

# Комбинированная иммунохимиотерапия у больных рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина как лечение 2-й линии перед аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (предварительные результаты)

А.А. Мамедова<sup>1</sup>, Н.Е. Мочкин<sup>1</sup>, В.О. Саржевский<sup>1</sup>, Е.А. Дёмина<sup>1</sup>, В.С. Богатырев<sup>1</sup>, А.А. Спорник<sup>1</sup>, А.А. Самойлова<sup>1</sup>, А.А. Рукавицын<sup>1</sup>, Е.Г. Смирнова<sup>1</sup>, А.Е. Банникова<sup>1</sup>, В.Я. Мельниченко<sup>1</sup>, Н.Б. Михайлова<sup>2</sup>, Е.С. Борзенкова<sup>2</sup>, Л.В. Стельмах<sup>2</sup>, Ю.Р. Залялов<sup>2</sup>, А.А. Семенова<sup>3</sup>, Г.С. Тумян<sup>3</sup>, М.А. Данилова<sup>4</sup>, О.А. Конова<sup>4</sup>, Н.А. Фалалеева<sup>4</sup>, А.Ю. Терехова<sup>4</sup>, М.А. Вернюк<sup>5</sup>, А.М. Червонцева<sup>5</sup>, Л.С. Хайруллина<sup>5</sup>, А.А. Маслов<sup>6</sup>, И.Б. Лысенко<sup>6</sup>, Ю.А. Алексеева<sup>7</sup>, Е.С. Павлюченко<sup>8</sup>, А.А. Мирсайтов<sup>8</sup>, А.А. Зверькова<sup>9</sup>, И.В. Ишматова<sup>9</sup>, С.А. Волченков<sup>9</sup>, М.С. Моталкина<sup>9</sup>, И.С. Зюзгин<sup>9</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, Нижняя Первомайская ул., 70;

<sup>2</sup>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; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

<sup>5</sup>Московский 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;

<sup>6</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

<sup>7</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 8;

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр-кт, 47;

<sup>9</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

**Контакты:** Айсель Акифовна Мамедова [aysel.mamedova.a@mail.ru](mailto:aysel.mamedova.a@mail.ru)

**Цель исследования** – изучить эффективность и безопасность комбинированной иммунохимиотерапии по протоколу DHAP + ниволумаб у больных с рефрактерной/рецидивирующей формой классической лимфомы Ходжкина на этапе предтрансплантационной терапии перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

**Материалы и методы.** Исследование состояло из 2 этапов: 1-й – иммунотерапия ниволумабом (2 введения в монорежиме в дозе 240 мг/сут с интервалом 14 дней); 2-й – комбинированная иммунохимиотерапия по протоколу DHAP + ниволумаб (через 14 дней после 2-го введения ниволумаба): ниволумаб 480 мг/сут в 1-й день в сочетании с химиотерапией по протоколу DHAP, всего 4 цикла. Оценка эффективности терапии проводили после 2 введений ниволумаба, после 2 и 4 циклов комбинированной терапии. С марта 2020 г. по ноябрь 2021 г. в исследование были включены 32 пациента. Медиана возраста составила 34 (18–55) года.

**Результаты.** По данным на ноябрь 2021 г. оценен результат у 32 больных после 1-го этапа лечения (монотерапии ниволумабом). Полный ответ получен у 4 (12,5 %) пациентов, частичный ответ – у 20 (62,5 %), стабилизация заболевания отмечена у 5 (16 %), неопределенный ответ – у 3 (9 %). На 2-м этапе эффективность после 2-го цикла DHAP + ниволумаб оценили у 31 больного (полный ответ получен у 19 (61 %), частичный ответ – у 11 (36 %)), конечная оценка эффективности (после 4-го цикла DHAP + ниволумаб) проведена у 30 больных, при этом у всех больных получен ответ на терапию (полный ответ – у 25 (83 %), частичный ответ – у 5 (17 %)). Из исследования выбыли 2 больных.

