

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-52-72>

# Ниволумабсодержащая терапия у пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина: собственные клинические наблюдения и обзор литературы

Д.Д. Иванова<sup>1,2</sup>, Е.А. Барях<sup>1-3</sup>, М.А. Мингалимов<sup>1,2</sup>, Е.Н. Мисюрин<sup>1,2</sup>, Д.С. Поляков<sup>1</sup>, Н.А. Савосина<sup>1</sup>, М.М. Берегов<sup>4</sup>, М.А. Донской<sup>5</sup>, А.Б. Макешова<sup>1,2</sup>, Т.Н. Толстых<sup>1,2</sup>, О.Л. Кочнева<sup>1</sup>, Т.С. Кравчук<sup>1,2</sup>, Е.И. Желнова<sup>1,2</sup>, К.В. Яцков<sup>1</sup>, А.Х. Мнойан<sup>1</sup>, И.М. Гращенко<sup>1</sup>, Н.А. Шевченко<sup>1</sup>, А.А. Винокуров<sup>6</sup>, И.В. Самсонова<sup>1</sup>, М.А. Лысенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>4</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

<sup>5</sup>ООО «Московский международный онкологический центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Дурова, 26, стр. 4;

<sup>6</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1

**Контакты:** Диана Давидовна Иванова [doc.ivanovadd@gmail.com](mailto:doc.ivanovadd@gmail.com)

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) – лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся наличием клеток Ходжкина и Березовского–Рид–Штернберга и опухолевого микроокружения. В настоящее время микроокружению при кЛХ уделяется большое внимание. Детальное понимание взаимодействия опухоли и ее микроокружения открывает перспективы в диагностике и лечении кЛХ. За счет инновационных иммунотерапевтических агентов, таких как ниволумаб, представляются возможными контроль и активация иммунного ответа. Несмотря на высокую эффективность стандартных протоколов у молодых пациентов, интенсификация терапии ассоциирована с органотоксичностью, развитием вторичных злокачественных новообразований. При этом в группе пожилых пациентов результаты общепринятых протоколов противоопухолевого лечения следует признать неоптимальными. В последнее десятилетие значительно улучшились результаты лечения рефрактерных форм кЛХ за счет применения ингибиторов иммунных контрольных точек.

Приоритетной задачей в современной клинической гематологии является усовершенствование стратегий терапии кЛХ не только у пожилых, но и у молодых пациентов за счет сохранения баланса между высокой эффективностью и низкой токсичностью. При этом включение ниволумаба в терапию 1-й линии не только патогенетически обоснованно и эффективно, но и безопасно.

В статье представлены данные клинических наблюдений успешного применения ниволумаба в комбинации с химиотерапией у пациентов с впервые диагностированной кЛХ.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, ниволумаб, PD-1

**Для цитирования:** Иванова Д.Д., Барях Е.А., Мингалимов М.А. и др. Ниволумабсодержащая терапия у пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина: собственные клинические наблюдения и обзор литературы. Онкогематология 2024;19(4):52–72.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-52-72>

## Nivolumab-containing therapy in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma: own clinical observations and literature review

D.D. Ivanova<sup>1,2</sup>, E.A. Baryakh<sup>1-3</sup>, M.A. Mingalimov<sup>1,2</sup>, E.N. Misyurina<sup>1,2</sup>, D.S. Polyakov<sup>1</sup>, N.A. Savosina<sup>1</sup>, M.M. Beregov<sup>4</sup>, M.A. Donskoy<sup>5</sup>, A.B. Makeshova<sup>1,2</sup>, T.N. Tolstykh<sup>1,2</sup>, O.L. Kochneva<sup>1</sup>, T.S. Kravchuk<sup>1,2</sup>, E.I. Zhelnova<sup>1,2</sup>, K.V. Yatskov<sup>1</sup>, A.Kh. Mnoyan<sup>1</sup>, I.M. Grashchenko<sup>1</sup>, N.A. Shevchenko<sup>1</sup>, A.A. Vinokurov<sup>6</sup>, I.V. Samsonova<sup>1</sup>, M.A. Lysenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow City Clinical Hospital No. 52; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build 1, 2/1 BARRIKADNAYA St., Moscow 125993, Russia;

<sup>4</sup>Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency; Build. 10, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

<sup>5</sup>Moscow International Oncology Center; Build. 4, 26 Durova St., Moscow 129090 Russia;

<sup>6</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Diana Davidovna Ivanova doc.ivanovadd@gmail.com

Classical Hodgkin's lymphoma (cHL) is a lymphoproliferative disease characterized by the presence of Hodgkin and Berezovsky–Reed–Sternberg cells and a tumor microenvironment. Currently, much attention is paid to the microenvironment in cHL. A detailed understanding of the interaction between the tumor and its microenvironment opens up prospects for the cHL diagnosis and treatment. Innovative immunotherapeutic agents such as nivolumab make it possible to control and activate the immune response. Despite the high efficiency of standard protocols in young patients, therapy intensification is associated with organ toxicity and the development of secondary malignant neoplasms. At the same time, in elderly patients, the results of generally accepted antitumor treatment protocols should be considered suboptimal. In the last decade, the treatment of refractory cHL has improved significantly due to the use of immune checkpoint inhibitors.

Taking into account the above, the priority issue in modern clinical hematology is to improve cHL treatment strategies not only in elderly but also in young patients by maintaining a balance between high efficacy and low toxicity. Moreover, the inclusion of nivolumab in first-line therapy is not only pathogenetically justified and effective, but also safe.

The article presents data from clinical observations of the successful nivolumab use in combination with chemotherapy in patients with newly diagnosed cHL.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, nivolumab, PD-1

**For citation:** 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: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-52-72>

## Введение

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) диагностируется у пациентов >60 лет в 20–25 % случаев, тогда как у молодых больных медиана возраста верификации диагноза приходится на 25 лет [1, 2]. Несмотря на высокую эффективность терапии молодых пациентов с кЛХ, острой проблемой остается развитие ранних и поздних осложнений при использовании интенсивных протоколов, в частности вторичного миелодиспластического синдрома/острого миелоидного лейкоза, бесплодия, кардио- и пульмотоксичности [3]. Согласно данным клинических исследований, у пожилых больных результаты лечения целесообразно охарактеризовать как неутешительные: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 65 % против 90 % у молодых пациентов [4]. Применяемые схемы противоопухолевой терапии для пожилых больных кЛХ представляются недостаточно эффективными, а наблюдаемые осложнения на фоне тяжелой сопутствующей патологии, неудовлетворительная переносимость протоколов, редукция доз и увеличение интервалов между курсами приводят к низкому терапевтическому потенциалу [5–7]. Кроме того, высокая токсичность при проведении общепринятых программ лечения требует индивидуального подхода [8].

Одной из возможных стратегий улучшения эффективности терапии при минимизации токсичности,

применяемой вне зависимости от возраста, служит использование протокола N-AVD в 1-й линии лечения кЛХ. Данный подход обоснован в исследовании III фазы SWOG S1826, где продемонстрирована высокая эффективность протокола N-AVD в сравнении с BV-AVD при относительно низкой токсичности [9].

В данных клинических наблюдениях описаны случаи терапии пациентов с кЛХ в 1-й линии с использованием схемы N-AVD (ниволумаб 3 мг/кг массы тела, дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup>, доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup>, винбластин 5 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней, 6 циклов) в рамках реальной клинической практики.

## Клиническое наблюдение 1

**Пациентка**, 70 лет, в ноябре 2023 г. отметила увеличение пахового лимфатического узла справа, появление профузной ночной потливости, снижение массы тела за 3 мес на 10 кг, фебрильную лихорадку. При обследовании, по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с контрастным усилением от 13.11.2023, выявлены генерализованная лимфаденопатия и спленомегалия (вертикальный размер селезенки — 17 см; лимфатические узлы ворот печени — 17 × 15,2 мм; множественные внутрибрюшные и забрюшинные — 32 × 24 мм, паховые с 2 сторон — 16 × 8 мм). Заподозрено лимфопролиферативное заболевание.

Для верификации диагноза 20.11.2023 выполнена эксцизионная биопсия правого пахового лимфатического узла. При гистологическом исследовании биоптата лимфатического узла — картина слабой лимфоидной гиперплазии с очаговым гистиоцитозом синусов. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании — CD79a<sup>+</sup>-В-лимфоциты формируют лимфоидные фолликулы, большинство из которых с реактивными центрами; В-клетки CD10<sup>+</sup>, BCL6<sup>+</sup>, BCL2. Имеет место выраженная гиперплазия CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов. Картина лимфоидной гиперплазии. По данным гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга наблюдаются отдельные рассеянные лимфоциты и плазмциты. При ИГХ-исследовании — CD20<sup>+</sup>-В-лимфоциты, CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоциты. Таким образом, в костном мозге выявлена реактивная лимфоидная пролиферация.

С учетом нарастания В-симптомов, болей в левом подреберье 13.12.2023 выполнена повторная КТ органов грудной, брюшной полостей и малого таза с внутривенным контрастированием: выявлены прогрессирующее увеличение селезенки (вертикальный размер — 23 см, ранее — 17 см), внутригрудные лимфатические узлы (множественные внутригрудные лимфатические узлы — до 17 мм, в левой плевральной полости плотная жидкость толщиной слоя 27 мм, внутрибрюшные и забрюшинные лимфатические узлы прежних размеров) (рис. 1).

В связи с высоким риском спонтанного разрыва селезенки 20.12.2023 выполнена лечебно-диагностическая спленэктомия. По данным гистологического исследования биоптата селезенки от 26.12.2023, на фоне сохраненного рисунка строения с наличием лимфоидных фолликулов с реактивными центрами и без них выявляются разрастания ткани полиморфноклеточного состава с наличием



Рис. 1. Данные инициальной компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием (клиническое наблюдение 1)

Fig. 1. Initial computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis with intravenous contrast (clinical case 1)

ем крупных одно- и многоядерных клеток Березовско-го—Рид—Штернберга. По данным ИГХ-исследования от 17.01.2024, крупные одно- и многоядерные клетки CD15- и CD30-положительны. Лимфоидные фолликулы преимущественно сформированы CD20-положительными В-лимфоидными клетками, в межфолликулярной зоне преобладают CD5-положительные Т-лимфоциты. Картина лимфомы Ходжкина, вариант лимфоидного преобладания.

В рамках инициального стадирования 20.01.2024 выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), по результатам которой выявлена генерализованная лимфаденопатия: шейные лимфатические узлы — 21 × 10 мм,  $SUV_{max}$  (standardized uptake value, стандартизированный уровень накопления) 6,54; внутригрудные — 17 × 13 мм,  $SUV_{max}$  = 3,41; забрюшинные и внутрибрюшные — 19 × 11 мм,  $SUV_{max}$  = 2,32; в ложе удаленной селезенки отмечается инфильтрат уплотнения метаболическими размерами 54 × 24 мм,  $SUV_{max}$  = 6,47; в области спленоренальной связки отмечаются гиперметаболические депозиты размерами до 20 × 15 мм,  $SUV_{max}$  = 8,05 и поражение костного мозга ( $SUV_{max}$  = 4,16) (рис. 2).

Таким образом, на основании проведенного обследования установлен диагноз: кЛХ с лимфоидным преобладанием, стадия IVB по Ann Arbor (модификация Lugano), с поражением лимфатических узлов ворот печени, правых околючичных, внутригрудных, чревных, межаорткавальных, паракавальных, параортальных, подвздошных справа, с вовлечением селезенки и костного мозга (?); международный прогностический индекс (МПИ) — 4 балла, статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа) — 4 балла, CCI (индекс коморбидности Charlson) — 5 баллов.

Пациентка направлена к гематологу для проведения противоопухолевого лечения. Однако за медицинской помощью больная не обратилась в связи со стремительным ухудшением состояния в течение недели (с 30 декабря 2023 г.) в виде нарастания слабости, появления головокружения, одышки при физической нагрузке, заторможенности и быстрой истощаемости при минимальной нагрузке.

В тяжелом состоянии 10.01.2024 больная экстренно госпитализирована в хирургическое отделение Городской клинической больницы (ГКБ) им. В.В. Вересаева. При поступлении зарегистрирована гипотензия: артериальное давление (АД) 80/50 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 уд/мин; частота дыхательных движений (ЧДД) 22 в минуту; SpO<sub>2</sub> 94 % при инсуффляции увлажненным кислородом через лицевую маску потоком 3 л/мин; нарушение сознания до сопора. В связи с развившимся поддиафрагмальным абсцессом после спленэктомии 10.01.2024 выполнено дренирование. С учетом развития дыхательной недостаточности на фоне левостороннего гидроторакса 15.01.2024 выполнен торакоцентез. В стабильном состоянии 16.01.2024 пациентка выписана под амбулаторное наблюдение гематолога

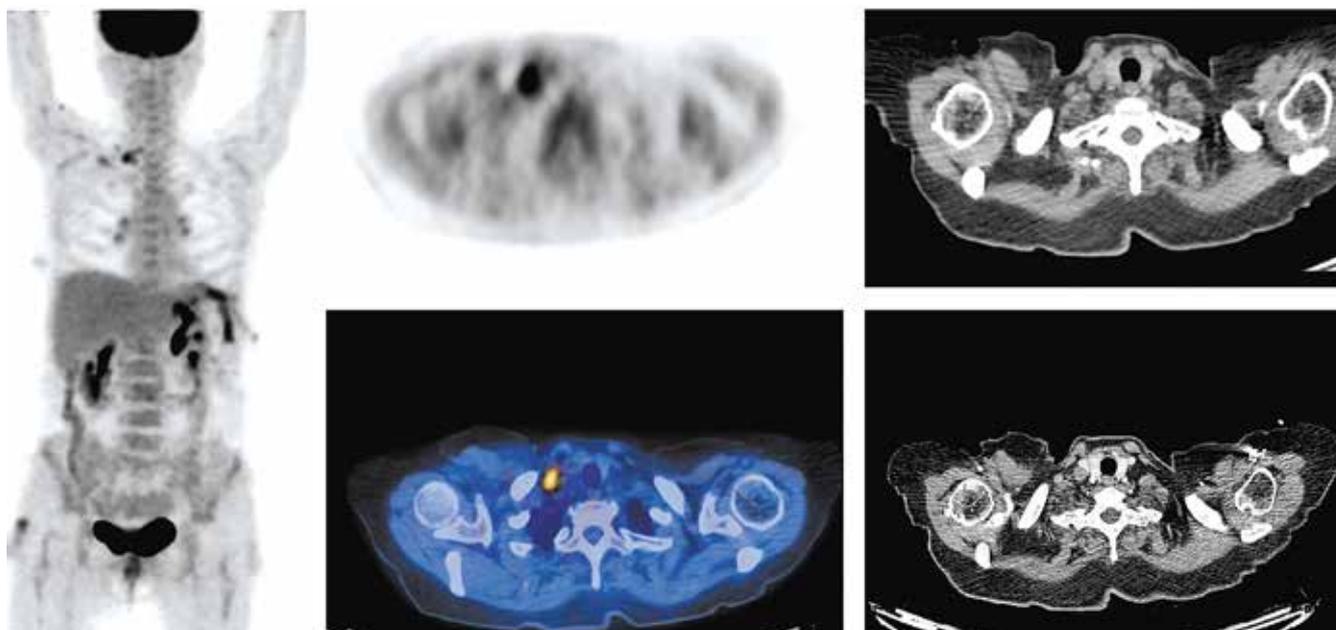


Рис. 2. Данные инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (клиническое наблюдение 1)  
Fig. 2. Initial positron emission tomography/computer tomography (clinical case 1)

и хирурга с имеющимися 2 дренажами в области левой реберной дуги.

