

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРВЫЙ САНКТ-
ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ФЕДОРОВА ЛЮДМИЛА ВАЛЕРЬЕВНА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДИФИЦИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ
ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ КЛАССИЧЕСКОЙ
ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С ПОМОЩЬЮ PD-1 ИНГИБИТОРА
НИВОЛУМАБА

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

3.1.28. Гематология и переливание крови

Научный руководитель:
Кулагин Александр Дмитриевич,
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург — 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. КЛАССИЧЕСКАЯ ЛИМФОМА ХОДЖКИНА В ЭРУ ПОЯВЛЕНИЯ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ).....	13
1.1. Эпидемиология и патогенез лимфомы Ходжкина	13
1.2. Стандартные подходы к терапии классической лимфомы Ходжкина... 14	
1.2.1. Терапия 1-й линии классической лимфомы Ходжкина.....	15
1.2.2. Терапия рецидива или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина	18
1.3. Иммунотерапия рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомы Ходжкина	21
1.3.1. Биологические предпосылки эффективности иммунотерапии... 21	
1.3.2. Ингибиторы иммунных контрольных точек.....	23
1.3.3. Особенности оценки ответа на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек.....	27
1.3.4. Новые методы иммунотерапии в лечении пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина	32
1.3.5. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	35
1.3.6. Нерешенные проблемы иммунотерапии классической лимфомы Ходжкина	35
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1. Характеристика пациентов.....	44
2.2. Методы терапии.....	50
2.3. Методы оценки эффективности терапии.....	51
2.4. Методы оценки безопасности терапии.....	52
2.5. Проточная цитометрия	52
2.6. Статистическая обработка результатов исследования	53

ГЛАВА 3. ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ НИВОЛУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА	55
3.1. Эффективность и безопасность терапии ниволумабом в дозе 40 мг	55
3.2. Сравнение эффективности терапии ниволумабом в дозе 40 мг и 3 мг/кг	59
ГЛАВА 4. ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОВТОРНОЙ ТЕРАПИИ PD-1 ИНГИБИТОРАМИ.....	64
4.1. Длительность ремиссии после прекращения терапии ниволумабом.....	64
4.2. Прогностические факторы продолжительности ремиссии после прекращения терапии ниволумабом в полном ответе.....	66
4.3. Эффективность и безопасность повторной терапии PD-1 ингибиторами.....	69
ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ С ХИМИО- И ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ У ПАЦИЕНТОВ С КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА	73
5.1. Эффективность и безопасность комбинированной терапии ниволумабом с химио- или таргетными препаратами.....	73
5.2. Прогноз пациентов после комбинированной терапии ниволумабом с химио- или таргетными препаратами в зависимости от дальнейшей терапевтической тактики.....	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
ВЫВОДЫ	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) является одним из наиболее распространенных вариантов лимфопролиферативных заболеваний с частотой новых случаев 2,6 на 100 000 населения [27]. В настоящее время общепринятые стандарты первой и второй линии терапии, включающие химио- и лучевую терапию, а также аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), позволяют излечить порядка 70–80% пациентов [4, 20, 25, 30]. В случае рефрактерного и рецидивирующего (р/р) течения заболевания прогресс связан с появлением новых препаратов, таких как брентуксимаб ведотин (БВ), который является конъюгатом анти-CD30 антитела и активного вещества монометил ауристатина Е [17, 21, 31, 79], а также PD-1 ингибиторов ниволумаба и пембролизумаба, которые кардинально изменили прогноз пациентов с р/р кЛХ [50, 80, 203, 206]. PD-1 ингибиторы продемонстрировали высокую частоту ответа, увеличение общей выживаемости, а также значимое улучшение качества жизни у пациентов с р/р кЛХ. В то же время накопленный опыт применения ингибиторов иммунных контрольных точек (иИКТ), в том числе в рамках реальной клинической практики [138], демонстрирует появление ряда нерешенных проблем, требующих оптимизации терапии.

Одной из возможностей, касающихся терапии иИКТ, как для пациентов с солидными опухолями, так и с кЛХ, является использование более низких доз PD-1 ингибиторов, что обусловлено развитием нежелательных явлений (НЯ), а также высокой стоимостью лечения [1]. Стандартной дозой PD-1 ингибитора ниволумаба является 3 мг/кг. В то же время предпосылки для снижения дозы обусловлены особенностью механизма действия иИКТ, а также ранее продемонстрированными результатами исследования их фармакокинетики. В частности, при использовании препарата ниволумаб было достигнуто «плато» насыщения периферических PD-1 рецепторов при применении дозы более или равной 0,3 мг/кг у пациентов с меланомой и другими солидными опухолями [41].

Успешный опыт использования низких доз PD-1 ингибиторов у пациентов с различными лимфомами, в том числе кЛХ, был продемонстрирован в отдельных клинических наблюдениях, что создает предпосылки для проведения проспективных исследований [71, 72, 73, 74, 123].

Другим не менее важным вопросом является продолжительность терапии и ИКТ, необходимость решения которого обусловлена НЯ, возникающими у большинства пациентов на фоне терапии PD-1 ингибиторами, снижением качества жизни в результате длительного и регулярного лечения, а также высокой стоимостью иммунотерапии. Кроме того, не изучены возможность прекращения терапии у пациентов с р/р кЛХ, достигших полного ответа, а также излечивающий потенциал PD-1 ингибиторов в данной группе пациентов. В настоящее время существуют лишь отдельные клинические наблюдения, демонстрирующие сохранение длительной ремиссии кЛХ после отмены ниволумаба [107, 145, 146], что требует дальнейшего накопления опыта, а также поиска прогностических факторов длительности ремиссии. Одновременно с этим рассмотрение вопроса прекращения терапии при р/р кЛХ требует адекватной оценки возможных стратегий дальнейшей терапии в случае рецидива заболевания. Одной из возможных опций является повторное назначение PD-1 ингибиторов у пациентов, ранее достигших ответа на подобную терапию. Такая тактика оказалась эффективной у некоторых пациентов с солидными опухолями [55], а также в отдельных клинических наблюдениях р/р кЛХ и требует дальнейшего изучения [143, 144, 147].

Опубликованные исследования продемонстрировали, что значительная часть пациентов с р/р кЛХ не достигнет достаточного ответа на терапию PD-1 ингибиторами, разовьет рецидив или прогрессирование заболевания (ПЗ) на фоне лечения, в то время как проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) будет недоступной опцией у части пациентов в связи с неудовлетворительным статусом заболевания, отсутствием доноров или наличием противопоказаний.

Таким образом, появление пациентов, нуждающихся в продолжении консервативной противоопухолевой терапии после неудачи монотерапии иИКТ, требует поиска новых эффективных подходов в лечении р/р кЛХ, в том числе с целью подготовки к консолидирующей алло-ТГСК. Одной из возможных опций является комбинация иИКТ с другими химиопрепаратами, а также таргетной терапией (БВ) для достижения оптимальных результатов лечения и возможной подготовки пациентов к дальнейшему проведению трансплантации.

В доклинических моделях химиотерапия показала усиление иммуногенности опухоли, устранение иммуносупрессивного клеточного компонента микроокружения с последующим иммунным сдвигом, что потенциально может усилить эффективность иИКТ [140, 155]. Уже существуют предпосылки для использования различных комбинаций с иИКТ у пациентов с солидными опухолями [136], а также ограниченное число данных для пациентов с ЛХ [68, 69, 117, 118]. Требуется накопление опыта использования комбинированных режимов терапии с PD-1 ингибиторами для определения оптимальной стратегии лечения пациентов с р/р кЛХ после неудачи терапии иИКТ.

Степень разработанности темы

Использование низких доз PD-1 ингибиторов в лечении пациентов с р/р кЛХ в настоящее время не изучено. Представлены лишь предпосылки применения сниженных доз этой группы препаратов в исследованиях фармакокинетики ниволумаба [41], а также в отдельных клинических наблюдениях у пациентов с другими вариантами солидных опухолей [71, 72, 73, 74, 123].

Возможность прекращения терапии ниволумабом была продемонстрирована в работе французской группы исследователей, которая была ограничена 11 пациентами [146, 147]. В то же время данные по повторной терапии PD-1 ингибиторами представлены отдельными клиническими наблюдениями [55, 143, 144, 147]. Таким образом, изучение вопроса длительности

ремиссии после прекращения терапии PD-1 ингибиторами, а также возможность их повторного применения требуют дальнейшей оценки.

Потенциальная эффективность комбинированного подхода с использованием PD-1 ингибиторов в сочетании с химиотерапией и другими агентами проанализирована в доклинических моделях [140, 155], а также в клинической практике в качестве 2-й линии терапии, для лечения р/р кЛХ и после неудачи иммунотерапии PD-1 ингибиторами [68, 69, 117, 118]. Однако эти данные являются несистематизированными и требуют детализации по мере накопления клинического опыта и его анализа для оптимизации терапии р/р кЛХ, особенно после неудачи монотерапии PD-1 ингибиторами.

Эти положения определили цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность модифицированных режимов иммуно- и химиотерапии с включением PD-1 ингибитора ниволумаба, а также разработать алгоритм их применения у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность терапии ниволумабом в дозе 40 мг у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина, а также сравнить эффективность модифицированного дозового режима ниволумаба со стандартным 3 мг/кг.
2. Установить факторы, влияющие на длительность ремиссии у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина после прекращения терапии ниволумабом.
3. Изучить эффективность и профиль токсичности повторной монотерапии PD-1 ингибитором у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина, ответивших на первичную терапию ингибиторами иммунных контрольных точек.

4. Оценить эффективность и безопасность комбинированной терапии ниволумабом с химио- или таргетными препаратами после неудачи монотерапии PD-1 ингибиторами у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина.

Научная новизна

Впервые у больных с р/р кЛХ в проспективном исследовании доказаны эффективность и безопасность терапии ниволумабом в фиксированной дозе 40 мг. Впервые продемонстрированы сопоставимая частота общего ответа, общая выживаемость (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ) при использовании двух дозовых режимов ниволумаба (40 мг и 3 мг/кг).

Были подтверждены данные о возможности достижения длительной ремиссии заболевания у пациентов с р/р кЛХ после прекращения терапии ниволумабом в полном ответе, а также впервые продемонстрировано прогностическое значение клинических факторов для длительности ремиссии.

Впервые была показана эффективность и описан профиль токсичности повторной монотерапии PD-1 ингибиторами у пациентов с р/р кЛХ, ранее достигших ответа на терапию иИКТ.

Впервые доказаны эффективность и безопасность комбинированных режимов терапии с использованием ниволумаба, химио- и таргетных препаратов после неудачи монотерапии PD-1 ингибиторами.

Теоретическая и практическая значимость

Исследование содержит данные об эффективности и безопасности терапии ниволумабом в дозе 40 мг у пациентов с р/р кЛХ. Описан прогноз пациентов с р/р кЛХ после прекращения терапии ниволумабом в полном и частичном ответе, а также потенциальные прогностические факторы длительности ремиссии заболевания после остановки терапии. Определены эффективность и безопасность повторной терапии PD-1 ингибиторами у пациентов с р/р кЛХ, достигших ответа на предшествующую терапию иИКТ. В рамках реальной клинической практики

описаны эффективность и безопасность комбинированной терапии PD-1 ингибиторами с химио- и таргетными препаратами в группе пациентов с р/р кЛХ после неудачи монотерапии PD-1 ингибиторами. Полученные результаты могут позволить оптимизировать терапию PD-1 ингибиторами у пациентов с р/р кЛХ для достижения наибольшей эффективности лечения и повышения качества жизни пациентов при снижении стоимости лечения.

Методология и методы исследования

Научная методология исследования основывалась на системном подходе к изучаемой проблеме оптимизации лечения больных с р/р кЛХ на основе комплексного рассмотрения вопросов эффективности и безопасности модифицированных режимов терапии с использованием PD-1 ингибитора ниволумаба. В работе использованы клинические, статистические и общенаучные методы исследования (наблюдение, измерение, тестирование гипотез).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование ниволумаба в дозе 40 мг является эффективным и безопасным режимом дозирования у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина с отсутствием статистически значимых различий в частоте общего ответа, длительности общей выживаемости и беспрогрессивной выживаемости при сравнении с дозовым режимом 3 мг/кг.
2. Длительность ремиссии после прекращения терапии ниволумабом у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина зависит от глубины достигнутого ответа, а при отмене терапии в полном ответе связана с полом пациента.
3. Повторная терапия ниволумабом у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина, ранее достигших объективного ответа на терапию, является эффективным и безопасным подходом.

4. Комбинированная терапия с использованием ниволумаба, химио- и таргетных агентов является эффективным методом лечения пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина после неудачи монотерапии PD-1 ингибиторами. Вариант комбинированной терапии не влиял на длительность ремиссии, но влиял на частоту достижения объективного ответа, а также на частоту развития нежелательных явлений. Комбинированная терапия продемонстрировала свою безопасность в лечении пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования базируется на спланированном дизайне, достаточной выборке и длительном периоде наблюдения за пациентами, использовании стандартных методов диагностики, оценки безопасности и эффективности терапии, применении современных методов сбора, обработки исходной информации, статистического анализа, адекватных поставленным задачам.

Основные теоретические и практические положения диссертации представлены в виде устных докладов на российских и международных конференциях: II Московская международная школа гематологов (2021), XVI международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия “Золотая осень”» (2021), XIII, XIV, XV Raisa Gorbacheva memorial meeting “Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cellular Therapy” (2019–2021), ESMO congress (2021), конференция «Молекулярно-генетический взгляд на проблемы диагностики, лечения и профилактики онкогематологических заболеваний. Практическое применение стандартов и клинических рекомендаций» (2021), конференция «Лимфопролиферативные заболевания и плазмоклеточные дискразии: новые подходы к терапии» (2021), III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Лимфома Ходжкина»

(2021), VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2020» (2020), XI Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (2020).

Результаты исследования были также представлены в виде тезисов и постерных докладов на российских и международных конференциях: конференция «Злокачественные лимфомы» (2019–2021), II Московская международная школа гематологов (2021), VI Конгресс гематологов России и III Конгресс трансфузиологов России (2022), Raisa Gorbacheva memorial meeting “Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cellular Therapy” (2018–2021), ESMO Congress (2021), ESMO Immuno-Oncology (2020), Congress of the European Hematology Association (2018–2021), EBMT Meeting (2019–2022), ASH Annual Meeting and Exposition (2020), ESH International Conference (2019).

Результаты исследования были опубликованы в виде 7 научных статей в российских и международных журналах, рекомендованных ВАК и цитируемых в базе Scopus.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, а именно: п. 6 и п. 13.

Внедрение результатов работы

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени проф. Б.В. Афанасьева и НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова Минздрава России, в практическую работу СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», ГБУЗ «Ленинградская областная

клиническая больница» и ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск.

Личное участие автора в исследовании

Личное участие автора в получении научных результатов, излагаемых в диссертации, осуществлялось на всех этапах работы, включая ведение и консультирование пациентов, планирование и проведение проспективной части исследования, проведение анализа ретроспективных данных, составление электронной базы данных, проведение статистической обработки и анализа данных, оформление результатов исследования. Автором подготовлены публикации по результатам исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 5 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Работа изложена на 122 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц и 19 рисунков. Библиографический список включает 34 источника на русском языке и 173 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. КЛАССИЧЕСКАЯ ЛИМФОМА ХОДЖКИНА В ЭРУ ПОЯВЛЕНИЯ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ)

1.1. Эпидемиология и патогенез лимфомы Ходжкина

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является одним из наиболее распространенных лимфопролиферативных заболеваний с частотой новых случаев 2,6 на 100 000 населения в год и преобладанием в возрастном диапазоне 20–34 лет, а также среди мужского населения [7, 11].

Лимфома Ходжкина является уникальным новообразованием, обладающим как клиническими, так и биологическими свойствами, которые отличают ее от других злокачественных опухолей. Особенностью ЛХ является редкость опухолевых клеток в ее структуре (< 5%), происходящих из В-лимфоцитов, известных как одноядерные клетки Ходжкина и многоядерные клетки Березовского–Рид–Штернберга (БРШ) и обычно присутствующих в микросреде, богатой иммунными клетками [12, 197]. Клеточное происхождение клеток БРШ долгое время оставалось неясным, поскольку эти клетки демонстрируют иммунофенотип, который не соответствует ни одному нормальному типу иммунных клеток. Клетки БРШ демонстрируют необычную коэкспрессию маркеров различных типов клеток кроветворной системы. Экспрессия фактора транскрипции В-клеток PAX5 указывает на В-клеточное происхождение [186], но отсутствие экспрессии В-клеточного рецептора и множества других маркеров В-клеток свидетельствует против их идентичности с В-клетками [171, 189]. Только посредством генетического анализа изолированных клеток БРШ было выяснено, что они представляют собой трансформированные В-лимфоциты, поскольку эти клетки несут перестройки генов тяжелой и легкой цепи иммуноглобулина, которые специфичны для В-клеток [64, 126]. Более того, обнаружение соматических мутаций в генах иммуноглобулина V продемонстрировало происхождение клеток БРШ из В-клеток зародышевого центра [64, 126, 129].

По крайней мере 90% пациентов имеют классический вариант заболевания (кЛХ), который подразделяется на четыре гистологических подтипа на основе морфологических характеристик опухолевых клеток и состава реактивного инфильтрата иммунных клеток опухолевого микроокружения [19, 186]. Классическая ЛХ включает в себя: вариант нодулярного склероза, смешанно-клеточный вариант, вариант, богатый лимфоцитами, и вариант лимфоидного истощения, в то время как у 5% пациентов вариант кЛХ не может быть определен, чаще всего из-за недостатка материала для полноценного анализа. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) играет роль в этиологии ЛХ у некоторых пациентов, о чем свидетельствует присутствие ВЭБ в злокачественных клетках, которое значительно варьируется по подтипам кЛХ, начиная от 75% в смешанно-клеточном варианте и варианте лимфоидного истощения и заканчивая менее 20% при варианте нодулярного склероза и варианте, богатом лимфоцитами [14]. Около 10% пациентов имеет нодулярный вариант ЛХ с лимфоидным преобладанием, в котором микросреда зрелых лимфоцитов содержит в себе злокачественные клетки (клетки лимфоидного преобладания, LP-клетки), экспрессирующие антиген В-лимфоцитов CD20 [186].

1.2. Стандартные подходы к терапии классической лимфомы Ходжкина

За последние 50 лет в лечении кЛХ произошел переворот, позволивший превратить данное заболевание из смертельного в потенциально излечимое у порядка 70–80% больных с помощью 1-й линии терапии [6, 33, 59, 174]. Текущие подходы первой линии включают комбинированное лечение с использованием полихимиотерапии, лучевой терапии, а также ПЭТ-адаптированной стратегии, направленной в первую очередь на снижение долгосрочной токсичности, связанной с лечением, при сохранении эффективности [8, 24, 28, 29, 122].

Лечение первичной кЛХ определяется стадией заболевания (ограниченная или распространенная), а также наличием неблагоприятных факторов риска (наличие В-симптомов, массивная опухоль средостения > 10 см, экстранодальное

поражение, СОЭ > 50 мм/ч, вовлечение 3 и более групп лимфоузлов) [6]. В первую очередь такое деление определено прогнозом пациентов: показатели излечения составляют 90–95% в группе пациентов с ограниченной стадией заболевания (I–II) без наличия факторов риска, в то время как они снижаются до 70–80% в группе пациентов с распространенной стадией (III–IV) [99, 182, 195].

1.2.1. Терапия 1-й линии классической лимфомы Ходжкина

У пациентов с ранними стадиями кЛХ без факторов риска, на основании результатов исследований Немецкой группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG) HD10, HD13, HD16, настоящим стандартом лечения являются 2 цикла терапии по схеме ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей лучевой терапией на вовлеченные области. Долгосрочные результаты исследований показали, что БПВ в этой группе составляет 87% и общая выживаемость — 94% [45, 98, 103, 169]. В то же время в результате попытки снижения токсичности, особенно отсроченной, за счет модификации схемы ABVD в исследовании GHSG HD13 [53], а также использования лучевой терапии в зависимости от результатов ПЭТ-КТ в исследовании GHSG HD16, H10 EORTC и RAPID, было показано снижение контроля над опухолью [45].

Лечение пациентов с ранней стадией кЛХ, но с наличием неблагоприятных факторов чаще всего включает 4 цикла полихимиотерапии, в то время как лучевая терапия проводится в зависимости от ответа и интенсивности системной терапии. В настоящее время существуют две стратегии выбора терапии в данной группе больных: первый подход включает в себя 4 цикла терапии по схеме ABVD с последующей лучевой терапией в суммарной дозе 30 Гр [97, 101, 196]. Другим подходом является более интенсивная схема BEACOPP эскалированный (BEACOPPesc: блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон). Рандомизированное исследование HD14 GHSG сравнило 4 цикла терапии по схеме ABVD с 2 циклами BEACOPPesc с последующими 2 циклами терапии по схеме ABVD («2+2») и консолидирующей

лучевой терапией на вовлеченные области (IFRT) и продемонстрировало улучшение БПВ в группе пациентов с терапией «2+2» (85,6% против 91,2%) при отсутствии различий в частоте вторичных злокачественных новообразований, а также ОВ [191].

В то же время продолжают попытки снижения интенсивности терапии 1-й линии в данной группе больных. Результаты исследования GHSG HD17 продемонстрировали, что пациенты с отрицательным результатом ПЭТ-КТ после завершения терапии по схеме «2+2» не нуждаются в консолидации ремиссии ЛТ [60]. По данным исследования EORTC N10, пациенты с отрицательным результатом ПЭТ-КТ после 2 циклов терапии по схеме ABVD и получившие суммарно 4 цикла без консолидации ЛТ имели более низкую БПВ в сравнении с группой, в которой проводилась консолидация с помощью ЛТ (89,6% против 92,1%). Таким образом, отказ от ЛТ может быть рассмотрен в группе пациентов, получивших терапию по схеме «2+2». Кроме того, в исследовании EORTC/LYSA/FIL N10 тестировался эскалационный подход, в соответствии с которым пациенты получали 2 цикла BEACOPPesc после 2 циклов ABVD в случае положительного результата промежуточного ПЭТ-КТ с последующей ЛТ (после 2 циклов терапии): 5-летняя БПВ составила 77,4% в группе 4 циклов ABVD+ЛТ и 90,5% в группе BEACOPPesc+ЛТ, ОВ составила 89,3% против 96,0% соответственно (отношение рисков (OR) 0,45, 95% ДИ, 0,19–1,07; $p = 0,062$) [45]. В соответствии с рекомендациями National Comprehensive Cancer Network (NCCN) также предусмотрена эскалационная стратегия терапии в случае ПЭТ-позитивного статуса после 2 курсов терапии по схеме ABVD с проведением ЛТ после 2 циклов терапии по схеме BEACOPPesc, что соответствует результатам исследований HD11, HD14, N10U или 4 курсов терапии по схеме BEACOPPesc без ЛТ [45, 192].

У пациентов с распространенными стадиями кЛХ (III–IV стадия), в связи с повышенным риском рефрактерного и рецидивирующего течения заболевания, требуется интенсификация терапии 1-й линии [15, 34]. Основываясь на результатах исследования GHSG HD18, в котором 5-летняя БПВ достигла 92%,

настоящим стандартом GHSG для пациентов с распространенными стадиями заболевания в возрасте до 60 лет являются 4 или 6 циклов BEACOPPesc с последующей ЛТ в зависимости от результатов ПЭТ-КТ [59]. Кроме того, деэскалация схемы BEACOPPesc до ABVD после 2 курсов терапии и достижения ПЭТ-негативного статуса представляется возможной стратегией на основании результатов исследования LYSA AHL2011 [70]. Таким образом, стандартом терапии 1-й линии распространенных стадий кЛХ в европейских исследовательских группах EORTC, LYSA и GHSG является схема BEACOPPesc.

Несмотря на высокую частоту общего ответа на фоне терапии BEACOPPesc, с целью снижения частоты непосредственной и отдаленной токсичности [22, 26, 32] ряд клиницистов придерживаются тактики эскалационного подхода, включающего в себя начало терапии 1-й линии со схемы ABVD, что нашло свое отражение в рекомендациях NCCN. В случае достижения ПЭТ-негативного статуса после 2 курсов терапии предполагается проведение еще 4 циклов по схеме AVD (доксорубицин, винбластин, дакарбазин), в случае ПЭТ-позитивного статуса — 4 циклов BEACOPPesc [121]. В то же время ряд исследований продемонстрировал увеличение БПВ в группе BEACOPPesc в сравнении с ABVD, а в некоторых из них и увеличение ОБ при сопоставимой частоте вторичных опухолей [176]. В рекомендациях NCCN также предусмотрена опция начала терапии со схемы BEACOPPesc в ограниченной популяции пациентов в возрасте до 60 лет с $IPS \geq 4$ [121], с возможностью снижения в последующем интенсивности терапии до ABVD или AVD в случае ПЭТ-негативного статуса после 2-го цикла терапии [105].

В настоящее время предпринимаются попытки повысить эффективность 1-й линии терапии как потенциально излечивающей для пациентов с ЛХ, а также снизить риски. Активно изучается вопрос эффективности и безопасности включения новых препаратов в 1-ю линию терапии. Модификация режима BEACOPPesc до BrECADD (брентуксимаб ведотин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, дакарбазин, дексаметазон) или BrECAPP (брентуксимаб ведотин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, прокарбазин, преднизолон), а

также ABVD до A-AVD (брентуксимаб ведотин, доксорубицин, винбластин, дакарбазин) в исследовании ECHELON-1 уже продемонстрировала многообещающие результаты в отношении включения БВ в 1-ю линию (2-летняя БПВ 81,0% в группе A-AVD против 74,4% в группе ABVD, ОР 0,72, $p = 0,006$) [87, 96]. По предварительным данным продемонстрировано статистически значимое различие в ОВ между схемами ABVD и A-AVD (ОР 0,59 (95% ДИ 0,396–0,879; $p = 0,009$)).

Риск- и ПЭТ-адаптированные стратегии терапии первой линии ЛХ активно применяются в реальной клинической практике различных стран, в том числе в Российской Федерации. На основании данного подхода в 2017 г. была создана многоцентровая кооперативная проспективно-ретроспективная наблюдательная программа по оценке эффективности и безопасности лечения лимфомы Ходжкина в Северо-Западном федеральном округе РФ [18, 40]. Согласно предложенному протоколу (RNWONG-HD1), терапия 1-й линии кЛХ определяется в соответствии со стадией заболевания (I–IIA или IIB–IV), а также наличием неблагоприятных факторов риска. При I–IIA стадии и отсутствии факторов риска терапия проводится по схеме ABVD с последующей эскалацией терапии в случае ПЭТ+ статуса по данным промежуточного исследования, при IIB–IV стадии или наличии факторов риска — по схеме BEACOPPesc с возможностью деэскалации терапии у пациентов с ПЭТ-статусом после 2-го цикла терапии. В общей группе пациентов 3-летняя ОВ составила 97% (95% ДИ 94–99%) и БПВ 87% (95% ДИ 80–92%).

1.2.2. Терапия рецидива или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина

Несмотря на успехи первой линии терапии, порядка 20–25% пациентов с кЛХ демонстрируют рефрактерность или развивают рецидивы, что требуют продолжения противоопухолевого лечения. В настоящее время стандартом терапии 2-й линии является интенсивная полихимиотерапии с целью достижения ремиссии заболевания с последующей высокодозной химиотерапией (ВДХТ) и

ауто-ТГСК [4, 10, 13]. Такой подход позволяет излечить или добиться длительной ремиссии заболевания еще у 50% пациентов [39, 139, 161, 170]. Тем не менее в настоящее время продолжается активное изучение вопроса оптимизации данного этапа лечения для повышения как эффективности, так и безопасности терапии.