**Заключение.** Предварительные результаты комбинации иммунотерапии и химиотерапии по протоколу DHAP показали высокую эффективность и относительно низкую токсичность у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина перед проведением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, ниволумаб, иммунотерапия, химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

**Для цитирования:** Мамедова А.А., Мочкин Н.Е., Саржевский В.О. и др. Комбинированная иммунохимиотерапия у больных рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина как лечение 2-й линии перед аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (предварительные результаты). Онкогематология 2022; 17(3):40–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-40-47

## Combined immunochemotherapy in patients with refractory/relapsed classical Hodgkin's lymphoma as a 2<sup>nd</sup> line treatment before autologous hematopoietic stem cell transplantation (preliminary results)

A.A. Mamedova<sup>1</sup>, N.E. Mochkin<sup>1</sup>, V.O. Sarzhevskiy<sup>1</sup>, E.A. Demina<sup>1</sup>, V.S. Bogatyrev<sup>1</sup>, A.A. Spornik<sup>1</sup>, A.A. Samoylova<sup>1</sup>, A.A. Rukavitsin<sup>1</sup>, E.G. Smirnova<sup>1</sup>, A.E. Bannikova<sup>1</sup>, V.Ya. Melnichenko<sup>1</sup>, N.B. Mikhaylova<sup>2</sup>, E.S. Borzenkova<sup>2</sup>, L.V. Stelmakh<sup>2</sup>, Yu.R. Zalyalov<sup>2</sup>, A.A. Semenova<sup>3</sup>, G.S. Tumyan<sup>3</sup>, M.A. Danilova<sup>4</sup>, O.A. Konova<sup>4</sup>, N.A. Falaleeva<sup>4</sup>, A.Yu. Terekhova<sup>4</sup>, M.A. Vernyuk<sup>5</sup>, A.M. Chervontseva<sup>5</sup>, L.S. Khayrullina<sup>5</sup>, A.A. Maslov<sup>6</sup>, I.B. Lysenko<sup>6</sup>, Yu.A. Alekseeva<sup>7</sup>, E.S. Pavlyuchenko<sup>8</sup>, A.A. Mirsaitov<sup>8</sup>, A.A. Zverkova<sup>9</sup>, I.V. Ishmatova<sup>9</sup>, S.A. Volchenkov<sup>9</sup>, M.S. Motalkina<sup>9</sup>, I.S. Zyuzgin<sup>9</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia;

<sup>2</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint-Petersburg 197022, Russia;

<sup>3</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>4</sup>National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

<sup>5</sup>P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>6</sup>National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14<sup>th</sup> Liniya, Rostov-on-Don 344037, Russia;

<sup>7</sup>V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 8 Akkuratova St., Saint-Petersburg 197341, Russia;

<sup>8</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevskiy Prospekt, Saint-Petersburg 195067, Russia;

<sup>9</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia

**Contacts:** Aysel' Akifovna Mamedova [aysel.mamedova.a@mail.ru](mailto:aysel.mamedova.a@mail.ru)

**Aim.** To study the efficacy and safety of combined immunochemotherapy according to the DHAP protocol + nivolumab in patients with refractory/relapsed classical Hodgkin's lymphoma before autologous hematopoietic stem cell transplantation.

**Materials and methods.** The study consisted of 2 phases: 1<sup>st</sup> – immunotherapy with nivolumab (2 injections as monotherapy at a dose of 240 mg/day with 14 days interval); 2<sup>nd</sup> – combined immunochemotherapy according to the DHAP protocol + nivolumab (14 days after the 2<sup>nd</sup> administration of nivolumab): nivolumab 480 mg/day on day 1 in combination with chemotherapy according to the DHAP protocol, 4 cycles in total. The effectiveness of therapy was evaluated after 2 injections of nivolumab, after 2 and 4 cycles of combination therapy. From March 2020 to November 2021, 32 patients were included in the study. The median age was 34 (18–55) years.

