

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-27-38>

Эффективность комбинации ниволумаб + AVD в терапии впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина по данным Ленинградской областной клинической больницы

М.А. Ульянова¹, В.И. Воробьев¹, С.В. Семочкин^{2,3}, Ю.Н. Виноградова⁴, В.В. Басманова¹, Р.Д. Бекоев¹, М.И. Ганзин¹, В.С. Гришко¹, Р.Р. Сабитова¹, Ц.Б. Цыренжаб¹, О.С. Успенская¹, С.М. Алексеев¹

¹ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Луначарского, 45, корп. 2, лит. А;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Маргарита Андреевна Ульянова ulyanova.rita@mail.ru

Цель исследования – анализ эффективности и безопасности комбинации ниволумаба с химиотерапией AVD (N-AVD) у пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование включены 26 пациентов (14 мужчин, 12 женщин) с распространенными стадиями заболевания (IIB с факторами неблагоприятного прогноза по GHSG (German Hodgkin Study Group) или III–IV по классификации Ann Arbor). Лечение проводили в Ленинградской областной клинической больнице с марта 2023 г. по февраль 2025 г. Схема N-AVD предусматривала введение ниволумаба в дозе 3 мг/кг (максимально 240 мг), доксорубицина 25 мг/м², винбластина 6 мг/м² и дакарбазина 375 мг/м² в дни 1 и 15 каждые 28 дней. Пациентам с IIB стадией планировали 4 цикла N-AVD, в случае III–IV стадий – 6. Часть больных получили консолидирующую протонную ($n = 6$ (24 %)) или дистанционную 3D-конформную ($n = 6$ (24 %)) лучевую терапию. В качестве первичной конечной точки исследования выбрана выживаемость без прогрессирования, вторичных – частота полных ремиссий, безопасность, бессобытийная и общая выживаемость.

Результаты. Частота полных ремиссий составила 94 %. При медиане наблюдения 11,9 мес показатель 1-летней выживаемости без прогрессирования составил 95,7 %, общей выживаемости – 100 %. Наиболее частыми нежелательными явлениями были нейтропения III–IV степеней тяжести (46,2 %) и фебрильная нейтропения (11,5 %). Иммуноопосредованные осложнения представлены 2 случаями гипотиреоза и острым перикардитом у 1 пациента.

Заключение. Предварительные результаты исследования демонстрируют высокую эффективность схемы N-AVD и подчеркивают важность мониторинга иммуноопосредованных осложнений. Вопрос о целесообразности консолидирующей лучевой терапии у пациентов с полной ремиссией, пролеченных анти-PD1 моноклональными антителами, требует дальнейшего изучения. Подтверждена перспективность применения схемы N-AVD при лечении пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина, но для окончательных выводов необходимы более длительные наблюдения и расширение выборки.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ниволумаб, N-AVD, рецептор PD-1, ингибитор контрольных точек, иммунотерапия

Для цитирования: Ульянова М.А., Воробьев В.И., Семочкин С.В. и др. Эффективность комбинации ниволумаб + AVD в терапии впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина по данным Ленинградской областной клинической больницы. Онкогематология 2025;20(3):27–38.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-27-38>

Efficacy of the nivolumab + AVD regimen in the treatment of newly diagnosed classical Hodgkin's lymphoma: Leningrad Regional Clinical Hospital experience

M.A. Ulyanova¹, V.I. Vorob'ev¹, S.V. Semochkin^{2,3}, Yu.N. Vinogradova⁴, V.V. Basmanova¹, R.D. Bekoev¹, M.I. Ganzin¹, V.S. Grishko¹, R.R. Sabitova¹, Ts.B. Tsyrenzhabe¹, O.S. Uspenskaya¹, S.M. Alekseev¹

¹Leningrad Regional Clinical Hospital; lit. A, build. 2, 45 Lunacharskogo Prospekt, Saint Petersburg 194291, Russia;

²P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

⁴Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after acad. A.M. Granov, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Margarita Andreevna Ulyanova ulyanova.rita@mail.ru

Aim. To analyze the efficacy and safety of combining nivolumab with AVD chemotherapy (N-AVD) in patients with newly diagnosed classical Hodgkin's lymphoma in real-world evidence studies.

Materials and methods. The retrospective single-center study included 26 patients (14 men, 12 women) with advanced disease stages (IIB with unfavorable prognostic factors according to GHSG (German Hodgkin Study Group) or III–IV according to the Ann Arbor classification). Patients received therapy at the Leningrad Regional Clinical Hospital from March 2023 to February 2025. The N-AVD regimen included nivolumab at a dose of 3 mg/kg (maximum 240 mg), doxorubicin 25 mg/m², vinblastine 6 mg/m², and dacarbazine 375 mg/m² on days 1 and 15 every 28 days. Patients with stage IIB were planned to receive 4 cycles of N-AVD, in case of stages III–IV – 6. Some patients received consolidating proton therapy – 6 (24 %) or 3D conformal radiation therapy – 6 (24 %). The primary endpoint of the study was progression-free survival, and secondary endpoints were the complete remission rate, safety, event-free survival, and overall survival.

Results. The complete remission rate was 94 %. With a median follow-up of 11.9 months, 1-year progression-free survival was 95.7 %, and overall survival – 100 %. The most common adverse events were grade 3–4 neutropenia (46.2 %) and febrile neutropenia (11.5 %). Immune-mediated complications represented by two cases of hypothyroidism and acute pericarditis in one patient.

Conclusion. Preliminary results of our study demonstrate the high efficiency of the N-AVD regimen and emphasize the importance of monitoring immune-mediated complications. The advisability of consolidation radiotherapy in patients with complete remission on anti-PD1 monoclonal antibody therapy requires further study. Our study confirms the prospects of using the N-AVD regimen in patients with newly diagnosed classical Hodgkin's lymphoma, but longer follow-up and a larger sample are needed for conclusions.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, nivolumab, N-AVD, PD-1 receptor, checkpoint inhibitor, immunotherapy

For citation: Ulyanova M.A., Vorob'ev V.I., Semochkin S.V. et al. Efficacy of the nivolumab + AVD regimen in the treatment of newly diagnosed classical Hodgkin's lymphoma: Leningrad Regional Clinical Hospital experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(3):27–38. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-27-38>

Введение

На протяжении десятилетий схема ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и модификации BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, винкристин, преднизон, прокарбазин) с последующей лучевой терапией или без нее являлись стандартом лечения взрослых пациентов с классической лимфомой Ходжкина (КЛХ) [1, 2]. Педиатрические пациенты получали похожие программы с тем же набором химиопрепаратов, но с более широким использованием лучевой терапии [3, 4]. Часть пациентов, не имевших ответа на первичную терапию, могли достичь длительной ремиссии при реализации схем 2-й линии с последующей консолидацией высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [5, 6].