Больная 22.01.2024 госпитализирована в отделение гематологии и химиотерапии ГKB № 52 в тяжелом состоянии (статус по ECOG 4 балла), обусловленном распространенным опухолевым процессом, левосторонним гидротораксом, белково-синтетической недостаточностью, болевым синдромом в области установленных дренажей, выраженными когнитивными нарушениями, развившимися на фоне нарастающего интоксикационного синдрома. При объективном осмотре: сознание спутанное; кожные покровы умеренно бледные; АД 135/85 мм рт. ст.; ЧСС 89 уд/мин; SpO<sub>2</sub> при дыхании атмосферным воздухом 95 %; ЧДД 20 в минуту. Пальпируются шейные лимфатические узлы с обеих сторон размерами 20 × 10 мм. Температура тела 39 °С. Диурез без особенностей. В области левого подреберья визуализируются 2 дренажа: в ложе удаленной селезенки (мутное отделяемое, объем 50 мл) и в левой плевральной полости (прозрачное отделяемое, объем 150 мл).

В гемограмме обращают на себя внимание анемия III степени (уровень гемоглобина 77 г/л), лимфопения III степени (0,4 тыс/мкл), уровень тромбоцитов в пределах референсных значений. По данным биохимического анализа крови, наблюдались высокая активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (416 Ед/л), гипоальбуминемия (22 г/л), гипопротееинемия (40 г/л), высокий показатель С-реактивного белка (123,9 мг/л). Для поиска очага инфекции 22.01.2024 выполнена КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением, по результатам которой выявлено жидкостное скопление в левом подреберье размерами до 32 × 64 × 52 мм, в левой плевральной полости определяется жидкость неравномерно повышенной плотности толщиной

27 мм, осумкована, с пузырьком газа в структуре, листки плевры слева утолщены до 1,2–1,5 см.

В связи с имеющимися очагами инфекции (поддиафрагмальный абсцесс слева, по данным микробиологического исследования отделяемого дренажа брюшной полости от 22.01.2024 роста нет, отделяемое из плевральной полости — рост *Proteus mirabilis* 10<sup>6</sup> КОЕ/мл), фебрильной лихорадкой, стационарным лечением в >2 медицинских учреждениях с 22.01.2024 у больной начата антибактериальная терапия: цефепим/сульбактам 1 + 1 г 2 раза в сутки, амикацин 1 г 1 раз в сутки. С учетом сохранения фебрильной лихорадки 26.01.2024 проведена коррекция антибактериальной терапии: отменен цефепим/сульбактам, назначен биопенем 600 мг 2 раза в сутки с положительным эффектом. По результатам цитологического исследования плевральной жидкости от 22.01.2024 выявлено большое количество лимфоидных клеток. По данным вирусологического исследования крови у больной верифицирована цитомегаловирусная инфекция, в связи с чем 24.01.2024 начата противовирусная терапия — ганцикловир 250 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно, с 31.01.2024 — валганцикловир 450 мг 2 раза в сутки внутрь.

С учетом распространенного опухолевого процесса, несмотря на наблюдаемые инфекционные осложнения и тяжелый общесоматический статус (4 балла по шкале ECOG), пациентке по витальным показаниям проведена циторедуктивная терапия, предфаза (циклофосфамид 1000 мг в 1-й день (23.01.2024); дексаметазон 20 мг в 1–3-й дни (23.01.2024–25.01.2024)).

С учетом высокого риска развития иммуноопосредованных нежелательных явлений при применении ингибиторов иммунных контрольных точек перед инициацией терапии проводился лабораторный мониторинг общего

и биохимического анализов крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин общий и прямой, креатинин, мочеви́на, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, ЛДГ, моче́вая кислота), гормонов щитовидной железы (Т3, Т4, тиреотропный гормон), а в дальнейшем перед каждым введением ниволумаба и при выявлении лабораторных отклонений повторно выполнялись инструментальные исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, органов брюшной полости, эхокардиография).

В качестве инициальной терапии выбран протокол N-AVD (одобрен локальным этическим комитетом №4/25 от 31.01.2024, получено подписанное информированное добровольное согласие), 1-й цикл проведен с 09.02.2024 по 23.02.2024.

Оценка нежелательных иммуноопосредованных явлений и токсических эффектов химиотерапии проводилась в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (CTCAE v.5.0).

С учетом полного регресса левостороннего гидроторакса после 1-го введения N-AVD 10.02.2024 дренаж удален. В связи с отсутствием отделяемого из области поддиафрагмального абсцесса и санацией очага инфекции под ультразвуковым контролем 28.02.2024 (УЗИ органов брюшной полости от 27.02.2024 – скоплений жидкости в брюшной полости и в левом поддиафрагмальном пространстве не обнаружено) дренаж удален на 5-е сутки перерыва после 1-го цикла иммунохимиотерапии (ИХТ).

Кроме того, во время проведения 1-го цикла N-AVD у пациентки отмечалась существенная положительная динамика в виде регресса шейной лимфаденопатии, санации очагов инфекции, купирования болевого синдрома, восстановления когнитивных функций и улучшения общесоматического статуса (1 балл по шкале ECOG). По мере регресса интоксикационного синдрома отмечалось восстановление уровня сознания до ясного и когнитивных функций до исходного.

Во время проведения 1-го цикла ИХТ отмечалось развитие гематологической токсичности: нейтропения IV степени (надир 0,5 тыс/мкл, 3-е сутки 1-го цикла, продолжительность 2 дня), анемия III степени (надир 77 г/л в течение 2 циклов, восстановление до нормы с 1-го дня 3-го цикла), уровень тромбоцитов в пределах референсных значений. Для первичной профилактики фебрильной нейтропении проводилась стимуляция гранулоцитопоэза пегилированной формой колониестимулирующего фактора (ПЕГ-КСФ) после каждого цикла. За время проведения противоопухолевого лечения в заместительной гемотрансфузионной терапии пациентка не нуждалась.

По результатам КТ-рестадирования после 2 циклов от 04.04.2024 отмечались уменьшение размеров шейных лимфатических узлов до 15 × 7 мм, внутригрудных – до 15 × 7 мм, внутрибрюшных – до 15 × 12 мм, регресс уплотнения вдоль спленоренальной связки. Таким образом, достигнут частичный радиологический ответ (рис. 3).

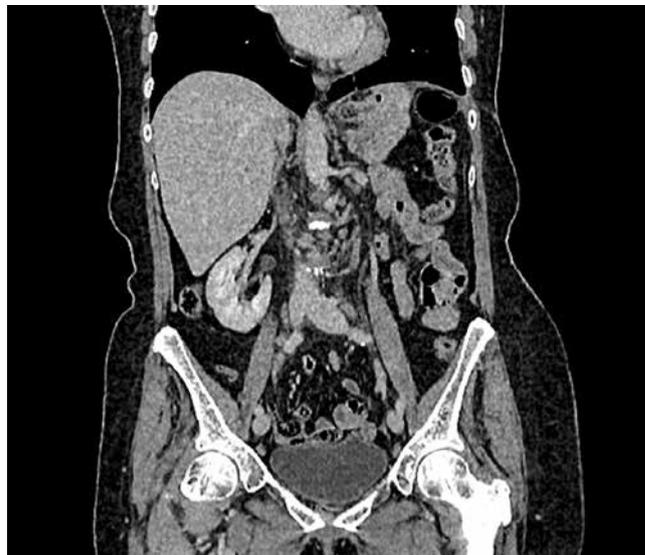


Рис. 3. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием после 2 циклов (клиническое наблюдение 1)

Fig. 3. Computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis with intravenous contrast after 2 cycles (clinical case 1)

После выполнения 4 циклов ИХТ, по результатам ПЭТ-КТ от 18.06.2024, констатирован частичный метаболический ответ (4 балла по шкале Deauville): уменьшение метаболической активности фтордезоксиглюкозы правых околоключичных, забрюшинных и тазовых лимфатических узлов ( $SUV_{max} = 1,61$ ); в ложе удаленной селезенки ранее определяемый метаболически активный инфильтрат уплотнения достоверно не визуализируется (ранее – до 54 × 24 мм;  $SUV_{max} = 6,47$ ); регресс ранее определяемых гиперметаболических депозитов в области спленоренальной связки (ранее – до 20 × 15 мм;  $SUV_{max} = 8,05$ ); внутригрудные лимфатические узлы размерами до 17 × 11 мм,  $SUV_{max} = 3,29$ ; регресс диффузного повышенного метаболизма фтордезоксиглюкозы костного мозга (рис. 4).

Среди иммуноопосредованных нежелательных явлений после 4-го цикла зарегистрирован гипотиреоз II степени на основании клинических данных (сонливость), лабораторных данных от 21.05.2024 (уровень тиреотропного гормона – 73,84 мМЕ/мл; Т4 <3,86 пмоль/л; Т3 <1,35 пмоль/л) и УЗИ щитовидной железы от 22.05.2024 (эхо-признаки диффузных изменений щитовидной железы по псевдоузловому типу, усиления кровотока). В связи с этим у пациентки начата заместительная гормональная терапия: левотироксин натрия 50 мкг/сут с 22.05.2024 с последующей эскалацией дозы до 75 мкг/сут.

После завершения 6 циклов N-AVD, по данным ПЭТ-КТ от 27.08.2024, достигнут полный метаболический ответ (1 балл по шкале Deauville) (рис. 5).

### Клиническое наблюдение 2

Пациент С., 78 лет, с осени 2023 г. отметил появление болей в поясничной области, фебрильную лихорадку, снижение массы тела на 22 кг за 2 мес. При обследовании,

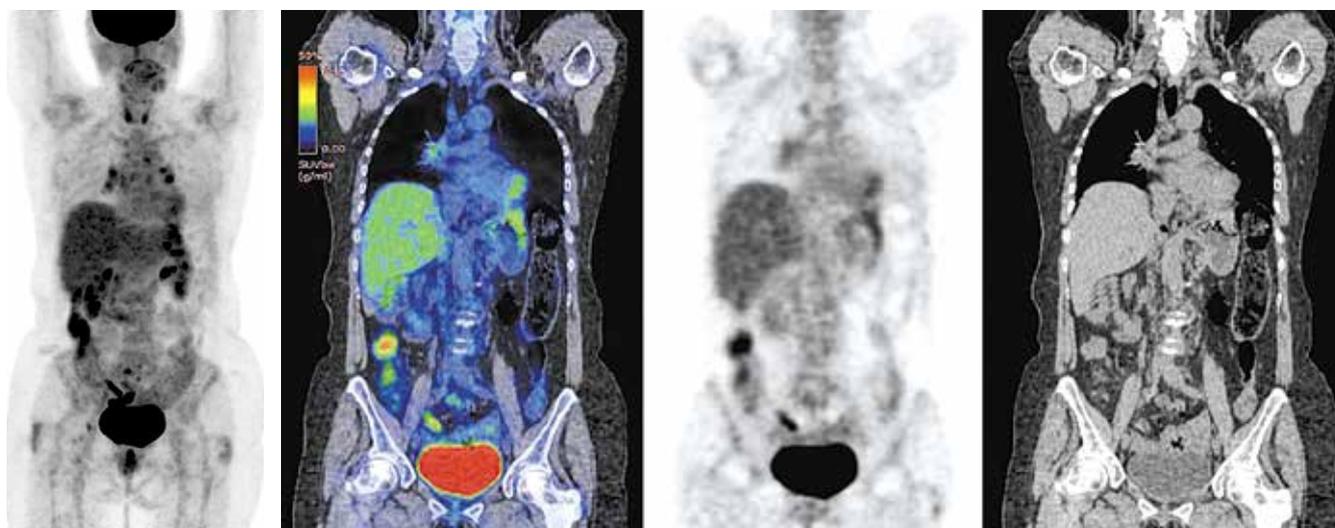


Рис. 4. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 4 циклов (клиническое наблюдение 1)  
Fig. 4. Positron emission tomography/computer tomography after 4 cycles (clinical case 1)

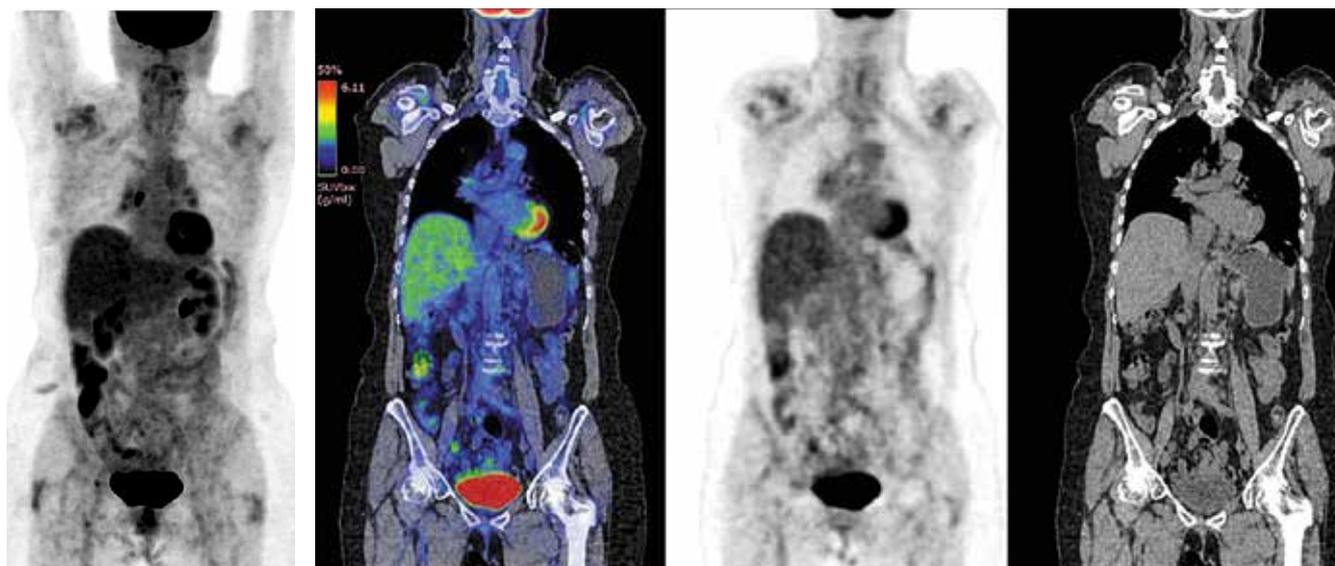


Рис. 5. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 6 циклов (клиническое наблюдение 1)  
Fig. 5. Positron emission tomography/computer tomography after 6 cycles (clinical case 1)

по данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с контрастным усилением от 11.12.2023, выявлена генерализованная лимфаденопатия (паховые лимфатические узлы слева —  $66 \times 40$  мм; запирательный слева —  $65 \times 33$  мм; парааортальный слева —  $42 \times 51$  мм). Заподозрено лимфопролиферативное заболевание.