**Results.** As of November 2021, the result was evaluated in 32 patients after the 1<sup>st</sup> stage of treatment (nivolumab monotherapy). A complete response was obtained in 4 (12.5 %) patients, a partial response in 20 (62.5 %) patients, disease stabilization was noted in 5 (16 %) patients, an indeterminate response in 3 (9 %) patients. At the 2<sup>nd</sup> phase, the efficacy after the 2<sup>nd</sup> cycle of DHAP + nivolumab was evaluated in 31 patients (complete response was obtained in 19 (61 %), partial response in 11 (36 %)); the final efficacy evaluation (after the 4th cycle of DHAP + nivolumab) was performed in 30 patients, and all patients achieved response to therapy (complete response in 25 (83 %), partial response in 5 (17 %)). 2 patients were excluded from the study.

**Conclusion.** Preliminary results of combined immuno- and chemotherapy according to the DHAP protocol showed high efficacy and relatively low toxicity in patients with refractory/relapsed classical Hodgkin's lymphoma before autologous hematopoietic stem cell transplantation.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, nivolumab, immunotherapy, chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation

**For citation:** Mamedova A.A., Mochkin N.E., Sarzhevskiy V.O. et al. Combined immunochemotherapy in patients with refractory/relapsed classical Hodgkin's lymphoma as a 2<sup>nd</sup> line treatment before autologous hematopoietic stem cell transplantation (preliminary results). Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(3):40–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-40-47

## Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний лимфатической системы, составляющее 30–40 % от общего числа лимфом, хотя в структуре общей онкологической заболеваемости на ее долю приходится около 0,5 %. Болеют ЛХ лица любого возраста, но пик заболеваемости приходится на молодой возраст 16–35 лет, что обуславливает высокую социальную значимость данной патологии. Среди молодых больных преобладают женщины, среди старших возрастных групп — мужчины. Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,2 случая на 100 тыс. населения в год (3129 впервые выявленных случаев в России в 2016 г.) [1]. Классическая ЛХ (кЛХ) — наиболее распространенный подтип ЛХ — составляет 70–95 % ЛХ, при этом 2/3 случаев представлены вариантом с нодулярным склерозом.

Лимфома Ходжкина — прогностически один из наиболее благоприятных вариантов злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. В настоящее время применение терапии 1-й линии позволяет достичь излечения большинства пациентов с кЛХ [2]. При использовании современных методов лечения 5-летней выживаемости можно добиться более чем у 95 % больных даже при распространенных стадиях заболевания [3]. Однако у 15–25 % больных применение только химиотерапии не позволяет достичь полной ремиссии (первичная рефрактерность) либо развивается ранний рецидив заболевания [4]. Несмотря на разнообразие новых методов лечения, применение высокодозной

химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) остается стандартом лечения для этой группы больных [5, 6].

Наиболее часто используемые режимы химиотерапии на этапе индукции ремиссии перед трансплантацией у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ЛХ представлены в табл. 1 [7–12].

До настоящего времени не проводились какие-либо рандомизированные исследования по сравнению эффективности данных протоколов. Указанные схемы обладают сопоставимой эффективностью, и выбор использования той или иной схемы определяется предпочтениями трансплантационного центра. Однако большинство авторов рекомендуют схему по протоколу DHAP, позволяющую получить общий объективный ответ почти у 90 % больных.

Введение в клиническую практику ингибиторов иммунных контрольных точек (ингибиторов PD-1 (programmed cell death-1)) позволило совершить прорыв в лечении кЛХ. В настоящее время ингибиторы иммунных контрольных точек широко применяются в лечении рефрактерной/рецидивирующей кЛХ. По данным международных исследований с использованием ниволумаба и пембролизумаба при рефрактерной/рецидивирующей кЛХ, частота общего объективного ответа у пациентов данной группы составляет 60–80 % при умеренной токсичности (табл. 2) [13–17].