Революционным шагом стал переход к персонализированному подходу, предусматривающему изменение интенсивности терапии на основании результатов промежуточной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой после 2 циклов химиотерапии (ПЭТ-2) [7]. По результатам исследования RATHL (Response-Adapted Trial) у пациентов с распространенными стадиями КЛХ (IIB–IV или IIA с bulky

или вовлечением ≥ 3 лимфатических регионов) с полным метаболическим ответом после 2 ABVD оказался допустим отказ от блеомицина в последующих циклах терапии. Это позволяет избежать легочной токсичности без ухудшения результатов [8]. По данным исследования HD18 GHSG (German Hodgkin Study Group) для пациентов с распространенными стадиями КЛХ с ПЭТ-2-отрицательным ответом после 2 циклов эскалированного BEACOPP (escBEACOPP) стандартом терапии стали 4 цикла данной схемы вместо 6 или 8 циклов, практиковавшихся ранее [9].

Дальнейший прогресс лечения КЛХ связывают с развитием индивидуализированных подходов по отношению к отдельным группам пациентов и новых методов иммунотерапии [10].

Брентуксимаб ведотин (BV) — таргетный конъюгат анти-CD30 моноклонального антитела и противоопухолевого агента монометилауристатина Е. В 2011 г. BV был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения рецидивирующей КЛХ, в 2015 г. — в качестве консолидирующей терапии после ауто-ТГСК, в 2018 г. — для 1-й линии терапии распространенных стадий КЛХ в комбинации со схемой AVD (доксорубин,

винбластин, дакарбазин) [11]. В исследовании III фазы ECHELON-1 ($n = 1334$) у пациентов с III–IV стадиями КЛХ схема BV-AVD показала преимущество перед ABVD как по выживаемости без прогрессирования (ВБП) (6-летняя ВБП 82,3 % против 75,4 %; отношение рисков (ОР) 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,86), так и по общей выживаемости (ОВ) (6-летняя ОВ 93,9 % против 89,4 %; ОР 0,59; 95 % ДИ 0,40–0,88) [12]. В группе BV-AVD меньшему числу пациентов, чем в случае ABVD, потребовалось проведение 2-й линии терапии, включая высокодозную химиотерапию с ауто-ТГСК, а также, что, несомненно, имеет значение, отмечено снижение частоты вторичных злокачественных опухолей (23 случая против 32). В другом ПЭТ-2-адаптированном исследовании III фазы, HD-21 GHSG ($n = 1482$), схема BrECADD (BV, этопозид, циклофосфамид, доксорубин, дакарбазин, дексаметазон) показала преимущество по сравнению с escBEACOPP (4-летняя ВБП 94,3 % против 90,9 %; $p = 0,035$) [13]. Из отрицательных моментов следует отметить, что схемы на основе BV у взрослых оказались относительно более миелотоксичными в сравнении с программой ABVD [12].

Альтернативным подходом к терапии КЛХ является применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ниволумаб, пембролизумаб) [10]. В качестве одного из механизмов, позволяющих клеткам Березовского–Рид–Штернберга уклоняться от иммунологического надзора, рассматривается гиперэкспрессия лигандов рецептора программируемой смерти PD-1, формирующаяся в результате полисомии (5 % случаев) или увеличения копий соответствующих генов в локусе 9p24.1 (gain – 56 %, amp – 36 %) [14]. Результатами взаимодействия таргетных лигандов с рецептором PD-1 на Т-клетках являются анергия последних и подавление противоопухолевого иммунного ответа [15].

Пембролизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 на опухолевых клетках и его лигандами (PD-L1, PD-L2) на Т-лимфоцитах [16]. По результатам рандомизированного исследования III фазы KEYNOTE-204 ($n = 304$) пембролизумаб показал преимущество по сравнению с BV по ВБП (ОР 0,65; $p = 0,027$) и в 2020 г. получил одобрение FDA для монотерапии пациентов с рецидивирующей и рефрактерной КЛХ [17]. Данных о применении пембролизумаба для терапии пациентов с ранее не леченной КЛХ недостаточно [18, 19].

Ниволумаб – еще одно человеческое моноклональное антитело к рецептору PD-1, блокирующее супрессивный сигнальный путь Т-клеток [20]. Первое одобрение FDA ниволумаба для лечения рецидивирующей и рефрактерной КЛХ после предшествующей ауто-ТГСК и терапии с использованием BV получено в 2016 г. по результатам многокогортного исследования II фазы CheckMate 205 ($n = 243$) [20, 21]. Позднее в исследовании III фазы SWOG S1826 ($n = 970$) комбина-

ция ниволумаб + AVD (N-AVD) продемонстрировала преимущество в отношении эффективности и лучшей переносимости по сравнению со схемой BV-AVD у подростков и взрослых с III–IV стадиями впервые диагностированной КЛХ, ранее не получавших лечение [22]. Согласно данным промежуточного анализа 2-летней ВБП в группе N-AVD составила 92 %, превысив 83 %, полученные в группе BV-AVD (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,30–0,65). Схема N-AVD не имеет одобрения FDA и/или Европейского медицинского агентства, но прописана в текущих рекомендациях NCCN 2025 г. (категория I) [23]. Поскольку схема N-AVD рассматривается как возможный стандарт 1-й линии терапии КЛХ, требуется накопление данных по этому режиму, в том числе полученных вне рамок клинических исследований, проводимых фарминдустрией.

Цель исследования – анализ эффективности и безопасности схемы N-AVD в собственной когорте пациентов с впервые диагностированной КЛХ с распространенными стадиями КЛХ (критерии GHSG), получавших этот вариант терапии в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В одноцентровое ретроспективное исследование включены данные 26 пациентов с впервые диагностированной КЛХ (14 мужчин, 12 женщин), получивших в период с 03.2023 по 02.2025 терапию по схеме N-AVD в Ленинградской областной клинической больнице. Критерии включения: возраст ≥ 18 лет; диагноз КЛХ, установленный на основании гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата опухолевой ткани; отсутствие предшествующего лечения и функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ≤ 2 . Предполагали набор больных с распространенными стадиями КЛХ, определяемыми в соответствии с критериями GHSG: III–IV по Ann Arbor, IIВ с массивным поражением лимфатических узлов средостения (>10 см и/или медиастинально-торакальный индекс $\geq 1/3$) или с экстранодальным поражением (Е-стадия) [24]. Все пациенты до начала терапии подписывали информированное добровольное согласие на возможное использование своих обезличенных данных в научных целях.

Схема N-AVD предусматривала введение ниволумаба в дозе 3 мг/кг (максимально 240 мг), доксорубина 25 мг/м², винбластина 6 мг/м² и дакарбазина 375 мг/м². Все 4 препарата вводили внутривенно в дни 1 и 15 каждые 28 дней. Пациентам с локальной IIВ стадией КЛХ и массивным поражением лимфатических узлов средостения выполняли 4 цикла N-AVD с последующим облучением зон исходного поражения в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр. Пациентам с III–IV стадиями КЛХ после завершения 6 циклов N-AVD в связи с большей распространенностью исходного процесса проводили облучение только резидуальных масс размерами $>2,5$ см. В связи с тем что

по критериям GHSG все включенные в анализ пациенты отнесены к прогностической группе «распространенные стадии», а выборка в целом невелика ($n = 26$), оценка эффективности терапии выполнена по объединенной группе (IIb–IV).