Интенсивная химиотерапия перед ВДХТ и ауто-ТГСК обычно включает в себя 2 цикла терапии на основе препаратов платины или гемцитабина и назначается с целью достижения ответа перед ауто-ТГСК, а также с целью химиомобилизации для получения достаточного числа гемопоэтических стволовых клеток. Наиболее часто используемые схемы 2-й линии терапии включают ДНАР (дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), IGEV (ифосфамид, гемцитабин, винорелбин, преднизолон), GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин), GVD (гемцитабин, винорелбин, липосомальный доксорубин) или ESHAP (этопозид, метилпреднизолон, высокодозный цитарабин, цисплатин) [23]. Частота ответа составляет порядка 70–80%, в том числе полный ответ достигается у 20–50% больных. При этом на сегодняшний день не было продемонстрировано преимущество одного из вариантов схем терапии. В случае достижения ПЭТ-негативного статуса был продемонстрирован высокий уровень как БПВ, так и ОВ, с частотой рецидивов после ауто-ТГСК около 15–30%, в то время как частота излечения была значительно ниже у пациентов с ПЭТ-позитивным статусом до ауто-ТГСК [35]. Кроме статуса заболевания, такие факторы, как первично рефрактерное течение, IV стадия заболевания при рецидиве, ECOG статус более 1 и наличие образования более 5 см при рецидиве, также были идентифицированы как независимые факторы риска исхода после ауто-ТГСК [66].

Прогностическая значимость ПЭТ-негативного статуса перед ауто-ТГСК создает предпосылки для дальнейшего поиска наиболее оптимальных режимов подготовки пациентов к ауто-ТГСК. Многообещающим подходом является комбинация химиотерапии 2-й линии с таргетным препаратом БВ. Brentuximab vedotin представляет собой иммуноконъюгат, содержащий антитело к CD30, конъюгированное расщепляемым протеазой линкером с мощным

антимикротрубочковым агентом, монометилауристатином E (ММАЕ). Связывание БВ с CD30 на клеточной поверхности инициирует интернализацию комплекса, который затем перемещается в лизосомальный компартмент, высвобождая ММАЕ посредством протеолитического расщепления. Связывание ММАЕ с тубулином разрушает сеть микротрубочек, вызывает остановку клеточного цикла и приводит к апоптотической гибели CD30-экспрессирующих опухолевых клеток. Было продемонстрировано увеличение доли пациентов, достигших ПО на фоне терапии 2-й линии при использовании таких комбинаций, как: БВ + ДНАР (ОО 91%, ПО 81%), БВ + бендамустин (ОО 93%, ПО 74%), БВ + ICE (ОО 91%, ПО 74%), БВ + ESHAP (ОО 91%, ПО 70%) [106, 128, 134]. Также не менее перспективным подходом является комбинация БВ с PD-1 ингибиторами. Данная комбинация продемонстрировала увеличение частоты полных ответов (62%) при меньшей частоте тяжелых нежелательных явлений, что потенциально может привести к улучшению результатов ауто-ТГСК [117]. Изучается и эффективность PD-1 ингибиторов в комбинации с химиотерапией 2-й линии. Терапия по схеме ниволумаб + ICE продемонстрировала достижение ОО у 90% пациентов и ПО у 88%, что также может быть эффективным подходом в лечении первого рецидива или рефрактерности к 1-й линии терапии [118].

Другим подходом к повышению эффективности лечения больных с р/р кЛХ является применение консолидирующей терапии БВ после ауто-ТГСК. Так в исследовании AETHERA проведение 16 циклов терапии БВ после ауто-ТГСК продемонстрировало значительное улучшение контроля над заболеванием у пациентов с первично рефрактерным течением или ранним рецидивом, а также экстранодальным рецидивом (ОР 0,57, 95% ДИ 0,40–0,81; $p = 0,0013$) [152]. На основании результатов данного исследования БВ был одобрен в качестве консолидирующей терапии для пациентов с р/р кЛХ с повышенным риском рецидива после ауто-ТГСК.

Пациенты с р/р кЛХ, которым по тем или иным причинам невозможно выполнить ауто-ТГСК, или с рецидивом заболевания после трансплантации длительное время имели неблагоприятный прогноз [16, 32, 56]. Однако внедрение

новых препаратов в лечение р/р кЛХ, таких как БВ, а также и ИКТ, кардинально изменили прогноз этой группы пациентов.

Одним из первых эффективных препаратов для лечения р/р кЛХ стал препарат БВ. В 2011 г. FDA одобрило брентуксимаб ведотин для лечения пациентов с р/р кЛХ на основании документации частоты общего ответа 75% и частоты полного ответа 34%. Препарат продемонстрировал удовлетворительный профиль токсичности, при этом наиболее частыми побочными эффектами были утомляемость, лихорадка, диарея, тошнота, нейтропения и периферическая нейропатия [201]. Однако несмотря на высокую частоту общего ответа на фоне терапии БВ, большинство пациентов не могут достигнуть излечения или длительной ремиссии заболевания, что требует разработки новых подходов лечения р/р кЛХ [17, 77]. Одним из перспективных направлений является разработка и внедрение новых вариантов иммунотерапии.

1.3. Иммунотерапия рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомы Ходжкина

1.3.1. Биологические предпосылки эффективности иммунотерапии

Опухолевый субстрат лимфомы Ходжкина состоит из небольшого количества опухолевых клеток в обширном инфильтрате воспалительных и иммунных клеток [130]. Лимфома Ходжкина уникальна среди злокачественных новообразований тем, что опухолевые клетки составляют менее 2% объема опухоли и зависят от сигналов, поступающих от иммунного микроокружения опухоли [44, 108, 182].

Иммуносупрессивные сигналы между иммунным микроокружением и опухолевыми клетками ограничивают опосредованный Т-клетками иммунный ответ и обеспечивают ускользание опухолевых клеток из-под иммунного надзора [127]. Лимфома Ходжкина использует путь, включающий рецептор программированной клеточной гибели 1 (PD-1) и два его лиганда, PD-L1 и PD-L2,

чтобы избежать иммунного надзора, опосредованного Т-клетками. PD-1 рецептор экспрессируется на активированных зрелых Т-клетках, тогда как PD-L1 и PD-L2 — на поверхности опухолевых клеток и иммунных клеток в микроокружении опухоли [62, 200]. PD-L1 и PD-L2 связываются с PD-1 на поверхности Т-клеток, что приводит к селективному ингибированию опухолеспецифических Т-клеток. Впервые было показано, что ингибирование взаимодействия между PD-1 и лигандом PD-1 усиливает Т-клеточный ответ *in vitro* [124]. Последующие клинические исследования показали, что моноклональные антитела, блокирующие PD-1, также известные как ингибиторы контрольных точек, продемонстрировали надежную противоопухолевую активность и благоприятный профиль безопасности при множестве типов опухолей [190].

Повышению экспрессии лиганда PD-1 на опухолевых клетках способствуют многочисленные механизмы, в том числе амплификация генов (изменения 9p24.1), онкогенные события (активация путей EGFR, MAPK или PI3K/AKT), повышенная экспрессия специфических факторов транскрипции (STAT3, HIF-1), эпигенетических механизмов (микроРНК) и управляемой вирусом экспрессии PD-1 (EBV) [42, 62, 77, 88, 100, 149, 153].

Считается, что клетки БРШ особенно восприимчивы к блокаде контрольных точек из-за соматически приобретенных изменений хромосомы 9p24.1, включающих увеличение числа копий (56%), амплификацию (36%) и полисомию (5%). Гены, кодирующие лиганды PD-1, находятся в этой области, что приводит к сверхэкспрессии PD-L1 и PD-L2, что связано с более агрессивным заболеванием и более короткой БПВ при ЛХ [164]. Амплификация локуса 9p24.1, который также включает ген JAK2, приводит к увеличению экспрессии белка JAK2 и усилению сигнальной активности JAK/STAT, что косвенно увеличивает экспрессию лиганда PD-1 [108]. При EBV-ассоциированной ЛХ экспрессия EBV-кодируемого латентного мембранного белка-1 (LMP-1) также способствует сигнальной активности JAK/STAT, что приводит к усилению PD-L1 [76]. Воспалительные цитокины в микроокружении опухоли индуцируют экспрессию PD-L1 и PD-L2 как на злокачественных клетках, так и на иммунных клетках в микроокружении

опухоли [207]. Вероятно, в отличие от других типов опухолей, активность цитотоксических CD8⁺ Т-клеток не является основным механизмом противоопухолевого иммунитета при ЛХ на фоне терапии PD-1 ингибиторами из-за сниженной экспрессии β_2 -микроглобулина и главного комплекса гистосовместимости, которые имеют решающее значение для активации CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток [165].

Основываясь на этих результатах, ингибиторы контрольных точек и другие иммунотерапевтические агенты были исследованы и одобрены для лечения рефрактерной и рецидивирующей ЛХ.

1.3.2. Ингибиторы иммунных контрольных точек

Концепция блокирования PD-1 и PD-L1 для лечения рака была впервые опубликована в 2001 г. исследователями из Dana-Farber Cancer Institute. Фармацевтические компании начали попытки разработать препараты для блокирования этих молекул, и в 2006 г. было начато первое клиническое испытание ниволумаба. На момент 2020 года шесть различных вариантов ИИКТ были одобрены для лечения 14 вариантов злокачественных опухолей [193], два из которых были одобрены FDA, а в дальнейшем и в Российской Федерации для лечения кЛХ. Ниволумаб, который представляет собой гуманизированный моноклональный иммуноглобулин G4 (IgG4) против PD-1, был одобрен в 2016 г. для пациентов с р/р кЛХ после ауто-ТГСК или терапии БВ, а также для пациентов, которые ранее получали три или более линий терапии. Пембролизумаб, который также представляет собой гуманизированный моноклональный IgG4 против PD-1, был одобрен для лечения рефрактерной ЛХ у детей и взрослых в 2017 г. [112, 193].

Эффективность и безопасность ниволумаба была впервые изучена в фазе I исследования CheckMate 039, включавшего 23 пациента с р/р кЛХ, ранее получавших интенсивное лечение, в том числе 78% с рецидивом после ауто-ТГСК и терапии БВ. Частота общего ответа составила 87%, однако уровень полных

ответов был низким и составлял всего 17%. Беспрогрессивная выживаемость через 24 недели составила 86%, но при более длительном наблюдении только 35% пациентов оставались в ремиссии через 1,5 года [48, 203].

Впоследствии эффективность ниволумаба была проанализирована в рамках исследования II фазы CheckMate 205 у 243 пациентов с р/р кЛХ. Пациенты были разделены на 3 когорты в зависимости от предшествующего лечения: ранее не получавшие лечения с помощью БВ и ауто-ТГСК (26%), БВ после ауто-ТГСК (33%) и БВ до и/или после ауто-ТГСК (41%). В рамках данного исследования частота общего ответа составила 69%, в то время как разница между когортами была незначима (65–73%), но частота полных ответов оставалась на уровне 16%. Продолжительность ответа и БПВ составляли 16,6 и 14,7 месяца соответственно. Кроме того, ниволумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности с развитием серьезных нежелательных явлений у 12% пациентов [50]. На основании исследований CheckMate 039 и CheckMate 205 ниволумаб был одобрен для пациентов, у которых ранее применялась терапия БВ и ауто-ТГСК.

PD-1 ингибитор пембролизумаб был изучен в фазе I исследования KEYNOTE-013 у 31 пациента с р/р кЛХ после неудачи терапии БВ. Как и в случае с ниволумабом, наблюдался высокий уровень частоты общего ответа (58%), однако низкий уровень частоты полных ответов (19%). Медиана продолжительности ответа не была достигнута. Медиана БПВ составила 11,4 месяца в общей группе и 24 месяца у пациентов, ответивших на терапию. Медиана ОВ не была достигнута и составила 81% через 36 месяцев [49]. Пембролизумаб в целом хорошо переносился пациентами, нежелательные явления 3-й степени тяжести наблюдались у 16% пациентов, при этом отсутствовали нежелательные явления 4-й степени, а также связанные с НЯ летальные исходы [51].

В исследовании II фазы KEYNOTE-087 эффективность и безопасность терапии пембролизумабом оценивали у 210 пациентов с р/р кЛХ, которые были разделены на когорты в зависимости от предшествующего лечения: ауто-ТГСК и последующая БВ, терапия спасения («salvage» терапия) и БВ, только ауто-ТГСК в

анамнезе без последующего использования БВ. Частота общего ответа была сопоставима с результатами более раннего исследования фазы I и составила 69%, значимо не различаясь в 3 когортах, при этом частота полного ответа составила 22% [81]. Медиана продолжительности ответа составила 16,5 месяца. Медиана ОВ не была достигнута, а медиана БПВ составила 13,8 и 10,9 месяца у пациентов с частичным ответом и стабилизацией соответственно, но не была достигнута у пациентов, достигших полного ответа. Профиль безопасности соответствовал предыдущим исследованиям пембролизумаба, летальных исходов, связанных с лечением, не было [80]. Первоначально пембролизумаб был одобрен на основании исследования KEYNOTE-087 для пациентов с рефрактерным заболеванием или рецидивом заболевания после как минимум трех предшествующих линий терапии.

Рандомизированное исследование фазы III KEYNOTE-204 сравнило эффективность терапии пембролизумабом и БВ у пациентов с р/р кЛХ. Частота общего ответа составила 65,6% в группе пембролизумаба и 54,2% в группе БВ, при этом частота полных ответов составила 25% и 24% соответственно. Однако БПВ для пембролизумаба была значительно выше в сравнении с БВ (13,2 против 8,3 месяца, $p = 0,0027$). При этом частота нежелательных явлений была сопоставима в сравниваемых группах [131]. На основании исследования KEYNOTE-204 пембролизумаб получил расширенное одобрение для пациентов с рефрактерным заболеванием или рецидивом заболевания после как минимум двух предшествующих линий терапии.

Ингибиторы PD-L1, представляющие собой моноклональные антитела, которые избирательно связываются с PD-L1 и оставляют нетронутой ось PD-1/PD-L2, также изучались при р/р кЛХ. В фазу I исследования JAVELIN был включен 31 пациент, получавший авелумаб, полностью человеческое моноклональное антитело IgG1 против PD-L1. Были включены 5 пациентов после ауто-ТГСК, 8 — после алло-ТГСК, а также 18 пациентов, которым ранее не выполнялась трансплантация. Частота общего ответа составила 55%, что было

сопоставимо с результатами терапии PD-1 ингибиторами, однако полный ответ (ПО) был достигнут лишь у 7% пациентов [78].

Несмотря на высокую эффективность монотерапии PD-1 ингибиторами, низкий уровень полных ответов побудил продолжить изучение эффективности других ингибиторов иммунных контрольных точек, а также их комбинаций в лечении пациентов с р/р кЛХ.

В настоящее время другие молекулы, ингибиторы иммунных контрольных точек, активно изучаются в лечении пациентов с р/р кЛХ. Синтилимаб и тислелизумаб являются ингибиторами PD-1, разработанными и испытанными в Китае. В отличие от ниволумаба и пембролизумаба, менее 20% пациентов получили ранее терапию с помощью ауто-ТГСК и БВ в исследованиях II фазы этих препаратов. Синтилимаб и тислелизумаб оценивались исключительно в китайских центрах в двух исследованиях II фазы у пациентов с р/р кЛХ после неудачи двух или более предшествующих линий терапий, а именно ORIENT-1 ($n = 92$) и BGB-A317-203 ($n = 70$) соответственно [173, 179]. Частота общего ответа составила 80% (полный ответ 34%) в группе синтилимаба и 86% (полный ответ 61%) в группе тислелизумаба. При этом БПВ на момент 6 месяцев составила 78% и 80% соответственно, в то время как все пациенты на момент анализа были живы. Стоит отметить, что эти популяции были менее предпочтены по сравнению с популяциями CheckMate 205 и KEYNOTE-087, кроме того, на момент публикации имелся непродолжительный период наблюдения в рамках данных исследований. Таким образом, результаты эффективности синтилимаба и тислелизумаба нельзя напрямую сравнивать с результатами ниволумаба и пембролизумаба. Камрелизумаб — еще одно полностью гуманизированное антитело IgG4, которое связывается с PD-1 рецептором. В исследовании II фазы с участием 75 пациентов с р/р кЛХ монотерапия камрелизумабом позволила достигнуть общего ответа у 76% и полного ответа у 28%. Все пациенты имели НЯ на фоне терапии, при этом НЯ 3-й или 4-й степени наблюдались у 26,7% пациентов [178].

Комбинация ингибитора CTLA-4 ипилимумаба и PD-1 ингибитора ниволумаба продемонстрировала явный синергизм при многих солидных опухолях [67, 113, 135]. CTLA-4 с высокой аффинностью связывается с B7-1 и B7-2 на антигенпрезентирующих клетках, предотвращая активацию и пролиферацию Т-клеток. При р/р кЛХ двойная блокада иммунных контрольных точек (ниволумаб и ипилимумаб) была впервые изучена в исследовании CheckMate 039, в котором 31 пациент с р/р кЛХ получил комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом (3 мг/кг и 1 мг/кг соответственно, каждые 3 недели) в течение 4 циклов с последующей монотерапией ниволумабом (3 мг/кг каждые 2 недели) до 2 лет. Частота общего и полного ответа составила 74% и 19% соответственно, что не превышало результаты монотерапии ниволумабом, в то время как у 48% пациентов развились нежелательные явления 3-й и более степени тяжести, связанные с приемом лекарств, хотя ни один пациент не умер в результате осложнений [47].

1.3.3. Особенности оценки ответа на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек

Первые общепризнанные критерии ответа для ЛХ и неходжкинских лимфом (НХЛ) были опубликованы международной рабочей группой в 1999 г. [85]. В соответствии с этими рекомендациями 5 вариантов ответа (полный ответ, частичный ответ, полная неподтвержденная ремиссия, стабилизация, рецидив и прогрессирование) устанавливались на основании физикального осмотра, рентгенографии, компьютерной томографии (КТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с цитратом галлия, а также визуальной оценки поражения костного мозга. Последующая доступность позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), а также иммуногистохимии и проточной цитометрии костного мозга привела к пересмотру рекомендаций 2007 г., включив ПЭТ в качестве компонента оценки ответа, прежде всего, для ЛХ и диффузной В-крупноклеточной лимфомы [24, 82]. Оценка ответа методом ПЭТ для других

вариантов лимфом, чувствительных к ^{18}F -фтордезоксиглюкозе (ФДГ), применялась только в рамках клинических исследований. Дальнейший опыт интерпретации результатов ПЭТ-сканирования привел к созданию классификации Лугано [83], включающей ПЭТ-КТ в качестве стандартного компонента, для оценки как стадии, так и ответа для лимфом, чувствительных к ФДГ, при сохранении оценки КТ для других подтипов [2].

Классификация Лугано была основана на опыте применения традиционных методов химио- и химиоиммунотерапии с включением, в первую очередь, ритуксимаба. Однако доступность все большего числа биологических агентов с иммунным механизмом действия для различных вариантов лимфом привела к необходимости пересмотра стандартов интерпретации ответа с учетом биологических и иммуномодулирующих свойств этих агентов.

Впервые необходимость адаптации стандартных критериев потребовалась для иммуномодулирующих препаратов (леналидомид), при использовании которых у пациентов с хроническим лимфолейкозом и другими лимфомами был описан феномен под названием «tumor flare», или опухолевая вспышка. Данное явление, как правило, развивается в течение первых 2–3 недель от начала лечения и характеризуется быстрым, нередко болезненным увеличением опухоли, часто сопровождающимся лихорадкой, лимфоцитозом, сыпью. Патогенез обусловлен активацией естественных иммунных клеток-киллеров, модуляцией ко-стимулирующих поверхностных молекул (CD80, CD83, CD86) на клетках опухоли и повышением уровня фактора некроза опухоли [75]. Другие препараты, такие как ритуксимаб, БВ, ингибиторы брутоновской тирозинкиназы, фосфатидилинозитол-3-киназы, также продемонстрировали атипичные паттерны ответа при различных вариантах лимфопролиферативных заболеваний [111, 157, 176, 191, 199]. Таким образом, в связи с активным внедрением иммунотерапии в лечение пациентов с лимфомами появилась необходимость в разработке новых подходов в оценке ответа с учетом механизма действия различных препаратов.

Ингибиторы иммунных контрольных точек, активно используемые в лечении пациентов с различными злокачественными заболеваниями, также

продемонстрировали развитие атипичных ответов, связанных с механизмом их действия, который основан на влиянии этой группы препаратов на пути иммунной регуляции, что приводит к изменению иммунной активности опухолевого микроокружения. На примере пациентов с меланомой, немелкоклеточным раком легкого и другими опухолями стало ясно, что оценка ответа при использовании иИКТ может быть затруднена из-за отсроченного действия препаратов, способствующего раннему росту опухоли, а также терапевтической иммунной активации, проявляющейся в виде увеличения размера существующих поражений или даже появления новых очагов, что впоследствии получило название «псевдопрогрессирование опухоли». Выявление этих феноменов привело к изменению стандартных критериев ответа для их учета [120]. Например, при монотерапии ипилимумабом сообщалось о 4 различных моделях ответа: уменьшение исходных размеров очагов без новых поражений, стойкая стабилизация заболевания (у некоторых пациентов с последующим медленным, неуклонным снижением общей опухолевой массы), ответ после увеличения общей опухолевой массы, ответ при наличии новых очагов. Все паттерны были связаны с выживаемостью, сходной с выживаемостью при типичных ответах [198]. В дальнейшем были предложены критерии иммунологического ответа RESIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor), которые были включены в последующие клинические исследования терапии иИКТ у пациентов с солидными опухолями [119]. Использование данных критериев позволило сделать вывод, что применение стандартных критериев оценки ответа привело бы к тому, что ответ был бы недооценен у 15% пациентов, что потенциально могло вызвать преждевременное прекращение эффективной терапии.

Подобная ситуация наблюдалась и при использовании иИКТ у пациентов с лимфомами, в том числе с ЛХ. В настоящее время неясно, как можно надежно идентифицировать эти реакции и отличить их от истинного прогрессирования заболевания. Тем не менее применение стандартных критериев оценки ответа Лугано приводит к отмене терапии у пациентов, которые могут иметь

преимущество от продолжения терапии иИКТ. В связи с этим, по аналогии с солидными опухолями, для пациентов с лимфомами были созданы критерии LYRIC (The lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria), целью которых является оптимизация терапии иИКТ [84]. Основным отличием этих критериев от стандартных (Лугано) является внедрение более строгих критериев прогрессирования заболевания, а также понятия неопределенного ответа (НО).

Описание характеристик различных вариантов ответа представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Критерии оценки ответа LYRIC

Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация	Прогрессирование	Неопределенный ответ
ПЭТ-КТ: ≤ 3 баллов по Deauville с/без резидуальной опухолевой массы КТ: таргетные очаги $\leq 1,5$ см LDi ¹	ПЭТ-КТ: 4–5 балла по Deauville с уменьшением захвата РФП ² во всех очагах КТ: уменьшение SPD ³ $\geq 50\%$ от исходных размеров по 6 измеряемым таргетным очагам (нодальным	ПЭТ-КТ: 4–5 балла по Deauville без значимого изменения уровня захвата РФП ² КТ: уменьшение SPD ³ $\leq 50\%$ от исходных размеров по 6 измеряемым	ПЭТ-КТ и КТ: 4–5 балла по Deauville с увеличением накопления РФП ² в ранее определявшихся очагах, появление новых метаболически активных очагов, увеличение размеров ранее определявшихся очагов, что	1-й тип: Увеличение SPD ³ $\geq 50\%$ в первые 12 недель
				2-й тип: Увеличение SPD ³ $< 50\%$ + появление новых очагов или Увеличение PPD ⁴ $\geq 50\%$ в одном или нескольких очагах

Продолжение таблицы 1

Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация	Прогрессирование	Неопределенный ответ
	или экстра-нодальным)	таргетным очагам (нодальным или экстра-нодальным)	не соответствует критериям неопределенного ответа	3-й тип: Увеличение метаболической активности без увеличения размера очагов
				Комбинация различных вариантов неопределенного ответа

Примечание: ¹ — LD_i, наибольший диаметр; ² — радиофармпрепарат; ³ — SPD, сумма произведений перпендикулярных диаметров; ⁴PPD — произведение перпендикулярных диаметров.

В случае НО следует выполнить контрольное исследование через 3 месяца для пересмотра НО в другой вариант ответа. В случае НО 1 типа при сравнении с предыдущим исследованием увеличение SPD (сумма произведений перпендикулярных диаметров) более чем на 10% необходимо трактовать как прогрессирование, в то время как при увеличении SPD менее чем на 10% необходимо сохранять статус НО до момента соответствия статуса заболевания критериям прогрессирования или ответа. При сохранении НО при повторной оценке ответа рекомендовано осуществлять дальнейшее рестадирование через 4–8 недель. При НО 2 типа появление новых очагов, а также увеличение ранее определявшихся должно суммироваться с размерами целевых очагов при расчете SPD при сохранении общего числа очагов при подсчете в размере 6. В случае

увеличения SPD более чем на 50% статус заболевания переходит в прогрессирующее. И в случае НО 3 типа увеличение лишь метаболической активности очагов не должно трактоваться как прогрессирующее до момента увеличения размера и числа очагов, соответствующих критериям прогрессирующего.

В настоящее время некоторые исследовательские группы уже продемонстрировали результаты использования критериев LYRIC у пациентов с ЛХ [43, 138]. Тем не менее требуется продолжить накопление клинических данных с применением этих критериев в реальной клинической практике для того, чтобы сделать вывод о преимуществах и недостатках их использования для прогноза.

1.3.4. Новые методы иммунотерапии в лечении пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина

Благодаря лучшему пониманию биологии ЛХ в настоящее время разрабатываются и исследуются новые терапевтические мишени, включающие иммуноконъюгаты, моноклональные антитела, биспецифические антитела, а также CAR-T терапию (Chimeric Antigen Receptor T-Cell).

ADCT-301 (Camidanlumab Tesirine) представляет собой новый иммуноконъюгат, состоящий из человеческого моноклонального антитела против CD25 и мощного токсина пирролобензодиазепинового димера, агента, сшивающего ДНК. CD25, α -цепь рецептора интерлейкина-2 (IL-2), экспрессируется на клеточной поверхности некоторых лимфом, включая ЛХ. ADCT-301 был изучен в фазе I открытого многоцентрового исследования с повышением дозы у 60 пациентов с р/р кЛХ. Рекомендуемая доза была установлена на уровне 45 мкг/кг. Лечение было прекращено из-за НЯ у 28% пациентов. У 26 пациентов из когорты 45 мкг/кг частота общего ответа составила 81% (полный ответ 50%), при этом на достижение ответа не влияло наличие ранее

у пациентов ауто-ТГСК, терапии БВ или PD-1 ингибиторами. Медиана продолжительности ответа составила 7,7 месяца [110].

AFM13 представляет собой конструкцию биспецифического четырехвалентного химерного антитела, нацеленного на CD30 и CD16A, которые экспрессируются на естественных киллерах (NK). Связываясь с CD16A, AFM рекрутирует и активирует NK-клетки для уничтожения CD30+ опухолевых клеток. Монотерапия AFM13 оценивалась в исследовании I фазы с повышением дозы у 28 пациентов с р/р кЛХ. При дозах от 0,01 до 7 мг/кг частота общего ответа составила 11,5%, в то время как при дозе препарата $\geq 1,5$ мг/кг — 23%. Терапия также продемонстрировала свою безопасность с развитием нежелательных явлений 3-й и более степени тяжести лишь у 9% пациентов [167]. AFM13 также изучался в комбинации с пембролизумабом в фазе Ib исследования эскалации дозы у 30 пациентов с р/р кЛХ. Частота общего и полного ответа в общей группе составила 83% и 37% соответственно. Однако, учитывая тот факт, что ранее пациенты не получали терапию пембролизумабом, вклад AFM13 в эффективность комбинированной терапии определить не удалось. Отмечалась хорошая общая переносимость комбинированной терапии AFM13 с пембролизумабом, тем не менее инфузионные реакции наблюдались у 93% пациентов [52].

