

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Nivo-BeGEV как подготовка к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при рецидивах и рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина: результаты многоцентрового проспективного клинического исследования

Я.К. Мангасарова¹, Т.Н. Моисеева¹, О.В. Марголин¹, Л.Г. Горенкова¹, Е.С. Нестерова¹, Ф.Э. Бабаева¹, М.О. Багова¹, Е.А. Фастова¹, Р.Р. Абдурашидова¹, Л.С. Аль-Ради¹, Е.И. Дорохина¹, Е.М. Володичева², В.А. Лапин³, О.С. Самойлова⁴, С.К. Кравченко¹, А.У. Магомедова¹, Е.Е. Звонков¹

¹ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

² ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», ул. Яблочкова, д. 1А, корп. 1, Тула, Российская Федерация, 300053

³ ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», ул. Яковлевская, д. 7, Ярославль, Российская Федерация, 150062

⁴ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», ул. Родионова, д. 190, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603126

Nivo-BeGEV as Preparation for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Results of a Multi-Center Prospective Clinical Study

YaK Mangasarova¹, TN Moiseeva¹, OV Margolin¹, LG Gorenkova¹, ES Nesterova¹, FE Babaeva¹, MO Bagova¹, EA Fastova¹, RR Abdurashidova¹, LS Al-Radi¹, EI Dorokhina¹, EM Volodicheva², VA Lapin³, OS Samoilova⁴, SK Kravchenko¹, AU Magomedova¹, EE Zvonkov¹

¹ National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

² Tula Regional Clinical Hospital, 1A korp. 1 Yablochkova ul., Tula, Russian Federation, 300053

³ Regional Clinical Hospital, 7 Yakovlevskaya ul., Yaroslavl, Russian Federation, 150062

⁴ NA Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, 190 Rodionova ul., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603126

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить эффективность и безопасность иммунохимиотерапии Nivo-BeGEV (ниволумаб в комбинации с бендамустином, гемцитабином и винорелбином) при рецидивах и рефрактерном течении (р/р) классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) у пациентов с планируемой трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

Материалы и методы. В период с 2018 по 2022 г. в исследование был включен 51 пациент с р/р кЛХ, получавший иммунохимиотерапию по схеме Nivo-BeGEV. Медиана возраста составила 38 лет (диапазон 19–57 лет). Мужчин было 30, женщин — 21. Для оценки ответа в соответствии с критериями LYRIC выполняли ПЭТ-КТ. Безопасность и переносимость анализировали путем регистрации нежелательных явлений в соответствии с критериями NCI CTCAE, версия 5.

Результаты. Медиана наблюдения составила 12 мес. (диапазон 3–54 мес.). Полные ремиссии констатированы в 100 % наблюдений. Ранний рецидив зарегистрирован у 1 (2 %) пациента. 2-летние общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 100

ABSTRACT

Aim. To assess efficacy and safety of the Nivo-BeGEV (nivolumab combined with bendamustine, gemcitabine, and vinorelbine) immunochemotherapy in patients with relapsed/refractory (r/r) classical Hodgkin lymphoma (cHL) selected as candidates for autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

Materials & Methods. During 2018–2022, the study enrolled 51 r/r cHL patients treated with the Nivo-BeGEV immunochemotherapy. The median age was 38 years (range 19–57 years). There were 30 men and 21 women. PET-CT was performed to assess the response according to the LYRIC criteria. Safety and tolerability were analyzed by registering adverse events in line with the NCI CTCAE criteria, version 5.

Results. The median follow-up was 12 months (range 3–54 months). Complete remissions were reported in 100 % of cases. An early relapse was observed in 1 (2 %) patient. The 2-year overall and progression-free survivals were 100 % and 93 %, respectively. During Nivo-BeGEV administration, severe adverse events of grade 3/4 developed in 6 (13 %) out of 51 patients.