Лучевую терапию проводили в Лечебно-диагностическом центре Международного института биологических систем им. Березина Сергея (г. Санкт-Петербург) или Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова (г. Санкт-Петербург).

В качестве первичной контрольной точки выбрана оценка ВБП, которую определяли от даты начала лечения до момента 1-го наблюдения прогрессирования болезни, рецидива или смерти в результате любой причины. Пациенты, о которых было известно, что они живы и не имели признаков прогрессирования, цензурированы на дату последнего контакта. В качестве вторичных контрольных точек рассматривали частоту достижения полной ремиссии (ПР), безопасность, показатели бессобытийной выживаемости (БСВ) и ОВ. БСВ оценивали как временной интервал от начала терапии до даты последнего контакта с больным или возникновения любого отрицательного события, под которым понимали прогрессирование, отсутствие ПР после окончания всей программы лечения, преждевременное прекращение терапии в результате нежелательных явлений (НЯ), рецидив, смерть от любой причины и возникновение любого позднего осложнения лечения, угрожающего жизни больного, включая 2-е злокачественные новообразования. Время для построения кривой ОВ учитывали от даты начала терапии до даты смерти или последнего контакта с больным. Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана–Майера.

Для оценки эффективности лечения после 2 циклов N-AVD всем больным выполняли ПЭТ/КТ-исследование с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-2). После достижения полного метаболического ответа (Deauville 0–3) дальнейший контроль проводили с помощью ПЭТ/КТ или компьютерной томографии с внутривенным контрастированием с толщиной срезов 0,5 мм. Оценку ответа выполняли с использованием критериев LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria) [25]. Регистрировали все НЯ III–V степеней тяжести, связанные с терапией и возникшие в период от 1-го введения ниволумаба и в течение 30 дней после окончания лечения. Иммуноопосредованные НЯ (иоНЯ) отслеживали в течение 100 дней после последнего введения ниволумаба. НЯ записывали в соответствии с общими терминологическими критериями Национального института рака США v5.0.

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения SPSS 26 (IBM Ltd, США). Порог статистической значимости p принят равным 0,05. Срез данных выполнен по состоянию на 3 июня 2025 г.

Результаты

Характеристика больных

Медиана возраста больных на момент начала терапии составила 34,4 (18–84) года. Из 26 пациентов, включенных в анализ, 14 (54 %) были мужского пола. Большинство больных имели исходно хороший соматический статус (0–1 балл по шкале ECOG) – 24 (92,3 %). В соответствии с распространенностью заболевания 7 (26,9 %) пациентов отнесены к IIb стадии по Ann Arbor, 19 (73,1 %) – к стадиям III–IV. Медиастинальные конгломераты лимфатических узлов обнаружены у 5 (19,2 %) человек. В соответствии с международным прогностическим индексом для распространенных стадий КЛХ (IPS, индекс Hasenclever) низкий риск (0–3 балла) подтвержден у 21 (80,8 %) пациента, высокий (≥ 4 баллов) – у 5 (19,2 %). Исходные характеристики больных представлены в табл. 1.

На момент подготовки публикации (06.2025) завершили терапию в рамках данного исследования 25 (96,1 %) больных. Один пациент (стадия IVb; IPS 5 баллов) прекратил лечение после 2 циклов N-AVD по собственному решению. Ответ у него не оценен. По телефону установлено, что пациент жив и не имеет явных симптомов болезни. Данный пациент исключен из анализа эффективности.

Анализ эффективности терапии

Информация об объеме проведенного лечения и ответе представлена в табл. 2.

В результате выполнения требуемого числа циклов N-AVD ПР достигли 22 (88,0 %) из 25 пациентов, подлежащих оценке ответа. В 1 (4 %) случае подтверждена частичная ремиссия, в 2 (8 %) – стабилизация болезни. В группе с IIb стадией консолидирующая лучевая терапия реализована у 6 (85,7 %) из 7 пациентов. В случае III–IV стадий лучевая терапия на резидуальные массы проведена 6 (33,3 %) из 18 пациентов. В общей сложности 6 (24 %) человек получили протонную, 6 (24 %) – дистанционную 3D-конформную лучевую терапию. По окончании всей программы терапии, включая этап лучевой терапии, в ПР находились 24 (96 %) пациента. Одному (4 %) пациенту со стабилизацией болезни после 6 циклов N-AVD этап лучевой терапии не проводился. Через 6 мес после окончания анализируемой терапии у него диагностировано прогрессирование КЛХ и начата терапия 2-й линии.

При медиане наблюдения 11,9 мес (Q_{25} 11,1; Q_{75} 20,8) были живы и оставались под наблюдением все 25 пациентов, оцененных в отношении эффективности. Показатель 1-летней ВБП составил $95,7 \pm 4,3$ % (рис. 1).

Показатель 1-летней БСВ не отличался от ВБП и составил $95,7 \pm 4,3$ %.

Особенности реализации обсуждаемой программы лечения иллюстрируются представленными ниже клиническими наблюдениями.

Таблица 1. Инициальные характеристики больных, получавших терапию комбинацией ниволумаб + AVD (n = 26)

Table 1. Initial characteristics of patients receiving nivolumab + AVD combination (n = 26)

Параметр Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	34,3 (18–84)
Возраст ≥60 лет, n (%) Age ≥60 years, n (%)	6 (23,1 %)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	14 (53,9) 12 (46,1)
Функциональное состояние по шкале EGOG, n (%): EGOG status, n (%): 0–1 балл 0–1 point 2 балла 2 points	24 (92,3) 2 (7,7)
Стадия по Ann Arbor, n (%): Ann Arbor stage, n (%): IIb III IV	7 (26,9) 5 (19,2) 14 (53,9)
Отдельные факторы риска, n (%): Some risk factors, n (%): В-симптомы B-symptoms массивное средостение massive mediastinum экстранодальное поражение (стадия E) extranodal lesion (stage E)	17 (65,3) 5 (19,2) 5 (19,2)
Медиана уровня лактатдегидрогеназы сыворотки (диапазон) (норма 125–220), ед/л Median serum lactate dehydrogenase level (range) (normal 125–220), U/L	178 (134–868)
Уровень лактатдегидрогеназы >220 ед/л, n (%) Lactate dehydrogenase level >220 U/L, n (%)	8 (30,8)
Медиана уровня гемоглобина (диапазон), г/л Median hemoglobin level (range), g/L	121 (99–158)
Уровень гемоглобина <10 ⁵ г/л, n (%) Hemoglobin level <10 ⁵ g/L, n (%)	4 (15,4)
Медиана уровня лейкоцитов (диапазон), ×10 ⁹ /л Median white blood cell count (range), ×10 ⁹ /L	9,0 (7,0–29,8)
Уровень лейкоцитов ≥15,0 × 10 ⁹ /л, n (%) White blood cell count ≥15.0 × 10 ⁹ /L, n (%)	4 (15,4)
Международный прогностический индекс, n (%): International Prognostic Score, n (%): 0–3 балла 0–3 points ≥4 баллов ≥4 points	21 (80,8) 5 (19,2)

