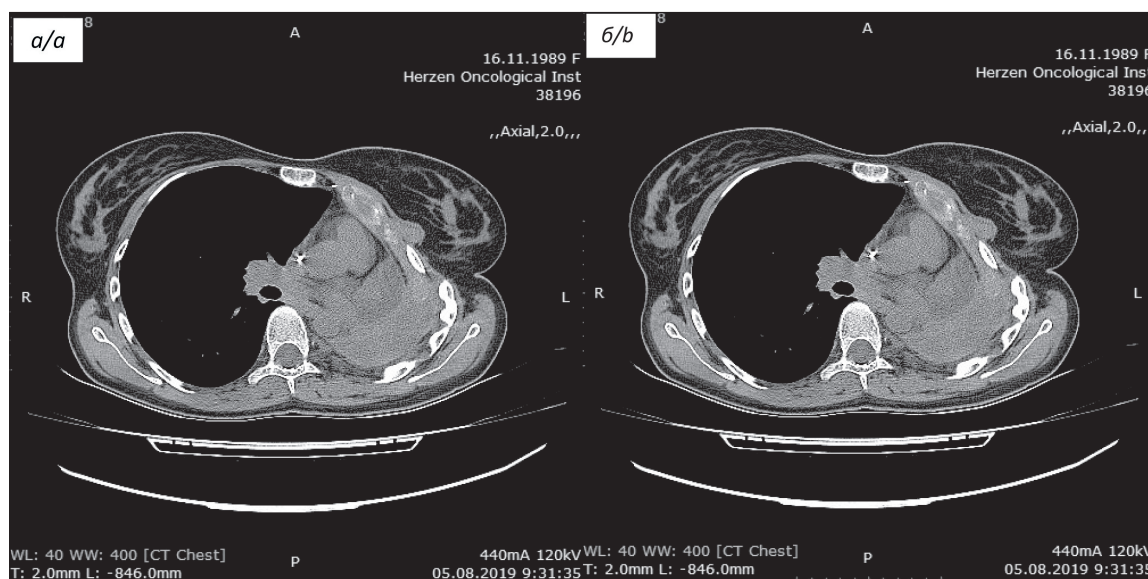


Рис. 2. КТ органов грудной клетки: а – перед началом терапии ниволумабом; б – через 2,5 года от начала лечения ниволумабом
Fig. 2. CT of the thorax: a – before nivolumab therapy; б – after 2,5 years from the beginning of treatment nivolumab

стала предъявлять жалобы на подъемы температуры тела, ночную потливость, покашливание.

Учитывая прогрессирование заболевания, молодой возраст пациентки, несмотря на тяжелую переносимость терапии первой линии («ЕАСОРР-14»), решено было предпринять попытку интенсификации лечения (терапия «спасения»): с целью преодоления резистентности лимфомы провести химиотерапию по программе «IGEV». В дальнейшем при достижении достаточного противоопухолевого эффекта заболевания больной планировалось выполнить высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (ауто-ГСКК).

С 12.12.13 по 14.01.14 выполнено 2 курса химиотерапии по программе «IGEV». После их завершения вновь отмечено прогрессирование процесса в виде появления В-симптомов, увеличения размеров опухолевых очагов, в том числе образования в грудной полости, растущего в левое легкое и частично ателектазирующего левый главный бронх. В дальнейшем пациентке суммарно проведено 10 курсов терапии с использованием различных сочетаний химиопрепаратов с кратковременным положительным эффектом и последующим прогрессированием заболевания (рис. 1а). Принимая во внимание резистентное к большинству базисных химиопрепаратов течение заболевания, в программу лечения включен брентуксимаб ведотин. Однако после 4 введения препарата по данным ПЭТ/КТ вновь отмечена отрицательная динамика (рис. 1б). С паллиативной целью выполнена ДЛТ на область средостения, подключичную и подмышечную области слева (СОД 35 Гр). В 2016 г. в качестве альтернативного метода лечения решено было провести иммунотерапию ингибитором PD-1 ниволумабом.