и 93 % соответственно. Тяжелые нежелательные явления III–IV степени в период проведения протокола Nivo-BeGEV развились у 6 (13 %) из 51 пациента.

Заключение. Результаты многоцентрового проспективного клинического исследования метода иммунохимиотерапии Nivo-BeGEV в качестве подготовки к ауто-ТГСК у пациентов с р/р кЛХ продемонстрировали его высокую эффективность вне зависимости от состава и длительности предшествующего противоопухолевого лекарственного лечения при приемлемом профиле токсичности.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, иммунохимиотерапия Nivo-BeGEV, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, ингибиторы иммунных контрольных точек, рецидив, рефрактерное течение.

Получено: 13 марта 2023 г.

Принято в печать: 9 июня 2023 г.

Для переписки: Яна Константиновна Мангасарова, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(926)395-82-52; e-mail: v.k.jana@mail.ru

Для цитирования: Мангасарова Я.К., Моисеева Т.Н., Марголин О.В. и др. Nivo-BeGEV как подготовка к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при рецидивах и рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина: результаты многоцентрового проспективного клинического исследования. Клиническая онкогематология. 2023;16(3):280–6.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-280-286

Conclusion. The results of this multi-center prospective clinical study of the Nivo-BeGEV immunochemotherapy used as preparation for auto-HSCT in r/r cHL patients showed high efficacy irrespective of prior drug chemotherapy and its duration with an acceptable toxicity profile.

Keywords: classical Hodgkin lymphoma, Nivo-BeGEV immunochemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, immune checkpoint inhibitors, relapse, refractory course.

Received: March 13, 2023

Accepted: June 9, 2023

For correspondence: Yana Konstantinovna Mangasarova, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(926)395-82-52; e-mail: v.k.jana@mail.ru

For citation: Mangasarova YaK, Moiseeva TN, Margolin OV, et al. Nivo-BeGEV as Preparation for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Results of a Multi-Center Prospective Clinical Study. Clinical oncohematology. 2023;16(3):280–6. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-280-286

ВВЕДЕНИЕ

5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) достигает 80 % после первой линии противоопухолевой терапии у пациентов с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) [1, 2]. Однако до настоящего времени стандартный подход к терапии рецидивов и рефрактерного течения (р/р) кЛХ не разработан. Традиционные схемы включают комплексные соединения платины, например: ICE — ифосфамид, карбоплатин, этопозид [3], ESHAP — этопозид, метилпреднизолон, цитарабин, цисплатин [4], DHAP — дексаметазон, цитарабин, цисплатин [5]. Кроме того, используются содержащие гемцитабин режимы, а именно гемцитабин, винорелбин в комбинации с ифосфамидом (IGEV) [6] или бендамустином (BeGEV) [7], гемцитабин, дексаметазон и цисплатин (GDP) [8]. По данным литературы, режим BeGEV демонстрирует относительно высокую частоту достижения полного метаболического ответа (73 %) в первом рецидиве и при рефрактерном течении кЛХ. При других режимах ВБП находится в пределах 50–60 %, а общая выживаемость (ОВ) составляет 70–80 % на срок в 5 лет. Существенных различий в отношении результатов лечения между наиболее часто используемыми схемами противоопухолевой лекарственной терапии не отмечается.

В качестве терапии «спасения» могут применяться не только традиционные режимы химиотерапии, но и

более современные варианты лечения, включающие таргетные препараты. При использовании брентуксимаба ведотина у пациентов с предшествующим лечением, включая трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), общий ответ достигает 87 %. Однако продолжительное наблюдение позволяет отметить, что у большинства этих пациентов развиваются рецидивы и в дальнейшем используются протоколы лечения с ингибиторами иммунных контрольных точек [9–12]. Согласно исследованиям А. J. Moskowitz, как монотерапия брентуксимабом ведотином, так и его комбинация с ниволумабом позволяют достичь полной ремиссии, подтвержденной результатами позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Однако такой подход может служить терапией «спасения» перед аутоТГСК только у 27 и 67 % пациентов соответственно [13, 14].