CAR-T терапия уже продемонстрировала свою эффективность в лечении пациентов с агрессивными неходжкинскими лимфомами, а также с острым В-лимфобластным лейкозом. В случае ЛХ наиболее популярной в изучении является мишень CD30, которая активно экспрессируется клетками БРШ, в то время как крайне ограниченно представлена в нормальных тканях. Первоначально изученная без лимфодеплеции, терапия анти-CD30 CAR-T показала умеренную активность с достижением общего ответа лишь у 30% пациентов [160]. В фазе I исследования терапии анти-CD30 CAR-T-клетками в качестве лимфодеплетирующей терапии за 3 дня до инфузии CAR-T вводились циклофосфамид и флударабин, при этом полный ответ был достигнут у 75% пациентов [159]. Восемь пациентов были обследованы через 6 недель после

инфузии: у 6 пациентов наблюдался полный ответ продолжительностью от 6 недель до 6 месяцев, в то время как у 2 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания.

В исследовании I/II фазы анти-CD30 CAR-T было показано, что лимфодеплегия, особенно с флударабином, улучшала ответ на терапию. В первое исследование был включен 41 пациент, ранее получавший интенсивное лечение, с медианой 7 предшествующих линий терапии, включая БВ (90%), терапию PD-1 ингибиторами (81%), ауто-ТГСК (76%) и алло-ТГСК (24%). Примечательно, что при использовании в качестве лимфодеплеции бендамустина не наблюдалось достижения объективного ответа, в то время как при использовании флударабина частота общего ответа составила 72%, а полный ответ был достигнут в 59% случаев. Однолетняя ОВ составила 94%, БПВ 36% во всей группе и также статистически значимо преобладала в группе флударабина ($p = 0,0002$). Терапия CAR-T хорошо переносилась, синдром высвобождения цитокинов максимально был представлен 1-й степенью и наблюдался у 24% пациентов [158].

Еще одной потенциальной мишенью для CAR-T терапии является CD123. CD123, α -цепь рецептора IL3, экспрессируется как на клетках БРШ, так и на миелоидных клетках (макрофаги и дендритные клетки), присутствующих в микроокружении опухоли. В доклиническом исследовании было показано, что анти-CD123 CAR-T-клетки эффективно воздействуют как на злокачественные клетки, так и на ассоциированные с опухолью макрофаги и уничтожают ЛХ, создавая долговременную иммунную память на моделях мышей [168].

Латентные мембранные белки EBV 1 и 2 (LMP-1/2), которые связаны с 40% случаев ЛХ, также исследуются в качестве терапевтических мишеней. Аутологичная инфузия размноженных цитотоксических Т-лимфоцитов, трансдуцированных аденовирусным вектором и экспрессирующих LMP у 50 пациентов с EBV-ассоциированной лимфомой (25 с ЛХ), позволила достигнуть общего ответа у 61% пациентов (полный ответ — 52%). Все пациенты, получавшие препарат в качестве консолидирующей терапии, смогли сохранить ремиссию в среднем через 3 года после инфузии лимфоцитов [57].

Несколько других потенциальных терапевтических мишеней были протестированы в клинических испытаниях с неудовлетворительными результатами (галиксимаб, лукатумумаб, AMG655, RFT5-SPMT, алемтузумаб) [102, 177]. TNX-650, моноклональное антитело, нацеленное на IL-13, в настоящее время изучается в рамках фазы I/II исследования p/p кЛХ, но данные еще не опубликованы (NCT00441818). Также стоит отметить моноклональное антитело к LAG-3, BMS-986016, в настоящее время проходящее исследование II/III фазы, в качестве монотерапии или в комбинации с ниволумабом (NCT02061761) [46].

1.3.5. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Несмотря на появление широкого спектра эффективных новых препаратов в лечении p/p кЛХ, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным излечивающим методом у большинства пациентов после неудачи второй линии терапии [3, 38, 184].

В то время как существуют ограничения данного метода лечения, связанные с рисками алло-ТГСК [104, 163, 184, 185], спектр пациентов, которым возможно ее выполнение, значительно расширился за счет оптимизации режимов кондиционирования, разработки эффективных методов профилактики реакции «трансплантат-против-хозяина», в том числе включающих посттрансплантационный циклофосфамид, возможности использования в качестве доноров частично совместимых неродственных и гаплоидентичных доноров, а также улучшения качества сопроводительной терапии [150].

1.3.6. Нерешенные проблемы иммунотерапии классической лимфомы Ходжкина

В настоящее время не вызывает сомнений высокая эффективность PD-1 ингибиторов в лечении пациентов с p/p кЛХ, которая была продемонстрирована не только в рамках клинических исследований, но и в реальной клинической практике [28, 54, 138]. Тем не менее накапливающийся опыт применения этой

группы препаратов продемонстрировал ряд нерешенных вопросов, требующих дальнейшей оптимизации терапии PD-1 ингибиторами.

Оптимальная доза PD-1 ингибиторов

С целью снижения частоты нежелательных явлений на фоне терапии иИКТ, а также стоимости лечения был поставлен вопрос о возможности использования более низких доз препаратов. Благодаря уникальному механизму действия эффективность и токсичность иИКТ отличаются от профилей стандартных режимов противоопухолевой терапии. Ранее в исследовании I фазы фармакокинетики ниволумаба при различных злокачественных заболеваниях было продемонстрировано достижение «плато» насыщения рецепторов PD1+ на CD3+ Т-клетках периферической крови при использовании дозы препарата более или равной 0,3 мг/кг [63]. Более того, в клинических исследованиях PD-1 ингибиторов при различных злокачественных новообразованиях не наблюдалось корреляции между дозой препарата, частотой побочных эффектов и эффективностью терапии [116, 183].

Вопрос оптимизации дозы иИКТ активно изучается при таких заболеваниях, как почечноклеточный рак [205], немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) [141, 201], рак пищевода [188], где снижение дозы препарата не продемонстрировало снижения эффективности терапии. Отдельные клинические наблюдения были представлены также для пациентов с различными вариантами лимфом, в том числе первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой центральной нервной системы [71], НК/Т клеточной лимфомой [72, 73, 74, 132], а также лимфомой Ходжкина [72, 123]. Вопрос о режиме дозирования особенно важен при лимфоме Ходжкина из-за ее уникальной биологии, сверхэкспрессии PD-L1, определяемой преобладанием хромосомных изменений локуса 9p24.1, и высокой чувствительности к блокаде PD-1 [164].

С накоплением данных об эффективности низких доз ингибиторов PD-1 появился интерес к проспективным исследованиям, оценивающим оптимальные режимы дозирования. Важность таких исследований определяется текущими

ежегодными затратами на лечение PD-1 ингибиторами, что является значительным финансовым бременем для систем здравоохранения и самих пациентов.

Продолжительность терапии

В соответствии с современными Российскими рекомендациями по лечению пациентов с КЛХ терапия ниволумабом или пембролизумабом проводится до момента прогрессирования или непереносимой токсичности. При этом возможность отмены терапии рекомендовано рассматривать индивидуально по результатам обследования каждые 6 месяцев. Однако, помимо высокой стоимости терапии PD-1 ингибиторами, у части пациентов развиваются тяжелые нежелательные явления, требующие паузы или полной остановки терапии. Кроме того, остается нерешенным вопрос длительности терапии у пациентов, достигших полного ответа. Стоит также отметить психологический компонент длительной терапии иИКТ, требующей частого посещения стационара, по причине чего ряд пациентов самостоятельно проявляют желание прервать лечение.

Ранее ряд клинических наблюдений продемонстрировал возможность достижения длительной ремиссии в группе пациентов с различными злокачественными заболеваниями, которым терапия иИКТ была остановлена в полном или частичном ответе [107]. Так, в случае пациентов с НМРЛ медиана БПВ после прекращения терапии PD-1 ингибиторами не была достигнута в группе пациентов с частичным ответом на терапию и составила 4,9 месяца в группе пациентов, достигших лишь стабилизации заболевания [187]. Кроме того, в группе пациентов с меланомой было показано, что, помимо статуса заболевания (наибольшее преимущество имели пациенты, достигшие полного ответа) на момент прекращения терапии, важным прогностическим фактором являлось достижение раннего ответа на терапию [194]. Оптимальные сроки продолжительности терапии иИКТ также изучались у пациентов с меланомой. Было установлено, что терапия в течение 6 месяцев и более в этой группе является оптимальным сроком [125], в то время как для пациентов с НМРЛ

показано статистически значимое увеличение БПВ при продолжении терапии после 1 года (ОР 0,42, 95% ДИ 0,25–0,71). Однако стоит отметить, что группы не были сбалансированы по статусу заболевания на момент прекращения терапии [180].

Ранее также были продемонстрированы результаты наблюдений за пациентами с р/р кЛХ, которым терапия PD-1 ингибиторами была остановлена в полном ответе. Так, французская группа исследователей показала, что 91% пациентов были живы на момент последнего наблюдения (медиана наблюдения составила 21 месяц), при этом у 80% пациентов сохранялась полная ремиссия после прекращения терапии ниволумабом [146]. В дальнейшем эта исследовательская группа продолжила изучение факторов, влияющих на прогноз пациентов после прекращения терапии PD-1 ингибиторами, и определила как наиболее важные статус заболевания (полный ответ), достижение раннего ответа, а также возраст пациентов [147].

Кроме того, в настоящее время нет ответа на вопрос, имеет ли преимущество стратегия консолидации ответа на терапию PD-1 ингибиторами с помощью алло-ТГСК и дает ли это преимущество для выживаемости пациентов с р/р кЛХ [114, 148].

Представленные в настоящее время ограниченные данные показали повышение БПВ в группе пациентов, у которых полный или частичный ответ (ЧО) на фоне терапии PD-1 ингибиторами был консолидирован с помощью алло-ТГСК, в сравнении с пациентами, которым терапия была остановлена без консолидации алло-ТГСК (100% против 62%, $p < 0,001$). Однако в исследовании не было продемонстрировано статистически значимого различия в ОВ между группами. Кроме того, стоит отметить, что среди пациентов, которым терапия была остановлена без последующей терапии, значительная часть (46%) имела частичный ответ на момент прекращения терапии, в то время как в рамках данного исследования и ранее была продемонстрирована значимость полного ответа на момент прекращения терапии PD-1 ингибиторами для пациентов с р/р кЛХ [145].

Таким образом, необходимо продолжение исследования оптимальной длительности терапии PD-1 ингибиторами у пациентов с р/р кЛХ, а также выделение прогностических факторов длительности ремиссии.

Эффективность повторной терапии ингибиторами иммунных контрольных точек

В связи с увеличением числа пациентов, которым терапия иИКТ была остановлена по тем или иным причинам, возникает необходимость определения оптимальной стратегии лечения рецидива/прогрессирования заболевания после терапии PD-1 ингибиторами. Одним из важных вопросов является эффективность повторной терапии иИКТ у пациентов, которые ранее имели ответ или длительное клиническое улучшение перед прекращением терапии. В исследовании KEYNOTE-006 пациенты с продвинутой стадией меланомы получали повторный курс пембролизумаба после завершения 2-летнего первоначального лечения этим препаратом (прекращение лечения на этом этапе было указано в протоколе исследования). При медиане продолжительности наблюдения 14 месяцев лучшими ответами были полный ответ у 3 пациентов, частичный ответ у 4 пациентов и стабилизация (СЗ) у 3 пациентов, у одного пациента заболевание прогрессировало на момент анализа [162]. Аналогичным образом в исследовании KEYNOTE-010 пациентам с НМРЛ повторно вводили пембролизумаб: у 6 (43%) пациентов был достигнут частичный ответ и у 5 (36%) — стабилизация [115]. В ретроспективном анализе реальных данных 2 из 10 пациентов с меланомой и предшествующим полным ответом на фоне PD-1 ингибиторов ответили на повторный курс терапии иИКТ [55]. В исследовании фазы I/II, оценивающем эффективность антитела дурвалумаб против PD-L1 у пациентов с солидными опухолями любого типа на поздней стадии, 160 пациентов вне прогрессирования заболевания прекратили лечение через 1 год в соответствии с протоколом. Пациентам с прогрессированием заболевания был назначен повторный курс лечения дурвалумабом. При медиане наблюдения без лечения 266 дней среди 70 пациентов, повторно получавших дурвалумаб, у 11%

был достигнут частичный ответ, у 60% — стабилизация и у 23% произошло прогрессирование заболевания, ни у одного пациента не был достигнут полный ответ [172]. В целом эти ограниченные данные показывают, что у некоторых пациентов с солидными опухолями может быть эффективен повторный курс лечения иИКТ.

В то же время среди пациентов с различными вариантами лимфом, в том числе ЛХ, были представлены результаты успешного повторного назначения PD-1 ингибиторов [133]. У 11 из 16 (69%) пациентов с р/р кЛХ, прекративших терапию после достижения полного ответа в исследовании KEYNOTE-087, удалось добиться объективного ответа при повторном назначении пембролизумаба при рецидиве заболевания, в том числе в 5 (31%) случаях был достигнут второй полный ответ [206]. В небольшой подгруппе пациентов, прекративших прием ниволумаба или пембролизумаба в полном ответе, 4 из 7 пациентов смогли достичь второго полного ответа, 3 пациента достигли частичного ответа при повторном назначении того же PD-1 ингибитора [144]. Таким образом, повторное использование иИКТ у пациентов, ранее достигших ответа на фоне терапии PD-1 ингибиторами, является потенциально эффективной опцией и требует дальнейшего изучения в рамках реальной клинической практики.

Рефрактерность к ингибиторам иммунных контрольных точек.
Эффективность комбинированной терапии PD-1 ингибиторами

Несмотря на эффективность терапии PD-1 ингибиторами при р/р кЛХ, остается группа пациентов, которые прогрессируют или не достигают оптимального ответа на фоне терапии иИКТ. Прогноз пациентов с прогрессированием заболевания в качестве лучшего ответа на фоне терапии иИКТ остается неблагоприятным с 12-месячной ОВ 59% [50]. Единственным потенциально излечивающим методом в этой группе больных является алло-ТГСК. Однако высокие риски данного метода лечения, особенно непосредственно после терапии иИКТ [114, 148], а также отсутствие оптимального донора не

позволят выполнить трансплантацию у значительной части пациентов. Кроме того, статус заболевания на момент проведения алло-ТГСК влияет на выживаемость пациентов с р/р кЛХ. Таким образом, даже в случае наличия возможности проведения трансплантации части пациентов потребуется назначение дополнительной терапии после PD-1 ингибиторов с целью достижения оптимального ответа.

Перспективным подходом повышения эффективности иммунотерапии является использование комбинации иИКТ с другой таргетной или химиотерапией [68, 117, 118]. В доклинических моделях химиотерапия показала усиление иммуногенности опухоли и устранение иммуносупрессивного клеточного компонента микроокружения [140, 155]. Так, при НМРК было продемонстрировано, что химиотерапия спасения после терапии иИКТ позволила достичь общего ответа у 53,4% пациентов в сравнении с 34,9% у пациентов без терапии иИКТ в анамнезе [154]. В другом исследовании пациенты с НМРЛ имели более чем в три раза большую вероятность достижения частичного ответа при проведении химиотерапии, если они ранее подвергались терапии иИКТ [137]. Повышение химиочувствительности было продемонстрировано при НХЛ с недостаточной эффективностью монотерапии PD-1 ингибиторами [156]. Схемы после терапии иИКТ включали химиотерапию (49%), таргетную терапию (30%), клинические исследования (17%), предтрансплантационное кондиционирование (2%) и CAR-T терапию (2%). Частота общего ответа после иИКТ составила 51%, медиана БПВ — 6 месяцев. У пациентов со стабилизацией после иИКТ медиана продолжительности ответа была значительно выше, чем до иИКТ (310 против 79 дней, $p = 0,005$), что свидетельствует о сенсibilизации опухоли к химиотерапии [68].

На сегодняшний день информация по эффективности комбинированной терапии PD-1 ингибиторами с химиотерапией и таргетной терапией для пациентов с р/р кЛХ представлена недостаточно. Эффективность комбинированной терапии PD-1 ингибиторами активно изучается в 1-й линии терапии [65]. Включение PD-1 ингибиторов в состав комбинированной

химиотерапии в качестве 2-й линии терапии также предварительно демонстрирует высокую эффективность у пациентов с p/p кЛХ [118, 151]. В то же время лишь ограниченное число работ посвящено изучению эффективности комбинированной терапии с PD-1 ингибиторами на более поздних этапах терапии. Оценивалась роль комбинации PD-1 ингибитора с БВ перед ауто-ТГСК в качестве первой терапии спасения [37, 117], а также после неудачи ауто-ТГСК [89, 90, 92, 93]. Эффективность этой комбинации также была изучена у пациентов, ранее получавших монотерапию БВ [91], однако лишь единичные исследования включали пациентов после неэффективности терапии иИКТ [89]. Таким образом, вопрос об эффективности PD-1 ингибиторов в сочетании с БВ после неудачи анти-PD-1 терапии остается открытым и чрезвычайно актуальным, особенно в качестве подготовки перед алло-ТГСК.

В отношении химиотерапии также представлен небольшой объем информации, на основании которой авторы предполагают эффективность химиотерапии как без иИКТ, так и в комбинации с PD-1 ингибиторами после неудачи монотерапии PD-1 ингибиторами. По результатам одного из исследований, частота общего ответа на терапию после неудачи PD-1 ингибиторов составила 62% при медиане БПВ 6,3 месяца и ОВ 21 месяц. Схемы лечения после терапии иИКТ включали химиотерапию (44%), таргетные препараты (19%), иммунотерапию (15%), предтрансплантационное кондиционирование (14%), комбинацию таргетной и химиотерапии (7%) и клинические испытания (1%) [68]. В другом исследовании 17 пациентов с прогрессированием после терапии PD-1 ингибиторами получили последующую терапию с помощью только химиотерапии и 7 пациентов — комбинированную химиотерапию с PD-1 ингибиторами. В группе пациентов, получивших только химиотерапию, полный ответ достигнут у 7 (41%) пациентов, частичный — у 3 (18%) пациентов, при этом прогрессирование заболевания наблюдалось также у 7 (41%) пациентов. В группе комбинированной терапии полный, частичный ответ и стабилизация были достигнуты у 4 (57%), 2 (29%) и 1 (14%) пациентов соответственно, при этом ни один пациент не имел прогрессирования заболевания

на фоне терапии. Кроме того, отмечался удовлетворительный профиль безопасности терапии. В 6 случаях с достижением объективного ответа была выполнена алло-ТГСК. При медиане наблюдения 12 месяцев медиана БПВ во всей группе пациентов составила 11 месяцев, медиана ОВ не была достигнута [166].

Представленные данные создают предпосылки для изучения вопроса эффективности и безопасности комбинированной терапии, включающей PD-1 ингибиторы, в качестве терапии спасения у пациентов с р/р кЛХ после неудачи монотерапии иИКТ и «bridge» терапии перед алло-ТГСК.

Таким образом, в отношении пациентов с р/р кЛХ остается спектр открытых вопросов, связанных с терапией PD-1 ингибиторами. В частности, не изучены эффективность и безопасность использования сниженных доз препаратов. Имеются лишь фрагментарные данные об оптимальной продолжительности терапии, а также о возможности ее прекращения в случае достижения ответа на лечение. Также не изучен вопрос эффективности повторного назначения ингибиторов иммунных контрольных точек. Другой не менее важной проблемой является сохраняющийся неблагоприятный прогноз после неудачи монотерапии PD-1 и отсутствие общепринятого подхода к лечению этой группы пациентов с р/р кЛХ.

В связи с этими нерешенными проблемами в рамках настоящего исследования изучены вопросы оптимизации лечения ингибиторами иммунных точек, а также эффективность и безопасность их комбинаций с другими агентами у пациентов с рефрактерностью к монотерапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова и одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 11/2019 от 28 ноября 2019).

В анализ включались взрослые пациенты с резистентной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина, получавшие лечение препаратом ниволумаб.

2.1. Характеристика пациентов

В исследование были включены 166 пациентов старше 18 лет, медиана возраста 35 лет, с подтвержденным диагнозом р/р кЛХ, которым проводилась терапия PD-1 ингибитором ниволумабом в условиях клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период с февраля 2016 по январь 2022 г.

В сформированной когорте на момент установления диагноза кЛХ и на момент начала терапии ниволумабом III–IV стадия заболевания имелась у 59% и 87% больных соответственно. Первичная рефрактерность была доминирующей неудачей первого этапа лечения (67%), тогда как поздний рецидив — прогностически более благоприятный — имелся только у 20% больных. В результате к моменту начала терапии ниволумабом подавляющее большинство пациентов имели тяжелую предлеченность (медиана числа линий предшествующей терапии — 4). Высокодозная химиотерапия с ауто-ТГСК и терапия БВ имелись в анамнезе у 37% и 48% больных соответственно.

На момент начала терапии ниволумабом 83% пациентов демонстрировали прогрессирование заболевания, в том числе с наличием общих симптомов в 58% случаев.

Медиана наблюдения за пациентами на момент проведения анализа составила 52 (6–70) месяца.

Ключевые характеристики пациентов на момент установления диагноза кЛХ и начала терапии ниволумабом представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Характеристика общей группы пациентов

Характеристика	Значение
Количество пациентов, n (%)	166 (100)
Возраст, года (диапазон)	35 (18–66)
Пол мужской/женский, n (%)	73/93 (44/56)
Гистологический вариант ЛХ, n (%)	
Нодулярный склероз	136 (82)
Смешанно-клеточный вариант	23 (14)
Лимфоидное преобладание	4 (2)
Лимфоидное истощение	3 (2)
Стадия заболевания на момент установки диагноза, n (%)	
I	2 (1)
II	66 (40)
III	32 (19)
IV	66 (40)
Первично рефрактерное течение, n (%)	112 (67)
Ранний рецидив, n (%)	21 (13)
Поздний рецидив, n (%)	33 (20)
Число линий предшествующей терапии, медиана (диапазон)	4 (1–10)
Ауто-ТГСК в анамнезе, n (%)	61 (37)
Брентуксимаб ведотин в анамнезе, n (%)	80 (48)
Ауто-ТГСК и брентуксимаб ведотин в анамнезе, n (%)	36 (22)
В-симптомы на момент начала ниволумаба, n (%)	97 (58)
ECOG статус на момент начала ниволумаба, n (%)	
0–1	102 (61)
2	43 (26)

Продолжение таблицы 2

Характеристика	Значение
3	18 (11)
4	3 (2)
Стадия заболевания на момент начала ниволумаба, n (%)	
II	20 (12)
III	12 (7)
IV	134 (81)
Прогрессирование заболевания на момент начала терапии ниволумабом, n (%)	138 (83)

В рамках данного исследования были выделены следующие группы с учетом режимов терапии ниволумабом:

— в 1-ю группу исследования проспективно были включены пациенты с p/p кЛХ, ранее не получавшие терапии PD-1 ингибиторами, которым проводилась терапия ниволумабом в дозе 40 мг вне зависимости от массы тела (n = 50);

— во 2-ю группу исследования были включены пациенты с p/p кЛХ, которым терапия ниволумабом в монорежиме была остановлена по различным причинам в ПО или ЧО (n = 47). Была выделена подгруппа пациентов с рецидивом/ПЗ после прекращения терапии PD-1 ингибиторами, которым монотерапия ниволумабом была назначена повторно (n = 21);

— в 3-ю группу исследования были включены пациенты, которым по причине неэффективности монотерапии ниволумабом была инициирована терапия ниволумабом в комбинации с химио- или таргетными препаратами (n = 91).

Формирование различных групп исследования представлено на рисунке 1.



Рисунок 1 — Формирование групп исследования

Характеристики групп пациентов представлены в таблицах 3–5.

Таблица 3 — Характеристика пациентов, получивших терапию ниволумабом в дозе 40 мг (группа 1)

Характеристика	Значение
Количество пациентов, n (%)	50 (100)
Возраст, года (диапазон)	36 (20–54)
Пол мужской/женский, n (%)	17/33 (34/66)
Первично рефрактерное течение, n (%)	38 (76)
Ранний рецидив, n (%)	7 (14)
Поздний рецидив, n (%)	5 (10)
Медиана числа линий предшествующей терапии, медиана (диапазон)	4 (1–8)
Ауто-ТГСК в анамнезе, n (%)	17 (34)
Брентуксимаб ведотин в анамнезе, n (%)	18 (36)
В-симптомы на момент начала ниволумаба, n (%)	26 (52)
Стадия заболевания на момент начала ниволумаба, n (%)	
II	8 (16)
III	5 (10)
IV	37 (74)

Продолжение таблицы 3

Характеристика	Значение
ECOG статус на момент начала ниволумаба, n (%)	
0–1	31 (62)
2	14 (28)
3	4 (8)
4	1 (2)
Прогрессирование на момент начала ниволумаба, n (%)	46 (92)
Медина массы тела пациентов, кг (диапазон)	66 (40–100)

Таблица 4 — Характеристика пациентов, которым терапия ниволумабом была остановлена (группа 2)

Таблица 4 — Характеристика пациентов, которым терапия ниволумабом была остановлена (группа 2) Характеристика	Значение
Количество пациентов, n (%)	47 (100)
Возраст, года (диапазон)	36 (22–54)
Пол мужской/женский, n (%)	12/35 (26/74)
Первично рефрактерное течение, n (%)	31 (66)
Ранний рецидив, n (%)	4 (9)
Поздний рецидив	12 (25)
Число линий предшествующей терапии, медиана (диапазон)	5 (2–10)
Ауто-ТГСК в анамнезе, n (%)	16 (34)
Брентуксимаб ведотин в анамнезе, n (%)	19 (40)
В-симптомы на момент начала ниволумаба, n (%)	26 (55)
Прогрессирование на момент начала ниволумаба, n (%)	30 (64)
ECOG статус на момент начала ниволумаба, n (%)	
0–1	26 (55)
2	19 (40)
3	2 (4)

Продолжение таблицы 4

Характеристика	Значение
Стадия заболевания на момент начала ниволумаба, n (%)	
II	12 (26)
III	3 (6)
IV	32 (68)
Режим дозирования ниволумаба, n (%)	
40 мг	29 (62)
3 мг/кг	18 (38)
Число введений ниволумаба, n (диапазон)	24 (6–30)
Число введений ниволумаба на момент лучшего ответа (диапазон)	6 (6–24)
Статус на момент прекращения терапии ниволумабом, n (%)	
Полный ответ	40 (85)
Частичный ответ	7 (15)
Причины прекращения терапии ниволумабом, n (%)	
Окончание программы расширенного доступа	27 (57)
Нежелательные явления 3–4-й степени	6 (13)
Отказ пациента от продолжения терапии	14 (30)
Продолжительность терапии после достижения лучшего ответа, месяцы (диапазон)	
После полного ответа	7 (0–16)
После частичного ответа	5 (0–14)
Рецидив после прекращения терапии ниволумабом, n (%)	29 (62)
В полном ответе	22 (55)
В частичном ответе	7 (100)
Число пациентов, которым монотерапия ниволумабом была возобновлена в качестве терапии рецидива, n (%)	21 (72)

Таблица 5 — Характеристика пациентов, получивших комбинированную терапию ниволумабом с химио- и таргетными препаратами (группа 3)

Характеристика	Значение
Количество пациентов, n (%)	91 (100)
Возраст, года (диапазон)	34 (20–65)
Пол мужской/женский, n (%)	50/41 (55/45)
Первично рефрактерное течение, n (%)	62 (68)
Ранний рецидив, n (%)	8 (9)
Поздний рецидив, n (%)	21 (23)
Число линий предшествующей терапии, медиана (диапазон)	5 (2–11)
Ауто-ТГСК в анамнезе, n (%)	30 (33)
Брентуксимаб ведотин в анамнезе, n (%)	41 (45)
Статус заболевания на момент начала ниволумаба, n (%)	
Частичный ответ	2 (2)
Стабилизация	4 (4)
Неопределенный ответ	20 (22)
Прогрессирование	65 (71)
Наличие препарата, включенного в комбинированную терапию, в анамнезе, n (%)	43 (47)
Вариант 1-й комбинированной терапии с ниволумабом, n (%)	
Ниволумаб + бендамустин	37 (41)
Ниволумаб + винбластин	30 (33)
Ниволумаб + гемцитабин	4 (4)
Ниволумаб + брентуксимаб ведотин	20 (22)

2.2. Методы терапии

Все пациенты, включенные в исследование, получали монотерапию ниволумабом в фиксированной дозе 40 мг или 3 мг/кг 1 раз в 14 дней.