Для верификации диагноза 25.01.2024 выполнена эксцизионная биопсия пахового лимфатического узла слева. При гистологическом исследовании биоптата лимфатического узла от 31.01.2024 — рисунок строения лимфатического узла стерт, он разделен на крупные нодулы тонкими соединительнотканными септами. В их клеточном составе преобладают лимфоциты, много 1-, 2-, реже, многоядерных крупных клеток с крупными сиреневыми ядрышками, обильной полихроматофильной цитоплазмой, часть этих клеток лежит в лакуне. Есть

митозы крупных клеток. Имеются очень большая примесь эозинофильных гранулоцитов и незначительная примесь плазмоцитов, встречаются отдельные эпителиоидные гистиоциты. При ИГХ-исследовании от 15.02.2024 — крупные клетки экспрессируют CD30 (мембранная, цитоплазматическая, dot-like-реакция), PAX5 (слабая ядерная реакция по сравнению с мелкими лимфоидными В-клетками микроокружения), CD20-положительных элементов не обнаружено. В лимфатическом узле морфологическая картина с учетом проведенного ИГХ-исследования характеризует субстрат кЛХ, вариант нодулярный склероз, тип NS I. В трепанате костного мозга от 19.02.2024 данных о специфическом поражении не получено.

Больной 19.02.2024 госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ № 52 в тяжелом

состоянии (4 балла по шкале ECOG), обусловленном распространенным опухолевым процессом, выраженными когнитивными нарушениями, развившимися на фоне нарастающего интоксикационного синдрома. При объективном осмотре: сознание спутанное; кожные покровы умеренно бледные; АД 110/70 мм рт. ст.; ЧСС 100 уд/мин; SpO<sub>2</sub> при дыхании атмосферным воздухом 96 %; ЧДД 18 в минуту. Пальпируются паховые лимфатические узлы с обеих сторон размерами 60 × 40 мм. Температура тела 37,5 °С. Диурез без особенностей.

С учетом тяжести состояния, обусловленного опухолевой интоксикацией, невозможности ожидания ПЭТ-КТ в рамках инициального стадирования 21.02.2024 выполнена КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием, по результатам которой сохранялась генерализованная лимфаденопатия прежних размеров, однако отмечалась спленомегалия (вертикальный размер — 160 мм, ранее — 118 мм) (рис. 6).

В гемограмме обращает на себя внимание лейкопения III степени (1,2 тыс/мкл) за счет лимфопении IV степени (0,1 тыс/мкл); уровень гемоглобина и тромбоцитов в пределах нормы; по данным биохимического анализа крови, наблюдались высокая активность ЛДГ (632 Ед/л), гипоальбуминемия (29 г/л), высокий показатель С-реактивного белка (168 мг/л), прокальцитонин отрицательный.

В связи с высокими показателями системной воспалительной реакции без видимых очагов инфекции (микробиологическое исследование крови, мочи, зева от 19.02.2024 — роста нет; вирусологическое исследование крови на цитомегаловирус, герпес 1-го и 2-го типов, вирус Эпштейна—Барр от 19.02.2024 не обнаружены) и субфебрильной лихорадкой с 19.02.2024 у больного начата антибактериальная терапия — цефотаксим/сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки с положительным эффектом.

В связи с распространенным опухолевым процессом пациенту по витальным показаниям проведена циторедуктивная терапия, предфаза (циклофосфамид 1000 мг в 1-й день (21.02.2024); дексаметазон 20 мг в 1–3-й дни, (21.02.2024–23.02.2024)).

С учетом значимости ПЭТ-КТ при КЛХ в дебюте заболевания 29.02.2024 пациент направлен на ПЭТ-КТ-исследование, по результатам которого выявлена генерализованная лимфаденопатия: шейные лимфатические узлы — 15 × 10 мм, SUV<sub>max</sub> = 8,74; внутригрудные — 14 × 9 мм, SUV<sub>max</sub> = 6,08; аортальный слева — 44 × 30 мм, SUV<sub>max</sub> = 16,18; в области печеночно-двенадцатиперстной связки — 27 × 10 мм, SUV<sub>max</sub> = 4,75; печень не увеличена (краниокаудальный размер — 128 мм), однородной структуры, SUV<sub>max</sub> = 4,73; тазовые лимфатические узлы — до 65 × 31 мм, SUV<sub>max</sub> = 13,82; левый паховый — 15 × 11 мм, SUV<sub>max</sub> = 3,24; селезенка — 148 × 62 × 149 мм (селезеночный индекс — 1350), SUV<sub>max</sub> = 7,77; в костях скелета: левая лопатка до SUV<sub>max</sub> = 8,54; тело Th8-позвонка — до SUV<sub>max</sub> = 17,38; боковые массы крестца справа до SUV<sub>max</sub> = 13,14 (рис. 7).



Рис. 6. Данные инициальной компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием (клиническое наблюдение 2)  
Fig. 6. Initial computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis with intravenous contrast (clinical case 2)

Таким образом, на основании проведенного обследования установлен диагноз: КЛХ, нодулярный склероз, тип NS I, стадия IVB по Ann Arbor (модификация Lugano), с поражением шейных, внутригрудных, абдоминальных, забрюшинных, тазовых, паховых лимфатических узлов с вовлечением селезенки, костей скелета, 5 баллов по МПИ, 7 баллов по СС1, 4 балла по шкале ECOG.

На основании полученных данных иницирована противоопухолевая терапия с включением ингибиторов иммунных контрольных точек по программе N-AVD (получено подписанное информированное добровольное согласие), 1-й цикл проведен с 07.03.2024 по 21.03.2024.

После 1-го цикла ИХТ отмечалось развитие гематологической токсичности: нейтропения IV степени (надир 0,4 тыс/мкл, продолжительность 3 дня), уровень тромбоцитов и гемоглобина не снижался. Инфекционные осложнения и другая негематологическая токсичность не зафиксированы. Для первичной профилактики фебрильной нейтропении проводилась стимуляция гранулоцитопоэза ПЕГ-КСФ на всем протяжении лечения.

На фоне проведенного 1 цикла ИХТ (13-е сутки цикла) у пациента отмечена существенная положительная динамика в виде восстановления сознания до ясного (1 балл по шкале ECOG), регресса паховой лимфаденопатии и восстановления когнитивных функций до исходных.

По результатам КТ-рестадирования после 2 циклов ИХТ от 02.05.2024 достигнут частичный радиологический ответ: отмечалось уменьшение размеров всех ранее увеличенных лимфатических узлов. Уменьшение СПД (сумма поперечных диаметров) контрольных (таргетных) очагов поражения на 70,9 %. Вертикальный размер селезенки — 125 мм (ранее — 160 мм) (рис. 8).

После проведенных 4 циклов ИХТ, по данным ПЭТ-КТ от 15.07.2024, достигнут частичный метаболический ответ (4 балла по шкале Deauville): уменьшение метаболической активности шейных лимфатических узлов до 7 × 5 мм, SUV<sub>max</sub> = 1,92 (ранее — 15 × 10 мм, SUV<sub>max</sub> = 8,74); внутригрудных многочисленных — до 8 × 3 мм (ранее — 14 × 9 мм), SUV<sub>max</sub> = 6,08; многочисленных внутрибрюшных и забрюшинных — до 24 × 16 мм, SUV<sub>max</sub> = 1,73

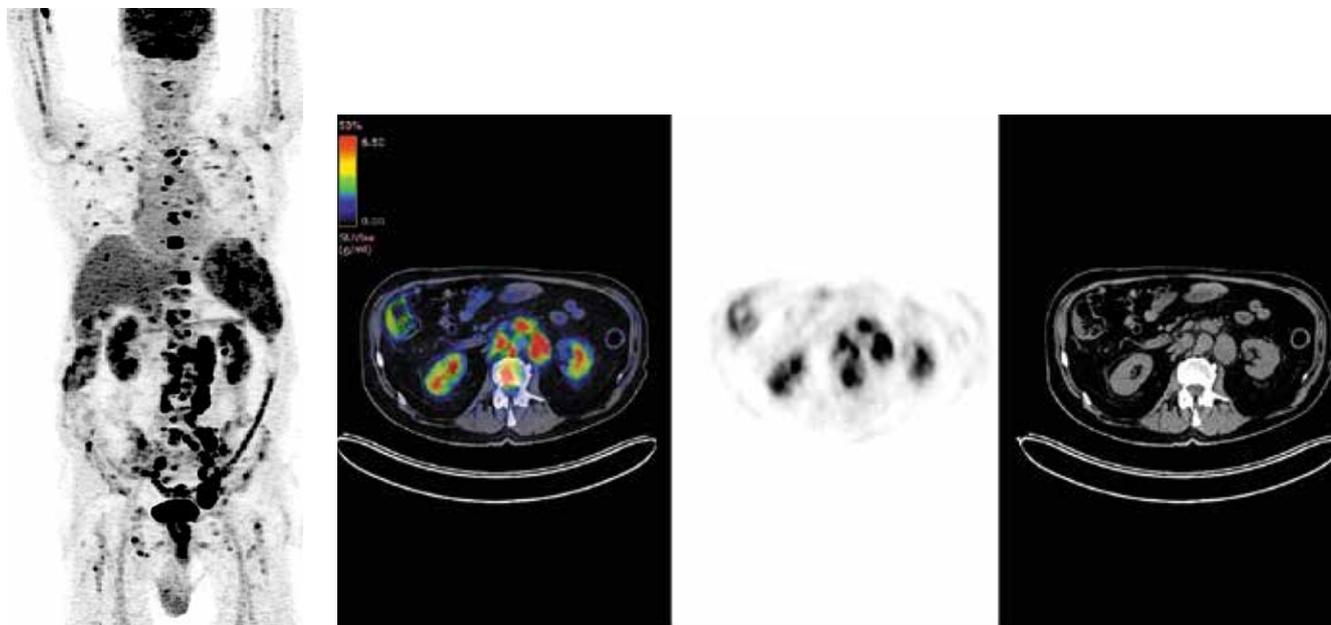


Рис. 7. Данные инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (клиническое наблюдение 2)  
Fig. 7. Initial positron emission tomography/computer tomography (clinical case 2)

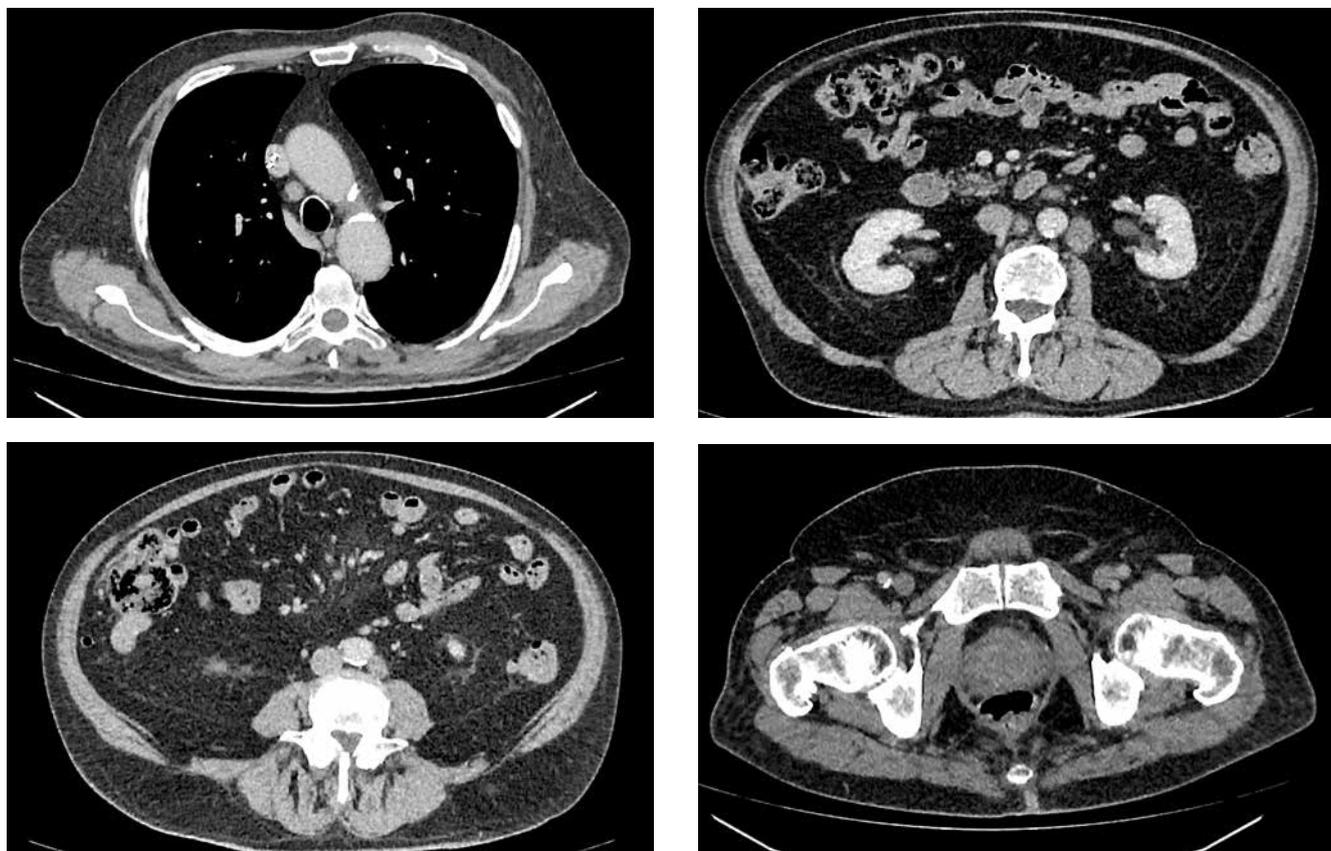


Рис. 8. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием после 2 циклов (клиническое наблюдение 2)  
Fig. 8. Computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis with intravenous contrast after 2 cycles (clinical case 2)

(ранее  $SUV_{max} = 16,18$ ); в области печеночно-двенадцатиперстной связки – до  $20 \times 6$  мм,  $SUV_{max}$  – до фоновых значений (ранее  $SUV_{max} = 4,75$ ); многочисленных тазовых –

до  $37 \times 10$  мм,  $SUV_{max} = 2,00$  с выраженным снижением (ранее –  $65 \times 31$  мм,  $SUV_{max} = 13,82$ ); левого пахового – до  $12 \times 10$  мм,  $SUV_{max} = 1,54$  (ранее  $SUV_{max} = 3,24$ ).