Данные о генетике и опухолевом микроокружении ЛХ, а именно обнаружение высокого уровня экспрессии лиганда программируемой клеточной гибели-1 (PD-L1) на поверхности клеток Березовского—Рид—Штернберга, вызвали интерес к исследованиям иммунотерапевтических подходов, в особенности с использованием ингибиторов PD-1 [15, 16]. В исследовании I фазы под руководством P. Armand впервые показана эффективность блокады PD-1 ниволумабом у небольшой группы пациентов с р/р кЛХ [17].

В ретроспективном исследовании французской и американской групп продемонстрировано, что общий ответ у такой же категории больных после терапии с использованием ингибиторов PD-1 составил 62–67 % [18, 19]. Лучший ответ отмечался в группе пациентов, у которых ингибиторы PD-1 использовались в комбинации с химиотерапией (87 %). Таким образом, применение ингибиторов иммунных контрольных точек улучшает результаты лечения при р/р кЛХ.

В большом количестве исследований показано, что достижение ремиссии по результатам ПЭТ-КТ является одним из важнейших факторов благоприятного ответа на аутоТГСК [20–24]. Оптимальным считается проведение 2 курсов индукционной терапии. Увеличение количества циклов химиотерапии перед аутоТГСК с целью достичь ремиссии представляется неперспективным и только приводит к кумулятивной токсичности. Выполнение менее 2 циклов индукционной терапии недостаточно и сопровождается ухудшением результатов аутоТГСК. При недостаточной эффективности режима после 2 курсов целесообразна его замена на альтернативный протокол [21].

Таким образом, разработка схем комбинированной противоопухолевой лекарственной терапии с удовлетворительным профилем токсичности для применения в амбулаторных условиях с высоким показателем полного ответа по-прежнему остается актуальной задачей. Комбинация Nivo-BeGEV представляется оптимальной, поскольку в ней используется наиболее эффективная схема химиотерапии и таргетный препарат.

Цель настоящего исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность иммунохимиотерапии по протоколу Nivo-BeGEV у пациентов с р/р кЛХ на этапе индукции ремиссии перед проведением аутоТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее многоцентровое проспективное клиническое исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2018 по 2022 г. с целью определить эффективность и спектр токсичности иммунохимиотерапии Nivo-BeGEV у пациентов с р/р кЛХ — кандидатов на аутоТГСК. Данное исследование получило одобрение этического комитета ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ и зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT05660993.

В исследование включен 51 больной. Медиана возраста составила 38 лет (диапазон 19–57 лет). Мужчин было 30, женщин — 21. Все пациенты имели иммуногистохимически подтвержденный диагноз кЛХ. Больным до начала лечения проводили базовую оценку, включавшую физикальный осмотр, лабораторное исследование, трепанобиопсию, ПЭТ-КТ. Медиана линий химиотерапии до включения в протокол составила 2 (диапазон 1–6). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Дизайн ПЭТ-КТ-адаптированного протокола включал проведение 2 циклов иммунохимиотерапии по схеме Nivo-BeGEV: ниволумаб — 3 мг/кг в/в капельно в 1-й день, винорелбин — 20 мг/м² в/в капельно

Таблица 1. Характеристика пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина (n = 51)

Показатель	Число пациентов
Мужчины	30 (59 %)
Женщины	21 (41 %)
Медиана (диапазон) возраста, лет	38 (19–57)
В-симптомы ко времени начала терапии	6 (12 %)
Экстранодальные поражения ко времени начала терапии	16 (31 %)
Вовлечение костей ко времени начала терапии	15 (29 %)
Вовлечение костного мозга ко времени начала терапии	3 (6 %)
«Bulky» ко времени начала терапии	21 (41 %)
Первичная резистентность	25 (49 %)
Ранний рецидив после первой линии терапии	21 (41 %)
Поздний рецидив	5 (10 %)
Предшествующая лучевая терапия	23 (45 %)
Предшествующая терапия брентуксимабом ведотином	3 (6 %)
Предшествующая монотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек	4 (8 %)

