

Таргетная терапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при рецидивирующей/рефрактерной лимфоме Ходжкина у детей и подростков: результаты пилотного исследования

Н.С. Цаплина, Т.Т. Валиев✉, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Внедрение таргетных препаратов в реальную клиническую практику значительно улучшило прогноз у пациентов с рецидивами и рефрактерными (р/р) формами лимфомы Ходжкина (ЛХ). Однако требуется расширение опыта применения анти-CD30 моноклональных антител в комбинации с режимами химиотерапии 2-й линии в детской онкологии-гематологии.

Цель. Оценить эффективность химиотерапии (схемы ViGePD+BV) при лечении р/р классической ЛХ (кЛХ) у детей.

Материалы и методы. С января 2018 по октябрь 2022 г. 15 пациентов с р/р кЛХ получили терапию по схеме ViGePD+BV. Программное лечение включало проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у 11 (73%) пациентов. Оценка эффекта проведенного противоопухолевого лечения выполнялась с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с компьютерной томографией.

Результаты. Полный метаболический ответ (ПЭТ-негативный статус) достигнут у всех 15 (100%) детей после 4 индукционных курсов по схеме ViGePD+BV. Четырехлетняя безрецидивная выживаемость составила 90,9±8,7%.

Заключение. Полученные предварительные данные пилотного исследования по изучению эффективности химиотерапии р/р кЛХ с включением брентуксимаба ведотина свидетельствуют о высокой эффективности схемы ViGePD+BV в лечении р/р кЛХ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, рецидив, рефрактерное течение, брентуксимаб ведотин, лечение, дети, подростки

Для цитирования: Цаплина Н.С., Валиев Т.Т., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Таргетная терапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при рецидивирующей/рефрактерной лимфоме Ходжкина у детей и подростков: результаты пилотного исследования. Современная Онкология. 2023;25(1):78–81. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202121

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Targeted therapy and hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma in pediatric and adolescent patients: a pilot protocol results

Natalia S. Tsaplina, Timur T. Valiev✉, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Introduction a targeted drugs in a real clinical practice bring a vast improvement of prognosis in patients with relapsed and refractory (r/r) Hodgkin lymphoma (HL). But it is necessary to increase the experience in anti-CD30 monoclonal antibodies in combination with second-line chemotherapy in pediatric oncology/hematology.

Aim. To estimate the effectiveness of chemoimmunotherapy (ViGePD+BV scheme) in pediatric patients with r/r classical HL (cHL).

Materials and methods. From January 2018 to October 2022, 15 patients with r/r cHL received scheme ViGePD+BV. Programmed treatment included autologous stem cell transplantation (auto-SCT) in 11 (73%) patients. The potency assignment of antitumour treatment was performed with positron emission tomography/computed tomography (PET-CT).

Results. Complete metabolic response (PET-negative status) was achieved in all 15 (100%) patients after 4 inductive courses by ViGePD+BV scheme; 4-year relapse-free survival was 90.9±8.7%.

Conclusion. Our preliminary data of a pilot protocol of study a chemoimmunotherapy effectiveness for r/r cHL with brentuximab vedotin show a high potency of ViGePD+BV scheme in patients with r/r HL.

Keywords: Hodgkin lymphoma, relapse, refractory, brentuximab vedotin, treatment, children, adolescents

For citation: Tsaplina NS, Valiev TT, Kirgizov KI, Varfolomeeva SR. Targeted therapy and hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma in pediatric and adolescent patients: a pilot protocol results. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):78–81.

DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202121

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Валиев Тимур Теймуразович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов №1) Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

✉ **Timur T. Valiev** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

Введение

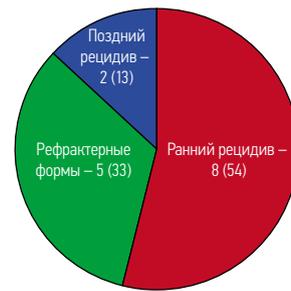
Более 90% детей с лимфомой Ходжкина (ЛХ) в настоящее время достигают длительной ремиссии при стандартном химиолучевом лечении. Тем не менее у 2–15% пациентов возникают рецидивы ЛХ или заболевание приобретает рефрактерное течение (прогрессирование во время терапии 1-й линии или в течение 3 мес после завершения лечения) [1, 2]. Стандарт полихимиотерапии 2-й линии – карбоплатин- или гемцитабин-содержащие режимы с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [3–6].