Гистохимический вариант классической лимфомы Ходжкина, n (%): Histochemical variant of classical Hodgkin's lymphoma, n (%): нодулярный склероз nodular sclerosis смешанно-клеточный mixed cellularity богатая лимфоцитами lymphocyte-rich лимфоидное истощение lymphocyte-depleted	15 (57,7) 8 (30,8) 2 (7,7) 1 (3,8)
---	---

Примечание. ECOG – Восточная кооперативная группа исследования рака.
Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

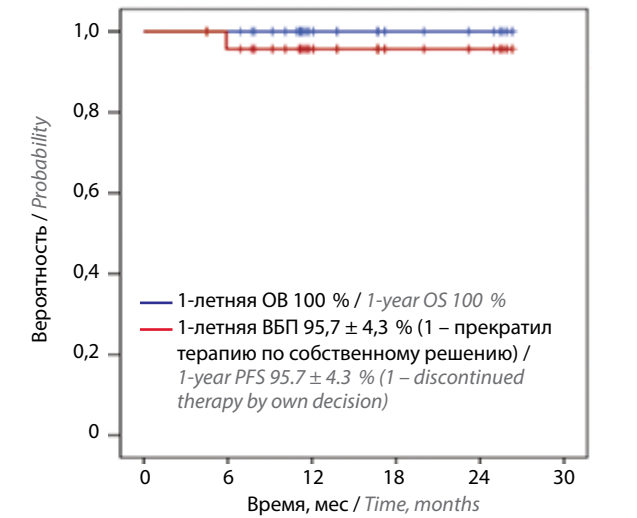


Рис. 1. Общая выживаемость (ОБ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов с классической лимфомой Ходжкина, получавших терапию ниволумабом + AVD ± консолидирующую лучевую терапию (n = 25)
Fig. 1. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients with classical Hodgkin's lymphoma treated with nivolumab + AVD ± consolidation radiotherapy (n = 25)

Клинический случай 1

Пациент, студент, 22 лет, в январе 2023 г. во время занятий спортом стал отмечать болевые ощущения в области крестца. К апрелю 2023 г. боли в костях таза значительно усилились и присоединилась одышка при физической нагрузке. Общее состояние оставалось удовлетворительным (сумма баллов по шкале ECOG – 1). Симптомов интоксикации не отмечено. В гемограмме обращали на себя внимание нейтрофильный лейкоцитоз $17,6 \times 10^9/\text{л}$ и повышение скорости оседания эритроцитов до 43 мм/ч. Активность лактатдегидрогеназы сыворотки – 429 ед/л (норма <220 ед/л). Проведено обследование, включавшее хирургическую биопсию лимфатического узла, по результатам которого сформулирован диагноз: кЛХ, нодулярный склероз. По распространенности – IVA стадия по Ann Arbor с поражением шейных лимфатических узлов слева, надключичных – справа, всех групп внутригрудных лимфатических узлов переднего верхнего средостения с формированием медиастинального конгломерата (bulky), локальным прорастанием в ткань правого

Таблица 2. Лучший ответ и объем проведенного лечения

Table 2. Best response and treatment option

Параметр Parameter	Стадия IIВ (n = 7) IIB stage (n = 7)	Стадии III–IV (n = 18) III–IV stages (n = 18)	Всего (n = 25) Total (n = 25)
Медиана числа циклов N-AVD (диапазон) Median number of N-AVD cycles (range)	4 (2–6)	6 (4–6)	6 (2–6)
Число пациентов, получивших полный объем планируемой терапии N-AVD, n (%) The number of patients who received the full planned N-AVD therapy, n (%)	6 (85,7)	16 (88,8)	22 (88)
Лучший ответ на терапию N-AVD, n (%): Best response to N-AVD therapy, n (%):			
полная ремиссия complete remission	6 (85,7)	16 (88,8)	22 (88)
частичная ремиссия partial remission	0	1 (5,6)	1 (4)
стабилизация болезни disease stabilization	1 (14,3)	1 (5,6)	2 (8)
Консолидирующая лучевая терапия, n (%): Consolidation radiation therapy, n (%):	6 (85,7)	6 (33,3)	12 (48)
протонная (суммарная очаговая доза 30–40 Гр) proton (total dose 30–40 Gy)	3 (42,9)	3 (16,7)	6 (24)
дистанционная 3D-конформная (суммарная очаговая доза 30–36 Гр) 3D-conformal (total dose 30–36 Gy)	3 (42,9)	3 (16,7)	6 (24)
Ответ после завершения этапа лучевой терапии, n (%): Response after radiation therapy, n (%):			
полная ремиссия complete remission	7 (100)	17 (94,4)	24 (96)
прогрессирование progression	0	1 (5,6)	1 (4)

Примечание. N-AVD — комбинация ниволумаб + AVD.

Note. N-AVD — nivolumab plus AVD regimen.

легкого, вовлечением лимфатических узлов в области гепатодуоденальной связки, подвздошных — справа и слева, селезенки, крестца и правой подвздошной кости. IPS — 3 балла.

Перед началом противоопухолевой терапии выполнены криоконсервация половых клеток и доконтактная профилактика COVID-19 (тиксагевимаб/цилгавимаб). В период с мая по октябрь 2023 г. в Ленинградской областной клинической больнице пациенту проведено 6 циклов N-AVD. Первое введение ниволумаба сопровождалось явлениями крапивницы. На всем протяжении лечения зарегистрирован 1 эпизод нейтропении III степени тяжести. Инфекционных осложнений не отмечено. По данным ПЭТ/КТ после 2 циклов N-AVD (ПЭТ-2) подтвержден полный метаболический ответ (Deauville 2) и купирован оссалгический синдром. После завершения 6 циклов N-AVD ответ сохранялся (рис. 2).

В декабре 2023 г. в Международном институте биологических систем им. Березина Сергея проведен курс протонной лучевой терапии на резидуальный конгломерат лимфатических узлов средостения (СОД 30 Гр). Зарегистрировано осложнение: постлучевой дерматит I степени тяжести. На момент подготовки данной публикации длительность ПР составила 25 мес.

Клинический случай 2

Пациент, 31 года, с декабря 2023 г. стал отмечать слабость, кожный зуд, прогрессирующее снижение массы тела, повышение температуры тела до фебрильных значений и потливость в ночные часы. В апреле 2024 г. пациент обнаружил увеличение надключичного лимфатического узла. По результатам обследования установлен диагноз: КЛХ, нодулярный склероз, IIВ стадия по Ann Arbor с поражением шейных, над- и подключичных с обеих сторон и внутригрудных (конгломерат 62 × 63 × 51 мм) лимфатических узлов. IPS — 0 баллов, ECOG — 1 балл.