в 1-й день, дексаметазон — 20 мг/м² в/в капельно в 1–5-й день, гемцитабин — 800 мг/м² в/в капельно в 1-й и 4-й дни, бендамустин — 90 мг/м² в/в капельно во 2-й и 3-й дни. Ответ оценивался с помощью ПЭТ-КТ в соответствии с критериями LYRIC для лимфом [25]. По достижении полного метаболического ответа пациенту выполнялась аутоТГСК с кондиционированием по схеме BeEAM (бендамустин — 160 мг/м² в/в капельно в -7-й и -6-й дни; этопозид — по 200 мг/м² в/в капельно 2 раза в сутки в -5, -4, -3 и -2-й дни; цитарабин — 200 мг/м² в/в капельно в -5, -4, -3 и -2-й дни; мелфалан — 140 мг/м² в/в капельно в -1-й день). При достижении частичного ответа проводили два дополнительных курса Nivo-BeGEV, после чего повторно оценивали ответ. В случае отсутствия объективного ответа после 2 курсов и полной ремиссии после 4 курсов констатировали неудачу лечения и пациента исключали из клинического исследования.

Мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) выполняли до начала иммунохимиотерапии при отсутствии вовлечения костного мозга или в межкурсовой период. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) использовался в дозе 10 мкг/кг/сут. Лейкоцитаферез начинали на 4-й день введения Г-КСФ при наличии адекватного количества клеток CD34+ в периферической крови (> 10–20/мкл). Мобилизация определялась как успешная при количестве клеток CD34+ не менее 2 × 10⁶/кг массы тела реципиента (минимальная безопасная доза ГСК для обеспечения быстрого восстановления нейтрофилов и тромбоцитов), собранных за 3 процедуры афереза или менее.

Основными оцениваемыми показателями в исследовании были частота объективного ответа и частота развития нежелательных явлений (НЯ). Ответ на терапию оценивался по результатам ПЭТ-КТ после каждых 2 циклов иммунохимиотерапии согласно

критериям LYRIC [25]. Безопасность и переносимость лечения анализировали путем регистрации побочных явлений, тяжесть и тип которых определяли в соответствии с общими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE), версия 5. В случае возникновения НЯ \geq III степени тяжести, связанных с ниволумабом, применение препарата прекращали, а при необходимости назначали глюкокортикостероиды.

Вторичными оцениваемыми показателями в исследовании были ОВ и ВБП. При расчете ОВ продолжительность жизни определяли как время от 1-го дня терапии до дня смерти по любой причине и цензурировали датой последнего доступного наблюдения. Для расчета ВБП продолжительность жизни определяли как время от начала терапии до прогрессирования, развития рецидива или смерти по любой причине.

Статистический анализ

Показатели выживаемости оценивали путем построения кривых с помощью метода Каплана—Мейера. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SAS 9.3. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ эффективности

Лечение по схеме Nivo-BeGEV завершил 51 пациент. В условиях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России протокол полностью реализован у 21 (41 %) из 51 пациента. В медицинских учреждениях различных субъектов Российской Федерации предтрансплантационный этап протокола осуществлен у 30 (59 %) из 51 больного. Мобилизацию ГСК и аутоТГСК всем больным выполнили в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Отклонение от протокола Nivo-BeGEV, которое заключалось в редукации дозы ниволумаба до фиксированной дозы 40 мг в/в капельно однократно в 1-й день цикла, допущено у 21 (41 %) из 51 пациента.