По настоящее время пациентке выполнено 52 введения ниволумаба (2,5 года терапии) с контрольными обследованиями в процессе терапии (рис. 2). Через 2 года от момента начала терапии при ПЭТ/КТ выявлено несколько новых очагов в левом гемитораксе парастернально слева, при

уменьшении размеров и снижении метаболической активности внутригрудных лимфоузлов, сниженные степени очагово-ретикулярных изменений в правом легком. При контрольной КТ через 3 мес выраженной динамики не отмечено, следовательно, изменения, выявленные при ПЭТ/КТ, расценены как псевдопрогрессирование (рис. 1в, г).

От проведения высокодозного лечения и трансплантации гемопоэтических клеток пациентка отказалась. Она ведет активный образ жизни, работает. Значимых инфекционных осложнений, нежелательных явлений, связанных с применением препарата, не отмечено.

Заключение

Использование интенсифицированных программ химиотерапии у первичных больных ЛХ из группы неблагоприятного прогноза доказало свою высокую эффективность в борьбе с этой болезнью [19]. По представленным данным германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin Lymphoma Study Group – GHSG), 5-летняя ОВ при терапии по программам BEACOPP-esc. и BEACOPP-14 составила 95,3 % и 94,5 %, 5-летняя ВСНЛ – 89,3 % и 85,4 % соответственно [20]. Приблизительно сходные данные получены и при анализе результатов нашего лечения в сочетании с лучевой терапией у 149 больных. Так, 5-летняя ОВ и БСВ в группе BEACOPP-esc. составили 100 % и 98 %, в группе BEACOPP-14 – 95 % и 84 %, в группе EACOPP-14 – 94 % и 90 % соответственно. Результаты лечения лимфомы Ходжкина первично рефрактерного течения и достижение повторной стойкой ремиссии в случае рецидива, в особенности раннего, с появлением новых иммунологических препаратов достаточно оптимистичны, позволяют улучшить выживаемость и качество жизни пациентов. Внедрение в практику таких препаратов, как ниволумаб, брентуксимаб ведотин, пембролизумаб, у больных с распространенными стадиями ЛХ и неблагоприятными факторами прогноза позволяет искать новые высокоэффективные подходы к терапии уже на этапах первичного лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Engert A., Diehl V., Franklin J., Lohri A., Dörken B., Ludwig W.D., Koch P., Hänel M., Pfreundschuh M., Wilhelm M., Trümper L., Aulitzky W.E., Bentz M., Rummel M., Sezer O., Müller-Hermelink H.K., Hasenclever D., Löffler M. 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 Sep 20; 27(27): 4548–54. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8820.
- Hutchings M., Mikhaeel N.G., Fields P.A., Nunan T., Timothy A.R. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005; 16(7): 1160–8. doi: 10.1093/annonc/mdi200.
- Gallamini A., Hutchings M., Rigacci L., Specht L., Merli F., Hansen M., Patti C., Lofi A., Di Raimondo F., D'Amore F., Biggi A., Vitolo U., Stelitano C., Sancetta R., Trentin L., Luminari S., Iannitto E., Viviani S., Pierri L., Levis A. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint

Italian-Danish study. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20; 25(24): 3746–52. doi: 10.1200/JCO.2007.11.6525.

- Johnson P., Federico M., Kirkwood A., Fossà 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., Barrington S. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2016 Jun 23; 374(25): 2419–29. doi: 10.1056/NEJMoa1510093.

- Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A., Brusamolino E., Levis A., Bonfante V., Vitolo U., Pulsoni A., Liberati A.M., Specchia G., Valagussa P., Rossi A., Zaja F., Pogliani E.M., Pregno P., Gotti M., Gallamini A., Rota Scalabrini D., Bonadonna G., Gianni A.M.; Michelangelo Foundation; Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi; Intergruppo Italiano Linfomi. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011 Jul 21; 365(3): 203–12. doi: 10.1056/NEJMoa1100340.

- Skoetz N., Will A., Monsefl, Brillant C., Engert A., von Tresckow B. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP

versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 25; 5(5): CD007941. doi: 10.1002/14651858.CD007941.pub3.

7. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet.* 2012 Sep 1; 380(9844): 836–47. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60035-X.