Пятьдесят пациентов, вошедших в группу 1 исследования, получали терапию ниволумабом в дозе 40 мг 1 раз в 14 дней. Терапия продолжалась до момента прогрессирования или развития тяжелых НЯ.

У 47 пациентов, достигших ПО или ЧО на фоне монотерапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг или 40 мг, терапия ниволумабом была остановлена по различным причинам: окончание программы расширенного доступа, развитие тяжелых НЯ, отказ пациента от продолжения терапии. В результате развития рецидива или ПЗ 21 пациенту проводилась повторная терапия ниволумабом в монорежиме в различных дозах (0,5–3 мг/кг) 1 раз в 14 дней также до момента ПЗ или развития тяжелых НЯ.

В случае недостаточной эффективности терапии ниволумабом в монорежиме, развития прогрессирования или рецидива заболевания 91 пациенту на усмотрение лечащего врача проводилась комбинированная терапия ниволумабом с химио- (бендамустин, винбластин, гемцитабин) или таргетными препаратами (брентуксимаб ведотин) в следующих режимах:

- ниволумаб 0,5–3 мг/кг Д1, 15, бендамустин 90 мг/м² Д1,2, цикл 28 дней
- ниволумаб 0,5–3 мг/кг Д1, винбластин 10 мг Д1, цикл 14 дней
- ниволумаб 0,5–3 мг/кг Д1,15, гемцитабин 1000 мг/м² Д1,8,15, цикл 28 дней
- ниволумаб 0,5–3 мг/кг Д1, брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг, цикл 21 день.

Продолжительность терапии определялась ее эффективностью и переносимостью, а также поставленной целью лечения (подготовительная терапия перед алло-ТГСК или терапия спасения).

2.3. Методы оценки эффективности терапии

Оценка эффективности терапии на фоне оптимизированных режимов терапии PD-1 ингибитором ниволумабом, в том числе на фоне комбинированной терапии, проводилась на основании ПЭТ-КТ всего тела с использованием радиофармпрепарата ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы каждые 3 месяца в процессе лечения. В случае прекращения терапии статус заболевания оценивался каждые

6 месяцев в течение 1 года после окончания лечения, далее каждые 12 месяцев. Критериями для оценки ответа являлись критерии LYRIC (LYmphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria) [84]. Кроме ПЭТ-КТ, анализировались жалобы, наличие В-симптомов, проводились физикальное исследование, контроль клинического и биохимического исследования крови каждые 14 дней в процессе лечения, далее каждые 3 месяца после его завершения.

2.4. Методы оценки безопасности терапии

Оценка НЯ производилась перед каждым курсом терапии с помощью сбора жалоб, опроса, физикального исследования, а также выполнения клинического, биохимического анализов крови. Каждые 3 месяца пациентам также выполнялись исследование уровня тиреотропного гормона, Т3, Т4, электрокардиография. Также пациентам проводились дополнительные диагностические мероприятия в зависимости от полученных данных о наличии НЯ со стороны различных систем органов.

Степень тяжести НЯ определялась в соответствии с критериями Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Ведение пациентов на фоне развития иммуноопосредованных НЯ на фоне терапии PD-1 ингибиторами, в том числе диагностический алгоритм и лечебная тактика, определялось в соответствии с клиническими рекомендациями European Society for Medical Oncology (ESMO) по контролю токсичности на фоне иммунотерапии [109], а также NCCN.

2.5. Проточная цитометрия

Была проведена оценка соотношения (%) PD1+CD3+ клеток периферической крови к общему числу CD3+ клеток перед началом терапии ниволумабом в дозе 40 мг и после первого введения у 7 пациентов методом проточной цитометрии (цитометр BD FACSCantoII, США, моноклональные

антитела Miltenyi biotec, Германия). Использовался следующий набор антител для проточной цитометрии: CD3, CD4, CD8, CD56, PD-1 (CD279). Данные представлены в виде медианы, межквартильного размаха, минимальных и максимальных значений.

2.6. Статистическая обработка результатов исследования

Для анализа результатов исследования использовались методы непараметрической статистики согласно международным рекомендациям по обработке и представлению данных с учетом особенностей медико-биологических исследований.

При описании групп пациентов и полученных данных использованы число наблюдений, пропорции, медианы, диапазоны значений и 95% доверительные интервалы (ДИ). Эффективность лечения на фоне терапии ниволумабом, а также комбинированной терапии анализировали с помощью оценки частоты общего ответа (ОО), ОВ, БПВ. Понятие ОО включало достижение полного (ПО) и частичного ответа (ЧО). Общая выживаемость определялась как время от начала терапии (ниволумаб в монорежиме или комбинированная терапия) до смерти от любой причины. Пациенты, в отношении которых не произошло события, цензурировались на момент последнего контакта. Беспрогрессивная выживаемость определялась как время от начала терапии (ниволумаб в монорежиме или комбинированная терапия) до рецидива, прогрессирования или смерти от любой причины. Пациенты, в отношении которых не произошло события, цензурировались на момент последнего контакта, а также начала дополнительной терапии, если ранее не произошел рецидив/прогрессирование заболевания. Для анализа ОВ и БПВ использовали метод Каплана–Майера.

Номинальные и порядковые независимые переменные оценивались с помощью непараметрических тестов χ^2 и точного теста Фишера. Непрерывные переменные оценивались с помощью непараметрических ранговых тестов (U критерий Манна–Уитни). Для оценки влияния независимых переменных на

функцию выживаемости использовалась регрессия Кокса с представлением значения отношения рисков (ОР). Статистическая значимость различий при повторных измерениях количества циркулирующих CD3+PD1+ Т-клеток осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона. При оценке результатов анализа статистически значимыми считались различия при значениях $p < 0,05$.

Статистическая обработка выполнялась в пакетах программ SAS 9.3, r 3.4.1; SPSS 17 и EZR, версия 2.15.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

ГЛАВА 3. ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ НИВОЛУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

3.1. Эффективность и безопасность терапии ниволумабом в дозе 40 мг

В 1-й группе исследования в анализ эффективности были включены 50 пациентов с р/р кЛХ, которым как минимум однократно производилась оценка ответа на терапию методом ПЭТ-КТ на фоне терапии ниволумабом в дозе 40 мг. Медиана наблюдения составила 44 (11–55) месяца. Медиана числа введений ниволумаба составила 19 (2–49). Медиана дозы ниволумаба из расчета на массу тела составила 0,6 (0,4–1,0) мг/кг.

В соответствии с критериями LYRIC ОО был достигнут у 33 (66%) пациентов: ПО у 19 (38%), ЧО у 14 (28%), СЗ у 3 (6%), ПЗ у 3 (6%) и НО у 11 (22%) пациентов (рисунок 2). Медиана числа введений ниволумаба до момента достижения лучшего ответа составила 6 (2–24).

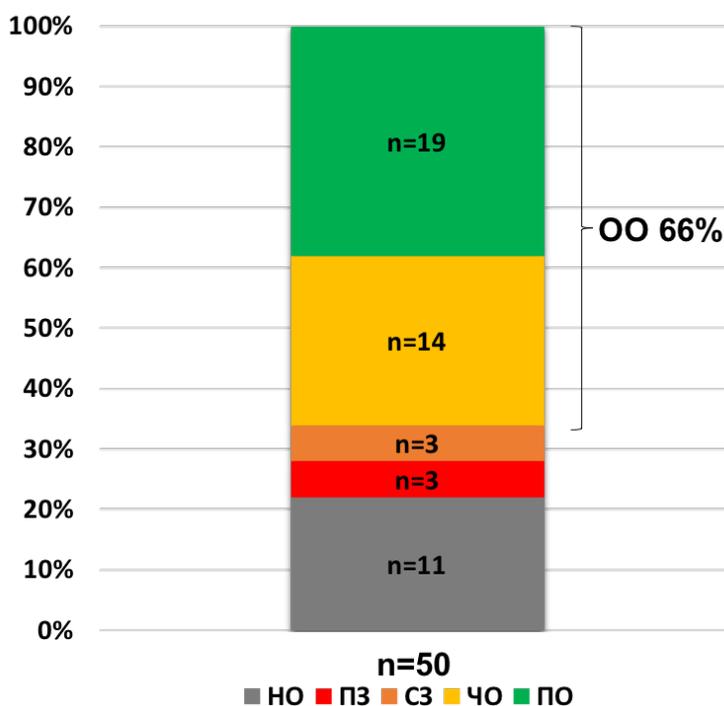


Рисунок 2 — Структура лучшего ответа на терапию ниволумабом 40 мг

На момент анализа умер один больной вследствие развития вторичного миелодиспластического синдрома. Медиана ОВ не была достигнута, 3-летняя ОВ составила 97,8% (95% ДИ 93,7–100%) (рисунок 3).

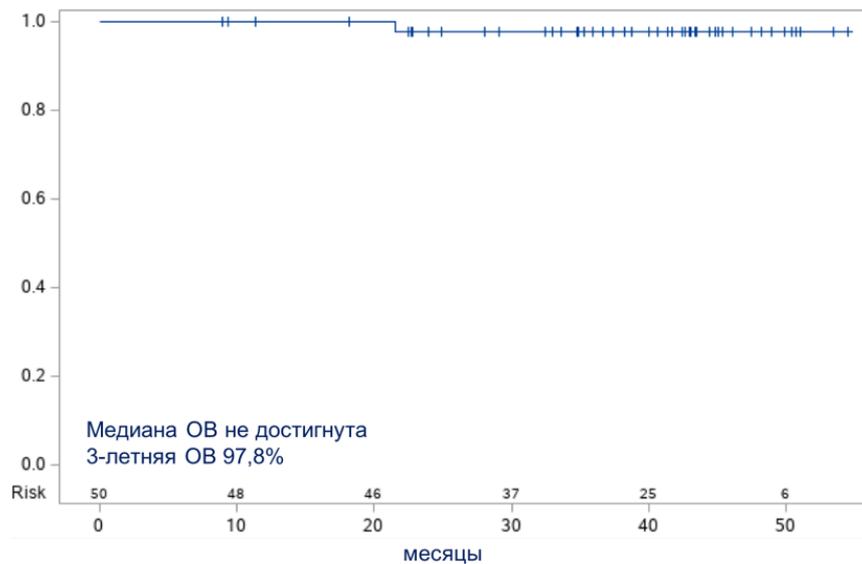


Рисунок 3 — Общая выживаемость пациентов с р/р кЛХ после терапии ниволумабом 40 мг

Рецидив или прогрессирование заболевания развились у 34 (68%) пациентов. В результате медиана БПВ составила 21,9 месяца (95% ДИ, 16,75–27,05), 3-летняя БПВ составила 25,6% (95% ДИ, 13,4–48,9%) (рисунок 4).

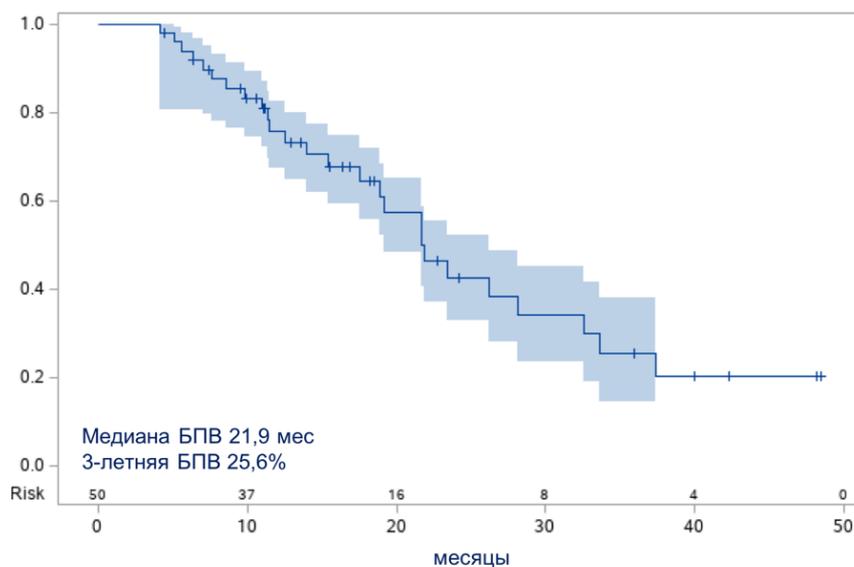


Рисунок 4 — Беспрогрессивная выживаемость пациентов с р/р кЛХ после терапии ниволумабом 40 мг

При этом доза ниволумаба на килограмм массы тела не влияла на БПВ (ОР = 0,26, 95% ДИ 0,02–4,23; $p = 0,334$).

С целью анализа насыщения PD-1 рецепторов на фоне использования сниженных доз ниволумаба методом проточной цитометрии изучено количество клеток PD1+CD3+ в образцах периферической крови 7 пациентов до и после первой инфузии ниволумаба в дозе 40 мг. Медиана доли PD1+CD3+ клеток в периферической крови составила 33% (диапазон 15,7–80,1%). Отмечено статистически значимое снижение доли PD1+CD3+ клеток в Т-лимфоцитах периферической крови после первой инфузии ниволумаба с медианой 0,7% (диапазон 0–1,7%) ($p = 0,02$) (рисунок 5).

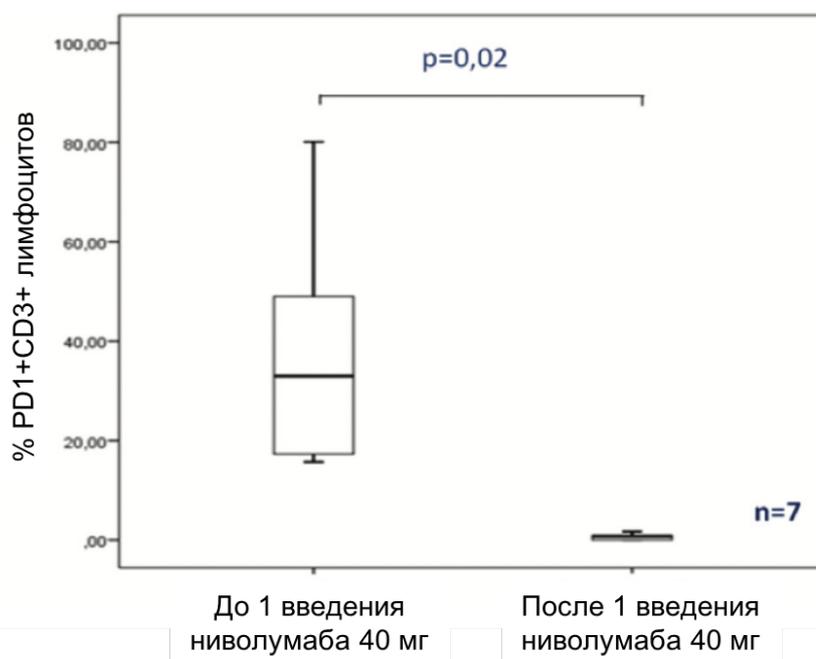


Рисунок 5 — Динамика доли CD3+PD1+ клеток периферической крови по отношению к CD3+ клеткам до начала терапии ниволумабом 40 мг и после первого введения. Данные представлены в виде медианы, межквартильного размаха, минимальных и максимальных значений

В анализ безопасности были включены все пациенты, получившие хотя бы одно введение ниволумаба в дозе 40 мг. Нежелательные явления любой степени тяжести развились у 33 (66%) пациентов, в том числе 3–4-й степени тяжести у 5 (10%) пациентов. Нежелательные явления 3–4-й степени тяжести включали

артралгию 3-й степени, повышение трансаминаз 4-й степени, пульмонит 4-й степени, миокардит 3-й степени, а также вторичный МДС, который привел к смерти пациента. Спектр всех нежелательных явлений любой степени тяжести представлен в таблице 6.

Таблица 6 — Структура НЯ на фоне терапии ниволумабом 40 мг

НЯ	НЯ любой ст.		НЯ 1–2 ст.		НЯ 3–4 ст.	
	n	%	n	%	n	%
Все НЯ	33	66	33	66	5	10
Слабость	11	22	11	22	0	0
Лихорадка	16	32	16	32	0	0
Головная боль	11	22	11	22	0	0
Периферическая нейропатия	11	22	11	22	0	0
Тахикардия	5	10	5	10	0	0
Инфекция верхних дыхательных путей	5	10	5	10	0	0
Герпетическая инфекция	3	6	3	6	0	0
Кашель	7	14	7	14	0	0
Одышка	6	12	6	12	0	0
Пневмония	2	4	1	2	1	2
Сухость слизистых	8	16	8	16	0	0
Рвота	5	10	5	10	0	0
Боль в животе	5	10	5	10	0	0
Запор	2	4	2	4	0	0
Зуд	13	26	13	26	0	0
Сыпь	7	14	7	14	0	0
Гипотиреоз	8	16	8	16	0	0
Артралгия	8	16	7	14	1	2
Изменения зрения	6	12	6	12	0	0

Продолжение таблицы 6

НЯ	НЯ любой ст.		НЯ 1–2 ст.		НЯ 3–4 ст.	
	n	%	n	%	n	%
Повышение креатинина	7	14	7	14	0	0
Повышение трансаминаз	6	12	6	12	0	0
Анемия	7	14	6	12	1	2
Тромбоцитопения	5	10	5	10	0	0
Лейкопения	4	8	4	8	0	0
Пневмония	2	4	1	2	1	2
Миокардит	1	2	0	0	1	2
Вторичный МДС	0	0	0	0	1	2

На момент анализа 48 (96%) пациентов завершили терапию ниволумабом 40 мг по различным причинам. Дополнительная терапия была назначена 39 (78%) пациентам в связи с прогрессированием, рецидивом или недостаточной эффективностью монотерапии ниволумабом 40 мг. У 5 пациентов была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

3.2. Сравнение эффективности терапии ниволумабом в дозе 40 мг и 3 мг/кг

Было проведено сравнение эффективности терапии ниволумабом в дозе 40 мг вне зависимости от массы тела (1-я группа исследования, n = 50) с ретроспективной группой (n = 116) пациентов, получивших терапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг. Сравнительная характеристика пациентов представлена в таблице 7.

Таблица 7 — Сравнение характеристик групп пациентов, получивших терапию ниволумабом в дозе 40 мг и 3 мг/кг

Характеристики	Ниволумаб 40 мг (n = 50)	Ниволумаб 3 мг/кг (n = 116)	p
Медиана возраста, года (диапазон)	36 (20–54)	38 (14–65)	0,129 ¹
Мужчины/женщины, n (%)	17/33 (34/66)	56/60 (48/52)	0,089 ²
Первичная химиорезистентность, n (%)	38 (76)	74 (64)	
Ранний рецидив, n (%)	7 (14)	14 (12)	0,124 ²
Поздний рецидив, n (%)	5 (10)	28 (24)	0,731 ²
Ауто-ТГСК в анамнезе, n (%)	17 (34)	44 (38)	0,630 ²
Брентуксимаб ведотин в анамнезе, n (%)	18 (36)	62 (53)	0,039 ²
Ауто-ТГСК и брентуксимаб ведотин в анамнезе, n	5 (10)	31 (27%)	0,004 ²
Число линий предшествующей терапии, медиана (диапазон)	4 (1–8)	5 (2–10)	0,011 ¹
В-симптомы на момент начала терапии ниволумабом, n (%)	26 (52)	71 (61)	0,269 ²
Стадия заболевания на момент начала терапии ниволумабом, n (%)			
II	8 (16)	12 (10)	0,294 ³
III	5 (10)	7 (6)	
IV	37 (74)	97 (84)	
Прогрессирование на момент начала терапии ниволумабом, n (%)	46 (92)	92 (79)	0,272 ²
Медиана массы тела пациентов, кг (диапазон)	66 (40–100)	65 (35–115)	0,698 ¹
ECOG статус на момент начала терапии ниволумабом, n (%)			0,760 ³

Продолжение таблицы 7

Характеристики	Ниволумаб	Ниволумаб	p
	40 мг (n = 50)	3 мг/кг (n = 116)	
0–1	31 (62)	71 (61)	
2	14 (28)	29 (25)	
3	4 (8)	14 (12)	
4	1 (2)	2 (2)	

Примечание: ¹ — критерий U Манна–Уитни; ² — χ^2 тест; ³ — точный критерий Фишера.

Сравниваемые группы были сопоставимы по основным характеристикам, за исключением более частой предшествующей терапии БВ (53% против 36%, $p = 0,039$) и большего числа линий терапии (5 против 4, $p = 0,011$) в контрольной группе. Медиана наблюдения в 1-й группе исследования составила 44 (11–55), в группе сравнения — 60 (6–70) месяцев.

Общий ответ в 1-й группе исследования был достигнут у 66% пациентов против 67% в ретроспективной группе сравнения ($p = 0,962$). Структура лучшего ответа приведена на рисунке 6.

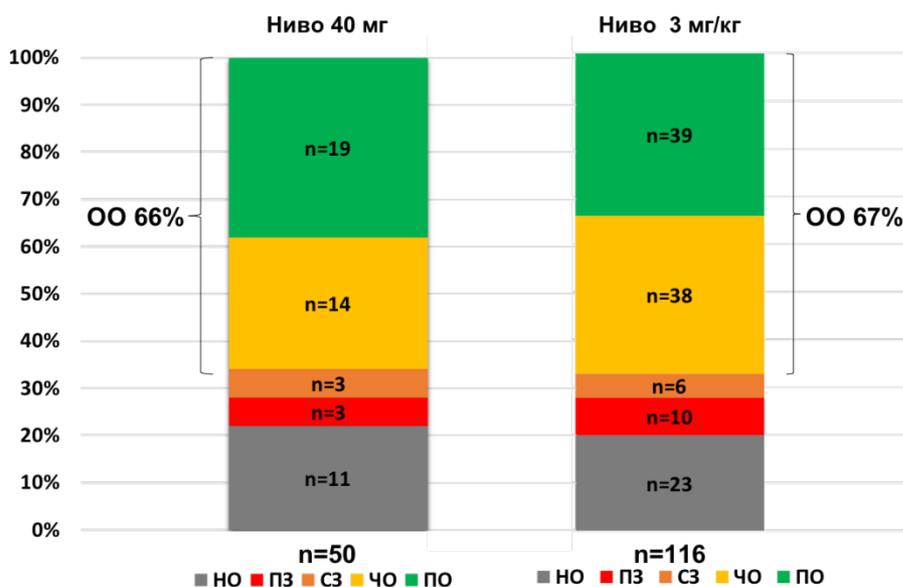


Рисунок 6 — Сравнение структуры лучшего ответа на фоне терапии ниволумабом в дозе 40 мг и 3 мг/кг

Медиана числа курсов ниволумаба в 1-й группе составила 19 (2–49), во 2-й группе — 20 (1–32). Медиана циклов терапии до достижения лучшего ответа в 1-й и 2-й группе составила 6 (2–24) и 6 (1–27) циклов соответственно.

При медиане наблюдения 44 (11–55) месяца и 60 (6–70) месяцев умерли 1 и 8 пациентов в группе Ниво 40 и контрольной группе соответственно. Причинами смерти являлись в 1-й группе вторичный миелодиспластический синдром, во 2-й группе — прогрессирование заболевания у 1 пациента, вторичный острый миелобластный лейкоз у 2 пациентов, пневмония неясной этиологии у 2 пациентов, пневмония на фоне новой коронавирусной инфекции у 1 пациента, осложнения после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у 1 пациента и неясная причина у 1 пациента.

В результате медиана ОВ не была достигнута в обеих группах исследования, 3-летняя ОВ составила 97,8% (95% ДИ, 93,7–100%) в 1-й группе исследования против 96,5% (95% ДИ, 91,0–98,7%) в ретроспективной группе сравнения ($p = 0,356$) (рисунок 7).

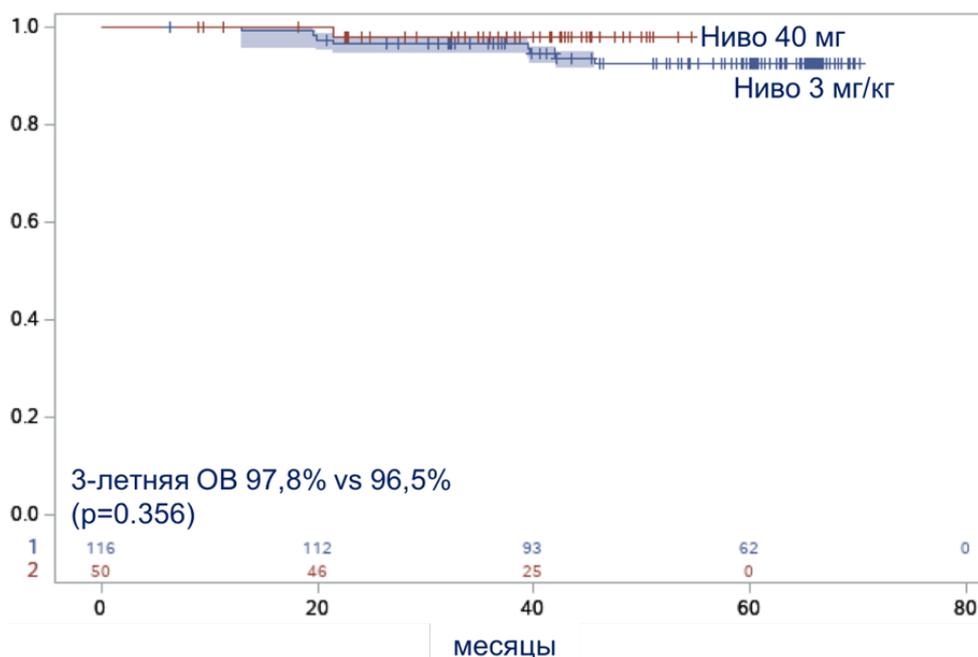


Рисунок 7 — Общая выживаемость пациентов с р/р кЛХ после терапии ниволумабом в зависимости от дозы препарата (40 мг против 3 мг/кг)

Рецидив или прогрессирование заболевания развились у 34 (68%) и 85 (73%) пациентов в группе Ниво 40 и контрольной группе соответственно.

Медиана БПВ составила 21,9 месяца (95% ДИ, 17,5–32,6) в группе Ниво 40 против 18,8 месяца (95% ДИ, 13,5–24,1) в ретроспективной группе сравнения, 3-летняя БПВ составила 25,6% (95% ДИ, 13,4–48,9%) против 27% (95% ДИ, 17,3–37,6) соответственно ($p = 0,356$).

Вероятность беспрогрессивной выживаемости при сравнении двух дозовых режимов ниволумаба приведена в рисунке 8.