В попытке увеличить частоту полного ответа у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей кЛХ были

**Таблица 1.** Основные схемы химиотерапии и их эффективность при рефрактерной/рецидивирующей лимфоме Ходжкина

**Table 1.** Basic chemotherapy regimens and their efficacy in refractory/relapsed Hodgkin's lymphoma

Режим, автор исследования, год Therapy regimen, author, year	n	Полный ответ, % Complete response, %	Частичный ответ, % Partial response, %	Общий объективный ответ, % Overall objective response, %	Летальность, связанная с лечением, n Treatment related mortality, n
Dexa-BEAM N. Schmitz и соавт., 2002 [7] N. Schmitz et al., 2002 [7]	56	31	29	60	4
ESHAP J. Aparicio и соавт., 1999 [8] J. Aparicio et al., 1999 [8]	22	41	32	73	1
DHAP A. Josting и соавт., 2002 [9] A. Josting et al., 2002 [9]	102	21	68	89	0
ICE С.Н. Moskowitz и соавт., 2001 [10] С.Н. Moskowitz et al., 2001 [10]	65	26	59	85	0
IGEV A. Santoro и соавт., 2007 [11] A. Santoro et al., 2007 [11]	91	54	28	81	0
GDP T. Baetz и соавт., 2003 [12] T. Baetz et al., 2003 [12]	23	17	52	70	0

Таблица 2. Использование ингибиторов PD-1 у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина

Table 2. Use of PD-1 inhibitors in patients with refractory/relapsed classical Hodgkin's lymphoma

Ингибитор PD-1 PD-1 inhibitor	Общий объективный ответ, % Overall objective response, %	Полный ответ, % Complete response, %	Исследование/фаза Trial/phase	Автор исследования, год Author, year
Ниволумаб Nivolumab	87	17	I	S.M. Ansell и соавт., 2015 [15] S.M. Ansell et al., 2015 [15]
Ниволумаб Nivolumab	69	16	CheckMate 205 Trial II	P. Armand и соавт., 2018 [13] P. Armand et al., 2018 [13]
Пембролизумаб после неудачи лечения брентуксимабом ведотином Pembrolizumab after brentuximab vedotin treatment failure	65	16	I	P. Armand и соавт., 2015 [16] P. Armand et al., 2015 [16]
Пембролизумаб Pembrolizumab	69	22	II	R. Chen и соавт., 2017 [14] R. Chen et al., 2017 [14]

изучены различные комбинации ингибиторов PD-1, в том числе с химиотерапией. Так, в исследовании А.Ф. Неггега и соавт. оценивалась эффективность применения ниволумаба в монорежиме и в комбинации с лечением по протоколу ICE. Частота общего объективного ответа составила 94 %, 1-годовая выживаемость без прогрессирования — 79 %, общая выживаемость — 97 % [18].

А.А. Moskowicz и соавт. показали эффективность комбинации пембролизумаба и протокола GVD. По результатам исследования частота общего объективного ответа составила 100 % [19].

Накопление новых данных об эффективности и токсических эффектах комбинации иммунотерапии и химиотерапии перед ауто-ТГСК позволит определить оптимальный подход к предтрансплантационной терапии и повысить долю пациентов, излеченных с помощью трансплантации.

**Цель исследования** — изучить эффективность и безопасность комбинированной иммунохимиотерапии по протоколу DHAP + ниволумаб у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей формой КЛХ на этапе индукции ремиссии перед ауто-ТГСК.

### Материалы и методы

С марта 2020 г. по ноябрь 2021 г. в исследование были включены 32 пациента (20 (62,5 %) мужчин, 12 (37,5 %) женщин), получающих лечение в НМХЦ им. Н.И. Пирогова, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ радиологии, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиале НМИЦ радиологии, НМИЦ онкологии, НМИЦ им. В.А. Алмазова, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в рамках клинической апробации Минздрава России 2019-44-6 КА; Clinical-Trials.gov, NCT04091490 «Комбинация иммунотерапии

и химиотерапии для лечения рефрактерной и рецидивирующей лимфомы Ходжкина».

Критериями включения в исследование явились возраст 18–65 лет, гистологически верифицированный диагноз ЛХ, рентгенологически задокументированный рецидив или прогрессирование заболевания, функциональный статус по критериям Всемирной организации здравоохранения  $\leq 2$ , отсутствие иммунотерапии и химиотерапии по протоколу DHAP. В исследование не включали больных с декомпенсированной тяжелой органной патологией, инфекционными заболеваниями, активными аутоиммунными заболеваниями, наличием другого злокачественного заболевания, беременных женщин и лиц, страдающих психическими расстройствами.