Отмечалось уменьшение размеров селезенки до  $134 \times 47 \times 127$  мм (ранее —  $148 \times 62 \times 149$  мм); печень не увеличена (краниокаудальный размер — 128 мм),  $SUV_{max} = 3,35$  (ранее  $SUV_{max} = 4,73$ ); в области петель печеночного изгиба ободочной кишки выраженный гиперметаболизм  $SUV_{max} = 7,08$  (ранее — до 9,69). В костях скелета отмечалось исчезновение всех ранее выявленных многочисленных сливающихся между собой очагов выраженного и значительного гиперметаболизма (рис. 9).

Иммуноопосредованных нежелательных явлений во время проведения всех циклов ИХТ у пациента не зарегистрировано. После завершения 6 циклов N-AVD, по данным ПЭТ-КТ от 04.09.2024, достигнут полный метаболический ответ (2 балла по шкале Deauville) (рис. 10).

### Клиническое наблюдение 3

Пациент Ю., 82 лет, с мая 2023 г. отметил увеличение шейных лимфатических узлов и их болезненность при пальпации. Выполнено УЗИ периферических лимфатических узлов от 11.05.2023, по результатам которого визуализировались множественные гипоехогенные

округлые и овальные образования с ровным четким контуром в подчелюстной и околоушной областях размерами  $10,5 \times 8,3$ ;  $11,3 \times 7$ ;  $12,4 \times 12,3$ ;  $14 \times 11$  мм с усилением васкуляризации. Заподозрено лимфопролиферативное заболевание.

Для верификации диагноза 18.07.2024 выполнена эксцизионная биопсия шейного лимфатического узла слева. По данным гистологического исследования шейного лимфатического узла слева от 25.07.2024, наблюдалась картина умеренной реактивной гиперплазии лимфоидной ткани, данных в пользу лимфомы нет. Пациент находился под динамическим наблюдением гематолога по месту жительства. В ноябре 2023 г. больной отметил ухудшение общего самочувствия, снижение массы тела за месяц на 7 кг, появление ночной потливости и периодическое повышение температуры тела до  $38^\circ\text{C}$ . Выполнена КТ органов грудной клетки с контрастным усилением 28.11.2023, по данным которой визуализировано увеличение всех групп шейных лимфатических узлов слева (до  $48 \times 30$  мм), околоключичных (до 10–16 мм) и левых подмышечных (до 12 мм).

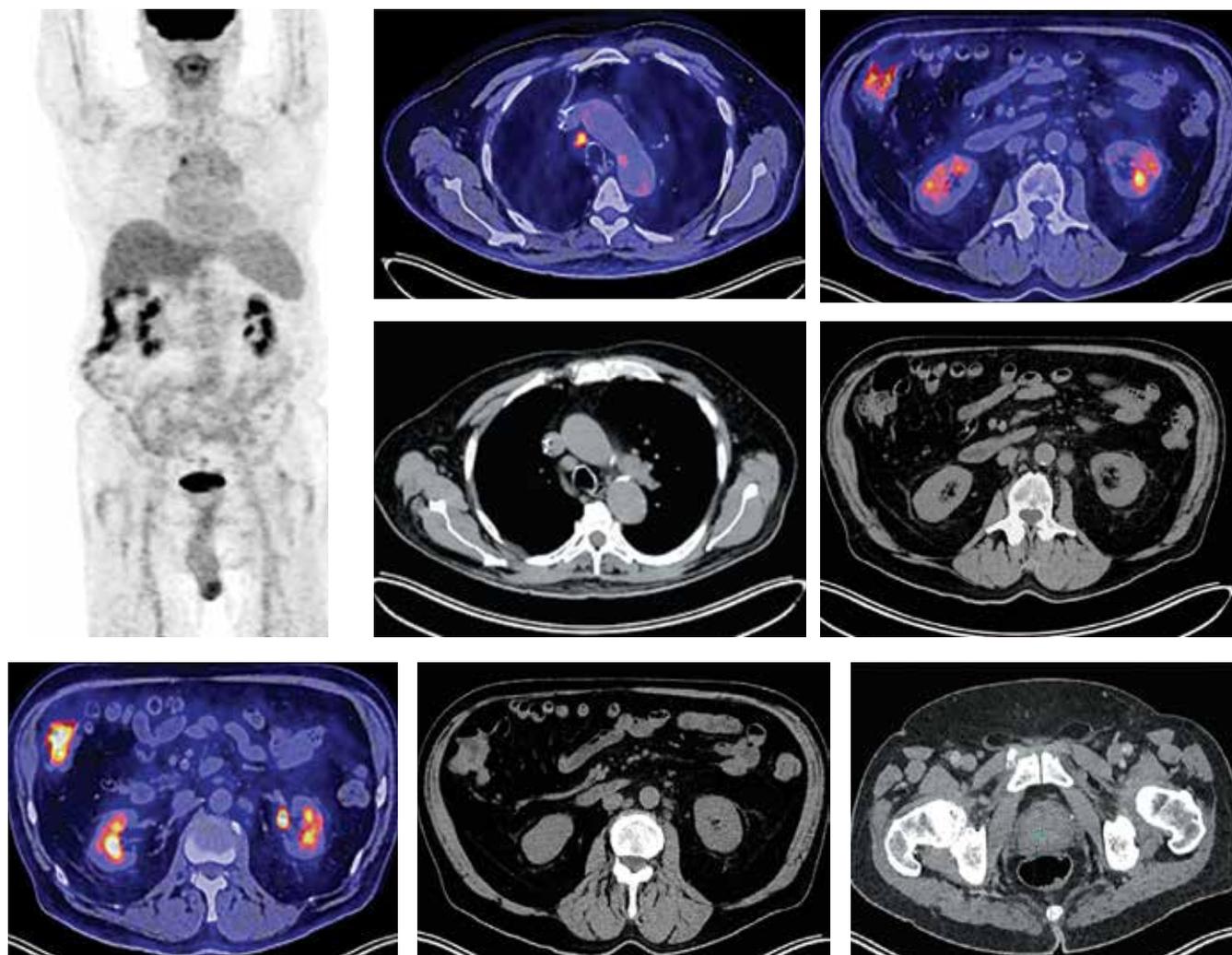


Рис. 9. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 4 циклов (клиническое наблюдение 2)  
Fig. 9. Positron emission tomography/computer tomography after 4 cycles (clinical case 2)

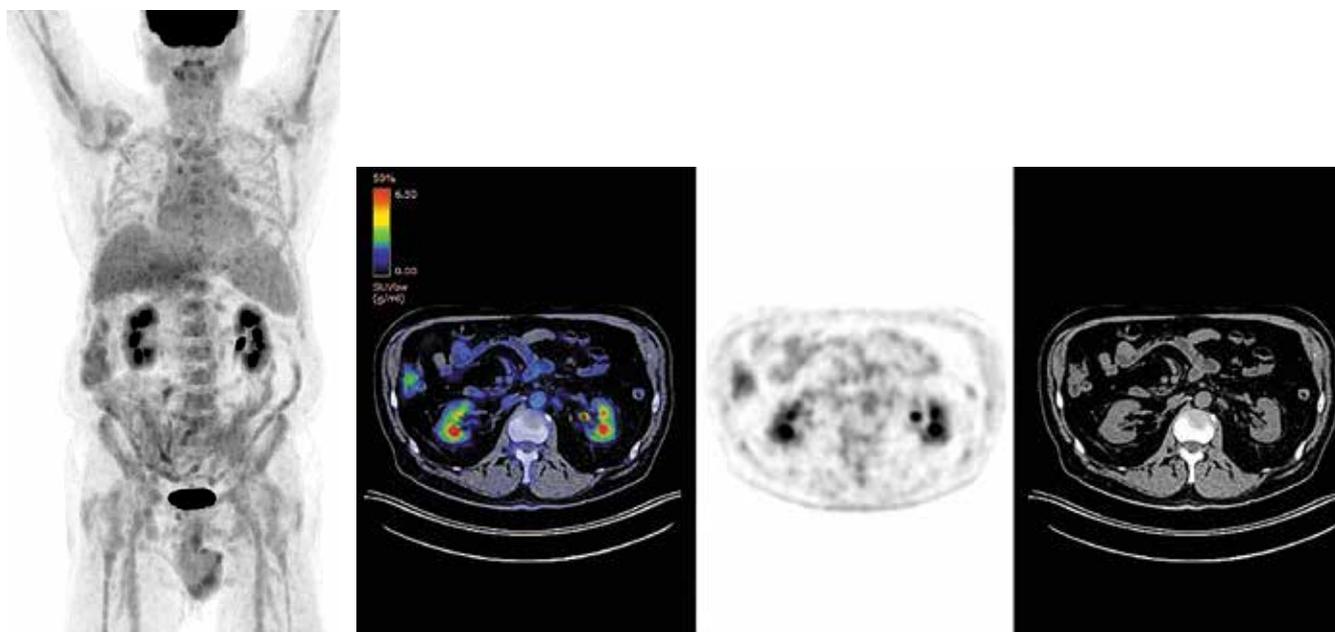


Рис. 10. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 6 циклов (клиническое наблюдение 2)  
Fig. 10. Positron emission tomography/computer tomography after 6 cycles (clinical case 2)

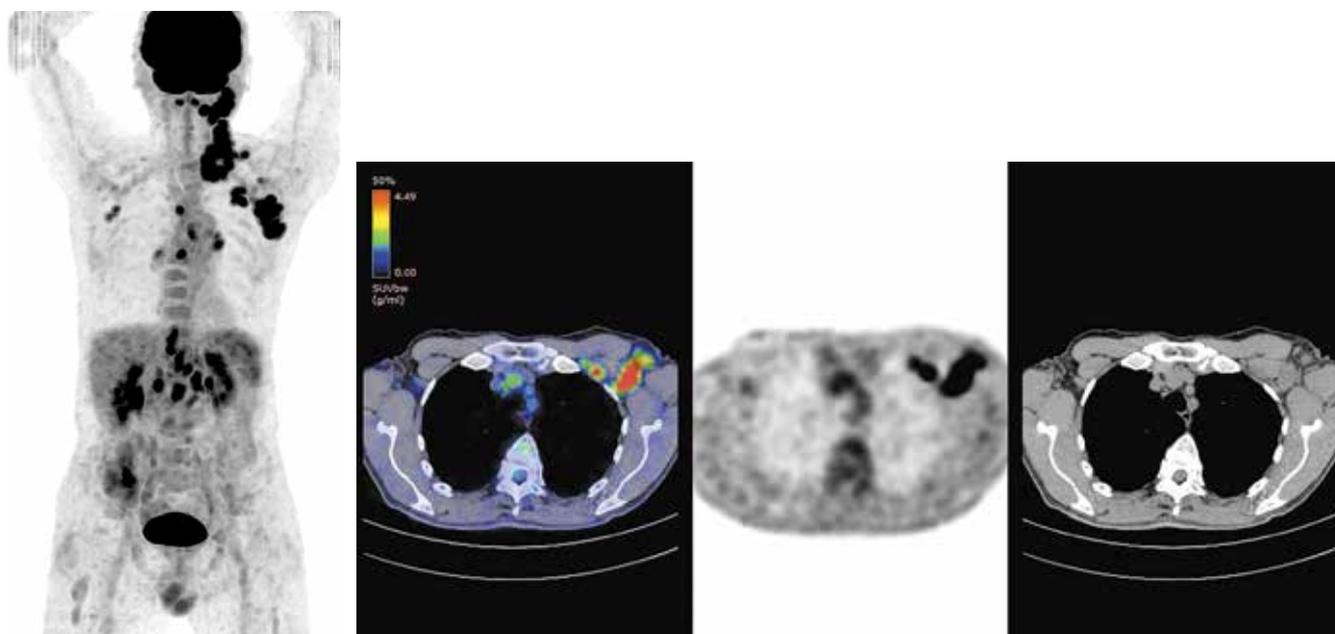


Рис. 11. Данные инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (клиническое наблюдение 3)  
Fig. 11. Initial positron emission tomography/computer tomography (clinical case 3)

С учетом отрицательной динамики, по данным КТ органов грудной клетки с контрастным усилением, и появления В-симптомов 16.12.2023 повторно выполнена эксцизионная биопсия левого шейного лимфатического узла. По данным гистологического исследования левого шейного лимфатического узла от 21.12.2023, рисунок строения лимфатического узла стерт, он разделен на крупные нодулы тонкими соединительнотканными септами. В их клеточном составе преобладают лимфоциты с наличием крупных одно- и многоядерных клеток

Березовского–Рид–Штернберга. При ИГХ-исследовании от 28.12.2023 – клетки опухолевого субстрата экспрессируют CD30, CD15, PAX5, EBV, CD3<sup>-</sup>, CD20<sup>-</sup>. Морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют КЛХ, нодулярный склероз, тип NS II. В трепанате костного мозга от 09.02.2024 данных о специфическом поражении не получено.