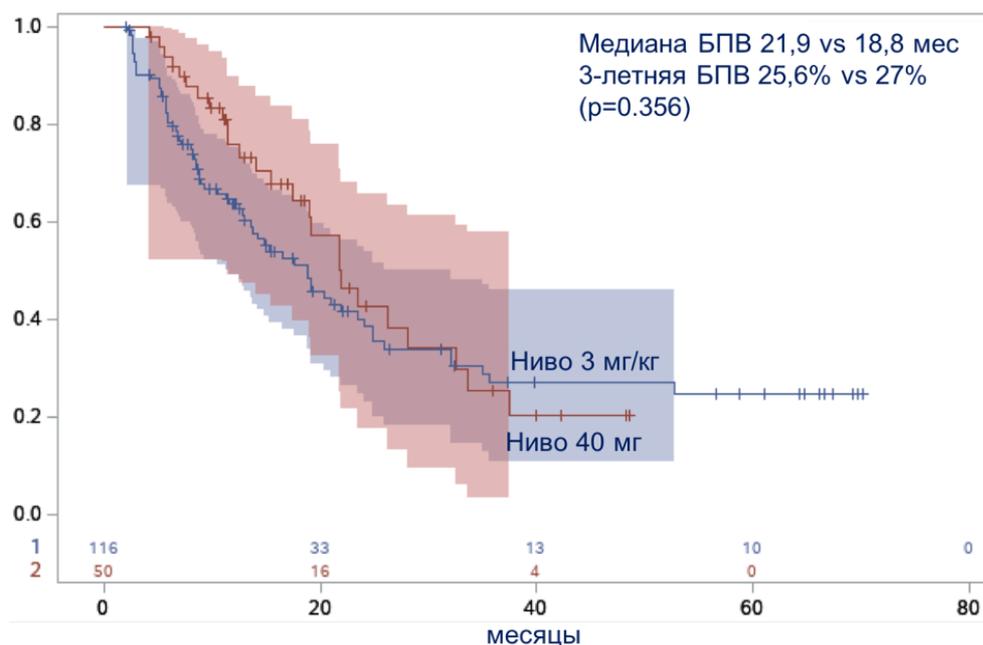


Рисунок 8 — Беспрогрессивная выживаемость пациентов с р/р кЛХ после терапии ниволумабом в зависимости от дозы препарата (40 мг против 3 мг/кг)

Таким образом, данный фрагмент исследования продемонстрировал, что у пациентов с р/р кЛХ терапия ниволумабом в фиксированной дозе 40 мг обеспечивает сравнимую эффективность с терапией ниволумабом в дозе 3 мг/кг, в то время как профиль токсичности является приемлемым.

ГЛАВА 4. ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОВТОРНОЙ ТЕРАПИИ PD-1 ИНГИБИТОРАМИ

4.1. Длительность ремиссии после прекращения терапии ниволумабом

В ретроспективный анализ были включены 47 пациентов с р/р кЛХ, получивших терапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг (n = 29) и 40 мг (n = 18). Всем пациентам терапия ниволумабом была остановлена в полном (n = 40) или частичном ответе (n = 7). Причинами для прекращения терапии являлись: развитие НЯ 3–4-й степени у 6 (13%) пациентов, окончание программы расширенного доступа у 27 (57%) пациентов, в связи с отказом продолжать терапию у 14 (30%) пациентов.

Медиана наблюдения от момента остановки терапии составила 41 (1–58) месяц. Все пациенты на момент анализа были живы. Медиана БПВ во всей группе пациентов, которым терапия ниволумабом была остановлена в полном или частичном ответе, составила 18,8 месяца (95% ДИ, 11,67-NA), 3-летняя БПВ составила 35,8% (95% ДИ, 21,8–50,0) (рисунок 9).

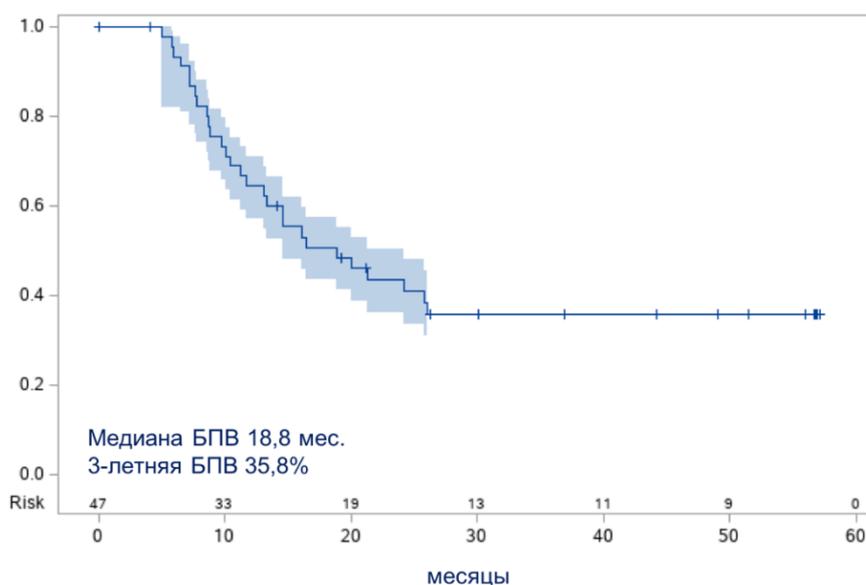


Рисунок 9 — Беспрогрессивная выживаемость пациентов с р/р кЛХ после прекращения терапии ниволумабом в полном или частичном ответе

Медиана БПВ в группе прекращения терапии ниволумабом в полном ответе составила 24,1 месяца (95% ДИ 10,84–37,42), 3-летняя БПВ 41,5% (95% ДИ 28,2–61%). Все пациенты, которым терапия ниволумабом была остановлена в ЧО, на момент анализа имели прогрессирование заболевания. Медиана БПВ составила 7,8 месяца в сравнении с 24,1 месяца при отмене терапии в ПО ($p = 0,013$) (рисунок 10).

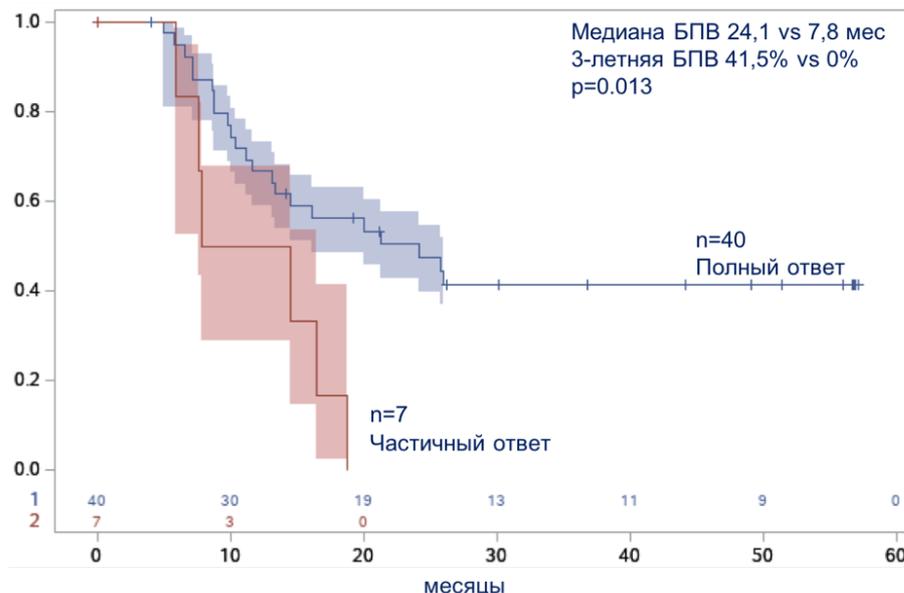


Рисунок 10 — Беспрогрессивная выживаемость пациентов с р/р кЛХ после прекращения терапии ниволумабом в зависимости от статуса заболевания (полный или частичный ответ)

Рецидив заболевания развился у 28 (60%) пациентов. У 27 пациентов на момент проведения анализа была начата дополнительная терапия: ниволумаб в монорежиме ($n = 21$, 78%), пембролизумаб в монорежиме ($n = 1$, 4%), комбинированная терапия ниволумабом с химио- или таргетными препаратами ($n = 2$, 7%), химиотерапия ($n = 2$, 7%), монотерапия брентуксимабом ведотином ($n = 1$, 4%). Одному пациенту после дополнительной консервативной терапии в ЧО была выполнена алло-ТГСК.

4.2. Прогностические факторы продолжительности ремиссии после прекращения терапии ниволумабом в полном ответе

Анализ независимых прогностических факторов, влияющих на продолжительность ремиссии после прекращения терапии ниволумабом в полном ответе, был проведен в группе 40 пациентов с р/р кЛХ. Результаты однофакторного анализа, проведенного с помощью построения регрессионной модели Кокса, приведены в таблице 8.

Таблица 8 — Факторы, влияющие на БПВ после прекращения терапии ниволумабом в полном ответе

Фактор	ОР (95% ДИ)	Значение р
Возраст	0,98 (0,92–1,03)	0,41
Пол		
Женский	2,51	0,039
Мужской	(1,04–6,02)	
Стадия заболевания		
I–II стадия	0,91	0,831
III–IV стадия	(0,37–2,23)	
Первичная рефрактерность или ранний рецидив		
Да	0,47	0,099
Нет	(0,19–1,16)	
В-симптомы		
Да	1,36	0,495
Нет	(0,57–3,24)	
Статус ECOG		
0–1	1,56	0,303
> 1	(0,67–3,61)	

Продолжение таблицы 8

Фактор	ОР (95% ДИ)	Значение р
Число линий предшествующей терапии	1,01 (0,79–1,29)	0,935
Ауто-ТГСК в анамнезе		
Да	0,48	0,125
Нет	(0,19–1,23)	
БВ в анамнезе		
Да	1,24	0,625
Нет	(0,53–2,89)	
Ранний (3 мес.) ПО на терапию ниволумабом		
Да	0,54	0,162
Нет	(0,23–1,28)	
НЯ 3–4-й степени на фоне терапии ниволумабом		
Да	1,87	0,194
Нет	(0,73–4,82)	
Длительность терапии ниволумабом		
≤ 1 года	1,22	0,647
> 1 года	(0,52–2,87)	
Дозовый режим ниволумаба		
40 мг	1,22	0,649
3 мг/кг	(0,51–2,92)	
Время между началом терапии ниволумабом и достижением лучшего ответа	1,02 (0,88–1,18)	0,77
Время между достижением лучшего ответа и завершением терапии	0,93 (0,81–1,06)	0,249

Среди исследуемых факторов в рамках однофакторного анализа выявлена статистическая значимость пола пациентов. Медиана БПВ в группе женщин составила 26 месяцев (95% ДИ, 13,3-NA) против 10,6 месяца (95% ДИ, 5,8–21,3) в группе мужчин, в то время как 3-летняя БПВ составила 49% (95% ДИ, 29,5–66,3) против 20% (95% ДИ, 3,1–47,5) соответственно ($p = 0,034$) (рисунок 11).

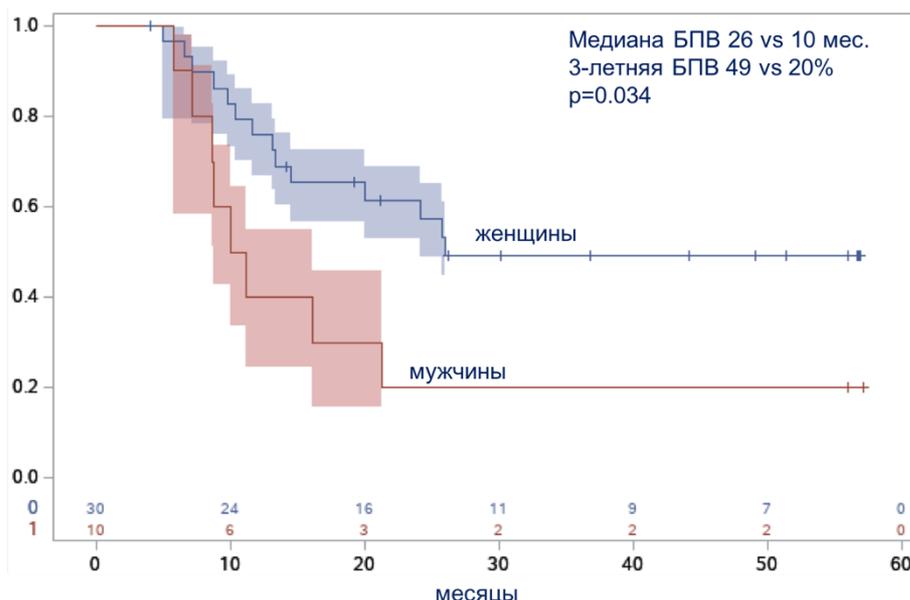


Рисунок 11 — Беспрогрессивная выживаемость пациентов с р/р КЛХ после прекращения терапии ниволумабом в зависимости от пола

Все остальные потенциальные факторы, включая характеристики течения и распространенности лимфомы, предшествующей терапии, дозовый режим, длительность терапии ниволумабом и скорость развития ответа на ниволумаб, не показали статистически значимого влияния на БПВ после отмены ниволумаба в полном ответе.

Корректная оценка влияния различных факторов на ОВ была невозможна в связи с малым числом событий.

4.3. Эффективность и безопасность повторной терапии PD-1 ингибиторами

Повторная терапия ниволумабом в монорежиме была назначена 21 пациенту в связи с рецидивом/прогрессированием заболевания после прекращения терапии ниволумабом в полном или частичном ответе. Медиана наблюдения в этой группе пациентов составила 28 (1–48) месяцев. Ниволумаб был назначен в дозе 40 мг у 10 (48%) и в дозе 3 мг/кг у 11 (52%) пациентов. На момент анализа ответ был оценен у 20 пациентов. Общий ответ был достигнут в 14 случаях (70%) пациентов. Структура ответа включала ПО, ЧО и НО у 9 (45%), 5 (25%) и 6 (30%) пациентов соответственно (рисунок 12).

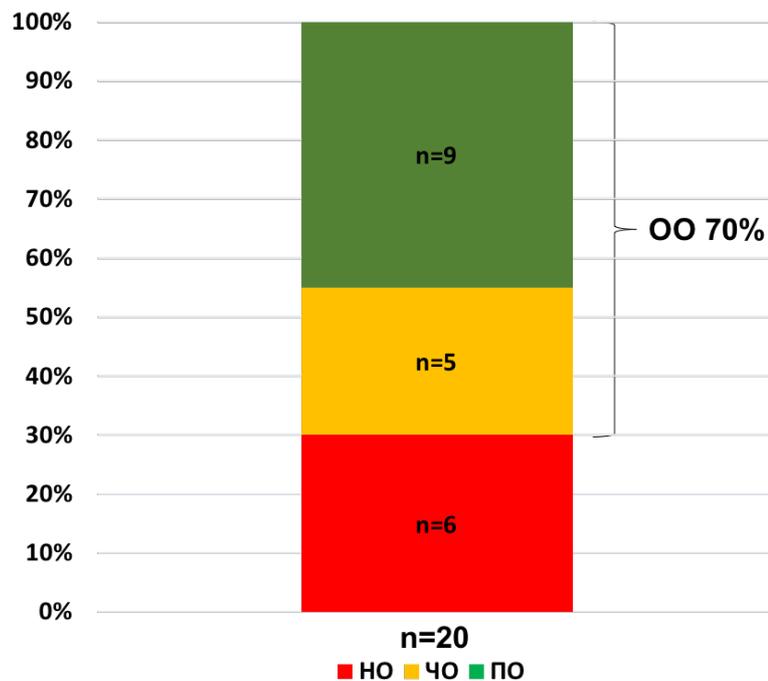


Рисунок 12 — Структура лучшего ответа на фоне повторной монотерапии ниволумабом у пациентов с р/р кЛХ (критерии LYRIC)

Все пациенты на момент анализа были живы. Прогрессирование или рецидив заболевания после повторной терапии ниволумабом документированы у 12 (57%) пациентов. В результате медиана БПВ составила 22,7 месяца (95% ДИ, 16,5-NA), а вероятность БПВ в течение 2 лет — 45,7% (95% ДИ, 26,1–80,0) (рисунок 13).

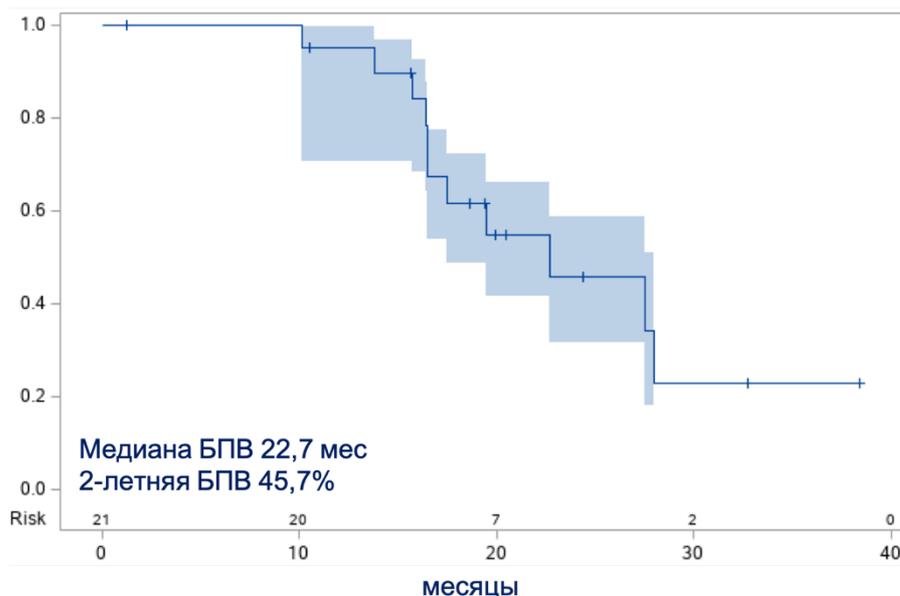


Рисунок 13 — Беспрогрессивная выживаемость пациентов с р/р кЛХ после повторной монотерапии ниволумабом

Нежелательные явления на фоне повторной терапии ниволумабом развились у 8 (38%) пациентов. Нежелательные явления 3–4-й степени были зарегистрированы у 3 (14%) пациентов, в том числе в 2 случаях без анамнеза тяжелых НЯ при первичном лечении ниволумабом. Сравнительный профиль, выраженность и скорость развития НЯ 3–4-й степени при первичном и повторном лечении ниволумабом приведены в таблице 9.

Таблица 9 — Нежелательные явления 3–4-й степени на фоне первичной и повторной терапии ниволумабом в группе пациентов, получивших повторную терапию ниволумабом (n = 21)

№	НЯ 3–4-й ст. на фоне первичной терапии			НЯ 3–4-й ст. на фоне повторной терапии		
	Вариант НЯ 3–4-й ст.	Степень тяжести НЯ	№ введения ниволумаба	Вариант НЯ 3–4-й ст.	Степень тяжести НЯ	№ введения ниволумаба
1	–	–	–	Лихорадка	3	1

Продолжение таблицы 9

№	НЯ 3–4-й ст. на фоне первичной терапии			НЯ 3–4-й ст. на фоне повторной терапии		
	Вариант НЯ 3–4-й ст.	Степень тяжести НЯ	№ введения ниволумаба	Вариант НЯ 3–4-й ст.	Степень тяжести НЯ	№ введения ниволумаба
2	–	–	–	Тромбоцитопения	4	12
3	Артрит Увеит	3 3	6 24	Артрит	3	2
4	Тромбоцитопения	4	13	–	–	–
5	Лейкопения	3	18	–	–	–
6	Колит	3	18	–	–	–
7	Колит	3	9	–	–	–
8	Лейкопения Панкреатит	4 3	15 12	–	–	–
9	Гепатит	4	6	–	–	–

Примечательно, что в 6 случаях (наблюдения № 4–9), несмотря на наличие тяжелых НЯ при первичной терапии, повторное лечение не сопровождалось НЯ 3–4-й степени.

В качестве терапии НЯ 3–4-й степени на фоне повторной терапии ниволумабом в первом случае потребовалось введение метилпреднизолона в дозе 1 мг/кг, терапия не была остановлена, во втором случае потребовались назначение метилпреднизолона в дозе 1 мг/кг и прекращение терапии, в третьем случае был также использован метилпреднизолон без остановки терапии. Во всех случаях НЯ 3–4-й степени осложнения разрешились на фоне проводимых мероприятий.

На момент анализа 11 из 12 пациентам, у которых произошел рецидив или прогрессирование заболевания после повторной терапии ниволумабом, была

назначена дополнительная терапия: монотерапия ниволумабом (n = 5, 46%), комбинированная терапия ниволумабом с химио- или таргетной терапией (n = 4, 36%), брентуксимаб ведотин в монорежиме (n = 2, 18%).

Таким образом, данный этап исследования продемонстрировал сохранение продолжительной ремиссии заболевания с двухлетней медианой БПВ у пациентов с р/р кЛХ, которым терапия ниволумабом была остановлена в полном ответе. Одновременно с этим прогноз при прекращении терапии ниволумабом в ЧО был неблагоприятным с медианой БПВ в 8 месяцев. Повторная монотерапия ниволумабом при прогрессировании заболевания или рецидиве оказалась безопасной (14% НЯ 3–4-й степени) и продемонстрировала достаточную эффективность с достижением общего ответа у 67% пациентов.

ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ С ХИМИО- И ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ У ПАЦИЕНТОВ С КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

5.1. Эффективность и безопасность комбинированной терапии ниволумабом с химио- или таргетными препаратами

В 3-ю группу исследования был включен 91 пациент с р/р кЛХ, получивший как минимум одну комбинированную терапию ниволумабом с химио- или таргетными препаратами после неудачи терапии ниволумабом в монорежиме. Медиана наблюдения составила 34 (1–62) месяца. В качестве первой комбинации 37 (41%) пациентам была проведена терапия ниволумаб + бендамустин, 30 (33%) — ниволумаб + винбластин, 4 (4%) — ниволумаб + гемцитабин и 20 (22%) — ниволумаб + брентуксимаб ведотин.

На момент анализа оценка ответа была проведена у 89 (98%) пациентов. Общий ответ составил 59%. В качестве лучшего ответа 24 (27%) пациента достигли ПО, 28 (32%) ЧО, 10 (11%) СЗ, 10 (11%) ПЗ и 17 (19%) НО (рисунок 14).

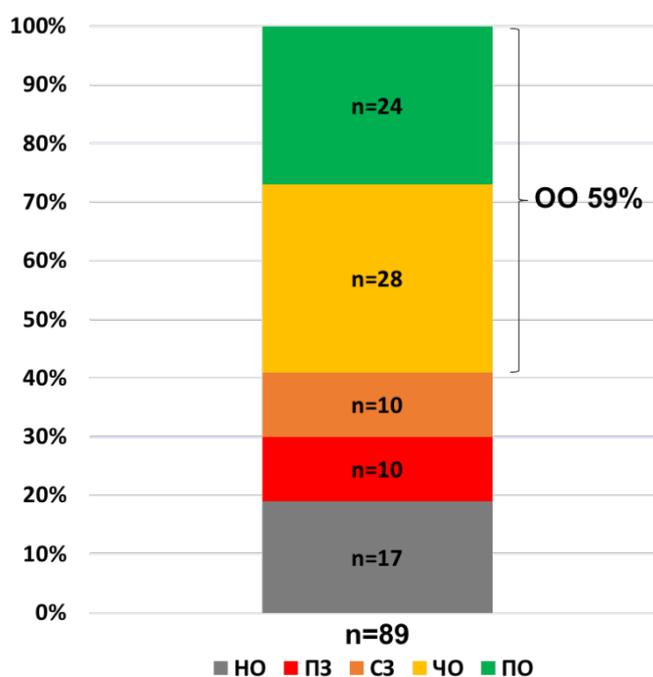


Рисунок 14 — Структура лучшего ответа на фоне первой комбинированной терапии ниволумабом с химио- или таргетными препаратами (критерии LYRIC)

Выявлены статистически значимые различия в частоте достижения общего ответа (ПО или ЧО) в зависимости от варианта первой комбинации ($p = 0,049$). В результате проведения попарного анализа было определено, что комбинация ниволумаб + бендамустин имеет преимущество в достижении общего ответа в сравнении с комбинацией ниволумаб + винбластин (69% против 38%, $p = 0,016$). В отношении остальных комбинаций не было продемонстрировано преимущества одной над другой в отношении достижения общего ответа на терапию.

В рамках однофакторного анализа не было выявлено статистической значимости других клинических факторов в отношении частоты ответа на первую комбинированную терапию (таблица 10).

Таблица 10 — Значимость влияния клинических факторов на частоту ответа на фоне первой комбинированной терапии

Фактор	Достижение ответа		p
	ПО/ЧО n = 52	Отсутствие ответа n = 37	
Возраст, медиана лет (диапазон)	34 (20–65)	35 (20–50)	0,516
Пол, n (%)			
Мужской	25 (28)	23 (26)	0,189
Женский	27 (30)	14 (16)	
Число линий предшествующей терапии, медиана (диапазон)	6 (2–11)	5 (2–9)	0,125
Ауто-ТГСК ^a в анамнезе, n (%)			
Да	20 (22)	10 (11)	0,261
Нет	32 (36)	27 (30)	
БВ ^b в анамнезе, n (%)			
Да	21 (24)	20 (22)	0,202
Нет	31 (35)	17 (19)	

Продолжение таблицы 10

Фактор	Достижение ответа		p
	ПО/ЧО n = 52	Отсутствие ответа n = 37	
Первичная рефрактерность/ранний рецидив заболевания, n (%)			
Да	38 (43)	31 (35)	0,288
Нет	14 (16)	6 (7)	
НЯ 3–4-й степени на фоне монотерапии ниволумабом, n (%)			
Да	12 (13)	3 (3)	0,065
Нет	40 (45)	34 (38)	
Ответ на монотерапию ниволумабом, n (%)			
Да	24 (27)	12 (13)	0,180
Нет	28 (31)	25 (28)	
Время между окончанием монотерапии ниволумабом и началом первой комбинированной терапии, мес., медиана (диапазон)	1 (0–38)	1 (0–19)	0,233
Прогрессирование на момент начала комбинированной терапии, n (%)			
Да	37 (42)	28 (31)	0,636
Нет	15 (17)	9 (10)	
Вариант комбинированной терапии, n (%)			
Ниволумаб + бендамустин	25 (28)	11 (12)	0,049
Ниволумаб + винбластин	11 (12)	18 (20)	
Ниволумаб + гемцитабин	3 (3)	1 (1)	
Ниволумаб + брентуксимаб ведотин	13 (15)	7 (8)	
Наличие препарата из комбинированной терапии в предшествующих линиях, n (%)			
Да	23 (26)	19 (21)	0,507
Нет	29 (33)	18 (20)	

При медиане наблюдения 34 (1–62) месяца оставались живы 83 (91%) пациента, умерли 8 (9%) пациентов. Причинами смерти являлись: осложнения после ало-ТГСК у 3 (3%) пациентов, развитие вторичного миелодиспластического синдрома у 1 (1%) пациента, ПЗ у 2 (2%) пациентов, внебольничная пневмония у 1 (1%) пациента и новая коронавирусная инфекция у 1 (1%) пациента. В результате медиана ОВ в 3-й группе исследования на момент проведения анализа не была достигнута, 3-летняя ОВ составила 87,3% (95% ДИ, 75,9–93,5) (рисунок 15).

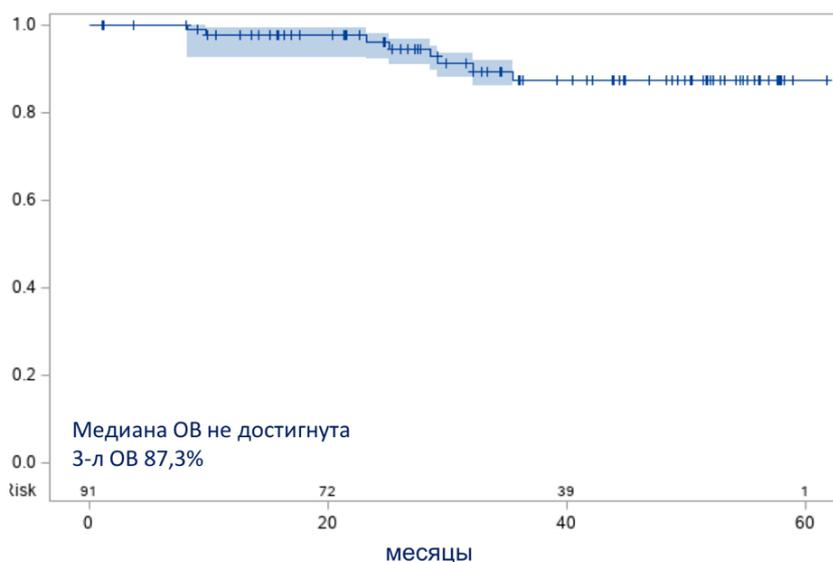


Рисунок 15 — Общая выживаемость на фоне первой комбинированной терапии с ниволумабом и химио- или таргетными препаратами

Прогрессирование или рецидив заболевания развились у 64 (70%) пациентов. Медиана БПВ составила 10,9 месяца (95% ДИ, 7,8–13,9), 3-летняя БПВ составила 15,6% (95% ДИ, 6,4–37,9%) (рисунок 16).