Из исследования выбыли 2 больных: у 1 пациента лечение прервано в связи с заболеванием коронавирусной инфекцией COVID-19, 2-й пациент умер по неустановленной причине.

Медиана возраста составила 34 (18–55) года. Медиана линий химиотерапии до включения в протокол — 1,5.

Морфологические варианты КЛХ были представлены следующими подтипами: нодулярный склероз 1-го, 2-го типов, смешанно-клеточный вариант, вариант с лимфоидным истощением.

Распределение больных по стадиям при первичной диагностике представлено в табл. 3.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Больные, включенные в исследование, получали 2 введения иммунотерапии ниволумабом в дозе 240 мг/сут с интервалом 14 дней и 4 цикла комбинированной иммунохимиотерапии: ниволумаб (480 мг/сут в 1-й день) в сочетании с химиотерапией по протоколу DHAP (цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день цикла, цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> дважды во 2-й день цикла, дексаметазон 40 мг в 1–4-й дни цикла). Комбинированные

курсы проводились каждые 28 дней. Общая продолжительность лечения по протоколу — 20 нед. Оценку эффективности терапии выполняли трижды: после 2 введений иммунотерапии в монорежиме, после 2 и 4 циклов комбинированного лечения.

**Таблица 3.** Распределение больных по стадиям при первичной диагностике

**Table 3.** Distribution of patients by stages at primary diagnosis

Стадия Stage	n (%)
Локальная: Local:	
II	14 (44)
II bulky	3 (10)
Распространенная: Advanced:	
III	2 (6)
IV	13 (40)

## Результаты

По данным на ноябрь 2021 г. эффективность оценена у 32 больных (после 2 введений ниволумаба в монорежиме). Полный ответ получен у 4 (12,5 %) больных, частичный ответ — у 20 (62,5 %), стабилизация заболевания отмечена у 5 (16 %), неопределенный ответ — у 3 (9 %).

Промежуточную оценку эффективности (после 2 циклов иммунохимиотерапии) провели у 31 больного. Полный ответ получен у 19 (61 %), частичный ответ — у 11 (36 %). Конечная оценка эффективности (после 4-го цикла DHAP + ниволумаб) проведена у 30 больных, при этом частота общего ответа составила 100 % (полный ответ — у 25 (83 %), частичный ответ — у 5 (17 %)) (рис. 2).

Оценку нежелательных иммуноопосредованных явлений и токсических эффектов химиотерапии про-

водили в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (CTCAE v.5.0) (табл. 4).

**Таблица 4.** Токсические эффекты комбинации иммунотерапии ниволумабом в сочетании с химиотерапией по протоколу DHAP

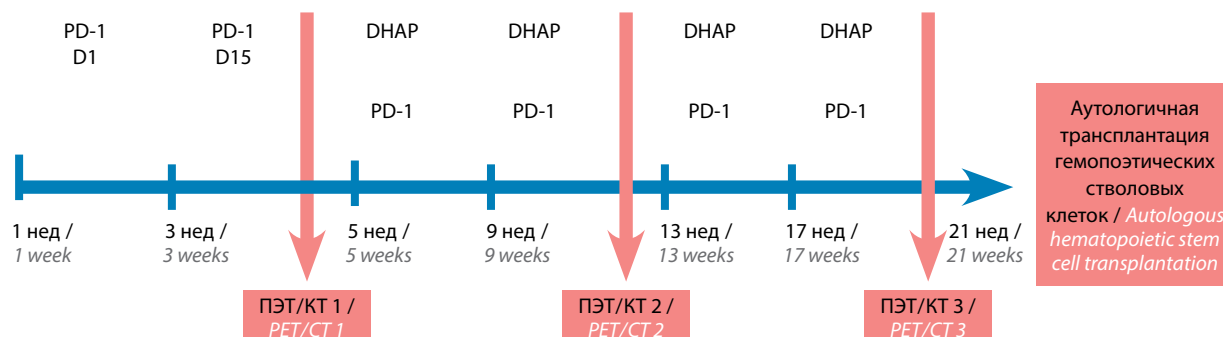
**Table 4.** Toxicity of nivolumab immunotherapy combined with DHAP chemotherapy