В рамках инициального стадирования 28.01.2024 выполнена ПЭТ-КТ, по результатам которой выявлена генерализованная лимфаденопатия: множественные шейные

лимфатические узлы размерами  $47 \times 23$  мм,  $SUV_{max} = 7,37$ ; множественные подмышечные лимфатические узлы с обеих сторон размерами до  $19 \times 15$  мм,  $SUV_{max} = 10,27$ ; внутригрудные –  $11 \times 7$  мм,  $SUV_{max} = 4,88$ ; внутрибрюшные и забрюшинные – до  $20 \times 17$  мм,  $SUV_{max} = 4,82$  (рис. 11).

Таким образом, на основании проведенного обследования установлен диагноз: кЛХ, тип NS II, EBV<sup>+</sup>, с поражением шейных, надключичных, подмышечных лимфатических узлов слева, поднижнечелюстного лимфатического узла слева с инвазией в кивательную мышцу, поднижнечелюстную слюнную железу слева, внутригрудных, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, стадия IIIВ по Ann Arbor (модификация Lugano), 4 балла по МПИ, 6 баллов по СС1, 2 балла по шкале ECOG.



Рис. 12. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием после 2 циклов (клиническое наблюдение 3)

Fig. 12. Computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis with intravenous contrast after 2 cycles (clinical case 3)

Пациент 13.02.2024 госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии ГКБ № 52 в состоянии средней степени тяжести (2 балла по шкале ECOG), обусловленном распространенным опухолевым процессом и наличием В-симптомов. При объективном осмотре: сознание ясное; кожные покровы умеренно бледные; АД 130/80 мм рт. ст.; ЧСС 80 уд/мин; SpO<sub>2</sub> при дыхании атмосферным воздухом 98 %; ЧДД 17 в минуту. Пальпируются шейные лимфатические узлы с обеих сторон размерами  $40 \times 20$  мм. Температура тела 37,7 °С. Диурез без особенностей.

В гемограмме обращали на себя внимание анемия II степени тяжести (96 г/л); уровень лейкоцитов и тромбоцитов в пределах нормы; по данным биохимического анализа крови, наблюдались высокая активность ЛДГ (400 Ед/л), гипоальбуминемия (29,4 г/л), высокий показатель С-реактивного белка (200,6 мг/л), прокальцитонин отрицательный (0,12 нг/мл).

В связи с высоким показателем системной воспалительной реакции и субфебрильной лихорадкой без видимых очагов инфекции 13.02.2024 начата антибактериальная терапия в объеме цефотаксим/сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки с положительным эффектом.

В качестве инициальной терапии выбран протокол N-AVD (получено подписанное информированное добровольное согласие), 1-й цикл проведен с 14.02.2024 по 28.02.2024.

На фоне проведения 1-го цикла ИХТ отмечалось развитие гематологической токсичности: нейтропения IV степени (надир 0,4 тыс/мкл, продолжительность 2 дня), уровень тромбоцитов и гемоглобина не снижался. Инфекционные осложнения и другая негематологическая токсичность не зафиксированы. Для первичной

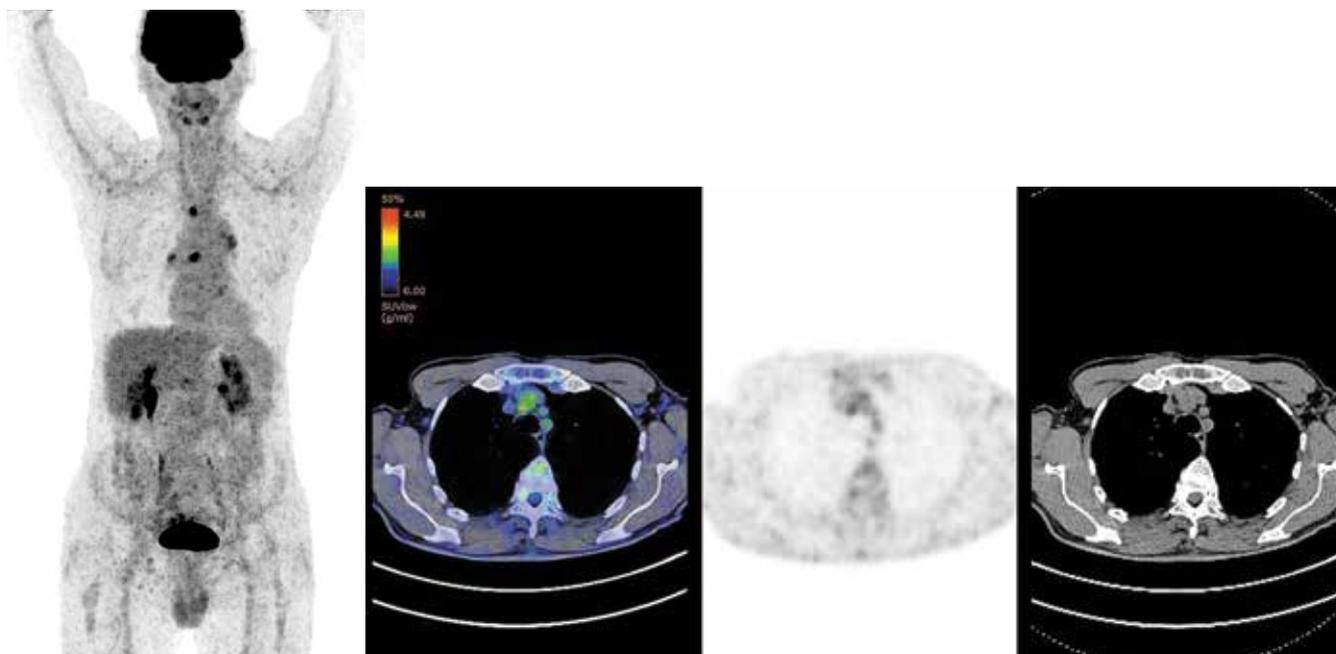
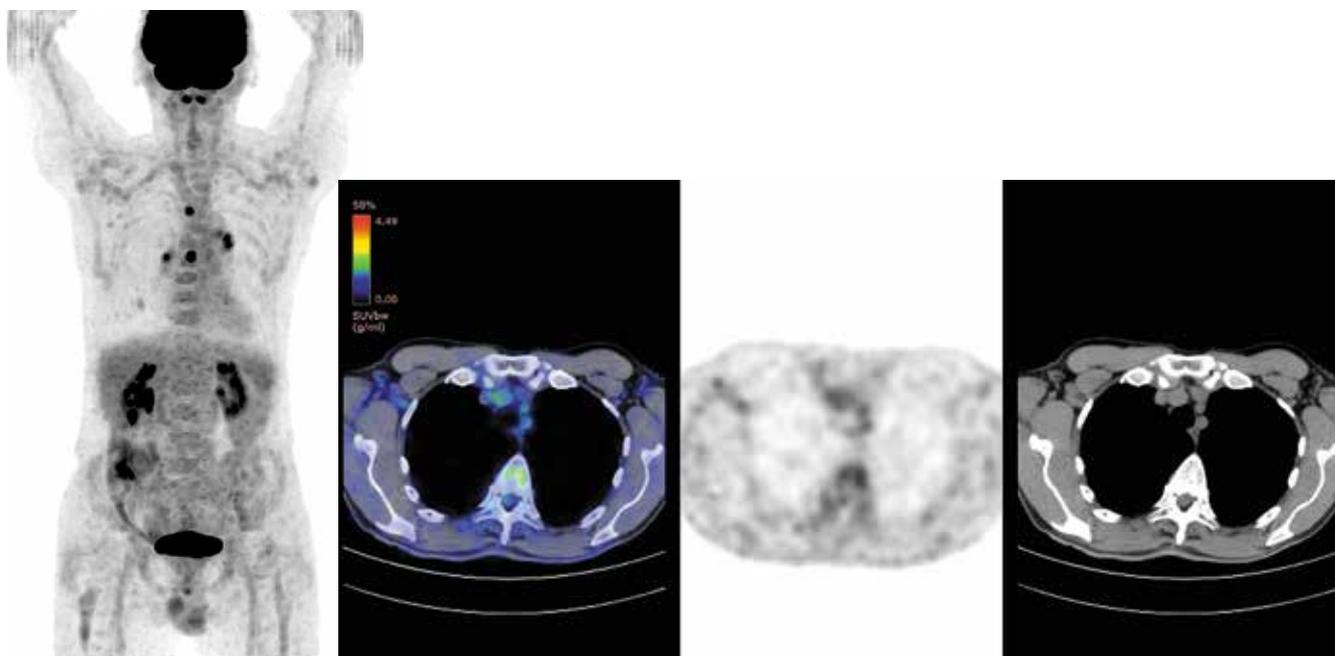


Рис. 13. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 4 циклов (клиническое наблюдение 3)

Fig. 13. Positron emission tomography/computer tomography after 4 cycles (clinical case 3)



**Рис. 14.** Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 6 циклов (клиническое наблюдение 3)  
**Fig. 14.** Positron emission tomography/computer tomography after 6 cycles (clinical case 3)

профилактики фебрильной нейтропении выполнялась стимуляция гранулоцитопоза ПЕГ-КСФ после каждого цикла. Иммуноопосредованных нежелательных явлений во время проведения всех циклов ИХТ у пациента не зарегистрировано. На фоне выполнения 2 циклов ИХТ отмечены регресс шейной лимфаденопатии и купирование В-симптомов.

По результатам КТ-рестадирования после 2 циклов ИХТ от 10.04.2024 достигнут полный радиологический ответ: регресс всех групп лимфатических узлов (рис. 12).

После проведенных 4 циклов ИХТ, по данным ПЭТ-КТ от 18.06.2024, достигнут частичный метаболический ответ (4 балла по шкале Deauville): отмечается уменьшение размеров и метаболической активности шейных лимфатических узлов до  $7 \times 5$  мм,  $SUV_{max} = 1,87$  (ранее —  $16 \times 14$  мм,  $SUV_{max} = 7,37$ ); подмышечных слева — до  $15 \times 10$  мм,  $SUV_{max} = 1,67$  (ранее —  $19 \times 15$  мм,  $SUV_{max} = 10,27$ ); внутригрудных — до  $8 \times 7$  мм,  $SUV_{max} = 6,27$  (ранее —  $11 \times 7$  мм,  $SUV_{max} = 4,88$ ); внутрибрюшных и забрюшинных — до  $14 \times 7$  мм,  $SUV_{max} = 2,27$  (ранее —  $20 \times 17$  мм,  $SUV_{max} = 4,82$ ); бифуркационного — до 7 мм,  $SUV_{max} = 6,04$  (ранее  $SUV_{max} = 4,74$ ) (рис. 13).

После завершения 6 циклов N-AVD, по данным ПЭТ-КТ от 02.09.2024, достигнут полный метаболический ответ (3 балла по шкале Deauville) (рис. 14).

#### Клиническое наблюдение 4

**Пациентка И.,** 18 лет, в марте 2023 г. отметила увеличение шейных лимфатических узлов после перенесенного инфекционного мононуклеоза. По данным УЗИ периферических лимфатических узлов, отмечено реактивное увеличение. По результатам КТ органов грудной клетки с контрастным усилением от 27.04.2023,

визуализировались множественные очаговые уплотнения в S1 до 2 мм; S2 до 2 мм; S4 до 3 мм; S6 до 2 мм; S8 до 2 мм правого легкого и S3 до 2 мм; S6 до 3 мм; S10 до 1,5 и 3,5 мм левого легкого; множественные субплевральные уплотнения в S6 до 4,5 и 5 мм; S8 до 3,5 мм; S10 до 5,5 мм правого легкого и S1-2 до 2 мм; S6 до 2,5 мм; S8 до 3 мм левого легкого; множественные увеличенные лимфатические узлы слева с тенденцией к слиянию (шейные — до 8 мм, яремные — до 22 мм).

Надключичные лимфатические узлы — множественные и увеличенные, с тенденцией к слиянию, справа — до  $28 \times 25,5$  мм, слева — до  $12,5 \times 14$  мм. Множественные увеличенные подключичные лимфатические узлы справа — до  $14,5 \times 13$  мм, слева — до  $22 \times 32$  мм. Внутригрудные лимфатические узлы немногочисленные, до 6–7 мм. Подмышечные лимфатические узлы справа — немногочисленные, до 6–7 мм, слева — множественные и увеличенные с тенденцией к слиянию, до  $30 \times 22$  мм.

У пациентки заподозрено лимфопролиферативное заболевание, однако к гематологу больная не обратилась. В октябре 2023 г. отметила дальнейшее увеличение шейных и подмышечных лимфатических узлов, появление ночной потливости, лихорадки до  $38^\circ\text{C}$ , снижение массы тела за 2 мес на 12 кг.

Для верификации диагноза 30.10.2023 в условиях Морозовской детской ГКБ выполнена биопсия подмышечного лимфатического узла слева. Согласно результатам гистологического исследования биоптата лимфатического узла от 07.11.2023, рисунок строения лимфатического узла стерт. В клеточном составе преобладали лимфоциты с наличием крупных одно- и многоядерных клеток Березовского—Рид—Штернберга. По результатам ИГХ-исследования от 07.11.2023 — экспрессия

в крупных клетках PAX-5, Fascin, CD15, CD30, экспрессия CD20 в части опухолевых клеток. Эти же клетки негативны в реакции с CD3, ALK, EBV, CD163, CD53, CD68. Экспрессия Ki-67 в клетках опухоли достигает 70–80 %. С учетом проведенного ИГХ-исследования в лимфатическом узле морфологическая картина характеризует субстрат кЛХ, вариант нодулярный склероз, тип NS I. В трепанате костного мозга от 01.02.2024 данных о специфическом поражении не получено.

В целях первичного стадирования 13.12.2023 выполнена ПЭТ-КТ, по результатам которой выявлена генерализованная лимфаденопатия: подмышечные лимфатические узлы слева размерами до  $27 \times 21$  мм,  $SUV_{max} = 11,5$ ; конгломерат лимфатических узлов латерального шейного треугольника справа размерами  $40 \times 33$  мм,  $SUV_{max} = 10,2$ ; конгломерат лимфатических узлов корня правого легкого размерами  $27 \times 26$  мм,  $SUV_{max} = 12,1$ ; наружный подвздошный лимфатический узел слева размерами  $26 \times 15$  мм,  $SUV_{max} = 8,5$ . Селезенка не увеличена, метаболическая активность ее стромы несколько повышена,  $SUV_{max} = 3,4$ . Отмечалось диффузное повышение метаболической активности костного мозга по типу миелоидной реакции без структурных изменений на КТ-сканах, контроль в теле L3-позвонка с  $SUV_{max} = 5,9$  (рис. 15).