С июня по сентябрь 2024 г. в Ленинградской областной клинической больнице пациенту проведено 4 цикла терапии N-AVD. Переносимость удовлетворительная, без инфекционных осложнений. После 2 циклов N-AVD (ПЭТ-2) подтвержден полный метаболический ответ (Deauville 3). Полностью регрессировали конституциональные симптомы и кожный зуд. В ноябре 2024 г. в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова пациенту проведен курс дистанционной 3D-конформной лучевой терапии на область первично пораженных медиастинальных (СОД 30 Гр) и шейно-надключичных лимфатических узлов (СОД 20 Гр). Лечение проводилось на линейном ускорителе

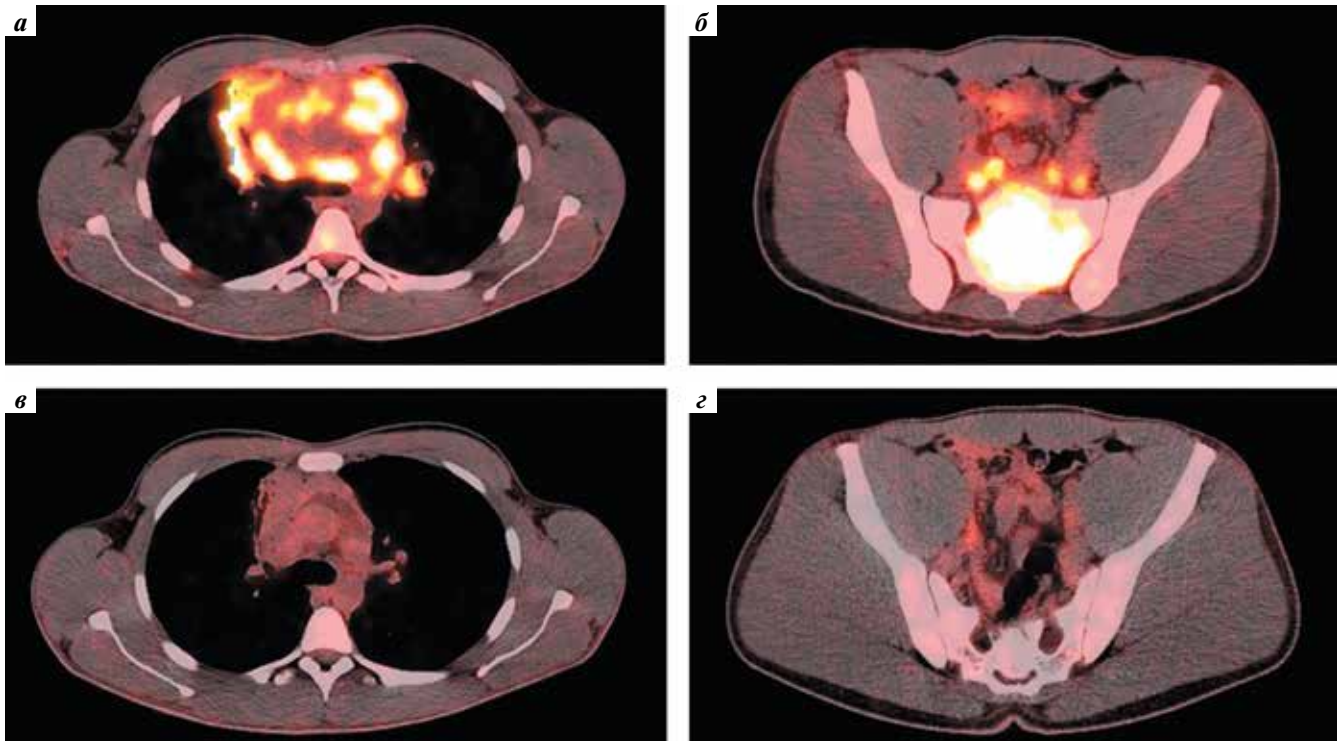


Рис. 2. Ответ на терапию по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), у мужчины с IVA стадией классической лимфомы Ходжкина. На аксиальных изображениях, полученных в дебюте заболевания, показаны: а — интенсивное поглощение ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в лимфатических узлах средостения (размеры $98 \times 56 \times 104$ мм; $\text{SUV}_{\text{max}} = 16,20$); б — опухолевые массы, исходящие из крестца (размеры $63 \times 45 \times 73$ мм; $\text{SUV}_{\text{max}} = 13,82$). Результаты ПЭТ/КТ после 6 циклов ниволумаба + AVD: в — уменьшение размеров медиастинальных масс ($62 \times 28 \times 80$ мм) без метаболической активности ($\text{SUV}_{\text{max}} = 1,94$); з — опухоль крестца не визуализируется

Fig. 2. Positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) images in a male patient with classical Hodgkin's lymphoma, stage IVA. The axial image before chemotherapy shows: а — intense uptake in the mediastinal lymph nodes (size $98 \times 56 \times 104$ mm; $\text{SUV}_{\text{max}} = 16.20$); б — the tumor mass descendant from the sacrum (size $63 \times 45 \times 73$ mm; $\text{SUV}_{\text{max}} = 13.82$). PET/CT after 6 cycles of N-AVD shows: в — decreased size of the mediastinal lymph nodes ($62 \times 28 \times 80$ mm) that has become metabolically inactive ($\text{SUV}_{\text{max}} = 1.94$); з — sacral tumor is not detected

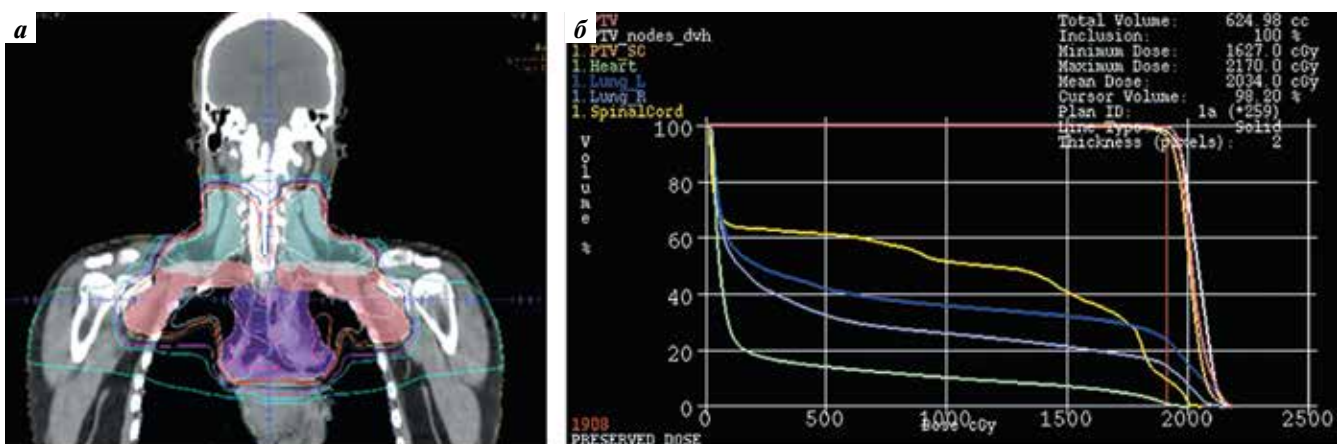


Рис. 3. Дозиметрический план 3D-конформной лучевой терапии, построенный для пациента с IIB стадией классической лимфомы Ходжкина: а — дозовое покрытие отдельных анатомических областей; б — гистограмма «доза—объем» для исходно вовлеченных медиастинальных (красная линия), шейных (белая линия) и надключичных (оранжевая линия) лимфатических узлов. Органы риска обозначены зеленой (сердце), синей (левое легкое), фиолетовой (правое легкое) и желтой (спинной мозг) линиями