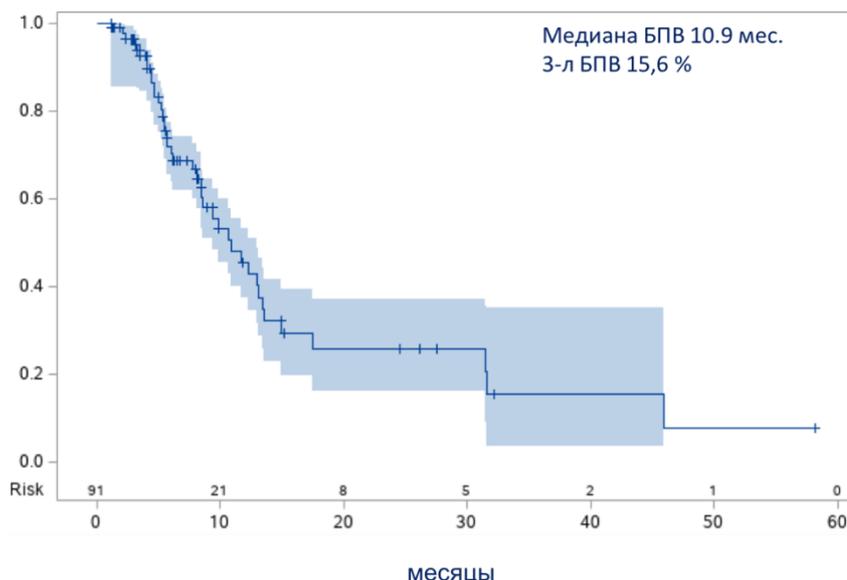


Рисунок 16 — Беспрогрессивная выживаемость на фоне первой комбинированной терапии с ниволумабом и химио- или таргетными препаратами

Несмотря на лучший общий ответ на комбинацию ниволумаб + бендамустин, не было выявлено статистически значимых различий при сравнении БПВ после первой комбинированной терапии в зависимости от варианта комбинации ($p = 0,94$), а также наличия препарата из комбинированной терапии в предшествующих линиях ($p = 0,552$) (рисунок 17).

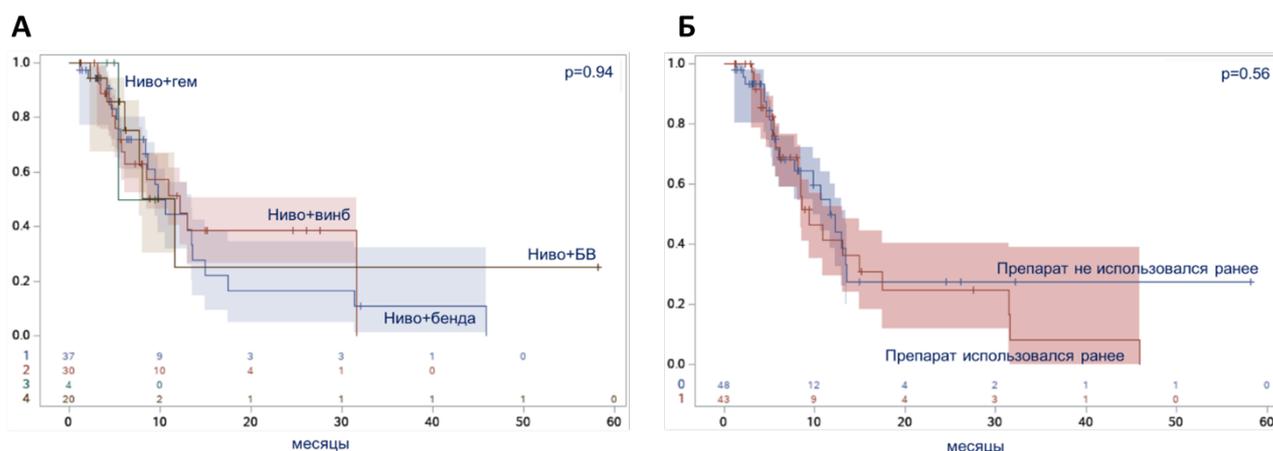


Рисунок 17 — Беспрогрессивная выживаемость пациентов с р/р КЛХ:
 А — вариант комбинированной терапии; Б — наличие препарата из комбинированной терапии в предшествующих линиях

Однофакторный анализ также не выявил значимости других клинических факторов в отношении БПВ после первой комбинированной терапии (таблица 11).

Таблица 11 — Значимость влияния клинических факторов на длительность БПВ на фоне 1 комбинированной терапии

Фактор	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	0,99 (0,95–1,03)	0,542
Женский/мужской пол	0,66 (0,35–1,26)	0,209
Число линий предшествующей терапии перед комбинированной терапией	0,94 (0,81–1,09)	0,405
Ауто-ТГСК в анамнезе перед комбинированной терапией	0,83 (0,43–1,61)	0,582
БВ в анамнезе в анамнезе перед комбинированной терапией	1,69 (0,91–3,14)	0,099
Первичная рефрактерность/ранний рецидив заболевания	1,02 (0,47–2,22)	0,959
НЯ 3–4-й степени на фоне монотерапии ниволумабом	1,36 (0,61–3,02)	0,455
Ответ на фоне монотерапии ниволумабом	0,73 (0,38–1,42)	0,354
Время между окончанием монотерапии ниволумабом и началом первой комбинированной терапии	0,96 (0,89–1,03)	0,264
Прогрессирование на момент начала комбинированной терапии	1,01 (0,50–2,02)	0,985
Вариант комбинированной терапии	0,92 (0,68–1,25)	0,593

Продолжение таблицы 11

Фактор	ОР (95% ДИ)	p
Наличие препарата из комбинированной терапии в предшествующих линиях	1,2 (0,65–2,22)	0,562
Первичная рефрактерность/ранний рецидив заболевания	1,02 (0,47–2,22)	0,959
НЯ 3–4-й степени на фоне монотерапии ниволумабом	1,36 (0,61–3,02)	0,455
Ответ на фоне монотерапии ниволумабом	0,73 (0,38–1,42)	0,354
Время между окончанием монотерапии ниволумабом и началом первой комбинированной терапии	0,96 (0,89–1,03)	0,264
Прогрессирование на момент начала комбинированной терапии	1,01 (0,50–2,02)	0,985
Вариант комбинированной терапии	0,92 (0,68–1,25)	0,593
Наличие препарата из комбинированной терапии в предшествующих линиях	1,2 (0,65–2,22)	0,562

Нежелательные явления любой степени тяжести были зарегистрированы у 63 (69%) пациентов. Нежелательные явления 3–4-й степени тяжести были выявлены у 16 (18%) пациентов. В связи с развитием НЯ 3–4-й степени у 1 (1%) пациента потребовалось назначение метилпреднизолона в дозе 1 мг/кг без прекращения терапии, у 4 (4%) пациентов — метилпреднизолона 1 мг/кг, а также прекращение терапии, у 8 (9%) пациентов терапия была прекращена без назначения глюкокортикостероидов. У одного пациента с рецидивом псориаза 3-й степени потребовалось назначение глюкокортикостероидов, а также циклоспорина А в сочетании с прекращением терапии. Один пациент на фоне

развития слабости 3-й степени самостоятельно отказался от продолжения терапии.

Структура нежелательных явлений на фоне комбинированной терапии представлена в таблице 12.

Таблица 12 — Структура нежелательных явлений на фоне комбинированной терапии ниволумабом с химио- или таргетными препаратами у пациентов с р/р кЛХ

НЯ	НЯ любой ст.		НЯ 1–2-й ст.		НЯ 3–4-й ст.	
	n	%	n	%	n	%
Все НЯ	63	69	63	69	16	18
Слабость	50	55	49	54	1	1
Тошнота	31	34	31	34	0	0
Рвота	10	11	10	11	0	0
Диарея	9	10	8	9	1	1
Боль в животе	9	10	9	10	0	0
Запор	2	2	2	2	0	0
Головная боль	21	23	21	23	0	0
Зуд	16	18	16	18	0	0
Сыпь	7	8	6	7	1	1
Лихорадка	15	16	15	16	0	0
Инфекции	15	16	15	16	0	0
Инфузионная реакция	2	2	1	1	1	1
Артралгия	1	1	0	0	1	1
Пневмония	5	5	0	0	5	5
Колит	3	3	1	1	2	2
Периферическая нейропатия	21	23	21	23	0	0
Тахикардия	13	14	13	14	0	0
Снижение/повышение АД	7	8	7	8	0	0

Продолжение таблицы 12

НЯ	НЯ любой ст.		НЯ 1–2-й ст.		НЯ 3–4-й ст.	
	n	%	n	%	n	%
Одышка	18	20	18	20	0	0
Анемия	15	16	14	15	1	1
Лейкопения	17	19	14	15	3	3
Тромбоцитопения	6	7	4	4	2	2
Повышение АЛТ	8	9	7	8	1	1
Повышение АСТ	8	9	7	8	1	1
Повышение креатинина	18	20	18	20	0	0
Гипотиреоз	9	10	9	10	0	0
Язвенно-некротический стоматит	1	1	0	0	1	1
Псориаз	1	1	0	0	1	1

Вариант первой комбинированной терапии статистически значимо влиял на частоту НЯ любой степени ($p = 0,003$), но не на частоту НЯ 3–4-й степени ($p = 0,5$). По данным попарного анализа было выявлено статистически значимое различие в частоте возникновения любых НЯ в группах ниволумаб + бендамустин и ниволумаб + винбластин (86% против 52%, $p = 0,002$).

5.2. Прогноз пациентов после комбинированной терапии ниволумабом с химио- или таргетными препаратами в зависимости от дальнейшей терапевтической тактики

После первой комбинированной терапии 83 (91%) пациентам была начата дополнительная терапия. В том числе 58 (64%) пациентам проведены 2 и более комбинированные терапии с ниволумабом и химио- или таргетной терапией.

Алло-ТГСК после комбинированной терапии была выполнена 23 (25%) пациентам. Шести (7%) пациентам алло-ТГСК была выполнена непосредственно после первой комбинированной терапии (bridge терапия), 17 (19%) пациентам — после неудачи монотерапии PD-1 ингибиторами и нескольких линий консервативной терапии. На момент алло-ТГСК ПО был достигнут у 3 (13%) пациентов, ЧО у 7 (31%) пациентов, СЗ у 1 (4%) пациента, НО у 3 (13%) пациентов, сохранялось ПЗ у 9 (39%) пациентов. Причинами для невыполнения алло-ТГСК были: отсутствие донора у 2 (2%) пациентов, отсутствие ремиссии у 18 (20%), наличие противопоказаний у 13 (14%), отказ пациента от выполнения алло-ТГСК у 28 (31%), несколько причин у 2 (2%), выбыли из-под наблюдения 2 (2%), находился на этапе подготовки к алло-ТГСК 1 (1%) пациент, алло-ТГСК уже была выполнена в анамнезе у 2 (2%) пациентов.

Анализ эффективности алло-ТГСК не входил в задачи исследования.

У пациентов ($n = 85$), продолжавших консервативную терапию после первой комбинированной терапии, медиана БПВ составила 13 месяцев (95% ДИ, 10,6–16,0), 3-летняя БПВ — 20,9% (95% ДИ, 11,5–32,3), медиана ОВ не была достигнута, 3-летняя ОВ составила 85,9% (95% ДИ, 73,3–92,8) (рисунок 18).

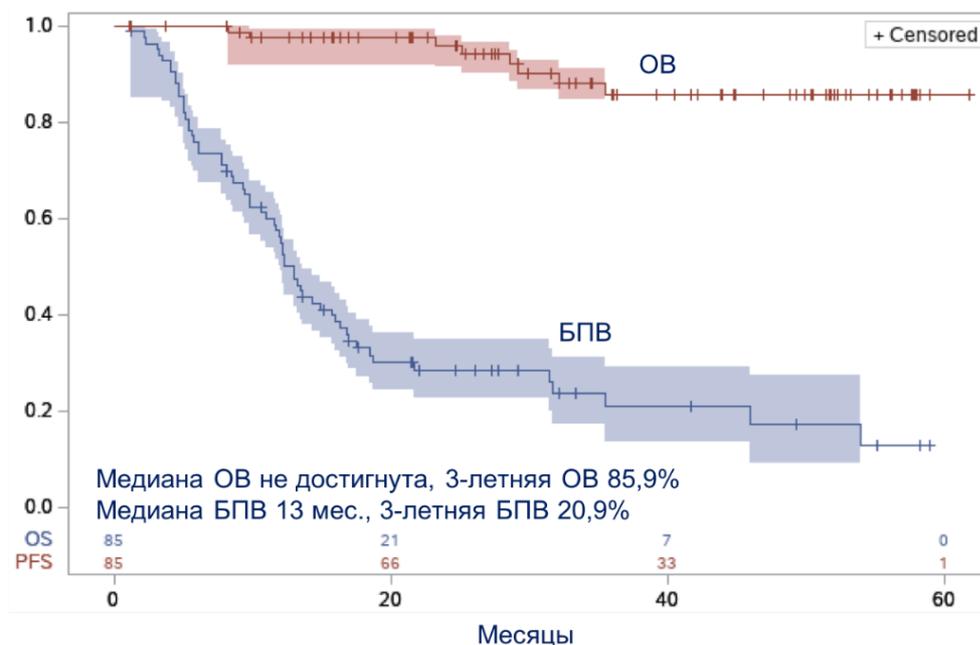


Рисунок 18 — Общая и беспрогрессивная выживаемость при продолжении другой консервативной терапии

Таким образом, заключительный фрагмент исследования позволил нам установить эффективность комбинированного подхода с включением PD-1 ингибиторов и химио- или таргетных агентов у пациентов с p/p кЛХ, не достигших оптимального или длительного ответа на фоне монотерапии ниволумабом. Комбинированная терапия также продемонстрировала приемлемый профиль токсичности.

В то же время у большинства пациентов не наблюдалось длительного ответа на терапию (медиана БПВ 11 месяцев), что требовало в дальнейшем, в случае невыполнения алло-ТГСК, возобновления или смены терапии на другие режимы сдерживания лимфомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов с классической лимфомой Ходжкина могут быть излечены при помощи химио- и лучевой терапии на этапе 1–2-й линии терапии, что является примером колоссального успеха современной онкологии. Однако пациенты с р/р кЛХ, которые, по данным различных источников, составляют 10–30%, нуждаются в продолжении лечения в результате первичной рефрактерности или рецидива заболевания, что требует разработки эффективных подходов к лечению данной группы больных.

Внедрение в клиническую практику таких препаратов, как брентуксимаб ведотин и PD-1 ингибиторы, существенно изменило прогноз пациентов с р/р кЛХ [51, 81, 204]. Использование новых препаратов обеспечивает достижение объективного ответа, в том числе длительного, у значительной части пациентов с приемлемым профилем токсичности. В то же время результаты клинических исследований [50, 81] и реальной клинической практики использования PD-1 ингибиторов [138] оставили нерешенным ряд проблем, касающихся в первую очередь оптимизации иммунотерапии пациентов с р/р кЛХ.

В нашем исследовании мы сосредоточились на поиске оптимального дозового режима и длительности терапии ниволумабом с обоснованием возможности отмены и повторного назначения на основе изучения факторов, влияющих на эффективность и безопасность оптимизированных подходов иммунотерапии пациентов в р/р кЛХ.

Ранее продемонстрированные результаты исследования фармакокинетики PD-1 ингибиторов создали предпосылки для изучения эффективности низких доз и ИКТ [41]. Появились клинические наблюдения успешного использования сниженных доз PD-1/PDL-1 ингибиторов в лечении различных злокачественных заболеваний [141, 188, 201, 205]. Активное внедрение PD-1 ингибиторов в лечение пациентов с кЛХ, а также финансовое обременение системы здравоохранения сделали актуальным изучения этого вопроса и среди пациентов с

кЛХ. Однако до последнего момента не было представлено систематизированных данных об использовании низких доз иИКТ у пациентов с лимфомами.

В рамках данного проспективного исследования впервые были изучены эффективность и безопасность терапии ниволумабом в фиксированной дозе 40 мг у пациентов с р/р кЛХ, а также проведено сравнение результатов лечения с ретроспективной группой пациентов, получавших терапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг. Различия в числе линий предшествующей терапии и наличии брентуксимаба ведотина в сравниваемых группах могли быть связаны с разными периодами включения пациентов в исследование. Было продемонстрировано достижение общего ответа у 66% пациентов с медианой БПВ 21,9 месяца. Медиана ОВ не была достигнута. Частота ответа была сопоставима с результатами клинических исследований эффективности ниволумаба в дозе 3 мг/кг у пациентов с р/р кЛХ, в то время как медиана БПВ оказалась выше, чем в ранее представленных исследованиях, что, наиболее вероятно, связано с применением критериев LYRIC, которые дают более строгое определение прогрессирования заболевания [50].

В ходе сравнительного анализа результатов терапии ниволумабом в дозе 40 мг и 3 мг/кг не было выявлено статистически значимых различий как в достижении общего ответа, так и в продолжительности ОВ и БПВ, что демонстрирует сопоставимую эффективность представленных режимов дозирования у пациентов с р/р кЛХ. При фармакодинамической оценке сниженных доз ниволумаба нами было подтверждено выраженное насыщение/блокада PD-1 на CD3+ клетках периферической крови. Частота и профиль НЯ при использовании фиксированной дозы 40 мг оказались сопоставимыми с ранее опубликованными данными применения ниволумаба в дозе 3 мг/кг у пациентов с р/р кЛХ в реальной клинической практике (общая частота НЯ 66% в группе ниволумаба 40 мг против 88% в группе ниволумаба 3 мг/кг, частота НЯ 3–4-й степени 10% против 17% соответственно) [138]. Эти новые данные диктуют необходимость продолжить изучение эффективности

различных доз PD-1 ингибиторов у пациентов с р/р кЛХ в рамках их прямого сравнения в проспективном исследовании.

Нерешенным вопросом в отношении пациентов с кЛХ остается продолжительность терапии PD-1 ингибиторами, актуальность которого связана с развитием нежелательных явлений, снижением качества жизни пациентов на фоне лечения, а также с значительной финансовой нагрузкой на систему здравоохранения. Ранее представленные работы уже продемонстрировали возможность прекращения терапии PD-1 ингибиторами на ограниченной группе пациентов с р/р кЛХ, достигших полного ответа [146]. В то же время требуется накопление опыта применения такого подхода в реальной клинической практике для подтверждения полученных данных, а также поиска прогностических факторов.

В рамках данного исследования основными причинами для прекращения терапии PD-1 ингибиторами у пациентов с р/р кЛХ были окончание программы расширенного доступа (57%), нежелательные явления 3–4-й степени (13%) и отказ пациентов от продолжения лечения (30%). У пациентов, достигших ПО в результате терапии ниволумабом, наблюдалась длительная ремиссия заболевания после прекращения терапии. При медиане наблюдения 41 месяц медиана БПВ составила 24 месяца и 3-летняя БПВ — 41,5%, в то время как 3-летняя ОВ составила 100%. Полученные результаты сопоставимы с представленными ранее данными других исследовательских групп (ОВ 91%, 80% пациентов сохранили ПО после отмены терапии ниволумабом при медиане наблюдения 21,2 месяца [146]. В то же время все пациенты, которым терапия была остановлена в ЧО, имели прогрессирование заболевания (медиана БПВ составила 7,8 месяца).

В результате оценки влияния различных клинических прогностических факторов на БПВ у пациентов, которым терапия ниволумабом была остановлена в ПО, не было обнаружено статистически значимого влияния ни одного из проанализированных, за исключением пола. Преимущество в отношении БПВ было продемонстрировано в группе женщин в сравнении с мужчинами (ОР 2,51, 95% ДИ, 1,04–6,02, $p = 0,034$), что не соотносится с ранее опубликованными

данными крупного метаанализа, которые показали преимущество мужского пола в отношении ОВ на фоне иммунотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек пациентов с солидными опухолями [86]. Возможными причинами, обуславливающими различия в эффективности терапии у мужчин и женщин, могут быть как гормональные и генетические факторы, так и факторы окружающей среды, участвующие в формировании гендерных особенностей иммунных реакций [61]. Тем не менее ряд других исследований не продемонстрировал различий в эффективности иммунотерапии при помощи ингибиторов иммунных контрольных точек в зависимости от пола [142]. Кроме того, полученное различие в БПВ может быть также связано с относительно небольшой выборкой пациентов, что требует осторожности в интерпретации полученных результатов. Таким образом, прекращение терапии иИКТ у пациентов, достигших ПО, позволяет добиться длительной ремиссии заболевания у пациентов с р/р кЛХ и может быть рассмотрено в этой группе пациентов.

Несмотря на сохранение длительной ремиссии заболевания после отмены терапии ниволумабом у пациентов с р/р кЛХ в ПО, большинство из них демонстрируют развитие рецидива заболевания [50, 81, 138]. В настоящем исследовании в группе пациентов, которым терапия PD-1 ингибиторами была остановлена, рецидив/прогрессирование заболевания развился у 55% пациентов в группе ПО и у 100% в группе ЧО. Основываясь на ранее опубликованных данных для пациентов с солидными опухолями, а также кЛХ, повторное назначение PD-1 ингибиторов представляется потенциально безопасной и эффективной стратегией [80, 115, 146, 162]. В группе пациентов (n = 21), которым терапия ниволумабом в монорежиме была возобновлена после рецидива/прогрессирования заболевания, общий ответ составил 70%, при этом не наблюдалось как рентгенологических, так и клинических признаков прогрессирования ни у одного из пациентов. Полученные результаты в наиболее крупной одноцентровой когорте являются сопоставимыми с ранее опубликованными в небольших сериях, которые продемонстрировали достижение общего ответа у 100% пациентов (n = 4) в

исследовании французской группы под руководством G. Manson, а также 75% пациентов (n = 8) в исследовании KEYNOTE-087 [80, 146].

Особый интерес вызывает безопасность повторного назначения PD-1 ингибиторов. В литературе, в связи с ограниченным числом опубликованных исследований, этот вопрос освещен недостаточно для пациентов как с кЛХ, так и с солидными опухолями. Наше исследование продемонстрировало приемлемый профиль безопасности повторной терапии ниволумабом (любые НЯ развились у 38%, НЯ 3–4-й степени — у 14%), в то время как развитие любых НЯ наблюдалось реже в сравнении с первичной терапией. Таким образом, в настоящий момент повторное назначение ниволумаба представляется безопасной опцией, однако требуется дальнейшее изучение этого вопроса на большей когорте пациентов.

В случае неэффективности монотерапии PD-1 ингибиторами дальнейшая стратегия лечения пациентов с р/р кЛХ остается нерешенным вопросом. Некоторые исследователи рассматривают терапию иИКТ в качестве подготовки к алло-ТГСК [50, 114], однако остается группа пациентов с р/р кЛХ, которым будет невозможно выполнение алло-ТГСК по различным причинам (по нашим данным, это 75%), а также требующих подготовки к трансплантации для достижения оптимального статуса заболевания. В связи с этим разработка эффективных консервативных стратегий в лечении пациентов с р/р кЛХ после неудачи монотерапии PD-1 ингибиторами является важной проблемой, требующей оптимизации и решения.

С учетом ранее продемонстрированных данных о возврате химиочувствительности опухоли после терапии иИКТ [166], перспективным направлением является использование комбинированных подходов с включением PD-1 ингибиторов и химио- или таргетных препаратов. В рамках настоящего исследования в качестве комбинированной терапии проводилась терапия: ниволумаб + бендамустин (41%), ниволумаб + винбластин (33%), ниволумаб + гемцитабин (4%) и ниволумаб + брентуксимаб ведотин (22%). В ходе анализа эффективности и безопасности комбинированной терапии после

неудачи монотерапии PD-1 ингибиторами был достигнут общий ответ у 59% пациентов, в то время как медиана БПВ составила 10,9 месяца, а медиана ОВ не была достигнута. Это сопоставимо с результатами ранее представленных работ, в которых общий ответ был достигнут у 67% в группе пациентов, получивших химиотерапию в монорежиме или в комбинации с PD-1 ингибиторами [166].

Выбор конкретного варианта комбинированной терапии после неудачи монотерапии PD-1 ингибитором не разработан и чаще базируется на локальной практике последующих линий терапии с учетом профиля токсичности. В нашем исследовании вариант первой комбинированной терапии влиял на частоту достижения общего ответа с преимуществом комбинации ниволумаб + бендамустин над ниволумаб + винбластин ($p = 0,016$). При этом не было получено данных о влиянии выбора той или иной комбинации на БПВ ($p = 0,94$). Была также выявлена разница в частоте НЯ любой степени тяжести в зависимости от варианта первой комбинации, а именно частота НЯ была выше в группе ниволумаб + бендамустин по сравнению с комбинацией ниволумаб + винбластин ($p = 0,002$). В то же время не наблюдалось различий в частоте развития НЯ 3–4-й степени. В целом комбинированная терапия продемонстрировала свою безопасность с развитием НЯ 3–4-й степени лишь у 16% пациентов, при этом не наблюдалось ни одного летального исхода в результате осложнений. Таким образом, выбор первой комбинированной терапии должен определяться задачами лечения (дальнейшей терапевтической тактикой), а также потенциальными рисками, связанными с развитием нежелательных явлений на фоне применения одного из вариантов химио- или таргетных агентов.

Комбинированная терапия с включением PD-1 ингибиторов и химио- или таргетных агентов является эффективным подходом в лечении данной группы больных, однако не позволяет достигать длительной ремиссии заболевания у большинства пациентов, что требует рассмотрения вопроса о консолидации достигнутого ответа при помощи алло-ТГСК у части пациентов. Таким образом, использование комбинированной терапии с включением PD-1 ингибиторов позволяет подготовить часть пациентов к проведению алло-ТГСК, обладающей

потенциалом излечения заболевания, или улучшить прогноз пациентов, которым невозможно выполнить трансплантацию.

В целом проведенное исследование продемонстрировало эффективность и безопасность модифицированных режимов монотерапии и комбинаций с включением ингибитора PD-1 ниволумаба и обосновывает их этапное использование у больных с р/р кЛХ.

Полученные результаты позволяют предложить алгоритм применения модифицированных режимов иммунотерапии с использованием PD-1 ингибитора ниволумаба у пациентов с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина (рисунок 19).