На основании проведенного обследования установлен диагноз: кЛХ, нодулярный склероз, тип NS I, стадия IVB по Ann Arbor (модификация Lugano 2014 г.), с пораженни-

ем шейных, подключичных, субпекторальных, подмышечных, внутригрудных, левых подвздошных лимфатических узлов, с вовлечением селезенки, костного мозга, 4 балла по МПИ, 3 балла по шкале ECOG.

В целях овариопротекции проводилась стимуляция яичников с последующей процедурой заготовки яйцеклеток перед проведением запланированной ИХТ.

Пациентка 17.01.2024 госпитализирована в отделение гематологии и химиотерапии ГKB № 52 в тяжелом состоянии (3 балла по шкале ECOG), обусловленном распространенным опухолевым процессом и наличием В-симптомов. При объективном осмотре: сознание ясное; кожные покровы бледные; АД 105/70 мм рт. ст.; ЧСС 97 уд/мин;  $SpO_2$  при дыхании атмосферным воздухом 98 %; ЧДД 17 в минуту. Пальпировались шейные лимфатические узлы справа размерами  $40 \times 20$  мм, подмышечные слева – до  $25 \times 20$  мм. Температура тела  $37,5$  °C. Диурез без особенностей.

В гемограмме обращали на себя внимание нейтрофильный лейкоцитоз (16,1 тыс/мкл), анемия II степени (81 г/л), уровень тромбоцитов в пределах нормы. По данным биохимического анализа крови, наблюдались высокая активность ЛДГ (470 Ед/л), гипоальбуминемия (25 г/л), высокий показатель С-реактивного белка (274 мг/л), прокальцитонин отрицательный.

В связи с высокими показателями системной воспалительной реакции без видимых очагов инфекции

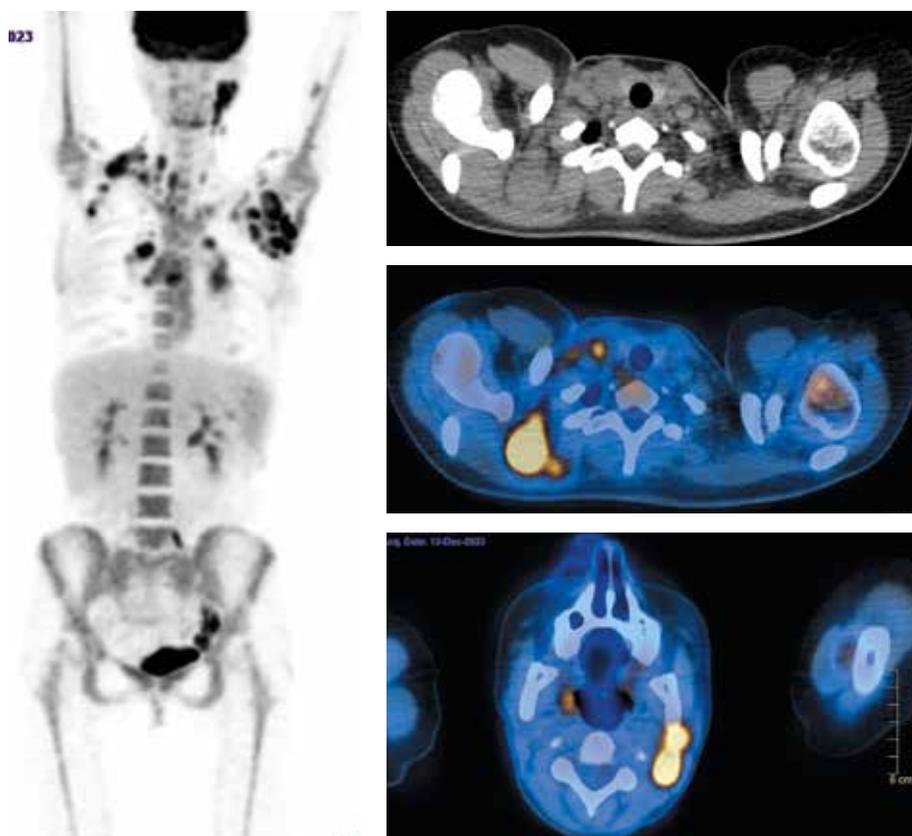


Рис. 15. Данные инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (клиническое наблюдение 4)  
Fig. 15. Initial positron emission tomography/computer tomography (clinical case 4)

(микробиологическое исследование крови, мочи, зева от 17.01.2024 — роста нет, вирусологическое исследование крови на цитомегаловирус, 1-го и 2-го типов, вирус Эпштейна—Барр от 17.01.2024 не обнаружены) и субфебрильной лихорадкой с 17.01.2024 у больной начата антибактериальная терапия — цефотаксим/сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки с положительным эффектом.

В качестве терапии 1-й линии выбран протокол N-AVD (получено подписанное информированное добровольное согласие), 1-й цикл проведен с 18.01.2024 по 01.02.2024.

На фоне проведения 1-го цикла ИХТ отмечалось развитие гематологической токсичности: нейтропения IV степени (надир 0,3 тыс/мкл, продолжительность 4 дня), анемия II степени (надир 81 г/л в течение 1-го цикла, восстановление до нормы с 1-го дня 2-го цикла), уровень тромбоцитов в пределах референсных значений. Инфекционные осложнения и другая негематологическая токсичность не зафиксированы. Для первичной профилактики фебрильной нейтропении выполнялась стимуляция гранулоцитопоза ПЕГ-КСФ после каждого цикла. На фоне проведенного 1-го цикла ИХТ отмечены регресс шейной и аксиллярной лимфаденопатии и купирование В-симптомов, значимое улучшение общего самочувствия.

По результатам КТ-рестадирования после 2 циклов ИХТ от 15.03.2024 достигнут частичный радиологический ответ: уменьшение СПД контрольных (таргетных) очагов поражения на 68,9 % (рис. 16).

После проведенных 4 циклов ИХТ, по данным ПЭТ-КТ от 24.05.2024, констатирован полный метаболический ответ (1 балл по шкале Deauville) (рис. 17).

После завершения 6 циклов N-AVD, по данным ПЭТ-КТ от 21.08.2024, сохранялся полный метаболический ответ (1 балл по шкале Deauville). Иммуноопосредованных нежелательных явлений во время проведения всех циклов ИХТ у пациентки не зарегистрировано (рис. 18).

### Клиническое наблюдение 5

**Пациент Ч.,** 18 лет, в январе 2024 г. отметил появление спонтанной кровоточивости из носа и экхимозы в правой параорбитальной области. В связи с жизнеугрожающим геморрагическим синдромом на фоне критической тромбоцитопении в тяжелом состоянии пациент экстренно госпитализирован в гематологическую реанимацию ГKB № 52.

При объективном осмотре: сознание ясное; на кожных покровах и слизистых множественные экхимозы; АД 125/70 мм рт. ст.; ЧСС 94 уд/мин; SpO<sub>2</sub> при дыхании атмосферным воздухом 97 %; ЧДД 17 в минуту. Пальпировались шейные лимфатические узлы с обеих сторон размерами 17 × 10 мм. Температура тела 36,5 °С. Диурез без особенностей.

В гемограмме обращали на себя внимание тромбоцитопения IV степени (4 тыс/мкл), уровень лейкоцитов — 4,8 тыс/мкл, лимфопения III степени (0,3 тыс/мкл), уровень гемоглобина — в пределах референсных значений. По данным биохимического анализа крови, наблюдались высокая активность ЛДГ (400 Ед/л), гипоальбуминемия



**Рис. 16.** Данные компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием после 2 циклов (клиническое наблюдение 4)

**Fig. 16.** Computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis with intravenous contrast after 2 cycles (clinical case 4)

(27 г/л). При цитоморфологическом исследовании костного мозга от 11.01.2024 отмечался мегакариоцитоз.

По результатам КТ головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с контрастным усилением от 11.01.2024, визуализировалась лимфаденопатия по обе стороны диафрагмы (шейные лимфатические узлы — до 22 × 12,5 мм; множественные увеличенные лимфатические узлы в средостении, наиболее крупный — 38 × 34 мм; в воротах печени — до 22 мм; чревные — до 21 × 21 мм; парааортальные и межаортакавальные — до 24 × 14 мм; мезентериальные, тазовые, паховые — <10 мм).

Таким образом, у пациента заподозрено лимфопролиферативное заболевание с иммунной тромбоцитопенией.

С учетом геморрагического синдрома на фоне тромбоцитопении IV степени и мегакариоцитоза в течение

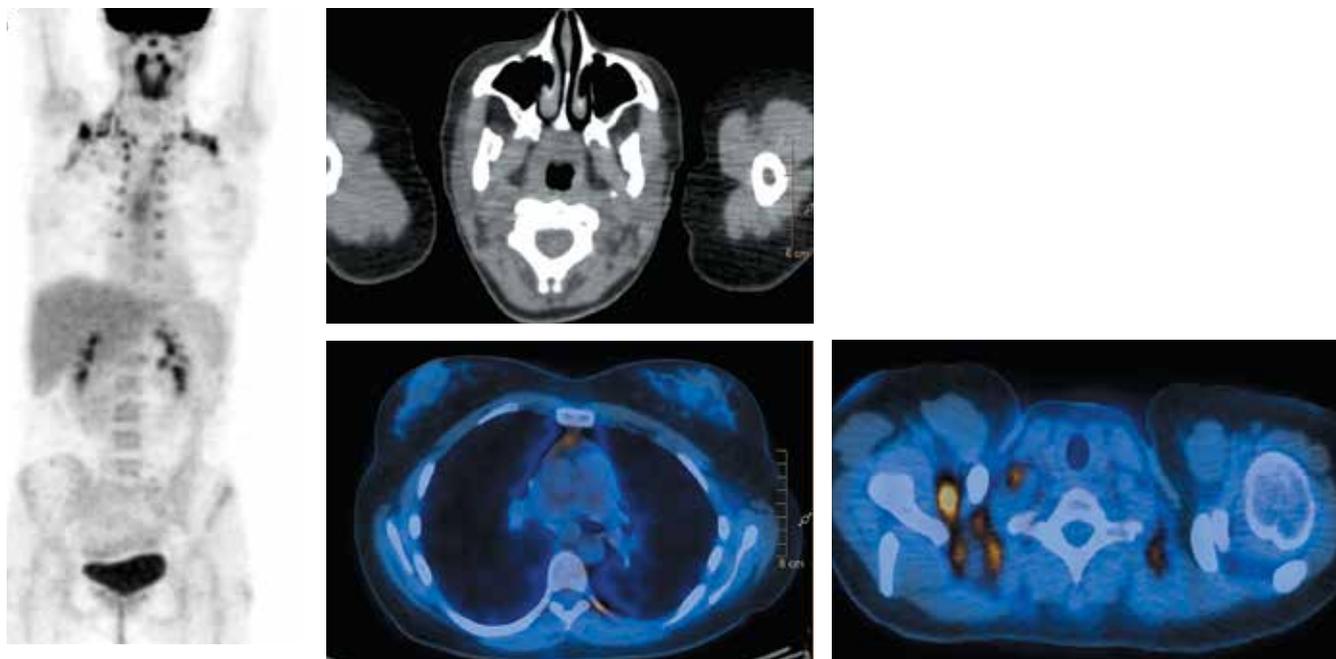


Рис. 17. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 4 циклов (клиническое наблюдение 4)  
Fig. 17. Positron emission tomography/computer tomography after 4 cycles (clinical case 4)

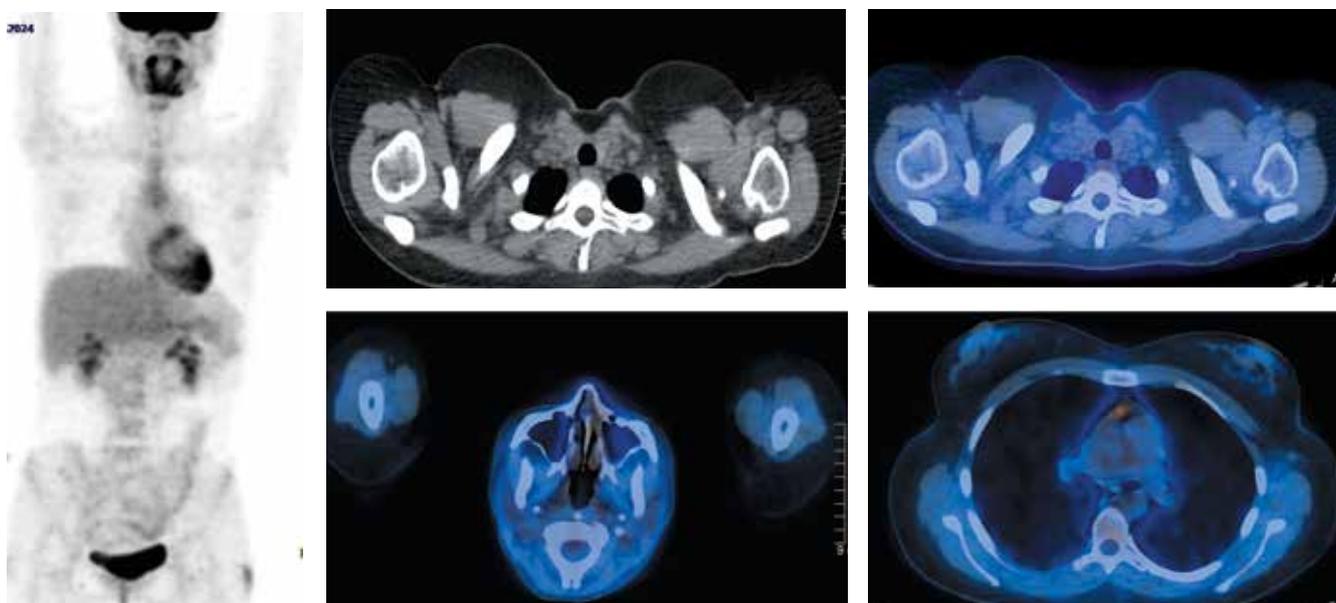


Рис. 18. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 6 циклов (клиническое наблюдение 4)  
Fig. 18. Positron emission tomography/computer tomography after 6 cycles (clinical case 4)

4 дней (12.01.2024–15.01.2024) проведена пульс-терапия дексаметазоном 40 мг внутривенно капельно с положительным эффектом в виде повышения уровня тромбоцитов до 25 тыс/мкл и регресса кожно-геморрагического синдрома.