Fig. 3. Dosimetric plan for 3D conformal radiotherapy in a male patient with classical Hodgkin's lymphoma, stage IIB: а — dose coverage of individual anatomical areas; б — dose volume histogram for initially involved mediastinal (red line), cervical (white line), and supraclavicular (orange line) lymph nodes. Organs at risk are indicated by the green (heart), blue (left lung), purple (right lung), and yellow (spinal cord) lines

Elekta Precise с энергией 6 МэВ полями сложной конфигурации с применением индивидуальных фиксирующих и формирующих устройств (рис. 3). Объем плановой

терапии выполнен полностью. Отмечались начальные явления лучевого эзофагита. На момент подготовки публикации длительность ПР составила 12,1 мес.

Анализ нежелательных явлений

Нежелательные явления $\geq$ III степени тяжести, зарегистрированные в исследовании, представлены в табл. 3.

Миелотоксичность схемы N-AVD относительно ограничена. Случаев анемии и тромбоцитопении III–IV степеней тяжести не зарегистрировано. Почти у половины больных развилась нейтропения III–IV степеней — 12 (46,2 %). Препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на разных этапах назначались 13 (50,0 %) больным. Эпизоды фебрильной нейтропении возникли в 3 (11,5 %) случаях. Пневмония, потребовавшая госпитализации и назначения внутривенных антибиотиков, возникла у 1 (3,8 %) пациента.

Из иоНЯ следует отметить 2 случая аутоиммунного тиреоидита. У пациента 19 лет после 5-го цикла N-AVD при выполнении контрольной электрокардиографии выявлена фибрилляция предсердий, брадиаритмический вариант. При детальном обследовании у этого пациента диагностирован манифестный гипотиреоз (повышение уровня тиреотропного гормона в 25 раз от верхней границы нормы и снижение свободного T4), соответствовавший НЯ III степени тяжести.

Нарушение ритма протекало без клинических проявлений, и к следующему курсу терапии синусовый ритм восстановился. У 2-й пациентки, 30 лет, гипотиреоз (II степень тяжести) дебютировал с увеличения массы тела и отеков нижних конечностей. В обоих случаях начата заместительная терапия левотироксином натрия. Еще одним иоНЯ стал острый перикардит (выпот до 600 мл, повышение уровня NT-proBNP в 6 раз от верхней границы нормы), развившийся через 3 мес после последнего введения ниволумаба. Осложнение купировано при иммуносупрессивной терапии (преднизолон, ибупрофен + колхицин).

Обсуждение

Целесообразность использования схемы ABVD в качестве стандарта терапии поздних стадий кЛХ (IIbX–IV) с высоким IPS подвергается сомнению. Применение upfront ABVD с последующей эскалацией в случае положительных промежуточных результатов ПЭТ/КТ (ПЭТ-2) дает неудовлетворительные результаты. Так, в исследовании RATHL у пациентов с положительным ПЭТ-2-контролем после 2 циклов ABVD в результате интенсификации терапии с помощью эскалированного BEACOPP (escBEACOPP) 3-летняя ВБП

Таблица 3. Результаты анализа клинически значимых нежелательных явлений, связанных с проведением терапии ниволумабом + AVD, n (%)

Table 3. Analysis of clinically significant adverse events associated with nivolumab + AVD therapy, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Степень тяжести III по CTCAE Severity III according to CTCAE	Степень тяжести IV по CTCAE Severity IV according to CTCAE	Всего (n = 26) Total (n = 26)
Гематологические Hematological			
Нейтропения Neutropenia	6 (23,1)	6 (23,1)	12 (46,2)
Негематологические Non-hematological			
Пневмония Pneumonia	1 (3,8)	0	1 (3,8)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	3 (11,5)	0	3 (11,5)
Клостридиальный колит Clostridial colitis	1 (3,8)	0	1 (3,8)
Периферическая полинейропатия Peripheral polyneuropathy	1 (3,8)	0	1 (3,8)
Иммуноопосредованные Immune-mediated			
Гипотиреоз Hypothyroidism	1 (3,8)	0	1 (3,8)
Острый перикардит Acute pericarditis	1 (3,8)	0	1 (3,8)

Примечание. CTCAE — Общие терминологические критерии для оценки нежелательных явлений.

Note. CTCAE — Common Terminology Criteria for Adverse Events.

составила лишь 67,5 %, а в GITIL HD0607 – 60 % [26, 27]. В исследовании SWOG S0816 показано, что около трети пациентов с положительным статусом ПЭТ-2 после 2 циклов ABVD в итоге имели прогрессирование (5-летняя ВБП 66 %). Проблемой пациентов с положительным ПЭТ-2-контролем в этом исследовании также стал риск вторичных злокачественных новообразований (14 % случаев), что связывают с высокой потребностью реализации в последующем схем 2-й линии, высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК [28].

Другие результаты получаются, если терапия начинается с более интенсивных режимов, чем ABVD, а по результатам ПЭТ-2 предполагается деэскалация. Так, в исследовании LYSA AHL2011 в когорте пациентов, рандомизированных на ПЭТ-адаптированную терапию, большинство (87 %) были ПЭТ-2-отрицательны после первых 2 циклов escBEACOPP и далее получили 4 менее интенсивных цикла ABVD. Оставшиеся 13 % ПЭТ-2-положительных пациентов получали еще 4 цикла escBEACOPP. При медиане наблюдения 67 мес частота вторичных злокачественных новообразований была практически идентичной в обеих когортах и составила 1 и 2 % соответственно [29]. Аналогичные данные приведены в исследовании HD21 GHSG, в котором при ПЭТ-2-отрицательных результатах в группе escBEACOPP проводилась консолидация 2 такими же циклами терапии. При медиане наблюдения 48 мес частота 2 злокачественных новообразований не превысила 2 % [13].

Напрямую сравнивать упомянутые результаты исследований невозможно ввиду разной популяции по возрасту и числу пациентов с высокими баллами по IPS, однако общая тенденция очевидна. Старт терапии с более интенсивных режимов обеспечивает лучшие показатели ВБП, чем при использовании ABVD. Результаты ПЭТ-2 в данной модели служат эффективным инструментом для принятия решений относительно возможности деинтенсификации терапии, что ассоциируется со снижением риска возникновения вторичных злокачественных новообразований.

Несомненно, текущий прогресс в лечении распространенных стадий КЛХ связан с включением в программы терапии иммуноконъюгата BV и ингибиторов иммунных контрольных точек ниволумаба и пембролизумаба [11, 16, 30–32].