Токсичность Toxicity	I–II степени по CTCAE v.5.0, n (%) CTCAE v.5.0 I–II grade, n (%)	III–IV степени по CTCAE v.5.0, n (%) CTCAE v.5.0 III–IV grade, n (%)
Кожная Skin	1 (3,1)	0
Инфузионные реакции (лихорадка) Infusion reactions (fever)	2 (6,2)	0
Нейротоксичность (шум в ушах) Neurotoxicity (tinnitus)	4 (12,5)	0
Гематологическая (нейтропения, лимфопения, анемия, тромбоцитопения) Hematologic (neutropenia, lymphopenia, anemia, thrombocytopenia)	5 (15,6)	10 (31,2)
Эндокринная (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит) Endocrine (hypothyroidism, autoimmune thyroiditis)	3 (9,3)	0
Нефротоксичность (повышение уровня креатинина) Nephrotoxicity (increased creatinine levels)	5 (15,6)	0

**Примечание.** Здесь и в табл. 5: CTCAE — общие терминологические критерии нежелательных явлений.

**Note.** Here and in table 5: CTCAE — common terminological criteria for adverse events.

Пациенты с рефрактерной/рецидивирующей лимфомой Ходжкина / Patients with refractory/relapsed Hodgkin's lymphoma



**Рис. 1.** Дизайн клинического исследования. ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией  
**Fig. 1.** Clinical study design. PET/CT — positron emission tomography combined with computed tomography



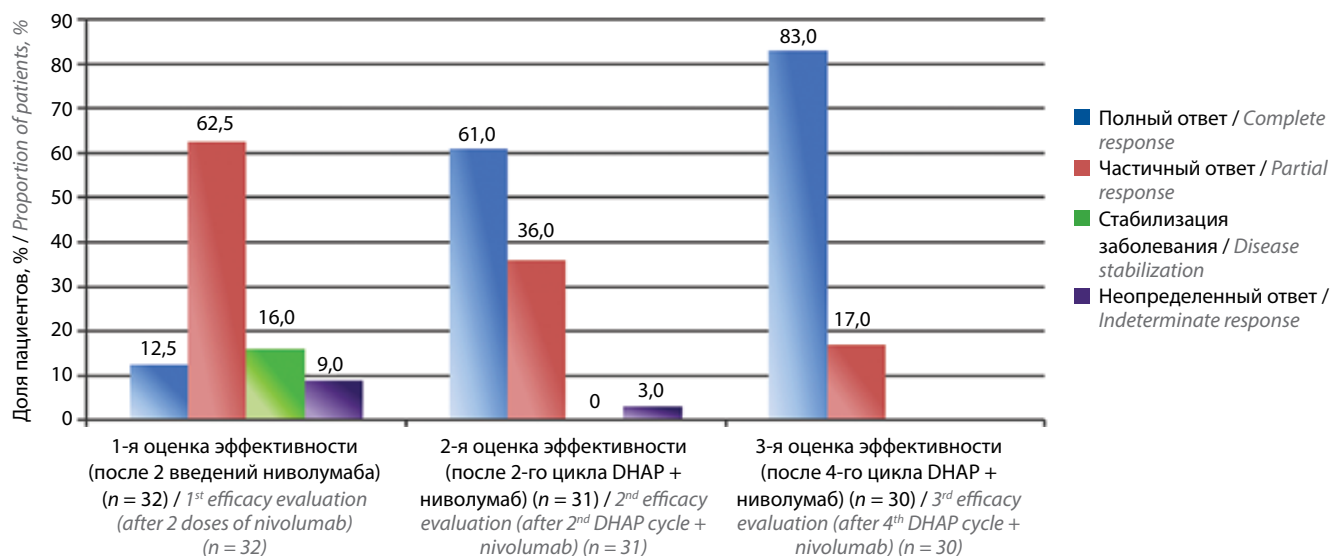


Рис. 2. Оценка эффективности комбинации иммунотерапии ниволумабом в сочетании с химиотерапией по протоколу DHAP  
Fig. 2. Efficacy evaluation of combined nivolumab immunotherapy and DHAP chemotherapy

Всего зарегистрировано 30 эпизодов побочных эффектов терапии (у 1 больного могли развиваться несколько осложнений). Наиболее частыми были гематологические нежелательные явления III–IV степени тяжести, зарегистрированные у 10 больных. У части больных в связи с развитием нежелательных явлений были редуцированы дозы цитостатиков (табл. 5).