Для верификации диагноза 18.01.2024 выполнена биопсия шейного лимфатического узла слева. При гистологическом исследовании биоптата лимфатического узла от 23.01.2024: рисунок строения лимфатического узла почти не просматривался, лишь на ограниченном

участке видны нечетко очерченные фолликулы без центров размножения. Капсула тонкая, краевой и радиальные синусы не контурировались. Наблюдалась минимальная тенденция к разделению ткани узла на крупные нодулы очень тонкими гиалинизированными септами. Ткань узла немного пестрая, поля плотно лежащих мелких лимфоидных клеток чередовались с участками более рыхлого расположения лимфоцитов с округлыми или немного неправильной формы ядрами и узким ободком бледной цитоплазмы, гистиоцитарных элементов, единичных эозинофильных

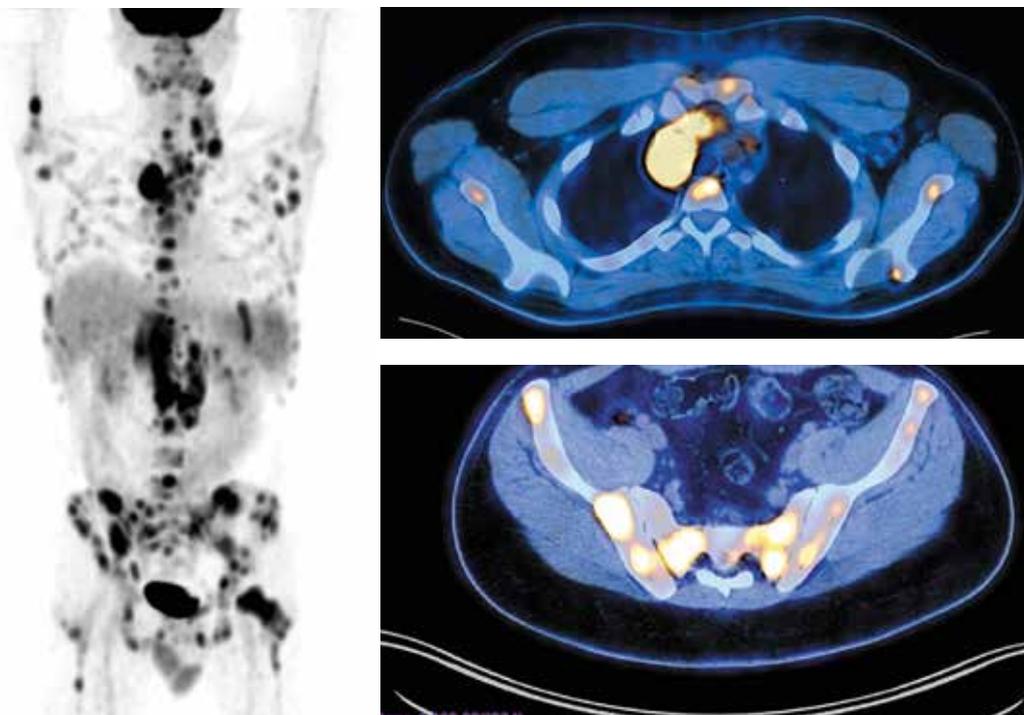


Рис. 19. Данные инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (клиническое наблюдение 5)  
Fig. 19. Initial positron emission tomography/computer tomography (clinical case 5)

гранулоцитов и небольшого числа крупных клеток, напоминающих клетки Ходжкина или Березовского—Рид—Штернберга, часть этих клеток — лакунарные. Стенки артерий утолщены. По результатам ИГХ-исследования от 26.01.2024, крупные одно- и многоядерные клетки CD15-положительны; единичные из них CD30-положительны; основная масса мелких лимфоидных клеток CD3-положительна; в умеренном количестве сохранены CD20-положительные В-лимфоидные клетки. В лимфатическом узле морфологическая картина с учетом проведенного ИГХ-исследования характеризовала субстрат КЛХ, вариант нодулярный склероз, тип NS I. В трепанате костного мозга от 24.01.2024 данных о специфическом поражении не получено.

Для определения распространенности опухолевого процесса выполнена ПЭТ-КТ 01.02.2024, по результатам которой определялась патологическая гиперфиксация радиофармацевтического препарата в лимфатических узлах шеи с обеих сторон размерами до 12 мм,  $SUV_{max} = 10,30$ ; во внутригрудных лимфатических узлах (преваскулярные, паратрахеальные, бронхопульмональные, субкаринальные) — до  $27 \times 40$  мм,  $SUV_{max} = 16,42$ ; в тимусе — до  $11 \times 17$  мм,  $SUV_{max} = 5,91$ ; в левых подмышечных — до 12 мм,  $SUV_{max} = 7,86$ ; во внутрибрюшных (ворот печени, ворот селезенки, чревные) — до 22 мм,  $SUV_{max} = 10,33$ ; во множественных забрюшинных — до 18 мм,  $SUV_{max} = 16,02$ ; в единичных подвздошных правых — до 10 мм по короткой оси,  $SUV_{max} = 7,07$ ; диффузно в увеличенной селезенке размерами до 128 мм,  $SUV_{max} = 5,02$ , с наличием множественных, не поддающихся счету гиподенсивных очагов в паренхиме, без

четких контуров, размерами до 13 мм; в задних отделах крыла правой подвздошной кости — до  $SUV_{max} = 13,96$ ; в головке и шейке левой бедренной кости — до  $SUV_{max} = 12,54$ . Отмечены рыхлые уплотнения подкожно-жировой клетчатки в левой поясничной области, накопление радиофармацевтического препарата до  $SUV_{max} = 4,15$  (рис. 19).

Таким образом, на основании проведенного обследования установлен диагноз: КЛХ, нодулярный склероз типа I, IVB стадия по Ann Arbor (модификация Lugano, 2014 г.), с поражением шейных, внутригрудных, левых подмышечных, внутрибрюшных, забрюшинных, правых подвздошных лимфатических узлов, с вовлечением селезенки, костей скелета, костного мозга, 4 балла по МПИ, 3 балла по шкале ECOG.

В целях гонадопротекции проведена криоконсервация сперматозоидов перед выполнением запланированной ИХТ. Выбран протокол N-AVD в качестве терапии 1-й линии (получено подписанное информированное добровольное согласие), 1-й цикл проведен с 07.02.2024 по 21.02.2024. После 1-го введения 1-го цикла ИХТ (10-й день) достигнут полный тромбоцитарный ответ (277 тыс/мкл).

По результатам КТ-рестадирования после 2 циклов ИХТ от 03.04.2024, достигнут частичный радиологический ответ: отмечается уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов до  $21 \times 13$  мм (ранее —  $26 \times 38$  мм); во внутрибрюшной полости и забрюшинном пространстве лимфатические узлы  $\leq 10$  мм (ранее — до 18–20 мм). В тимусе уплотнение уменьшено до  $5 \times 12$  мм (ранее —  $11 \times 17$  мм). Вертикальный размер селезенки — 120 мм (ранее — 128 мм) (рис. 20).



Рис. 20. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием после 2 циклов (клиническое наблюдение 5)  
Fig. 20. Computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis with intravenous contrast after 2 cycles (clinical case 5)

После проведенных 4 циклов ИХТ, по данным ПЭТ-КТ от 24.05.2024, констатирован полный метаболический ответ (2 балла по шкале Deauville) (рис. 21).

После завершения 6 циклов N-AVD, по данным ПЭТ-КТ от 29.08.2024, сохранялся полный метаболический ответ (2 балла по шкале Deauville). Клинически значимая гематологическая и негематологическая токсичность, в том числе иммуноопосредованная, во время проведения всех циклов ИХТ не зафиксирована (рис. 22).

### Обсуждение

Накопленный опыт терапии и понимание биологии клеток Березовского–Рид–Штернберга в патогенезе

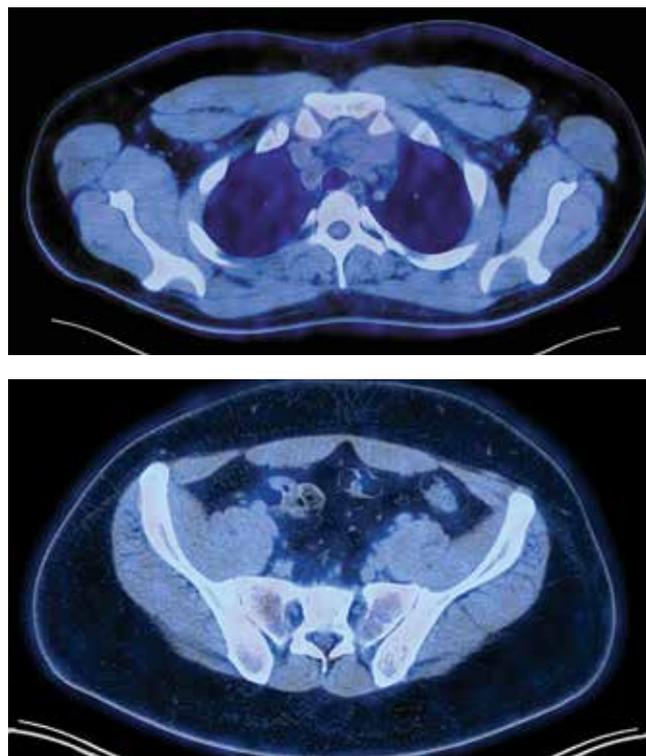
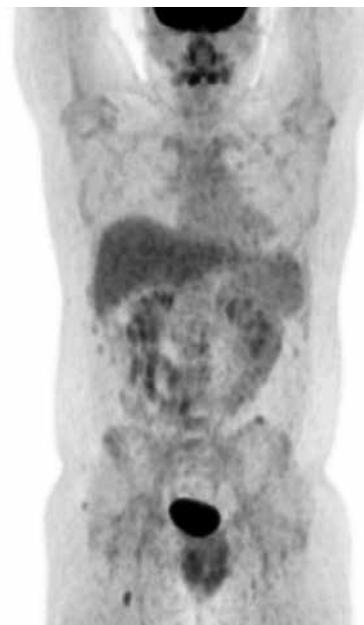
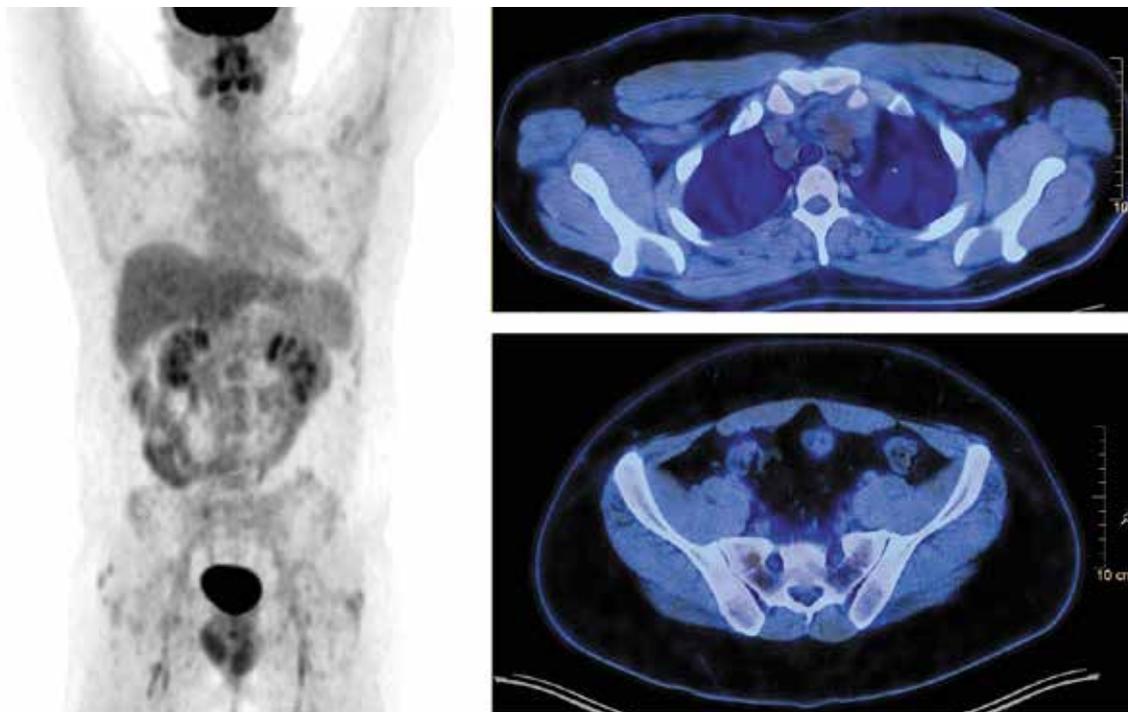


Рис. 21. Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 4 циклов (клиническое наблюдение 5)  
Fig. 21. Positron emission tomography/computer tomography after 4 cycles (clinical case 5)

КЛХ позволили улучшить результаты лечения заболевания прежде всего у молодых пациентов путем использования интенсивных протоколов [10]. Тем не менее данный подход связан с высоким риском развития гематологической (нейтропения III–IV степеней) и негематологической токсичности (блеомициновый легочный фиброз, периферическая полинейропатия, бесплодие, вторичные злокачественные новообразования



**Рис. 22.** Данные позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, после 6 циклов (клиническое наблюдение 5)  
**Fig. 22.** Positron emission tomography/computer tomography after 6 cycles (clinical case 5)

и инфекционные осложнения) [3]. Эффективность противоопухолевой терапии пожилых больных КЛХ в настоящее время остается неоптимальной.

Впервые в России представлены клинические наблюдения успешного применения ниволумабсодержащего протокола (N-AVD) у пациентов с КЛХ. До недавнего времени лидирующую позицию в группе таргетных препаратов для лечения впервые диагностированной КЛХ занимал иммуноконъюгат брентуксимаб ведотин (Brentuximab Vedotin, BV).

Включение BV в терапию 1-й линии КЛХ изменило возможности лечения и значительно улучшило прогноз заболевания. Высокая эффективность и приемлемая токсичность терапии позволили интегрировать BV в 1-ю линию лечения КЛХ вне зависимости от фактора неблагоприятного прогноза.

Обоснованием целесообразности данного подхода послужили результаты рандомизированного исследования III фазы ECHELON-1, в котором 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пожилых пациентов, получивших терапию по программе BV-AVD, составила 67,1 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 55,1–76,5); ABVD – 61,6 % (95 % ДИ 50,9–70,7) (отношение рисков (ОР) 0,820 (95 % ДИ 0,494–1,362);  $p = 0,443$ ) [11].