Первые результаты применения схемы N-AVD получены в исследовании II фазы CheckMate 205, в котором набрана когорта из 51 пациента с ранее не леченной КЛХ [30]. Критерием включения были распространенные стадии заболевания (III–IV и IIB с факторами риска по GHSG), как и в нашем исследовании. Все пациенты получали 2 цикла монотерапии ниволумабом (4 введения каждые 14 дней) и 6 циклов N-AVD (суммарно 12 введений ниволумаба). Во всех случаях использовалась фиксированная доза 240 мг ниволумаба на 1 введение. Лучевая терапия не предполагалась. Медиана возраста больных на момент

начала терапии составила 37 (18–87) лет. Ответ оценен у 46 пациентов. По данным независимого оценочного комитета частота общего ответа составила 93 %, включая 74 % ПР. При минимальном сроке наблюдения 9,4 мес показатель 9-месячной ВБП составил 92 %, ОВ – 98 %. Гипотиреоз или тиреоидит (I–II степени тяжести) как проявление иоНЯ диагностирован в 18 % случаев, гипертиреоз – в 8 %. Самыми частыми неэндокринными иоНЯ были кожная сыпь (6 % случаев) и аутоиммунный гепатит (4 %). Нейтропения III–IV степеней имела место у 49 % больных, фебрильная нейтропения – у 10 %.

В нашем исследовании набрана сходная когорта из 26 пациентов с распространенными стадиями КЛХ по критериям GHSC с медианой возраста 34 (18–84) года. Частота достижения ПР составила 94 %. При медиане наблюдения около 12 мес показатель 1-летней ВБП составил 95,7 %; ОВ – 100 %. При анализе иоНЯ зарегистрировано 2 (7,7 %) случая гипотиреоза и 1 (3,8 %) – острого перикардита. Нейтропения III–IV степеней имела место у 12 (46,2 %) пациентов, фебрильная нейтропения – у 3 (11,5 %). В целом полученные результаты сходны с таковыми в соответствующей когорте исследования CheckMate 205. Однако следует принимать во внимание различия терапевтического дизайна исследований, делающих полученные результаты лишь условно сопоставимыми. В CheckMate 205 предусмотрено большее число введений ниволумаба – 16 (стадии IIB–IV) против 8 и 12 для стадий IIB и III–IV соответственно в нашей работе. Кроме того, использован разный дозовый режим введения ниволумаба (фиксированная доза 240 мг против 3 мг/кг). Помимо этого, в CheckMate 205 не предполагалась лучевая терапия, тогда как в нашем исследовании ее получила почти половина больных – 12 (48 %). Пациентам со IIB стадией мы облучали зоны первичного поражения, а при стадиях III–IV – резидуальные массы размерами $\geq 2,5$ см.

В рандомизированном исследовании III фазы SWOG S1826 ($n = 970$) также выполнено сравнение 6 циклов N-AVD и 6 циклов BV-AVD у пациентов с распространенными стадиями КЛХ [22]. Медиана возраста пациентов составила 27 (12–83) лет; 24 % больных были моложе 18 лет, 10 % – старше 60 лет. При медиане наблюдения 12,1 мес показатель 1-летней ВБП в группе N-AVD составил 94 % против 86 % для BV-AVD. При этом в группе N-AVD умерли 4 пациента, включая 3 в результате НЯ, против 11 случаев в группе BV-AVD, включая 7 смертей из-за НЯ. Более высокая частота осложнений со стороны щитовидной железы (гипотиреоз – 7 %, гипертиреоз – 3 %) зарегистрирована в группе N-AVD в сравнении с 1 % в группе BV-AVD. Частота периферической нейропатии, наоборот, была выше в группе BV-AVD (54 % против 28 %). Лучевую терапию получили <1 % пациентов.

Анализ результатов протоколов CheckMate 205, SWOG S1826 и нашего исследования реальной клини-

ческой практики показывает, что схема N-AVD вполне может стать новым стандартом терапии КЛХ как в педиатрической, так и во взрослой гематологии. Интеграция ниволумаба в терапию 1-й линии обеспечивает отличные результаты. Этот режим может быть безопасно назначен как подросткам 12–17 лет, так и лицам старше 60 лет. Однако нельзя сбрасывать со счетов риски аутоиммунной токсичности, включая долгосрочную дисфункцию щитовидной железы и вероятность развития значимой периферической нейропатии. Вопрос модификации лечения анти-PD1 моноклонального антитела на основе результатов промежуточного ПЭТ-2-контроля окончательно не решен. Как известно, при использовании ингибиторов контрольных точек приходится сталкиваться с ложноположительными результатами промежуточной ПЭТ (псевдопрогрессирование), которые иногда бывает трудно

интерпретировать, даже используя специально разработанные критерии LYRIC [25].

Заключение

- Предварительные результаты применения схемы N-AVD демонстрируют высокую эффективность при реализации в условиях реальной клинической практики (частота ПР – 94 %, 1-летняя ВБП – 96 %, ОВ – 100 %).
- Применение схемы N-AVD сопряжено с риском развития ряда иоНЯ, требующих соответствующего ориентирования и кооперации гематологов и смежных специалистов.
- Остается открытым вопрос целесообразности консолидирующей лучевой терапии пациентов, получающих N-AVD. Требуется набор дополнительных данных и более длительные сроки наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Демина Е.А., Леонтьева А.А., Тумян Г.С. и др. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность интенсивной схемы ЕАСОРР-14 (опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). Клиническая онкогематология 2017;10(4):443–52. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-443-452
Demina E.A., Leont'eva A.A., Tumyan G.S. et al. First-line therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma: efficacy and toxicity of intensive EACOPP-14 program (N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Center Data). Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2017;10(4):443–52. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-443-452
2. André M.P.E., Carde P., Viviani S. et al. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of four randomized trials. Cancer Med 2020;9(18):6565–75. DOI: 10.1002/cam4.3298
3. Schellong G., Pötter R., Brämswig J. et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German–Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German–Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. J Clin Oncol 1999;17(12):3736–44. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.12.3736
4. Аршанская Е.Г., Семочкин С.В., Румянцев А.Г. Качество жизни подростков и молодых взрослых с длительными ремиссиями лимфомы Ходжкина. Клиническая онкогематология 2014;7(2):184–91.
Arshanskaya E.G., Semochkin S.V., Rumyantsev A.G. Quality of life in adolescent and young adult Hodgkin's lymphoma survivors. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2014;7(2):184–91. (In Russ.).
5. 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
6. Жуков Н.В., Румянцев А.Г., Усс А.Л. и др. Эффективность и безопасность высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у больных с неблагоприятным течением лимфомы Ходжкина. Опыт трансплантационных центров России, Украины и Республики Беларусь. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(1):22–31.
Zhukov N.V., Rumyantsev A.G., Uss A.L. et al. Efficiency and safety of high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with an unfavorable Hodgkin's lymphoma. Experience gained at transplantation centers of Russia, Ukraine, and Belarus. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2014;13(1):22–31. (In Russ.).
7. Kusumoto S., Munakata W., Machida R. et al. Interim PET-guided ABVD or ABVD/escalated BEACOPP for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma (JCOG1305). Cancer Sci 2024;115(10):3384–93. DOI: 10.1111/cas.16281
8. Luminari S., Fossa A., Trotman J. et al. Long-term follow-up of the response-adjusted therapy for advanced Hodgkin lymphoma trial. J Clin Oncol 2024;42(1):13–8. DOI: 10.1200/JCO.23.01177
9. Kreissl S., Goergen H., Buehnen I. et al. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol 2021;8(6):e398–409. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00101-0
10. Rossi C., Manson G., Marouf A. et al. Classic Hodgkin lymphoma: the LYSA pragmatic guidelines. Eur J Cancer 2024;213:115073. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.115073
11. Schroers-Martin J.G., Advani R. When should we use it? The role of brentuximab vedotin in 2024. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2024;2024(1):511–6. DOI: 10.1182/hematology.2024000668
12. Ansell S.M., Radford J., Connors J.M. et al. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2022;387(4):310–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2206125
13. Borchmann P., Ferdinandus J., Schneider G. et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BEACOPP versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. Lancet 2024;404(10450):341–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01315-1
14. Roemer M.G., Advani R.H., Ligon A.H. 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