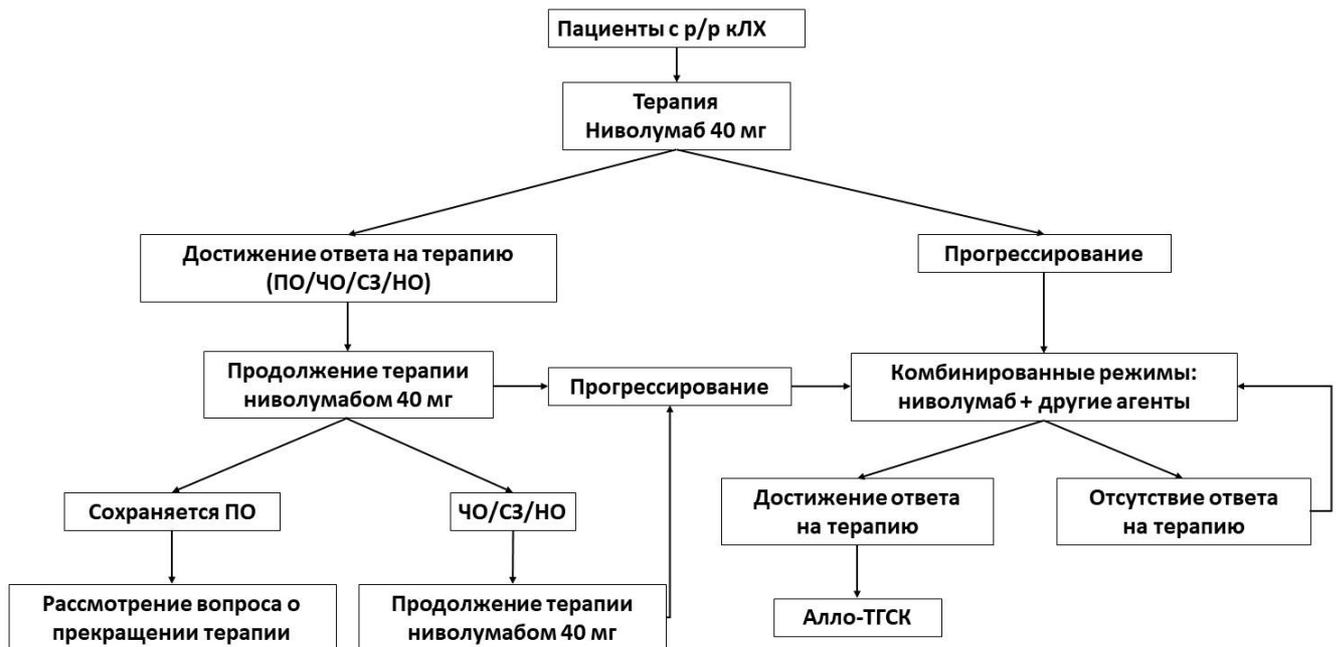


Рисунок 19 — Алгоритм применения модифицированных режимов иммунотерапии ниволумабом у пациентов с р/р кЛХ

ВЫВОДЫ

1. Терапия ниволумабом в дозе 40 мг является эффективной и безопасной у пациентов с р/р кЛХ (общий ответ 66%, 3-летняя ОВ 97,8%, 3-летняя БПВ 25,6%, НЯ любой степени 66%, НЯ 3–4-й степени 10%). Частота общего ответа, вероятность БПВ и ОВ статистически значимо не различаются при сравнении дозовых режимов ниволумаба 40 мг и 3 мг/кг.
2. Прекращение терапии ниволумабом у пациентов с р/р кЛХ в полном ответе сопряжена с более длительной БПВ по сравнению с пациентами в частичном ответе (медиана БПВ 24,1 против 7,8 месяца, $p = 0,013$). Женщины имеют лучший прогноз после прекращения терапии ниволумабом в полном ответе с 3-летней БПВ 49% (95% ДИ, 29,5–66,3) против 20% (95% ДИ, 3,1–47,5) у мужчин ($p = 0,034$).
3. Повторное назначение ниволумаба в монорежиме является эффективным и безопасным методом лечения больных с кЛХ, утративших ответ на первичное лечение, обеспечивающим общий ответ в 70% случаев, медиану БПВ 23 месяца. Повторное использование ниволумаба обладает приемлемой токсичностью с развитием НЯ любой степени в 38% и НЯ 3–4-й степени в 14% случаев.
4. Комбинированная терапия с включением ниволумаба, химиотерапии или таргетного агента является эффективной стратегией лечения в группе пациентов с р/р кЛХ после неудачи монотерапии ниволумабом (общий ответ 59%, 3-летняя ОВ 87,3%, 3-летняя БПВ 15,6%) и имеет приемлемый профиль токсичности (НЯ любой степени — 69%, НЯ 3–4-й степени — 18%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использовать новый дозовый режим ниволумаба (40 мг) в терапии пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина.
2. Рассматривать возможность прекращения терапии ниволумабом у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина в случае достижения полного ответа на предшествующую терапию. При планировании прекращения терапии ниволумабом учитывать влияние пола на продолжительность ремиссии пациентов.
3. В случае рецидива/прогрессирования заболевания после прекращения терапии ниволумабом рассмотреть возможность назначения повторной монотерапии PD-1 ингибиторами у тех пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина, кто ранее достиг объективного ответа на терапию PD-1 ингибиторами.
4. В случае неэффективности монотерапии PD-1 ингибиторами у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина рассмотреть назначение комбинированной терапии с использованием PD-1 ингибиторов и химио- или таргетных агентов в качестве противорецидивной терапии.
5. При выборе протокола комбинированной терапии учитывать более высокую частоту общего ответа при одновременно более высокой токсичности комбинации ниволумаб + бендамустин по сравнению с комбинацией ниволумаб + винбластин.
6. В случае достижения ответа на комбинированную терапию с использованием PD-1 ингибиторов и химио- или таргетных агентов у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина необходимо рассмотреть возможность выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты, полученные в рамках настоящей работы, могут являться основой для продолжения изучения вопросов оптимизации терапии с использованием PD-1 ингибиторов у пациентов с р/р кЛХ. Актуальными темами для дальнейшего изучения являются:

1. Использование PD-1 ингибиторов на более ранних этапах лечения пациентов с р/р кЛХ, в частности в 1-й и 2-й линиях терапии в комбинации с химиотерапией, лучевой терапией или таргетной терапией.
2. Изучение эффективности терапии с использованием других вариантов PD-1 ингибиторов, а также вопросов оптимизации терапии (низкие дозы, прекращение терапии, повторное использование и комбинированные режимы).
3. Сравнение эффективности и безопасности различных вариантов PD-1 ингибиторов у пациентов с р/р кЛХ.
4. Изучение вопроса наиболее оптимальной стратегии подготовки пациентов с р/р кЛХ к алло-ТГСК, а также места для алло-ТГСК в эпоху использования новых препаратов у пациентов с ЛХ.
5. Сравнительный анализ использования различных критериев ответа (LYRIC и Lugano) для оценки отдаленных результатов эффективности терапии при помощи ингибиторов иммунных контрольных точек.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- Алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- БВ — брентуксимаб ведотин
- БПВ — беспрогрессивная выживаемость
- БРШ — клетки Березовского–Рид–Штернберга
- ВДХТ — высокодозная химиотерапия
- ДИ — доверительный интервал
- иИКТ — ингибиторы иммунных контрольных точек
- кЛХ — классическая лимфома Ходжкина
- ЛХ — лимфома Ходжкина
- НО — неопределенный ответ
- НЯ — нежелательные явления
- ОВ — общая выживаемость
- ОО — общий ответ
- ОР — отношение рисков
- ПЗ — прогрессирование заболевания
- ПО — полный ответ
- ПЭТ-КТ — совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография
- р/р кЛХ — рефрактерная и рецидивирующая классическая лимфома Ходжкина
- СЗ — стабилизация
- ЧО — частичный ответ
- ЭБВ — Эпштейн–Барр вирус
- CD — кластер дифференцировки
- PD-1 — рецептор программируемой клеточной гибели 1

PD-L1 (2) — лиганд рецептор программируемой клеточной гибели 1 (2)

PPD — произведение перпендикулярных диаметров очага

SPD — сумма произведения перпендикулярных диаметров 6 наибольших очагов

χ^2 — критерий Хи-квадрат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авксентьев, Н.А. Фармакоэкономическая оценка применения препаратов брентуксимаб ведотин, ниволумаб и пембролизумаб для терапии пациентов с рецидивом лимфомы Ходжкина / Н.А. Авксентьев, Е.М. Пазухина, Г.С. Тумян [и др.] // Онкогематология. — 2020. — Т. 15, № 4. — С. 103–112.
2. Асланиди, И.П. Современные аспекты применения позитронно-эмиссионной томографии при лимфомах / И.П. Асланиди, О.В. Мухортова, Т.А. Катунина [и др.] // Клиническая онкогематология. — 2015. — Т. 8, № 1. — С. 13–25.
3. Афанасьев, Б.В. Опыт применения неродственной аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток в клинике трансплантации костного мозга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова / Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская, Е.В. Семенова [и др.] // Терапевтический Архив. — 2007. — Т. 79, № 7. — С. 27–33.
4. Афанасьев, Б.В. Прогностические факторы и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении больных лимфомами / Б.В. Афанасьев // Материалы V съезда гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь. — 2004. — Т. 2. — С. 4.
5. Гершанович, М.Л. Особенности клиники и лечения больных лимфомой Ходжкина с поражением костного мозга / М.Л. Гершанович, С.В. Канаев, Л.В. Филатова [и др.] // Вопросы онкологии. — 2002. — Т. 48, № 1. — С. 29–36.
6. Демина, Е.А. Лимфома Ходжкина: лечение больных неблагоприятной прогностической группы / Е.А. Демина, Г.С. Тумян, О.П. Трофимова [и др.] // Практическая онкология. — 2007. — Т. 8, № 2. — С. 82–89.
7. Демина, Е.А. Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней / Е.А. Демина // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2008. — Т. 2, № 1. — С. 114–118.
8. Демина, Е.А. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации / Е.В. Демина // Современная онкология. — 2020. — Т. 22, № 2. — С. 6–33.

9. Демина, Е.А. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность интенсивной схемы EASOPP-14 (опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) / Е.А. Демина, А.А. Леонтьева, Г.С. Тумян [и др.] // Клиническая онкогематология. — 2017. — Т. 10, № 4. — С. 443–452.
10. Жуков, Н.В. Эффективность и безопасность высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у больных с неблагоприятным течением лимфомы Ходжкина. Опыт трансплантационных центров России, Украины и Республики Беларусь / Н.В. Жуков, А.Г. Румянцев, А.Л. Усс [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2014. — Т. 13, № 1. — С. 22–31.
11. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. — 250 с.
12. Криволапов, Ю.А. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика лимфомы Ходжкина / Ю.А. Криволапов // Практическая онкология. — 2007. — Т. 8, № 2. — С. 57–64.
13. Ларионова, В.Б. Высокодозная химиотерапия с ауто трансплантацией предшественников гемопоэза из периферической крови у больных с рецидивом и резистентным течением лимфогранулематоза / В.Б. Ларионова, В.В. Птушкин, Е.А. Демина [и др.] // Российский онкологический журнал. — 2002. — Т. 23, № 5. — С. 21–25.
14. Леенман, Е.Е. О роли вируса Эпштейна–Барр в патогенезе лимфогранулематоза. Иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое (гибридизация *in situ*) исследование / Е.Е. Леенман, Б.В. Афанасьев, К.М. Пожариский // Архив патологии. — 1999. — Т. 61, № 1. — С. 15–22.

15. Леонтьева, А.А. Лечение распространенных стадий лимфомы Ходжкина: обзор литературы / А.А. Леонтьева, Е.А. Демина // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2015. — Т. 8, № 3. — С. 255–266.
16. Михайлова, Н.Б. Посттрансплантационные рецидивы и их лечение у больных лимфомами / Н.Б. Михайлова // Российско-голландская конференция. В сб.: Диагностика и лечение лимфом. — СПб., 2002. — С. 201–202.
17. Михайлова, Н.Б. Эффективность и безопасность брентуксимаба как препарата «спасения» для подготовки к аллотГГСК больных CD30 + лимфопролиферативными заболеваниями / Н.Б. Михайлова, Е.С. Борзенкова, М.О. Иванова [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2014. — Т. 59, № S1. — С. 105.
18. Моисеев, И.С. Результаты российской многоцентровой кооперативной проспективно-ретроспективной наблюдательной программы лечения лимфомы Ходжкина RNWONG-HD1 / И.С. Моисеев, С.М. Алексеев, Н.Б. Михайлова [и др.] // Клиническая онкогематология. — 2021. — Т. 14, № 4. — С. 455–65.
19. Моисеева, Т.Н. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием: принципы диагностики и лечения / Т.Н. Моисеева, Л.С. Аль-Ради, А.М. Ковригина [и др.] // Терапевтический архив. — 2015. — Т. 87, № 11. — С. 78–83.
20. Мочкин, Н.Е. Результаты лечения классической лимфомы Ходжкина, включающего высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в НМХЦ им. Н.И. Пирогова / Н.Е. Мочкин, В.О. Саржевский, Ю.Н. Дубинина [и др.] // Клиническая онкогематология. — Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2018. — Т. 11, № 3. — С. 234–240.
21. Мякова, Н.В. Применение брентуксимаба ведотина у детей и подростков с лимфомой Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомой —

- обзор литературы и собственные наблюдения / Н.В. Мякова, Д.А. Евстратов, Д.С. Абрамов [и др.] // Онкогематология. — 2016. — Т. 11, № 1. — С. 8–12.
22. Новик, А.А. Особенности иммунитета у больных лимфогранулематозом в процессе химиотерапии / А.А. Новик, В.Н. Цыган, В.Ю. Никитин [и др.] // Геден Рихтер в СНГ. — 2001. — № 1. — С. 45–47.
23. Пивник, А.В. Лимфома Ходжкина / А.В. Пивник, Н.Н. Шаркунов // Медицинский совет. — 2013. — Т. 6, № 5. — С. 92–97.
24. Клинические рекомендации: Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. — 2018. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://rusoncohem.ru/wp-content/uploads/2019/02/Rossii-skie-klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-limfoproliferativnyh-zabolevanii-2018.pdf><https://rusoncohem.ru/wp-content/uploads/2019/02/Rossii-skie-klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-limfoproliferativnyh-zabolevanii-2018.pdf>
25. Птушкин В.В. Терапевтические подходы к пациентам с рецидивами и резистентным течением лимфомы Ходжкина / В.В. Птушкин // Практическая онкология. — 2007. — Т. 8., № 2. — С. 90–95.
26. Птушкин, В.В. Профилактика осложнений химиотерапии / В.В. Птушкин // Русский медицинский журнал. — 2004. — № 11. — С. 680–684.
27. Савченко, В.Г. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / В.Г. Савченко. — 2018. — Т. 2. — С. 39–57.
28. Саржевский, В.О. Ингибиторы контрольных точек и классическая лимфома Ходжкина: эффективность и безопасность пембролизумаба при рецидивах и рефрактерном течении опухоли (опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России) / В.О. Саржевский, Е.А. Демина, Н.Е. Мочкин [и др.] // Клиническая онкогематология. — 2021. — Т. 14, № 1. — С. 53–62.
29. Саржевский, В.О. Роль позитронно-эмиссионной томографии при различных вариантах злокачественных лимфом: итоги 2020 года / В.О. Саржевский, О.В. Мухортова // Современная Онкология. — 2021. — Т. 23, № 1. — С. 192–199.

30. Ткачев, С.И. Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкогематологии / С.И. Ткачев // Клиническая онкогематология. — 2016. — Т. 9, № 1. — С. 90–100.
31. Тумян, Г.С. Brentуксимаб ведотин — первый таргетный препарат в лечении лимфомы ходжкина / Г.С. Тумян // Медицинский совет. — 2018. — Т. 19. — С. 101–105.
32. Тумян, Г.С. Лимфогранулематоз у больных пожилого возраста / Г.С. Тумян, Е.А. Демина // Клиническая геронтология. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 38–42.
33. Филатова, Л.В. Риск-адаптированные стратегии терапии лимфомы Ходжкина / Л.В. Филатова, С.М. Алексеев, И.С. Зюзгин [и др.] // Вопросы онкологии. — 2015. — Т. 62, № 2. — С. 330–339.
34. Червонцева, А.М. Сравнительная оценка эффективности терапии первичных пациентов с классической лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза / А.М. Червонцева, М.А. Вернюк, Е.Е. Гущина [и др.] // Онкогематология. — 2021. — Т. 16, № 2. — С. 28–39.
35. Adams, H.J. Prognostic value of interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis / H.J. Adams, R.A. Nievelstein, T.C. Kwee // British Journal of Haematology. — 2015. — Vol. 170, N 3. — P. 356–366.
36. Advani, R.H. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results / R.H. Advani, A.J. Moskowitz, N.L. Bartlett [et al.] // Blood. — 2021. — Vol. 138, N 6. — P. 427–438.
37. Advani, R.H. Phase 1/2 study of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma: part 3 (concurrent dosing) results and updated progression-free survival results from parts 1 and 2 (staggered dosing) / R.H. Advani, A.J. Moskowitz, N.L. Bartlett [et al.] // Blood. — 2018. — Vol. 132, Suppl 1. — P. 1635.
38. Afanasyev, B. Improving the outcome in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma undergoing allogeneic stem cells transplantation /

- B. Afanasyev, E. Borzenkova, Kirill Lepik [et al.] // Bone Marrow Transplantation. — 2019. — Vol. 53. — P.610-612.
39. Afanasyev, B.V. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in patients with poor prognosis Hodgkins disease: results from 4 centers in Belarus, Russia and Ukraine / B.V. Afanasyev, V. Ptushkin, A. Uss [et al.] // Bone Marrow Transplantation. — 2005. — Vol. 35, Suppl.2 — P. S240.
40. Afanasyev, B.V. Multicenter prospective escalation-deescalation PET-guided clinical study in classical type Hodgkin disease in the north-west of Russian Federation (RNWOHG-HD1): rationale and design / B.V. Afanasyev, I.S. Moiseev, S.M. Alekseev [et al.] // Cellular Therapy and Transplantation. — 2017. — Vol. 6, N 4. — P. 76–81.
41. Agrawal, S. Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy / S. Agrawal, E. Feng, A. Roy [et al.] // Journal for Immunotherapy of Cancer. — 2016. — Vol. 4. — P. 72.
42. Akbay, E.A. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors / E.A. Akbay, S. Koyama, J. Carretero [et al.] // Cancer Discovery — 2013. — Vol. 3, N 12. — P. 1355–1363.
43. Al Tabaa, Y. Prospective evaluation of Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria (LYRIC) in Gata Trial from the Lysa Group / Y. Al Tabaa, O. Casasnovas, C. Baillet [et al.] // Hematological Oncology. — 2021. — Vol. 39, N S2. — P. 335–336.
44. Aldinucci, D. The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape / D. Aldinucci, A. Gloghini, A. Pinto [et al.] // The Journal of Pathology. — 2010. — Vol. 221, N 3. — P. 248–263.
45. Andre, M.P.E. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial / M.P.E. Andre, T. Girinsky, M. Federico [et al.] // Journal of Clinical Oncology. — 2017. — Vol. 35, N 16. — P. 1786–1794.

46. Andrews, L.P. LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target / L.P. Andrews, A.E. Marciscano, C.G. Drake [et al.] // Immunological Reviews. — 2017. — Vol. 276, № 1. — P. 80–96.
47. Ansell, S. A Phase 1 study of nivolumab in combination with ipilimumab for relapsed or refractory hematologic malignancies (CheckMate 039) / S. Ansell, M.E. Gutierrez, M.A. Shipp [et al.] // Blood. — 2016. — Vol. 128, N 22. — P. 183–183.
48. Ansell, S.M. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma / S.M. Ansell, A.M. Lesokhin, I. Borrello [et al.] // The New England Journal of Medicine. — 2015. — Vol. 372, N 4. — P. 311–319.
49. Armand, P. KEYNOTE-013 4-year follow-up of pembrolizumab in classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure / P. Armand, J. Kuruvilla, J-M. Michot [et al.] // Blood Advances. — 2020. — Vol. 4, N 12. — P. 2617–2622.
50. Armand, P. 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 / P. Armand, A. Engert, A. Younes [et al.] // Journal of Clinical Oncology. — 2018. — Vol. 36, N 14. — P. 1428–1439.
51. Armand, P. Programmed Death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure / P. Armand, M.A. Shipp, V. Ribrag [et al.] // Journal of Clinical Oncology. — 2016. — Vol. 34, N 31. — P. 3733–3739.
52. Bartlett, N.L. A phase 1b study of AFM13 in combination with pembrolizumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma / N.L. Bartlett, A.F. Herrera, E. Domingo-Domenech [et al.] // Blood. — 2020. — Vol. 136, N 21. — P. 2401–2409.
53. Behringer, K. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial / K. Behringer, H.

- Goergen, F. Hitz [et al.] // *The Lancet*. — 2015. — Vol. 385, N 9976. — P. 1418–1427.
54. Bekoz, H. Nivolumab for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: real-life experience / H. Bekoz, N. Karadurmuş, S. Paydaş [et al.] // *Annals of Hematology*. — 2020. — Vol. 99, N 11. — P. 2565–2576.
55. Betof Warner, A. Long-term outcomes and responses to retreatment in patients with melanoma treated with PD-1 blockade / A. Betof Warner, J.S. Palmer, A.N. Shoushtari [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2020. — Vol. 38, N 15. — P. 1655–1663.
56. Böll, B. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials / B. Böll, H. Görger, M. Fuchs [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2013. — Vol. 31, N 12. — P. 1522–1529.
57. Bollard, C.M. Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic T lymphocytes targeting Epstein-Barr virus latent membrane proteins / C.M. Bollard, S. Gottschalk, V. Torrano [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2014. — Vol. 32, N 8. — P. 798–808.
58. Bonadonna, G. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP / G. Bonadonna, R. Zucali, S. Monfardini // *Cancer*. — 1975. — Vol. 36, N 1. — P. 252–259.
59. Borchmann, P. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group / P. Borchmann, H. Goergen, C. Kobe [et al.] // *The Lancet*. — 2017. — Vol. 390, N 10114. — P. 2790–2802.
60. Borchmann, P. Positron emission tomography guided omission of radiotherapy in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD17 trial by the GHSG / P. Borchmann // *HemaSphere*. — 2020. — Vol. 4. — P. 1–1168.

61. Botticelli, A. The sexist behaviour of immune checkpoint inhibitors in cancer therapy? / A. Botticelli, C.E. Onesti, I. Zizzari [et al.] // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8, N 59. — P. 99336–99346.
62. Boussiotis, V.A. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway / V.A. Boussiotis // *The New England Journal of Medicine*. — 2016. — Vol. 375. — P. 1767–1778.
63. Brahmer, J.R. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates / J.R. Brahmer, C.G. Drake, I. Wollner [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2010. — Vol. 28, N 19. — P. 3167–3175.
64. Bräuninger, A. Typing the histogenetic origin of the tumor cells of lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma in relation to tumor cells of classical and lymphocyte-predominance Hodgkin's lymphoma / A. Bräuninger, H-H. Wacker, K. Rajewsky [et al.] // *Cancer Research*. — 2003. — Vol. 63, N 7. — P. 1644–1651.
65. Bröckelmann, P.J. Efficacy of nivolumab and AVD in early-stage unfavorable classic Hodgkin lymphoma: the randomized phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAHL Trial / P.J. Bröckelmann, H. Goergen, U. Keller [et al.] // *JAMA Oncology*. — 2020. — Vol. 6, N 6. — P. 872–880.
66. Bröckelmann, P.J. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma / P.J. Bröckelmann, H. Müller, O. Casasnovas [et al.] // *Annals of Oncology*. — 2017. — Vol. 28, N 6. — P. 1352–1358.
67. Buchbinder, E.I. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition / E.I. Uchbinder, A. Desai // *American Journal of Clinical Oncology*. — 2016. — Vol. 39, N 1. — P. 98–106.
68. Carreau, N.A. Checkpoint Blockade Treatment May Sensitize Hodgkin Lymphoma to Subsequent Therapy / N.A. Carreau, O. Pail, P. Armand [et al.] // *The Oncologist*. — 2020. — Vol. 25, N 10. — P. 878–885.

69. Carreau, N.A. Checkpoint blockade treatment sensitises relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma to subsequent therapy / N.A. Carreau, P. Armand, R.W. Merryman [et al.] // *British Journal Haematology*. — 2020. — Vol. 191, N 1. — P. 44–51.
70. Casasnovas, R.O. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study / R.O. Casasnovas, R. Bouabdallah, P. Brice [et al.] // *The Lancet Oncology*. — 2019. — Vol. 20, N 2. — P. 202–215.
71. Chan, T.S.Y. Low-dose nivolumab induced durable complete response in relapsed primary central nervous system diffuse large B cell lymphoma / T.S.Y. Chan, P-L. Khong, R. Au-Yeung [et al.] // *Annals of Hematology*. — 2019. — Vol. 98, N 9. — P. 2227–2230.
72. Chan, T.S.Y. Low-dose pembrolizumab and nivolumab were efficacious and safe in relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma: experience in a resource-constrained setting / T.S.Y. Chan, Y-Y. Hwang, P-L. Khong [et al.] // *Hematological Oncology*. — 2020. — Vol. 38, N 5. — P. 726–736.
73. Chan, T.S.Y. Low-dose pembrolizumab for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: high efficacy with minimal toxicity / T.S.Y. Chan, T-H Luk, J.S.M. Lau [et al.] // *Annals of Hematology*. — 2017. — Vol. 96, N 4. — P. 647–651.
74. Chan, T.S.Y. PD1 blockade with low-dose nivolumab in NK/T cell lymphoma failing L-asparaginase: efficacy and safety / T.S.Y. Chan, J. Li, F. Loong [et al.] // *Annals of Hematology* — 2018. — Vol. 97, N 1. — P. 193–196.
75. Chanan-Khan A.A. Biological effects and clinical significance of lenalidomide-induced tumour flare reaction in patients with chronic lymphocytic leukaemia: in vivo evidence of immune activation and antitumour response / A.A. Chanan-Khan, K. Chitta, N. Ersing [et al.] // *British Journal of Haematology*. — 2011. — Vol. 155, N 4. — P. 457–467.
76. Chen, B.J. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies / B.J. Chen, B. Chapuy, J. Ouyang [et al.] // *Clinical Cancer Research*. — 2013. — Vol. 19, N 13. — P. 3462–3473.

77. Chen, J. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer / J. Chen, C.C. Jiang, L. Jin, X.D. Zhang // *Annals of Oncology*. — 2016. — Vol. 27, N 3. — P. 409–416.
78. Chen, R. Blockade of the PD-1 checkpoint with anti-PD-L1 antibody avelumab in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma (CHL) / R. Chen, A.L. Gibb, G.P. Collins [et al.] // *Hematological Oncology*. — 2017. — Vol. 35, N 52. — P. 67–67.
79. Chen, R. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma / R. Chen, A.K. Gopal, S.E. Smith [et al.] // *Blood*. — 2016. — Vol. 128, N 12. — P. 1562–1566.
80. Chen, R. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087 / R. Chen, P.L. Zinzani, H.J. Lee [et al.] // *Blood*. — 2019. — Vol. 134, N 14. — P. 1144–1153.
81. Chen, R. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma / R. Chen, P.L. Zinzani, M.A. Fanale [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2017. — Vol. 35, N 19. — P. 2125–2132.
82. Cheson, B.D. Revised response criteria for malignant lymphoma / B.D. Cheson, B. Pfistner, M.E. Juweid [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2007. — Vol. 25, N 5. — P. 579–586.
83. Cheson, B.D. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification / B.D. Cheson, R.I. Fisher, S.F. Barrington [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2014. — Vol. 32, N 27. — P. 3059–3068.
84. Cheson, B.D. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy / B.D. Cheson, S. Ansell, L. Schwartz [et al.] // *Blood*. — 2016. — Vol. 128, N 21. — P. 2489–2496.
85. Cheson, B.D. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas / B.D. Cheson, S.J. Horning, B. Coiffier [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 1999. — Vol. 17, N 4. — P. 1244–1253.