8. Dieffenbach C.S., Connors J.M., Friedberg J.W., Leonard J.P., Kahl B.S., Little R.F., Baizer L., Evens A.M., Hoppe R.T., Kelly K.M., Persky D.O., Younes A., Kostakaglu L., Bartlett N.L. Hodgkin Lymphoma: Current Status and Clinical Trial Recommendations. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Dec 31; 109(4): djw249. doi: 10.1093/jnci/djw249.

9. Sureda A., Constans M., Iriondo A., Arranz R., Caballero M.D., Vidal M.J., Petit J., López A., Lahuerta J.J., Carreras E., García-Conde J., García-Laraña J., Cabrera R., Jarque I., Carrera D., García-Ruiz J.C., Pascual M.J., Rifón J., Moraleda J.M., Pérez-Equiza K., Albó C., Díaz-Mediavilla J., Torres A., Torres P., Besalduch J., Marín J., Mateos M.V., Fernández-Rañada J.M., Sierra J., Conde E.; Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea Cooperative Group. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol.* 2005 Apr; 16(4): 625–33. doi: 10.1093/annonc/mdl119.

10. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E., Ansell S.M., Rosenblatt J.D., Savage K.J., Ramchandren R., Bartlett N.L., Cheson B.D., de Vos S., Forero-Torres A., Moskowitz C.H., Connors J.M., Engert A., Larsen E.K., Kennedy D.A., Sievers E.L., Chen R. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 20; 30(18): 2183–9. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410.

11. Chen R., Gopal A.K., Smith S.E., Ansell S.M., Rosenblatt J.D., Savage K.J., Connors J.M., Engert A., Larsen E.K., Huebner D., Fong A., Younes A. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016 Sep; 128(12): 1562–6. doi: 10.1182/blood-2016-02-699850.

12. García-Sanz R., Sureda A., de la Cruz F., Canales M., Gonzalez A.P., Pinana J.L., Rodriguez A., Gutierrez A., Domingo-Domenech E., Sanchez-Gonzalez B., Rodriguez G., Lopez J., Moreno M., Rodriguez-Salazar M.J., Jimenez-Cabrera S., Caballero M.D., Martinez C. 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 Apr 1; 30(4): 612–620. doi: 10.1093/annonc/mdz009.

13. Younes A., Connors J.M., Park S.I., Fanale M., O'Meara M.M., Hunder N.N., Huebner D., Ansell S.M. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2013 Dec; 14(13): 1348–56. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70501-1.

14. Kumar A., Casulo C., Yahalom J., Schöder H., Barr P.M., Caron P., Chiu A., Constine L.S., Drullinsky P., Friedberg J.W., Gerecitano J.F., Hamilton A., Hamlin P.A., Horwitz S.M., Jacob A.G., Matasar M.J., McArthur G.N., McCall S.J., Moskowitz A.J., Noy A., Palomba M.L., Portlock C.S., Straus D.J., VanderEls N., Verwys S.L., Yang J., Younes A., Zelenetz A.D., Zhang Z., Moskowitz C.H. Brentuximab vedotin and AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016 Sep 15; 128(11): 1458–64. doi: 10.1182/blood-2016-03-703470.

15. Armand P., Engert A., Younes A., Fanale M., Santoro A., Zinzani P.L., Timmerman J.M., Collins G.P., Ramchandren R., Cohen J.B., De Boer J.P., Kuruvilla J., Savage K.J., Trneny M., Shipp M.A., Kato K., Sumbul A., Farsaci B., Ansell S.M. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell

Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II Check Mate 205 Trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(14): 1428–39. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793.

16. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I., Halwani A., Scott E.C., Gutierrez M., Schuster S.J., Millenson M.M., Cattry D., Freeman G.J., Rodig S.J., Chapuy B., Ligon A.H., Zhu L., Grosso J.F., Kim S.Y., Timmerman J.M., Shipp M.A., Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22; 372(4): 311–9. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.

17. Younes A., Santoro A., Shipp M., Zinzani P.L., Timmerman J.M., Ansell S., Armand P., Fanale M., Ratanatharathorn V., Kuruvilla J., Cohen J.B., Collins G., Savage K.J., Trneny M., Kato K., Farsaci B., Parker S.M., Rodig S., Roemer M.G., Ligon A.H., Engert A. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep; 17(9): 1283–94. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30167-X.

18. Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Кондакова Е.В., Цветкова Л.А., Залылов Ю.Р., Борзенкова Е.С., Моисеев И.С., Байков В.В., Афанасьев Б.В. Эффективность и безопасность ниволумаба в лечении рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомы Ходжкина: опыт ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. *Онкогематология.* 2018; 13(4): 17–26. [Lepik K.V., Mikhailova N.V., Kondakova E.V., Tsvetkova L.A., Zalyalov Y.R., Borzenkova E.S., Moiseev I.S., Baykov V.V., Afanasyev B.A. Efficacy and safety of nivolumab in the treatment of relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma: Pavlov First Saint Petersburg State Medical University experience. *Oncohematology.* 2018; 13(4): 17–26. (in Russian)]. doi: 10.17650/1818-8346-2019-13-4-17-26.

19. Демина Е.А., Леонтьева А.А., Тумян Г.С., Рябухина Ю.Е., Трофимова О.П., Волкова Н.В., Прямыкова Ю.И., Сотников В.М., Ларионова В.Б., Медведовская Е.Г., Парамонова Е.В., Манзюк Л.В., Пробатова Н.А., Кокосадзе Н.В., Османов Е.А. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность интенсивной схемы ЕАСОПР-14 (опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). *Клиническая онкогематология.* 2017; 10(4): 443–52. [Demina E.A., Leonteva A.A., Tumyan G.S., Ryabukhina Yu.E., Trofiova O.P., Volkova N.V., Pryamikova Yu.I., Sotnikov V.M., Larionova V.B., Medvedovskaya E.G., Paramonova E.V., Manzyuk L.V., Probatova N.A., Kokosadze N.V., Osmanov E.A. First-Line Therapy for Patients with Advanced Hodgkin's Lymphoma: Efficacy and Toxicity of Intensive EACOPP-14 Program (NN Blokhin National Medical Cancer Research Center Data). *Clinical Oncohematology.* 2017; 10(4): 443–52. (in Russian)].

20. Engert A., Haverkamp H., Kobe C., Markova J., Renner C., Ho A., Zijlstra J., Král Z., Fuchs M., Hallek M., Kanz L., Döhner H., Dörken B., Engel N., Topp M., Klutmann S., Amthauer H., Bockisch A., Kluge R., Kratochwil C., Schober O., Greil R., Andreesen R., Kneba M., Pfreundschuh M., Stein H., Eich H.T., Müller R.P., Dietlein M., Borchmann P., Diehl V.; German Hodgkin Study Group; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2012 May; 379(9828): 1791–9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5.

Поступила/Received 08.01.2020
Принята в печать/Accepted 12.04.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Червонцева Алевтина Михайловна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия). E-mail: Alevtina_ch@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8498-6289. SPIN-код: 9237-7939. Author ID (Scopus): 6504128196.

Вернюк Мария Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия).

Гущина Елизавета Евгеньевна, врач-гематолог отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия).

Черкашина Ирина Васильевна, врач-гематолог отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия).

Феденко Александр Александрович, доктор медицинских наук, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Червонцева Алевтина Михайловна: разработка концепции научной работы, сбор и статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, предоставление материалов исследования.

Вернюк Мария Андреевна: анализ и интерпретация данных, предоставление материалов исследования, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гущина Елизавета Евгеньевна: предоставление материалов исследования.

Черкашина Ирина Васильевна: предоставление материалов исследования.

Феденко Александр Александрович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alevtina M. Chervontseva, MD, PhD, Researcher, High-Dose Chemotherapy Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: Alevtina_ch@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8498-6289. Author ID (Scopus): 6504128196.

Maria A. Vernyuk, MD, PhD, Senior Researcher, High-Dose Chemotherapy Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia).

Elizaveta E. Gushchina, MD, Hematologist, High-Dose Chemotherapy Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia).

Irina V. Cherkashina, MD, Hematologist, High-Dose Chemotherapy Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia).

Alexandr A. Fedenko, MD, DSc, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Alevtina M. Chervontseva: study design, data collection and analysis, statistical analysis.

Maria A. Vernyuk: data collection and analysis, study analysis, critical review for important intellectual content.

Elizaveta E. Gushchina: data collection.

Irina V. Cherkashina: data collection.

Alexandr A. Fedenko: study analysis, critical review for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.