Следует подчеркнуть, что среди пациентов, получивших BV-AVD, наблюдалась более высокая частота фебрильной нейтропении (37 % против 17 %;  $p = 0,0041$ ) и периферической полинейропатии (65 % против 43 %;  $p = 0,0046$ ). В группе ABVD зарегистрировано 4 летальных исхода, обусловленных легочной токсичностью,

у 1 пациента – внезапная сердечная смерть, тогда как в группе BV-AVD – 3 (гемофагоцитарный синдром, острый инфаркт миокарда, синдром полиорганной недостаточности) [11].

Таким образом, опция BV-AVD имеет преимущества у пожилых пациентов в сравнении со стандартными протоколами и оправдана при высоком риске развития пульмотоксичности. С учетом полученных нежелательных явлений на протоколе BV-AVD для улучшения переносимости изучена схема последовательного применения BV и AVD в рамках исследования II фазы при распространенных стадиях КЛХ у пожилых пациентов [12]. Протокол состоял из 3 последовательных фаз. В I фазу проводилось 2 введения BV в дозе 1,8 мг/кг с интервалом 3 нед; во II – 6 циклов AVD; в III, консолидирующую фазу, – 4 введения BV 1 раз в 3 нед в стандартных дозах. Показатель полного ответа составил 93 %, 2-летняя ОВ и ВБП – 93 и 84 % соответственно, что указывает на обоснованность применения данной модификации терапии.

Полученные данные свидетельствуют, что комбинация BV с AVD может выступать как альтернатива ABVD у пожилых пациентов. Однако высокая частота развития фебрильной нейтропении и нейротоксичности при применении BV-содержащих протоколов диктует необходимость поиска оптимальных с точки зрения безопасности программ терапии.

С учетом ключевой роли опухолевого микроокружения в развитии КЛХ включение ниволумаба является патогенетически обоснованной стратегией повышения результативности терапии [13, 14].

Впервые эффективность ниволумаба продемонстрирована в исследовании II фазы CheckMate205, в которое включены 243 пациента с рецидивирующим/рефрактерным течением КЛХ: 5-летняя ОВ составила 71,4 % (95 % ДИ 64,8–77,1 %); 5-летняя ВБП – 17,9 % (95 % ДИ 11,6–25,3 %) [15].

Высокая результативность ниволумаба при рецидивирующем/рефрактерном КЛХ показана не только в международных, но и в российских клинических исследованиях [16, 17].

Накопленный опыт позволил предположить более высокую эффективность комбинации ниволумаба со стандартной химиотерапией в 1-й линии КЛХ вне зависимости от возраста.

В настоящее время в России на инициальном этапе лечения КЛХ иммунные контрольные точки не применяются. Данные, опубликованные группой зарубежных исследователей под руководством А. Негера и соавт. и R. Lynch и соавт., показали весьма многообещающие результаты применения ингибиторов контрольных иммунных точек, в том числе в группе пожилых пациентов [9, 18].

Доказательством эффективности N-AVD у пациентов с распространенными стадиями КЛХ служат результаты рандомизированного клинического исследования III фазы SWOG S1826 [9]. Дизайн исследования включал рандомизацию: 6 циклов N-AVD ( $n = 489$ ) и 6 циклов BV-AVD ( $n = 487$ ). Медиана возраста составила 27 лет в группе N-AVD, 26 лет – в группе BV-AVD; МПИ 4–7 баллов в группах N-AVD и BV-AVD были сопоставимы (32 %). При медиане наблюдения 12,1 мес 1-летняя ВБП была статически значимо выше в группе N-AVD по сравнению с BV-AVD (94 % против 86 %; ОР 0,48; 99 % ДИ 0,27–0,87;  $p = 0,0005$ ). Клинически значимая гематологическая токсичность  $\geq$ III степени в группе N-AVD составила 48,4 %, в то время как при проведении протокола BV-AVD – 30,5 %. Фебрильная нейтропения наблюдалась чаще в группе BV-AVD (6,4 % против 5,6 %), гипо/гипертиреоз – в группе N-AVD (7/3 % против <1 %). Периферическая полинейропатия наблюдалась значимо чаще у пациентов, получавших BV-AVD (54,2 % против 28,1 %).

В группе BV-AVD зарегистрировано 7 летальных исходов (нежелательные явления), в то время как при терапии N-AVD – 4 (3 – от нежелательных явлений).

Отдельно проанализированы сравнительная эффективность и безопасность N-AVD и BV-AVD у пожилых больных [19]. Первая группа пациентов получила 6 циклов N-AVD ( $n = 48$ ), а вторая – 6 циклов BV-AVD ( $n = 49$ ). Медиана возраста составила 66 лет, МПИ 4–7 баллов в группе N-AVD – 50 %, BV-AVD – 45 %. При медиане наблюдения 12,1 мес 1-летняя ВБП составила 93 % у пожилых пациентов, получивших N-AVD, против 64 % – BV-AVD (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,12–1,02;  $p = 0,022$ ), 1-летняя бессобытийная выживаемость составила 93 % у N-AVD против 57 % у BV-AVD (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,06–0,61;  $p = 0,0011$ ); 1-летняя ОВ – 95 % у N-AVD против 83 % у BV-AVD (ОР 0,35;

ДИ 95 % 0,07–1,75;  $p = 0,091$ ). Среди пациентов, получивших N-AVD, нейтропения  $\geq$ III степени развилась у 49 % по сравнению с 30 % при терапии BV-AVD ( $p = 0,09$ ). Однако всем пациентам, получившим BV-AVD, потребовалось назначение гранулоцитарного КСФ, в то время как в группе N-AVD – только в 69 % случаев. Негематологическая токсичность в виде сепсиса ( $p = 0,04$ ), инфекционных осложнений  $\geq$ III степени ( $p = 0,04$ ), периферической сенсорной нейропатии любой степени ( $p = 0,001$ ) была статистически значимо выше в группе пациентов, получивших BV-AVD, по сравнению с N-AVD. Результаты данного исследования продемонстрировали клинически и статистически значимое преимущество N-AVD перед BV-AVD не только с точки зрения эффективности, но и безопасности. В приведенных нами клинических наблюдениях пациенты отнесены к группе высокого риска по МПИ.

При оценке эффекта терапии КЛХ ингибиторами иммунных контрольных точек возможно развитие феномена псевдопрогрессирования, проявляющегося в увеличении объема опухоли за счет ее инфильтрации активированными иммунокомпетентными клетками (лимфоциты, макрофаги), мобилизованными в очаг опухоли под действием иммунотерапии [20]. На фоне проведения ИХТ и реализации противоопухолевого эффекта активированными лимфоцитами и макрофагами опухоль с течением времени уменьшается или исчезает. В связи с этим для оценки эффективности иммунотерапии КЛХ целесообразно использование критериев LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria), благодаря которым возможно установить дифференциальный диагноз между истинным и псевдопрогрессированием опухоли. Имеющиеся критерии ответа не позволяют убедительно свидетельствовать в пользу истинного прогрессирования, что предотвращает преждевременную смену терапии [21].

Для минимизации рисков ошибочного трактования ранних результатов по данным ПЭТ-КТ мы проводили промежуточную КТ после 2 циклов ИХТ и ПЭТ-КТ только после 4 циклов (8 введений).

В настоящее время в российские клинические рекомендации включены брентуксимабсодержащие протоколы, в частности BV-AVD, для лечения впервые диагностированной КЛХ III–IV стадий. Результаты фармакоэкономического сравнения BV и ниволумаба продемонстрировали преимущество назначения ниволумаба (стоимость BV в 1 цикле BV-AVD составила 751 027 руб. 80 коп., тогда как использование ниволумаба в курсе N-AVD – 372 917 руб. 86 коп.) [22].

Изложенное свидетельствует, что применение ниволумаба в сравнении с BV в 1-й линии терапии не только эффективно и безопасно у больных, но и экономически целесообразно в рамках реальной клинической практики.

В представленных клинических наблюдениях получены обнадеживающие результаты, демонстрирующие высокую эффективность и приемлемую токсичность у крайне тяжелых пациентов с генерализованной ЛХ

с высоким прогностическим индексом и плохим соматическим статусом.

### Заключение

Проблема терапии 1-й линии кЛХ у пожилых пациентов крайне актуальна и остается приоритет-

ной задачей в современной онкогематологии. Применение комбинации, включающей ингибиторы иммунных контрольных точек, является перспективной научно обоснованной терапевтической опцией, что, возможно, кардинально изменит парадигму лечения кЛХ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stark G.L., Wood K.M., Jack F. et al. Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study. *Br J Haematol* 2002;119(2): 432–40. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03815.x
2. Bhurani D., Nair R., Rajappa S. et al. Real-world outcomes of Hodgkin lymphoma: a multi-centric registry from India. *Front Oncol* 2022;11:799948. DOI: 10.3389/fonc.2021.799948
3. 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
4. Cheng P.T.M., Villa D., Gerrie A.S. et al. The outcome of older adults with classic Hodgkin lymphoma in British Columbia. *Blood Adv* 2022;6(22):5924–32. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008258
5. Evens A.M., Hong F. How can outcomes be improved for older patients with Hodgkin lymphoma? *J Clin Oncol* 2013;31(12): 1502–5. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.3058
6. Evens A.M., Hong F., Gordon L.I. et al. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. *Br J Haematol* 2013;161(1):76–86. DOI: 10.1111/bjh.12222
7. Engert A., Ballova V., Haverkamp H. et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5052–60. DOI: 10.1200/JCO.2005.11.080
8. Evens A.M., McKenna M., Ryu Tiger Y.K., Upshaw J.N. Hodgkin lymphoma treatment for older persons in the modern era. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2023;2023(1):483–99. DOI: 10.1182/hematology.2023000449
9. Herrera A.F., LeBlanc M.L., Castellino S.M. et al. SWOG S1826, a randomized study of nivolumab (N)-AVD versus brentuximab vedotin (BV)-AVD in advanced stage (AS) classic Hodgkin lymphoma (HL). *J Clin Oncol* 2023;41(17 suppl):LBA4. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17\_suppl.LBA4
10. Weniger M.A., Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2021;35(4):968–81. DOI: 10.1038/s41375-021-01204-6
11. Straus D.J., Długosz-Danecka M., Connors J.M. et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Haematol* 2022;9(2):e91]. *Lancet Haematol* 2021;8(6):e410–21. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2
12. Evens A.M., Advani R.H., Helenowski I.B. et al. Multicenter phase II study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2018;36(30):3015–22. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.0139
13. Menéndez V., Solórzano J.L., Fernández S. et al. The Hodgkin lymphoma immune microenvironment: turning bad news into good. *Cancers (Basel)* 2022;14(5):1360. DOI: 10.3390/cancers14051360
14. Carreau N.A., Diefenbach C.S. Immune targeting of the microenvironment in classical Hodgkin's lymphoma: insights for the hematologist. *Ther Adv Hematol* 2019;10:2040620719846451. DOI: 10.1177/2040620719846451
15. Ansell S.M., Bröckelmann 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
16. Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Кондакова Е.В. и др. 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. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-13-4-17-26
17. 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
18. 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
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. McKenna M., Ryu Tiger Y.K., Rutherford S.C., Evens A.M. The Management of older patients with Hodgkin lymphoma: implications of S1826. *Semin Hematol* 2024;61(4):236–44. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2024.05.004
21. Lee A.J., Kim K.W., Cho Y.C. et al. Incidence of immune-mediated pseudoprogression of lymphoma treated with immune checkpoint inhibitors: systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10(11):2257. DOI: 10.3390/jcm10112257
22. 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
23. Государственный реестр лекарственных средств. Безопасность лекарственных препаратов. Доступно по: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx> State Register of Medicines. Safety of Medicines. Available at: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx> (In Russ.).

**Вклад авторов**

Д.Д. Иванова, Е.А. Барях: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение рукописи;  
М.А. Мингалимов, Е.Н. Мисюрина, Д.С. Поляков, Н.А. Савосина, М.М. Берегов, М.А. Донской, А.Б. Макешова, Т.Н. Толстых, О.Л. Кочнева, Т.С. Кравчук, Е.И. Желнова, К.В. Яцков, А.Х. Мнойан, И.М. Гращенко, Н.А. Шевченко, А.А. Винокуров: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи;  
И.В. Самсонова, М.А. Лысенко: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи, административная поддержка.

**Authors' contributions**

D.D. Ivanova, E.A. Baryakh: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;  
M.A. Mingalimov, E.N. Misyurina, D.S. Polyakov, N.A. Savosina, M.M. Beregov, M.A. Donskoy, A.B. Makeshova, T.N. Tolstykh, O.L. Kochneva, T.S. Kravchuk, E.I. Zhelnova, K.V. Yatskov, A.Kh. Mnoyan, I.M. Grashchenko, N.A. Shevchenko, A.A. Vinokurov: data collection and processing, provision of research materials, final article approval;  
I.V. Samsonova, M.A. Lysenko: data collection and processing, provision of research materials, final article approval, administrative support.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>  
Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>  
М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>  
Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>  
Д.С. Поляков / D.S. Polyakov: <https://orcid.org/0009-0006-9607-6924>  
Н.А. Савосина / N.A. Savosina: <https://orcid.org/0009-0002-5477-4645>  
М.М. Берегов / M.M. Beregov: <https://orcid.org/0000-0003-1899-8131>  
М.А. Донской / M.A. Donskoy: <https://orcid.org/0009-0007-1757-4683>  
А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>  
Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>  
О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>  
Т.С. Кравчук / T.S. Kravchuk: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>  
Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>  
К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>  
А.Х. Мнойан / A.Kh. Mnoyan: <https://orcid.org/0000-0002-0527-4030>  
И.М. Гращенко / I.M. Grashchenko: <https://orcid.org/0009-0002-5595-148X>  
Н.А. Шевченко / N.A. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-1216-5721>  
А.А. Винокуров / A.A. Vinokurov: <https://orcid.org/0000-0003-0441-0034>  
И.В. Самсонова / I.V. Samsonova: <https://orcid.org/0000-0002-1228-1765>  
М.А. Лысенко / M.A. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках гранта № 1603-45/23 «Исследование возможности сохранения репродуктивной и менструальной функции у онкологических, в частности онкогематологических, пациенток с использованием методов криоконсервации ооцитов, эмбрионов и овариальной ткани с последующей аутотрансплантацией».

**Funding.** The work was carried out with financial support under grant No. 1603-45/23 “Study of the possibility of reproductive and menstrual function preserving in oncological, in particular, oncohematological patients using methods of cryopreservation of oocytes, embryos and ovarian tissue with subsequent autotransplantation”.

**Соблюдение прав пациентов.** Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Compliance with patient rights.** All patients gave written informed consent to the publication of their data.