86. Conforti, F. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis / F. Conforti, L. Pala, V. Bagnardi [et al.] // *The Lancet Oncology*. — 2018. — Vol. 19, № 6. — P. 737–746.
87. Connors, J.M. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma / J.M. Connors, W. Jurczak, D.J. Straus [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2018. — Vol. 378, N 4. — P. 331–344.
88. Derks, S. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers / S. Derks, X. Liao, A.M. Chiaravalli [et al.] // *Oncotarget*. — 2016. — Vol. 7, N 22. — P. 32925–32932.
89. Diefenbach, C.S. Extended follow-up of a phase I trial of ipilimumab, nivolumab and brentuximab vedotin in relapsed Hodgkin lymphoma: a trial of the ECOG-ACRIN research group (E4412) / C.S. Diefenbach, F. Hong, R. Ambinder [et al.] // *Hematological Oncology*. — 2019. — Vol. 37. — P. 123–124.
90. Diefenbach, C.S. A phase I study with an expansion cohort of the combination of ipilimumab and nivolumab and brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E4412 Arms D and E) / C.S. Diefenbach, F. Hong, K.A. David [et al.] // *Blood*. — 2016. — Vol. 128, N 22. — P. 1106.
91. Diefenbach, C.S. Ipilimumab, nivolumab, and brentuximab vedotin combination therapies in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: phase 1 results of an open-label, multicentre, phase 1/2 trial / C.S. Diefenbach, F. Hong, R.F. Ambinder [et al.] // *The Lancet Haematology*. — 2020. — Vol. 7, N 9. — P. e660–e670.
92. Diefenbach, C.S. Preliminary safety and efficacy of the combination of brentuximab vedotin and ipilimumab in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E4412) / C.S. Diefenbach, F. Hong, J.B. Cohen [et al.] // *Blood*. — 2015. — Vol. 126. — P. 585.
93. Diefenbach, C.S. Safety and efficacy of combination of brentuximab vedotin and nivolumab in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a trial of the ECOG-ACRIN

- cancer research group (E4412) / C.S. Diefenbach, F. Hong, K. David [et al.] // *Hematological Oncology*. — 2017. — Vol. 35, Suppl 2. — P. 84–85.
94. Diehl, V. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease / V. Diehl, J. Franklin, M. Pfreundschuh [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2003. — Vol. 348, N 24. — P. 2386–2395.
95. Eich, H.T. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial / H.T. Eich, V. Diehl, H. Görjen [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2010. — Vol. 28, N 27. — P. 4199–4206.
96. Eichenauer, D.A. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group / D.A. Eichenauer, A. Plütschow, S. Kreissl [et al.] // *The Lancet Oncology*. — 2017. — Vol. 18, N 12. — P. 1680–1687.
97. Engert, A. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: Results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group / A. Engert, P. Schiller, A. Josting [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2003. — Vol. 21, N 19. — P. 3601–3608.
98. Engert, A. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma / A. Engert, A. Plütschow, H.T. Eich [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2010. — Vol. 363, N 7. — P. 640–652.
99. Engert, A. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial / A. Engert, H. Haverkamp, C. Kobe [et al.] // *The Lancet*. — 2012. — Vol. 379, N 9828. — P. 1791–1799.
100. Fang, W. EBV-driven LMP1 and IFN- γ up-regulate PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma: Implications for oncotargeted therapy / W. Fang, J. Zhang, S. Hong [et al.] // *Oncotarget*. — 2014. — Vol. 5. — P. 12189–12202.

101. Ferme, C. ABVD or BEACOPP baseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial / C. Ferme, J. Thomas, P. Brice [et al.] // *European Journal of Cancer*. — 2017. — Vol. 81. — P. 45–55.
102. Freedman, A.S. Clinical activity of lucatumumab (HCD122) in patients (pts) with relapsed/refractory Hodgkin or Non-Hodgkin lymphoma treated in a phase Ia/II clinical trial (NCT00670592) / A.S. Freedman, J. Kuruvilla, S. Assouline [et al.] // *Blood*. — 2010. — Vol. 116, N 21. — P. 284.
103. Fuchs, M. PET-guided treatment of early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase 3 trial HD16 by the German Hodgkin Study Group / M. Fuchs, H. Goergen, C. Kobe [et al.] // *Blood*. — 2018. — Vol. 132, Suppl 1. — P. 925.
104. Gajevski, J.L. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease / J.L. Gajevski, G.L. Phillips, K.A. Sobocinski [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 1996. — Vol. 14, N 2. — P. 572–578.
105. Gallamini, A. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses / A. Gallamini, C. Patti, S. Viviani [et al.] // *British Journal of Haematology*. — 2011. — Vol. 152, N 5. — P. 551–560.
106. Garcia-Sanz, R. 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) / R. Garcia-Sanz, A. Sureda, F. de la Cruz [et al.] // *Annals of Oncology*. — 2019. — Vol. 30, N 4. — P. 612–620.
107. Gauci, M.L. Long-term survival in patients responding to anti-PD-1/PD-L1 therapy and disease outcome upon treatment discontinuation / M.L. Gauci, E. Lanoy, S. Champiat [et al.] // *Clinical Cancer Research*. — 2019. — Vol. 25, N 3. — P. 946–956.

108. Green, M.R. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma / M.R. Green, S. Monti, S.J. Rodig [et al.] // *Blood*. — 2010. — Vol. 116, N 17. — P. 3268–3277.
109. Haanen, J. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines / J. Haanen, M. Obeid, L. Spain [et al.] // *Annals of Oncology*. — 2017. — Vol. 28, N 4. — P. 119–142.
110. Hamadani, M. Phase 1 study of ADCT-301 (Camidanlumab Tesirine), a novel pyrrolobenzodiazepine-based antibody drug conjugate, in relapsed/refractory classical Hodgkin Lymphoma / M. Hamadani, G.P. Collins, F. Samaniego [et al.] // *Blood*. — 2018. — Vol. 132, Suppl 1. — P. 928.
111. Han, H.S. High incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens / H.S. Han, M.P. Escalón, B. Hsiao [et al.] // *Annals of Oncology*. — 2009. — Vol. 20, N 2. — P. 309–318.
112. Hargadon, K.M. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors / K.M. Hargadon, C.E. Johnson, C.J. Williams [et al.] // *International Immunopharmacology*. — 2018. — Vol. 62. — P. 29–39.
113. Hellmann, M.D. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer / M.D. Hellmann, L. Paz-Ares, R.B. Caro [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2019. — Vol. 381. — P. 2020–2031.
114. Herbaux, C. Recommendations for managing PD-1 blockade in the context of allogeneic HCT in Hodgkin lymphoma: taming a necessary evil / C. Herbaux, R. Merryman, S. Devine [et al.] // *Blood*. — 2018. — Vol. 132, N 1. — P. 9–16.
115. Herbst, R.S. Long-term outcomes and retreatment among patients with previously treated, programmed death-ligand 1-positive, advanced non-small-cell lung cancer in the KEYNOTE-010 study / R.S. Herbst, E.B. Garon, D-W. Kim [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2020. — Vol. 38, N 14. — P. 1580–1590.

116. Herbst, R.S. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial / R.S. Herbst, P. Baas, D-W. Kim [et al.] // *The Lancet*. — 2016. — Vol. 387, N 10027. — P. 1540–1550.
117. Herrera, A.F. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma / A.F. Herrera, A.J. Moskowitz, N.L. Bartlett [et al.] // *Blood*. — 2018. — Vol. 131, N 11. — P. 1183–1194.
118. Herrera, A.F. PET-adapted nivolumab or nivolumab plus ICE as first salvage therapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma / A. Herrera, R. Chen, J. Palmer [et al.] // *Blood*. — 2019. — Vol. 134, Suppl 1. — P. 239.
119. Hodi, F.S. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab / F.S. Hodi, W-J. Hwu, R. Kefford [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2016. — Vol. 34, N 13. — P. 1510–1517.
120. Hoos, A. Immune-related response criteria — capturing clinical activity in immuno-oncology / A. Hoos, J.D. Wolchok, R.W. Humphrey, F.S. Hodi // *Clinical Cancer Research*. — 2015. — Vol. 21, N 22. — P. 4989–4991.
121. Hoppe, R.T. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / R.T. Hoppe, R.H. Advani, W.Z. Ai [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. — 2020. — Vol. 18, N 6. — P. 755–781.
122. Hutchings, M. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma / M. Hutchings, A. Loft, M. Hansen [et al.] // *Blood*. — 2006. — Vol. 107, N 1. — P. 52–59.
123. Hwang, Y.Y. Low-dose nivolumab induced remission in refractory classical Hodgkin lymphoma / Y.Y. Hwang, P-L. Khong, Y-L. Kwong // *Annals of Hematology*. — 2017. — Vol. 96, N 7. — P. 1219–1220.
124. Iwai, Y. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade / Y. Iwai, M. Ishida, Y.

- Tanaka [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. — 2002. — Vol. 99, N 19. — P. 12293–12297.
125. Jansen, Y.J.L. Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma / Y.J.L. Jansen, E.A. Rozeman, R. Mason [et al.] // *Annals of Oncology*. — 2019. — Vol. 30, N 7. — P. 1154–1161.
126. Kanzler, H. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells / H. Kanzler, R. Küppers, M.L. Hansmann, K. Rajewsky // *Journal of Experimental Medicine*. — 1996. — Vol. 184, N 4. — P. 1495–505.
127. Keir, M.E. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity / M.E. Keir, M.J. Butte, G.J. Freeman, A.H. Sharpe // *Annual Review of Immunology*. — 2008. — Vol. 26. — P. 677–704.
128. Kersten, M.J. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study / M.J. Kersten, J. Driessen J.M. Zijlstra [et al.] // *Haematologica*. — 2021. — Vol. 106, N 4. — P. 1129–1137.
129. Küppers, R. Hodgkin lymphoma / R. Küppers, A. Engert, M-L. Hansmann // *The Journal of Clinical Investigation*. — 2012. — Vol. 122, N 10. — P. 3439–3447.
130. Küppers, R. The biology of Hodgkin's lymphoma / R. Küppers // *Nature Reviews. Cancer*. — 2009. — Vol. 9. — P. 15–27.
131. Kuruvilla, J. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study / J. Kuruvilla, R. Ramchandren, A. Santoro [et al.] // *The Lancet Oncology*. — 2021. — Vol. 22, N 4. — P. 512–524.
132. Kwong, Y.L. Low-dose pembrolizumab induced remission in patients with refractory classical Hodgkin lymphoma / Y.L. Kwong, D. Lopes, P-L. Khong [et al.] // *British Journal of Haematology*. — 2017. — Vol. 176, N 1. — P. 131–132.

133. Kwong, Y.L. Low-dose pembrolizumab retreatment induced complete radiologic and molecular remission in Hodgkin lymphoma recurring from a previous relapse successfully treated by pembrolizumab / Y.L. Kwong, F. Loong, P-L. Khong [et al.] // *Annals of Hematology*. — 2019. — Vol. 98, N 10. — P. 2451–2455.
134. LaCasce, A.S. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma / A.S. LaCasce, R.G. Bociek, A. Sawas [et al.] // *Blood*. — 2018. — Vol. 132, N 1. — P. 40–48.
135. Larkin, J. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma / J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2015. — Vol. 373, N 1. — P. 23–34.
136. Lazzari, C. Combination of immunotherapy with chemotherapy and radiotherapy in lung cancer: is this the beginning of the end for cancer? / C. Lazzari, N. Karachaliou, A. Bulotta [et al.] // *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. — 2018. — Vol. 10. — P. 1–12.
137. Leger, P.D. Response to salvage chemotherapy following exposure to immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer / P.D. Leger, S. Rothschild, E. Castellanos [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2017. — Vol. 35, Suppl 15. — P. 9084.
138. Lepik, K.V. Nivolumab for the treatment of relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma after ASCT and in ASCT-naïve patients / K.V. Lepik, N.B. Mikhailova, I.S. Moiseev [et al.] // *Leukemia and Lymphoma*. — 2019. — Vol. 60, N 9. — P. 2316–2319.
139. Linch, D.C. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial / D.C. Linch, D. Winfield, A.H. Goldstone [et al.] // *The Lancet*. — 1993. — Vol. 341, N 8852. — P. 1051–1054.
140. Liu, W.M. Pre-treatment with chemotherapy can enhance the antigenicity and immunogenicity of tumours by promoting adaptive immune responses / W.M. Liu, D.W. Fowler, P. Smith, A.G. Dalglish // *British Journal of Cancer*. — 2010. — Vol. 102, N 1. — P. 115–123.

141. Low, J.L. Low-dose pembrolizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer / J.L. Low, Y. Huang, K. Sooi [et al.] // *International Journal of Cancer*. — 2021. — Vol. 149, N 1. — P. 169–176.
142. Madala, S. Gender Differences and Their Effects on Survival Outcomes in Lung Cancer Patients Treated With PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Madala, R. Rasul, K. Singla [et al.] // *Clinical Oncology (The Royal College of Radiologists)*. — 2022. — Vol. 34, N 12. — P. 799–809.
143. Maiko, N. Immune checkpoint inhibitor re-challenge in patients with advanced non-small cell lung cancer/ N. Maiko, A. Nakaya, T. Kurata [et al.] // *Oncotarget*. — 2022. — Vol. 9, N 64. — P. 32298–32304.
144. Manson, G. Efficacy of anti-PD1 re-treatment in patients with Hodgkin lymphoma who relapsed after anti-PD1 discontinuation / G. Manson, P. Brice, C. Herbaux [et al.] // *Haematologica*. — 2020. — Vol. 105, N 11. — P. 2664–2666.
145. Manson, G. Long-term efficacy of anti-PD1 therapy in Hodgkin lymphoma with and without allogeneic stem cell transplantation / G. Manson, J-B. Mear, C. Herbaux [et al.] // *European Journal of Cancer*. — 2019. — Vol. 115. — P. 47–56.
146. Manson, G. Prolonged remissions after anti-PD-1 discontinuation in patients with Hodgkin lymphoma / G. Manson, C. Herbaux, P. Brice [et al.] // *Blood*. — 2018. — Vol. 131, N 25. — P. 2856–2859.
147. Manson, G. Risk of relapse after anti-PD1 discontinuation in patients with Hodgkin lymphoma / G. Manson, P. Brice, C. Herbaux [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. — 2021. — Vol. 48, N 4. — P. 1144–1153.
148. Martínez, C. Potential survival benefit for patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after nivolumab therapy for relapse/refractory Hodgkin lymphoma: real-life experience in Spain / C. Martinez, C. Carpio, I. Heras [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. — 2020. — Vol. 26, N 8. — P. 1534–1542.

149. Marzec, M. Oncogenic kinase NPM/ALK induces through STAT3 expression of immunosuppressive protein CD274 (PD-L1, B7-H1) / M. Marzec, Q. Zhang, A. Goradia [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. — 2008. — Vol. 105, N 52. — P. 20852–20857.
150. Moiseev, I. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Unrelated Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil / I. Moiseev, O.V. Pirogova, A.L. Alyanski [et al.] // Biology of Blood and Marrow Transplantation. — 2016. — Vol. 22, N 6. — P. 1037–1042.
151. Moskowitz, A.J. Phase II trial of pembrolizumab plus gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin as second-line therapy for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma / A.J. Moskowitz, G. Shah, H. Schöder [et al.] // Journal of Clinical Oncology. — 2021. — Vol. 39, N 28. — P. 3109–3117.
152. Moskowitz, C.H. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / C.H. Moskowitz, A. Nademanee, T. Masszi [et al.] // The Lancet. — 2015. — Vol. 385, N 9980. — P. 1853–1862.
153. Noman, M.Z. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation / M.Z. Noman, G. Desantis, B. Janji [et al.] // Journal of Experimental Medicine. — 2014. — Vol. 211, N 5. — P. 781–790.
154. Park, S.E. Increased response rates to salvage chemotherapy administered after PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with non-small cell lung cancer / S.E. Park, S. H. Lee, J. S. Ahn [et al.] // Journal of Thoracic Oncology. — 2018. — Vol. 13, N 1. — P. 106–111.
155. Peng, J. Chemotherapy induces programmed cell death-ligand 1 overexpression via the Nuclear Factor-kB to foster an immunosuppressive tumor microenvironment in ovarian cancer / J. Peng, J. Hamanishi, N. Matsumura [et al.] // Cancer Research. — 2015. — Vol. 75, N 23. — P. 5034–5045.

156. Phillips, E.H. Is it time to rethink checkpoint blockade therapy in non-Hodgkin lymphoma? / E.H. Phillips, T.M. Illidge // *British Journal of Haematology*. — 2020. — Vol. 191, N 1. — P. 13–14.
157. Pro, B. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study / B. Pro, R. Advani, P. Brice [et al.] // *Journal of Clinical. Oncology*. — 2012. — Vol. 30, N 18. — P. 2190–2196.
158. Ramos, C.A. Anti-CD30 CAR-T cell therapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma / C.A. Ramos, N.S. Grover, A.W. Beaven [et al.] // *Journal of Clinical. Oncology*. — 2020. — Vol. 38, N 32. — P. 3794–3804.
159. Ramos, C.A. CD30-chimeric antigen receptor (CAR) T cells for therapy of Hodgkin Lymphoma (HL) / C.A. Ramos, M. Bilgi, C. Gerken [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. — 2019. — Vol. 25, № 3 (Suppl.). — P. S63.
160. Ramos, C.A. Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirected lymphocytes / C.A. Ramos, B. Ballard, H. Zhang [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. — 2017. — Vol. 127, N 9. — P. 3462–3471.
161. Rancea, M. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review with meta-analysis / M. Rancea, B. von Tresckow, I. Monsef [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. — 2014. — Vol. 92, N 1. — P. 1–10.
162. Robert, C. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study / C. Robert, A. Ribas, J. Schachter [et al.] // *The Lancet Oncology*. — 2019. — Vol. 20, N 9. — P. 1239–1251.
163. Robinson, S.P. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome / S.P. Robinson, A. Sureda, C. Canals [et al.] // *Haematologica*. — 2009. — Vol. 94, N 2. — P. 230–238.

164. Roemer, M.G. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome / M.G. Roemer, R.H. Advani, A.H. Ligon [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2016. — Vol. 34, N 23. — P. 2690–2697.
165. Roemer, M.G.M. Classical Hodgkin lymphoma with reduced β 2M/MHC class I expression is associated with inferior outcome independent of 9p24.1 status / M.G.M. Roemer, R.H. Advani, R.A. Redd [et al.] // *Cancer Immunology Research*. — 2016. — Vol. 4, N 11. — P. 910–916.
166. Rossi, C. Efficacy of chemotherapy or chemo-anti-PD-1 combination after failed anti-PD-1 therapy for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: A series from LYSA centers / C. Rossi, J. Gilhodes, M. Maerevoet [et al.] // *American Journal of Hematology*. — 2018. — Vol. 93, N 8. — P. 1042–1049.
167. Rothe, A. A phase 1 study of the bispecific anti-CD30/CD16A antibody construct AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma / A. Rothe, S. Sasse, M.S. Topp [et al.] // *Blood*. — 2015. — Vol. 125, N 26. — P. 4024–4031.
168. Ruella, M. Overcoming the immunosuppressive tumor microenvironment of Hodgkin lymphoma using chimeric antigen receptor T cells / M. Ruella, M. Klichinsky, S.S. Kenderian [et al.] // *Cancer Discovery*. — 2017. — Vol. 7, N 10. — P. 1154–1167.
169. Sasse, S. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials / S. Sasse, P.J. Bröckelmann, H. Goergen [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2017. — Vol. 35, N 18. — P. 1999–2007.
170. Schmitz, N. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial / N. Schmitz, B. Pfistner, M. Sextro [et al.] // *The Lancet*. — 2002. — Vol. 359, N 9323. — P. 2065–2071.
171. Schwering, I. Loss of the B-lineage-specific gene expression program in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma / I. Schwering, A. Bräuninger, U. Klein [et al.] // *Blood*. — 2003. — Vol. 101, N 4. — P. 1505–1512.

172. Sheth, S. Durvalumab activity in previously treated patients who stopped durvalumab without disease progression / S. Sheth, C. Gao, N. Mueller [et al.] // *Annals of Oncology*. — 2019. — Vol. 30, Suppl 5. — P. v475–v476.
173. Shi, Y. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (Orient-1): a multicentre, single-arm, phase 2 trial / Y. Shi, H. Su, Y. Song [et al.] // *The Lancet Haematology*. — 2019. — Vol. 6, N 1. — P. e12–e19.
174. Sjöberg, J. Progress in Hodgkin lymphoma: a population-based study on patients diagnosed in Sweden from 1973–2009 / J. Sjöberg, C. Halthur, S.Y. Kristinsson [et al.] // *Blood*. — 2012. — Vol. 119, N 4. — P. 990–996.
175. Skoetz, N. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis / N. Skoetz, S. Trelle, M. Rancea [et al.] // *The Lancet Oncology*. — 2013. — Vol. 14, N 10. — P. 943–952.
176. Skoura, E. False-positive 18F-FDG PET/CT imaging: dramatic “Flare Response” after rituximab administration / E. Skoura, K. Ardeshtna, R. Halsey [et al.] // *Clinical Nuclear Medicine*. — 2016. — Vol. 41, N 3. — P. e171–e172.
177. Smith, S.M. The Anti-CD80 primatized monoclonal antibody, galiximab, is well-tolerated but has limited activity in relapsed Hodgkin lymphoma: Cancer and Leukemia Group B 50602 (Alliance) / S.M. Smith, H. Schöder, J.L. Johnson [et al.] // *Leukemia and Lymphoma*. — 2013. — Vol. 54, N 7. — P. 1405–1410.
178. Song, Y. A single-arm, multicenter, phase II study of camrelizumab in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma / Y. Song, J. Wu, X. Chen [et al.] // *Clinical Cancer Research*. — 2019. — Vol. 25, N 24. — P. 7363–7369.
179. Song, Y. Tislelizumab (Bgb-A317) for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: preliminary efficacy and safety results from a phase 2 study // Y. Song, Q. Gao, H. Zhang [et al.] // *Blood*. — 2018. — Vol. 132, Suppl 1. — P. 682.
180. Spigel, D.R. Randomized results of fixed-duration (1-yr) vs continuous nivolumab in patients (PTS) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) /

- D.R. Spigel, M. McLeod, M.A. Hussein [et al.] // *Annals of Oncology*. — 2017. — Vol 28, Suppl 5. — P. v461.
181. Steidl, C. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment / C. Steidl, J.M. Connors, R.D. Gascoyne [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2011. — Vol. 29, N 14. — P. 1812–1826.
182. Straus, D.J. CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET / D.J. Straus, S-H. Jung, B. Pitcher [et al.] // *Blood*. — 2018. — Vol. 132, N 10. — P. 1013–1013.
183. Stroh, M. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of atezolizumab in metastatic urothelial carcinoma / M. Stroh, H. Winter, M. Marchand [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. — 2017. — Vol. 102, N 2. — P. 305–312.
184. Sureda, A. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study — a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/ ~ Trasplante de Medula Osea (GELTAMO) and the Lymphoma Working Party of the European group for Blood and Marrow Transplantation / A. Sureda, C. Canals, R. Arranz [et al.] // *Haematologica*. — 2012. — Vol. 97, N 2. — P. 310–317.
185. Sureda, A. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the lymphoma working party of the European group for Blood and Marrow Transplantation / A. Sureda, S. Robinson, C. Canals [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2008. — Vol. 26, N 3. — P. 455–462.
186. Swerdlow, S.H. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S.H. Swerdlow, E. Campo, S.A. Pileri [et al.] // *Blood*. — 2016. — Vol. 127, N 20. — P. 2375–2390.
187. Tachihara, M. Efficacy of anti-PD-1/PD-L1 antibodies after discontinuation due to adverse events in non-small cell lung cancer patients (HANSHIN 0316) / M. Tachihara, S. Negoro, T. Inoue [et al.] // *BMC Cancer*. — 2018. — Vol. 18, N 1. — P. 946.

188. Takimoto, R. Esophageal cancer responsive to the combination of immune cell therapy and low-dose nivolumab: two case reports / R. Takimoto, T. Kamigaki, T. Gotoda [et al.] // *Journal of Medical Case Reports*. — 2021. — Vol. 15, N 1. — P. 191.
189. Tiacci, E. Analyzing primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells to capture the molecular and cellular pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma / E. Tiacci, C. Döring, V. Brune [et al.] // *Blood*. — 2012. — Vol. 120, N 23. — P. 4609–4620.
190. Topalian, S.L. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer / S.L. Topalian, F.S. Hodi, J.R. Brahmer [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2012. — Vol. 366, N 26. — P. 2443–2445.
191. Treon, S.P. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia / S.P. Treon, A.R. Branagan, Z. Hunter [et al.] // *Annals of Oncology*. — 2004. — Vol. 15, N 10. — P. 1481–1483.
192. Tresckow, B.V. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial / B.V. Tresckow, A. Plütschow, M. Fuchs [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2012. — Vol. 30, N 9. — P. 907–913.
193. Vaddepally, R.K. Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence / R.K. Vaddepally, P. Kharel, R. Pandey [et al.] // *Cancers*. — 2020. — Vol. 12, N 3. — P. 738.
194. van Zeijl, M.C.T. Discontinuation of anti-PD-1 monotherapy in advanced melanoma-Outcomes of daily clinical practice / M.C.T. van Zeijl, A.J.M. van den Eertwegh, M.W.J.M. Wouters [et al.] // *International Journal of Cancer*. — 2022. — Vol. 150, N 2. — P. 317–326.
195. Villa, D. Interim PET-directed therapy in limited stage Hodgkin lymphoma initially treated with ABVD / D. Villa, L.H. Sehn, C. Aquino-Parsons [et al.] // *Haematologica* — 2018. — Vol. 103, N 12. — P. e590–e593.
196. Viviani, S. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned / S. Viviani, P.L. Zinzani, A. Rambaldi [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2011. — Vol. 365, N 3. — P. 203–212.

197. Weniger, M.A. Molecular biology of Hodgkin lymphoma / M.A. Weniger, R. Küppers. // *Leukemia*. — 2021. — Vol. 35, N 4. — P. 968–981.
198. Wolchok, J.D. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria / J.D. Wolchok, A. Hoos, S. O'Day [et al.] // *Clinical Cancer Research*. — 2009. — Vol. 15, N 23. — P. 7412–7420.
199. Woyach, J.A. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy / J.A. Woyach, K. Smucker, L.L. Smith [et al.] // *Blood*. — 2014. — Vol. 123, N 12. — P. 1810–1817.
200. Yamamoto, R. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma / R. Yamamoto, M. Nishikori, T. Kitawaki [et al.] // *Blood*. — 2008. — Vol. 111, N 6. — P. 3220–3224.
201. Yoo, S.H. Low-dose nivolumab can be effective in non-small cell lung cancer: alternative option for financial toxicity / S.H. Yoo, B. Keam, M. Kim [et al.] // *ESMO Open*. — 2018. — Vol. 3, N 5. — P. e000332.
202. Younes, A. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas / A. Younes, N.L. Bartlett, J.P. Leonard [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2010. — Vol. 363, N 19. — P. 1812–1821.
203. Younes, A. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial / A. Younes, A. Santoro, M. Shipp [et al.] // *The Lancet Oncology*. — 2016. — Vol. 17, N 9. — P. 1283–1294.
204. Younes, A. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma / A. Younes, A.K. Gopal, S.E. Smith [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2012. — Vol. 30, N 18. — P. 2183–2189.
205. Zhao, J.J. Low-dose nivolumab in renal cell carcinoma: a real-world experience / J.J. Zhao, N.B. Kumarakulasinghe, V. Muthu [et al.] // *Oncology*. — 2021. — Vol. 99, N 3. — P. 192–202.

206. Zinzani, P.L. Three-Year Follow-up of Keynote-087: Pembrolizumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma / P.L. Zinzani, H.J. Lee, P. Armand [et al.] // *Blood*. — 2019. — Vol. 134, Suppl. 1. — P. 240.
207. Zou, W. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment / W. Zou, L. Chen // *Nature Reviews Immunology*. — 2008. — Vol. 8, N 6. — P. 467–477.