15. Du S., Liu J., Zhang Y. et al. PD-L1 peptides in cancer immunoimaging and immunotherapy. *J Control Release* 2025;378:1061–79. DOI: 10.1016/j.jconrel.2024.12.069
16. 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 V.O., Demina E.A., Mochkin N.E. et al. Checkpoint inhibitors and classical Hodgkin's lymphoma: efficacy and safety of pembrolizumab in relapsed/refractory tumor (experience at the N.I. Pirogov Russian National Medical Center of Surgery). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(1):53–62. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-53-62
17. Kuruvilla J., Ramchandren R., Santoro A. et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22(4):512–24. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00005-X
18. Allen P.B., Savas H., Evens A.M. et al. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2021;137(10):1318–26. DOI: 10.1182/blood.2020007400
19. Lynch R.C., Ujjani C.S., Poh C. et al. Concurrent pembrolizumab with AVD for untreated classic Hodgkin lymphoma. *Blood* 2023;141(21):2576–86. DOI: 10.1182/blood.2022019254
20. Younes A., Santoro A., Shipp M. et al. 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;17(9):1283–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30167-X
21. Ansell S.M., Brückelmann P.J., von Keudell G. et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 CheckMate 205 study. *Blood Adv* 2023;7(20):6266–74. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010334
22. Herrera A.F., LeBlanc M., Castellino S.M. et al. Nivolumab + AVD in advanced-stage classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2024;391(15):1379–89. DOI: 10.1056/NEJMoa2405888
23. Hoppe R.T., Advani R.H., Ambinder R.F. et al. NCCN Guidelines® Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 2.2025. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf (accessed 10.03.2025).
24. Bröckelmann P.J., Engert A. The GHSG approach to treating Hodgkin's lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2015;10(3):256–65. DOI: 10.1007/s11899-015-0262-5
25. Cheson B.D., 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. 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
27. Gallamini A., Tarella C., Viviani S. et al. Early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission tomography/computed tomography scan after two ABVD cycles: long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 trial. *J Clin Oncol* 2018;36(5):454–62. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.2543
28. Stephens D.M., Li H., Schöder H. et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019;134(15):1238–46. DOI: 10.1182/blood.2019000719
29. Casasnovas R.O., Bouabdallah R., Brice P. et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(2):202–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30784-8
30. Ramchandren R., Domingo-Domènech E., Rueda A. et al. Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: safety and efficacy in the phase II CheckMate 205 study. *J Clin Oncol* 2019;37(23):1997–2007. DOI: 10.1200/JCO.19.00315
31. Богатырева Т.И., Афанасов А.О., Фалалеева Н.А. и др. Ниволумаб при первично-рефрактерной классической лимфоме Ходжкина у пациентки с абсолютной лимфоцитопенией до начала противоопухолевого лечения: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Клиническая онкогематология* 2021;14(2):179–87. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-179-187
Bogatyeva T.I., Afanasov A.O., Falaleeva N.A. et al. Nivolumab in a primary refractory Hodgkin's lymphoma patient with absolute lymphopenia prior to chemotherapy: literature review and a case report. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(2):179–87. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-179-187
32. Иванова Д.Д., Барях Е.А., Мингалимов М.А. и др. Ниволумаб-содержащая терапия у пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина: собственные клинические наблюдения и обзор литературы. *Онкогематология* 2024;19(4):52–72. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-4-52-72
Ivanova D.D., Baryakh E.A., Mingalimov M.A. et al. Nivolumab-containing therapy in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma: own clinical observations and literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):52–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-4-52-72

Благодарность. Авторы выражают глубокую признательность д.м.н. профессору Е.А. Деминой за ценные советы и экспертное мнение, которые помогли уточнить выводы и улучшить качество работы.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to Doctor of Medical Sciences, Professor E.A. Demina for valuable advice and expert opinion, which helped to clarify the conclusions and improve the quality of the work.

Вклад авторов

М.А. Ульянова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи;

В.И. Воробьев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, окончательное одобрение статьи;

С.В. Семочкин: анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи;

Ю.Н. Виноградова, В.В. Басманова, Р.Д. Бекоев, М.И. Ганзин, В.С. Гришко, Р.Р. Сабитова, Ц.Б. Цыренжабэ, О.С. Успенская, С.М. Алексеев: подготовка и окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

M.A. Ulyanova: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

V.I. Vorob'ev: concept and design development, data collection and processing, final article approval;

S.V. Semochkin: data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

Yu.N. Vinogradova, V.V. Basmanova, R.D. Bekoev, M.I. Ganzin, V.S. Grishko, R.R. Sabitova, Ts.B. Tsyrenzhabe, O.S. Uspenskaya, S.M. Alekseev: article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Ульянова / M.A. Ulyanova: <https://orcid.org/0000-0003-4977-1482>
В.И. Воробьев / V.I. Vorob'ev: <https://orcid.org/0000-0002-2692-8961>
С.В. Семочкин / S.V. Semochkin: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>
Ю.Н. Виноградова / Yu.N. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0002-0938-5213>
В.В. Басманова / V.V. Basmanova: <https://orcid.org/0009-0007-7309-3155>
Р.Д. Бекоев / R.D. Bekoev: <https://orcid.org/0009-0004-0539-830X>
М.И. Ганзин / M.I. Ganzin: <https://orcid.org/0009-0002-0150-5687>
В.С. Гришко / V.S. Grishko: <https://orcid.org/0009-0006-0048-6612>
Р.Р. Сабитова / R.R. Sabitova: <https://orcid.org/0000-0001-6595-6693>
Ц.Б. Цыренжабэ / Ts.B. Tsyrenzhabe: <https://orcid.org/0009-0006-6678-2318>
О.С. Успенская / O.S. Uspenskaya: <https://orcid.org/0009-0007-1773-3912>
С.М. Алексеев / S.M. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0001-7818-5429>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. This study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на использование своих обезличенных данных в научных целях.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients gave written informed consent for using their data in anonymized form for scientific purposes.