Целью современной терапии рецидивов и рефрактерных (р/р) форм ЛХ является достижение полной ремиссии (негативного статуса при проведении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией – ПЭТ-КТ) перед аутоТГСК. Несмотря на попытки оптимизации стратегии лечения до этапа аутоТГСК, примерно у 50% пациентов данной группы развиваются прогрессирование или рецидив заболевания после выполнения трансплантации.

За последние годы оценен ряд различных подходов, направленных на улучшение результатов после проведения аутоТГСК и увеличение частоты длительных ремиссий и, соответственно, выздоровлений при ЛХ. Они включают использование таргетных препаратов, например брентуксимаба ведотина (brentuximab vedotin – BV) в комбинации с различными режимами химиотерапии у больных с рецидивом ЛХ перед высокодозной химиотерапией (ВДХТ) с последующей аутоТГСК [7–11]. Применение BV ассоциируется с большим процентом ремиссий и более частым достижением полного противоопухолевого ответа по сравнению с больными, получающими только полихимиотерапию. Не менее важен тот факт, что добавление BV к схемам противоопухолевой лекарственной терапии не снижает мобилизационный потенциал и не ассоциируется с неудачами при сборе гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Включение BV в режимы консолидации после аутоТГСК, даже при отсутствии остаточной опухоли, может предотвратить или отсрочить повторное развитие рецидивов/прогрессирования и позволяет достичь 5-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ) в данной прогностически неблагоприятной группе больных в 59% случаев [8].

После подтверждения эффективности BV на этапе консолидации повторной ремиссии после аутоТГСК при классической ЛХ (кЛХ) в последующих клинических исследованиях инициирована оценка эффективности других противоопухолевых агентов. С учетом активации PD-1 сигнального пути в клетках Березовского–Рид–Штернберга применение анти-PD-1 препаратов при ЛХ является патогенетически оправданным. Два препарата-ингибитора, направленных против PD-1, – ниволумаб и пембролизумаб продемонстрировали высокую активность в лечении

Рис. 1. Распределение пациентов с р/р кЛХ в зависимости от статуса заболевания, абс. (%).
Fig. 1. Distribution of patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) depending on the disease status, n (%).



ЛХ [12, 13]. Ниволумаб стал первым PD-1 ингибитором, примененным для лечения кЛХ. Он одобрен для клинического использования на основании международного многоцентрового исследования фазы II Checkmate 205 (P. Armand и соавт., 2018). Зарегистрированные в России показания для применения ниволумаба при ЛХ: в качестве монотерапии р/р кЛХ после предшествующей аутоТГСК и терапии с использованием BV. В начале 2018 г. по тем же показаниям ниволумаб включен в рекомендации National Comprehensive Cancer Network¹ [14].

Для определения эффективности терапии по схеме ViGePD+BV при р/р кЛХ у детей инициировано настоящее плотное моноцентровое исследование.

Цель исследования – оценить эффективность химиоиммунотерапии (схемы ViGePD+BV) при лечении р/р кЛХ у детей.

Материалы и методы

В исследование включены 15 детей с р/р ЛХ, получавших лечение в НИИ «ДОИГ им. Л.А. Дурнова» ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с января 2018 по октябрь 2022 г. Результаты лечения оценивались 31 декабря 2022 г.

В группу больных с рецидивами кЛХ отнесены пациенты, у которых зафиксирована ПЭТ-негативная ремиссия в результате инициальной терапии, при этом рецидив считался ранним, если он диагностировался в сроки от 3 до 12 мес после завершения лечения, и поздним, если возникал позднее 12 мес после окончания терапии.

В группу больных с первично-рефрактерным течением отнесены больные, не достигшие ремиссии после проведения инициальной терапии, или те, у кого отмечалось прогрессирование заболевания не позднее 3 мес от завершения терапии 1-й линии.

Возраст детей – от 5,5 до 18,6 года (медиана – 14,5 года). Соотношение по полу составило 1:2 (5 мальчиков и 10 девочек).