Мобилизация периферических стволовых кроветворных клеток выполнена 24 пациентам. Успешная мобилизация и сбор периферических стволовых кроветворных клеток — у 21 больного (табл. 6). Ауто-ТГСК проведена 16 (50 %) пациентам.

### Заключение

Предварительные результаты комбинации иммунотерапии и химиотерапии по протоколу DHAP показали высокую эффективность и относительно низкую токсичность у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей КЛХ как этап индукционного лечения перед проведением ауто-ТГСК.

Таблица 5. Редукция дозы препаратов

Table 5. Drugs dose reduction

Токсичность Toxicity	Редукция дозы цитостатиков Cytostatics dose reduction	n (%)
Ототоксичность I–II степеней по СТCAE CTCAE grade I–II ototoxicity	Цисплатин на 20 % Cisplatin by 20 %	3 (9,3)
	Цисплатин на 40 % Cisplatin by 40 %	1 (3,1)
Нефротоксичность I–II степеней по СТCAE CTCAE grade I–II nephrotoxicity	Цитарабин на 50 % Cytarabine by 50 %	2 (6,2)

Комбинированная иммунохимиотерапия не ухудшает (не снижает эффективность) мобилизацию и сбор стволовых кроветворных клеток для проведения ауто-ТГСК.

Таблица 6. Эффективность мобилизации и сбора ПСКК

Table 6. Efficiency of PBSC mobilization and collection

Общее число больных на этапе мобилизации ПСКК Total number of patients at the stage of PBSC mobilization	Число больных с успешным сбором ПСКК, режим мобилизации Number of patients with successful PBSC collection, mobilization regimen		Количество неудачного сбора ПСКК Number of PBSC collection failure
24	21	19 Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор Granulocyte colony stimulating factor	3
		1 Циклофосфамид 4 г/м <sup>2</sup> Cyclophosphamide 4 g/m <sup>2</sup>	
		1 Этопозид 200 мг/м <sup>2</sup> 1–3-й дни Etoposide 200 mg/m <sup>2</sup> 1–3 <sup>rd</sup> days	

Примечание. ПСКК — периферические стволовые кроветворные клетки.

Note. PBSC — peripheral blood stem cells.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018. С. 28–38. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow, 2018. Pp. 28–38. (In Russ.)].
2. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2015;8(4):463–70. [Demina E.A. Hodgkin's lymphoma. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2015;8(4):463–70. (In Russ.)].
3. Skoetz N., Trelle S., Rancea M. et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(10):943–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70341-3
4. Kuruvilla J., Keating A., Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117(16):4208–17. DOI: 10.1182/blood-2010-09-288373
5. Mohty R., Dulery R., Bazarbachi A.H. et al. Latest advances in the management of classical Hodgkin lymphoma: the era of novel therapies. *Blood Cancer J* 2021;11(7):126. DOI: 10.1038/s41408-021-00518-z
6. Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н. и др. Результаты лечения классической лимфомы Ходжкина, включающего высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в НМХЦ им. Н.И. Пирогова. Клиническая онкогематология. 2018;11(3):234–40. [Mochkin N.E., Sarzhetskii V.O., Dubinina Yu.N. et al. Outcome of classical Hodgkin's lymphoma treatment based on high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: the experience in the N.I. Pirogov Russian National Medical Center of Surgery. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2018;11(3):234–40. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-234-240
7. 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
8. Aparicio J., Segura A., Garcerá 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
9. 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
10. Moskowit C.H., Nimer S.D., Zelenetz A.D. 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
11. 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
12. Baetz T., Belch A., Couban S. et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 2003;14(12):1762–7. DOI: 10.1093/annonc/mdg496
13. 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
14. Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A. 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
15. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(4):311–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1411087
16. Armand P. Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies. *Blood* 2015;125(22):3393–400. DOI: 10.1182/blood-2015-02-567453
17. 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. [Sarzhetskii 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
18. Herrera A.F., Chen R., Palmer J. et al. PET-adapted Nivolumab +/- ICE (NICE) as first salvage therapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol* 2019. DOI: 10.1002/hon.102\_2630
19. Moskowitz A.J., Shah G., Schöder 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

## Вклад авторов

А.А. Мамедова, В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;  
 Н.Е. Мочкин: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;  
 Е.А. Демина: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;  
 В.С. Богатырев, А.А. Спорник, А.А. Самойлова, А.А. Рукавицын, Е.Г. Смирнова, А.Е. Банникова, Н.Б. Михайлова, Е.С. Борзенкова, Л.В. Стельмах, Ю.Р. Залялов, А.А. Семенова, Г.С. Тумян, М.А. Данилова, О.А. Конова, Н.А. Фалалеева, А.Ю. Терехова, М.А. Вернюк, А.М. Червонцева, Л.С. Хайруллина, А.А. Маслов, И.Б. Лысенко, Ю.А. Алексеева, Е.С. Павлюченко, А.А. Мирсаитов, А.А. Зверькова, И.В. Ишматова, С.А. Волченков, М.С. Моталкина, И.С. Зюзгин: предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи.

**Authors' contributions**

A.A. Mamedova, V.O. Sarzhevskiy, V.Ya. Melnichenko: concept and design development, data collection and analysis, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;  
N.E. Mochkin: data collection and analysis, provision of research materials, data analysis and interpretation, final article approval;  
E.A. Demina: provision of research materials, data analysis and interpretation, final article approval;  
V.S. Bogatyrev, A.A. Spornik, A.A. Samoylova, A.A. Rukavitsin, E.G. Smirnova, A.E. Bannikova, N.B. Mikhaylova, E.S. Borzenkova, L.V. Stelmakh, Yu.R. Zalyalov, A.A. Semenova, G.S. Tumyan, M.A. Danilova, O.A. Konova, N.A. Falaleeva, A.Yu. Terekhova, M.A. Vernyuk, A.M. Chervontseva, L.S. Khayrullina, A.A. Maslov, I.B. Lysenko, Yu.A. Alekseeva, E.S. Pavlyuchenko, A.A. Mirsaitov, A.A. Zverkova, I.V. Ishmatova, S.A. Volchenkov, M.S. Motalkina, I.S. Zyuzgin: provision of research materials, final article approval.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

A.A. Мамедова / A.A. Mamedova: <https://orcid.org/0000-0002-7296-9190>  
Н.Е. Мочкин / N.E. Mochkin: <https://orcid.org/0000-0001-5622-0828>  
В.О. Саржевский / V.O. Sarzhevskiy: <https://orcid.org/0000-0001-7164-6595>  
В.С. Богатырев / V.S. Bogatyrev: <https://orcid.org/0000-0001-6061-9428>  
В.Я. Мельниченко / V.Ya. Melnichenko: <https://orcid.org/0000-0002-6728-6264>  
А.А. Семенова / A.A. Semenova: <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>  
Н.А. Фалалеева / N.A. Falaleeva: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>  
М.А. Вернук / M.A. Vernyuk: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>  
А.М. Червонцева / A.M. Chervontseva: <https://orcid.org/0000-0002-8498-6289>  
Л.С. Хайруллина / L.S. Khayrullina: <https://orcid.org/0000-0001-8520-0711>  
И.Б. Лысенко / I.B. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>  
Ю.А. Алексеева / Yu.A. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0003-4453-5616>  
Е.С. Павлюченко / E.S. Pavlyuchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7196-7866>  
А.А. Мирсаитов / A.A. Mirsaitov: <https://orcid.org/0000-0001-9204-6441>  
С.А. Волченков / S.A. Volchenkov: <https://orcid.org/0000-0002-2463-2024>

**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.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Протокол заседания № 9 от 21.05.2020.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the local ethical committee of N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 9 dated 21.05.2020.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 11.02.2022. **Принята к публикации:** 29.04.2022.

**Article submitted:** 11.02.2022. **Accepted for publication:** 29.04.2022.