Из 15 детей с р/р кЛХ 10 (67%) были с рецидивами (8 ранних и 2 поздних) и 5 (33%) – с первично-рефрактерным течением заболевания. Всем пациентам с рецидивами, включенным в анализ, ранее проводилась только одна линия предшествующей химиолучевой терапии (программы те-

Информация об авторах / Information about the authors

Цаплина Наталия Сергеевна – канд. мед. наук, врач – детский онколог отделения онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов №1) Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: natalia_kulichkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3511-357X

Киргизов Кирилл Игоревич – канд. мед. наук, зам. дир. по научной и образовательной работе Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: k.kirgizov@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-2945-284X

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна – д-р мед. наук, проф., дир. Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; ORCID: 0000-0001-6131-1783

Natalia S. Tsaplina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: natalia_kulichkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3511-357X

Kirill I. Kirgizov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: k.kirgizov@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-2945-284X

Svetlana R. Varfolomeeva – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; ORCID: 0000-0001-6131-1783

¹Опдиво®. Инструкция по медицинскому применению. Принстон, США: Bristol-Myers Squibb Company. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/opdivo>. Ссылка активна на 30.03.2018.

рапии, основанные на схеме BEACOPPesc или DAL-HD); рис. 1.

Стадии кЛХ (по Ann-Arbor в дополнении Costwald, 1989) на момент постановки первичного диагноза распределились следующим образом: II – у 8 (54%) пациентов, III – у 3 (20%), IV – у 4 (26%).

Всем 15 пациентам с р/р кЛХ проведена терапия по схеме ViGePD с включением таргетного препарата BV. Общее число введений BV составило 6. Схема терапии поздних рецидивов кЛХ представлена на рис. 2.

При ранних р/р кЛХ дети получали 4 курса ViGePD+BV с последующей ВДХТ с аутоТГСК и лучевой терапией (ЛТ) на зоны рецидива в суммарной очаговой дозе 20 Гр. В случаях ПЭТ-позитивного статуса (более 3 баллов по шкале Deauville) после 4 курсов ViGePD+BV выполнялась биопсия и при морфологически подтвержденной кЛХ дальнейшее лечение предполагало исключение (выход) из протокола и переход на программу терапии для рефрактерных форм кЛХ (схема ICE, ниволумаб, пембролизумаб, CAR-T-клеточная терапия); рис. 3.

Оценка сокращения размеров и метаболической активности опухоли проводилась методом ПЭТ-КТ после 2 курсов индукционной химиотерапии, перед проведением аутоТГСК, после завершения всей программы лечения, далее через 3 мес после окончания терапии. При сохранении ПЭТ-негативного статуса для снижения лучевой нагрузки дальнейший контроль проводился с применением КТ.

Результаты исследований, полученных при ПЭТ-КТ, оценивались визуальным методом по 5-балльной шкале Deauville. Критерии противоопухолевого ответа:

- полный ответ: 1, 2 или 3 балла наряду с отсутствием активного поглощения фтордезоксиглюкозы в костном мозге интерпретировались как полный метаболический ответ, независимо от размеров опухоли по данным КТ;
- частичный ответ: 4 или 5 баллов при условии, что поглощение фтордезоксиглюкозы уменьшилось по сравнению с предыдущим исследованием, а также отсутствовало увеличение размеров опухоли по данным КТ;
- стабилизация: 4 или 5 баллов, метаболическая активность не изменилась или изменилась незначительно по отношению к базовому исследованию;
- прогрессирование: 4 или 5 баллов плюс повышение метаболической активности по сравнению с предыдущим или базовым исследованием и/или появление нового фокуса поглощения фтордезоксиглюкозы.

Большинство больных (11 из 15) достигли ПЭТ-негативного статуса (DC 1–3) после 2 индукционных курсов терапии по схеме ViGePD+BV. После 4 курсов индукционной терапии перед проведением аутоТГСК у всех 15 (100%) пациентов констатирован полный метаболический ответ (ПЭТ-негативный статус); табл. 1.

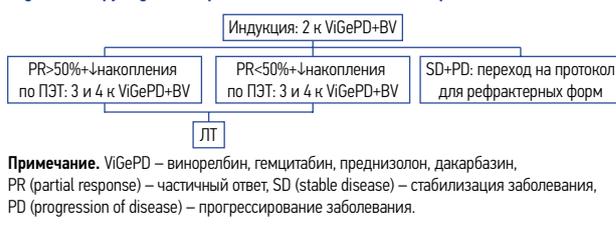
Мобилизация ГСК проводилась после первого курса индукционной химиоиммунотерапии при начале восстановления показателей кроветворения. С целью стимуляции применялся гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в дозе 10 мкг/кг в день подкожно, с ежедневным контролем количества лейкоцитов в периферической крови. Стволовые клетки собирались на сепараторе типа Spectra Optia. Подсчет количества клеток CD34+ в сепарате проводился методом проточной цитофлуориметрии. Минимальным суммарным количеством клеток CD34+ в сепаратах считалось более $3,0 \times 10^6$ /кг, оптимальным количеством – $5,0 \times 10^6$ /кг массы тела больного и более. При недостаточности сбора сеанс повторялся. Источником ГСК являлась периферическая кровь в 15 (100%) случаях.

Использовались 2 режима ВДХТ: цитарабин и мелфалан (Ага-СМ) или ломустин, везпид, цитарабин и мелфалан (СЕАМ).

Режим Ага-СМ:

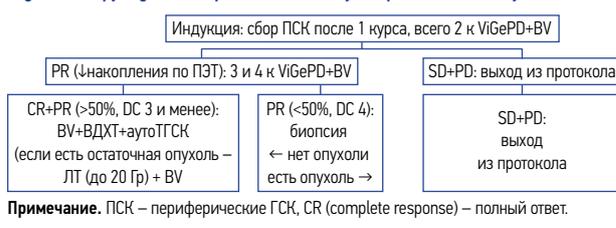
- Цитарабин по 1000 мг/м² в день внутривенно капельно в течение 3 ч каждые 12 ч – 5, 4, 3, 2-й дни (курсовая доза 4000 мг/м²) перед аутоТГСК;

Рис. 2. Схема терапии пациентов с кЛХ с поздними рецидивами.
Fig. 2. Therapy regimen in patients with cHL with late relapses.



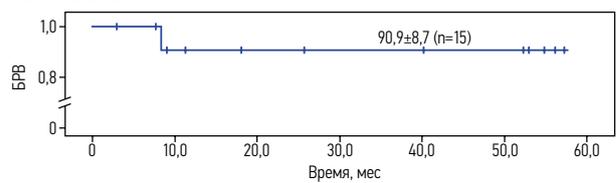
Примечание. ViGePD – винорелбин, гемцитабин, преднизолон, дакарбазин, PR (partial response) – частичный ответ, SD (stable disease) – стабилизация заболевания, PD (progression of disease) – прогрессирование заболевания.

Рис. 3. Схема терапии пациентов с ранними р/р кЛХ.
Fig. 3. Therapy regimen for patients with early relapse and refractory cHL.



Примечание. ПСК – периферические ГСК, CR (complete response) – полный ответ.

Рис. 4. БРВ детей с р/р кЛХ, получивших схему терапии ViGePD+BV.
Fig. 4. Relapse-free survival in children with relapsed/refractory cHL treated with ViGePD+BV.



- Мелфалан по 70 мг/м² в день внутривенно капельно в течение 30 мин – 3, 2-й дни (курсовая доза 140 мг/м²) перед аутоТГСК.

Режим СЕАМ:

- Ломустин по 200 мг/м² внутрь на 7-й день перед аутоТГСК;
- Этопозид по 200 мг/м² в сутки внутривенно капельно – 6, 5, 4, 3-й дни перед аутоТГСК;
- Цитарабин по 200 мг/м² в сутки внутривенно капельно – 6, 5, 4, 3-й дни перед аутоТГСК;
- Мелфалан по 140 мг/м² внутривенно капельно – 2-й день перед аутоТГСК.

Оценка БРВ проводилась с использованием программы SPSS 21.0 путем построения кривых Каплана–Мейера. БРВ рассчитывалась от даты получения повторной ремиссии до 31.12.2022.

Результаты

Лечение по протоколу завершили 15 пациентов: 8 (54%) – с ранними рецидивами, 2 (13%) – с поздними и 5 (33%) – с рефрактерными формами кЛХ.

С целью консолидации ремиссии 11 больным с полным ответом после индукционной химиоиммунотерапии проводилась ВДХТ с последующей аутоТГСК. Из 15 пациентов 4 (26%) не проведена аутоТГСК по следующим причинам: отказ от ТГСК по желанию родителей – 2 (13%) пациента с рефрактерным течением и 2 (13%) пациента с поздним рецидивом кЛХ и полным метаболическим эффектом после 2 курсов химиоиммунотерапии. Следует отметить, что при поздних рецидивах кЛХ и полученном ПЭТ-негативном статусе протокол лечения не предполагает проведение аутоТГСК. Обоим пациентам с рефрактерным течением кЛХ, которым не проводилась аутоТГСК, после завершения химиоиммунотерапии проведение ЛТ в суммарной очаговой дозе 26 Гр, с последующим продолжением иммунотерапии ниволумабом до 6 введений с интервалом в 2 нед. Оба пациента живы и находятся во второй полной ремиссии в течение 51 и 56 мес соответственно.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от ПЭТ-статуса после индукции повторной ремиссии
Table 1. Distribution of patients depending on positron emission tomography status after induction of repeated remission

Этап терапии	Шкала Deauville							
	DC 1		DC 2		DC 3		DC 4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
После 2 курсов ViGePD+Bv	1	7	2	13	8	54	4	26
После 4 курсов ViGePD+Bv	2	13	6	40	7	47	0	0

БРВ у больных р/р кЛХ при проведении 2-й линии химиоиммунотерапии по схеме ViGePD+Bv составила 90,9±8,7%, средняя продолжительность наблюдения – 52,8±4,2 мес (рис. 4).

Рекомендованный подход позволил получить ответ на лечение у всех 100% (n=15) больных, терапия которым проводилась по схеме ViGePD+Bv. Полный метаболический ответ получен у всех 100% больных после 4 курсов химиоиммунотерапии. Достигнута 4-летняя БРВ у 90,9,3±8,7%, что свидетельствует о высокой эффективности предложенной противоопухолевой стратегии терапии.

Обсуждение

Внедрение в клиническую практику таргетных препаратов существенно изменило парадигму лечения больных р/р ЛХ, повысив шансы на длительную БРВ и выздоровление у большинства пациентов, в том числе детского возраста [4].

Одно из основных мест в химиоиммунотерапии кЛХ занимает BV. Доказанная эффективность препарата позволила Управлению по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в ноябре 2022 г. одобрить BV в качестве компонента противоопухолевой терапии кЛХ у детей старше 2 лет [7, 8]. По данным литературы, добавление BV до и/или после аутоТГСК повышает скорость достижения и частоту полных ответов [9, 10].

На основании нашего исследования эти данные подтверждены. Следует констатировать, что включение BV в схему ViGePD значимо улучшило результаты лечения р/р кЛХ, позволив получить 4-летнюю БРВ у 90,9% больных. При недостаточной эффективности BV терапия ингибиторами иммунных контрольных точек может оказаться эффективной у части больных и в целом улучшить результаты лечения. Значимых побочных эффектов не определено.

Заключение

Наше исследование показало высокую эффективность и безопасность химиоиммунотерапии у больных р/р кЛХ с

ВДХТ и последующей аутоТГСК. Требуется дальнейшее наблюдение нашей группы пациентов с оценкой эффективности и отдаленных эффектов. Необходимы дальнейшие исследования по отдаленной оценке эффективности терапии, анализу побочных эффектов и определению оптимальной продолжительности иммунотерапии.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives to analyze and publish medical data.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был утвержден на Ученом совете НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 22.01.2018 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Blokhin National Medical Research Center of Oncology (22.01.2018). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lim SH, Johnson PWM. Optimizing therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(15):1679–88.
- Hematologic malignancies: Hodgkin lymphoma. Eds A Engert, A Younes. Second edition. A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics. Berlin Heidelberg. Springer, 2015. DOI:10.1007/978-3-319-12505-3
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1540–5.
- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2065–71.
- NCCN (2019). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines®) for Hodgkin lymphoma V.2.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf. Accessed: 01.10.2019.
- Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl. 4):iv19–29.
- Chen R, Palmer JM, Martin P, et al. Results of a multicenter phase II trial of brentuximab vedotin as second-line therapy before autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(12):2136–40.
- Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018;132(25):2639–42.
- Hagenbeek A, Zijlstra JM, Platel WJ, et al. Combining brentuximab vedotin with DHAP as salvage treatment in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC transplant BRaVe study. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):2923.
- Garcia-Sanz R, Sureda A, De La Cruz F, et al. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO group). *Ann Oncol*. 2019;30(4):612–20.
- Stamatoullas A, Ghesquieres H, Clement filliatre L, et al. Brentuximab vedotin in first refractory/relapsed classical Hodgkin lymphoma patients treated by chemotherapy (ICE) before autologous transplantation. Final analysis of phase II study. *Blood*. 2019;134(Suppl. 1):132.
- 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.
- Hatic H, Sampat D, Goyal G. Immune checkpoint inhibitors in lymphoma: challenges and opportunities. *Ann Transl Med*. 2021;9(12):1037. DOI:10.21037/atm-20-6833
- 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

Статья поступила в редакцию /
The article received: 17.01.2023

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 27.03.2023



OMNIDOCTOR.RU