У 50 (98 %) из 51 пациента после 2 циклов иммунохимиотерапии Nivo-BeGEV достигнута полная ремиссия. Однако в связи с поздними сроками обращения из субъектов Российской Федерации (28–45 дней, медиана 32 дня) после завершения последнего цикла 36 (77 %) больным проведено дополнительно 1–2 курса Nivo-BeGEV. Данное решение было связано с невозможностью перейти к этапу аутоТГСК в течение 1 мес. и с высоким риском потери достигнутого противоопухолевого ответа.

Мобилизацию ГСК выполняли на разных этапах: до начала лечения — у 8 (16 %) из 51 пациента, после 1 цикла Nivo-BeGEV — у 13 (25 %), после 2 циклов — у 18 (35 %), 3 циклов — у 10 (20 %), 4 циклов — у 2 (4 %). Медиана ГСК составила $5,2 \times 10^6/\text{кг}$ (диапазон $2\text{--}12,8 \times 10^6/\text{кг}$) клеток CD34+. Мобилизация ГСК оказалась неэффективной у 5 (10 %) из 51 пациента.

В полной ремиссии КЛХ аутоТГСК с предтрансплантационным режимом кондиционирования BeEAM выполнена у 45 (88 %) из 51 пациента (рис. 1).

У всех пациентов в ранний посттрансплантационный период отмечали временную трехростковую

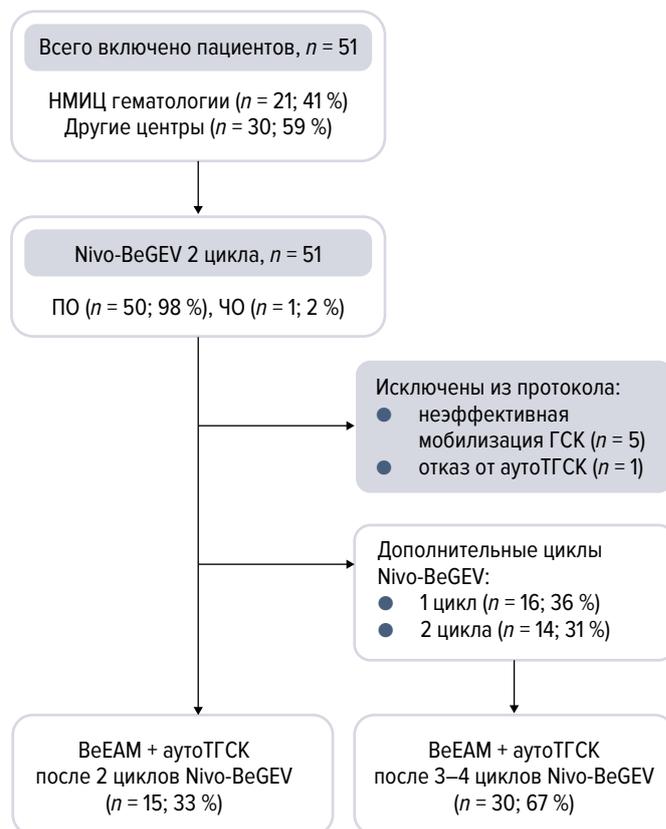


Рис. 1. Схема распределения пациентов с рецидивами и рефрактерным течением КЛХ, получавших лечение по схеме Nivo-BeGEV с последующей аутоТГСК

BeEAM — бендамустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ.

Fig. 1. Distribution of patients with relapsed/refractory cHL treated with the Nivo-BeGEV regimen with subsequent auto-HSCT
BeEAM — bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan; аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ГСК — hematopoietic stem cells; ПО — complete response; ЧО — partial response.

цитопению IV степени. Восстановление уровня нейтрофилов ($> 500/\text{мкл}$) происходило с медианой 12 дней (диапазон 8–21 день), тромбоцитов ($> 20 \times 10^3/\text{мкл}$) — с медианой 18 дней (диапазон 10–42 дня).

У 6 пациентов аутоТГСК не проведена по следующим причинам: 5 — неэффективная мобилизация ГСК, 1 — отказ от аутоТГСК. В дальнейшем как альтернативу аутоТГСК им была рекомендована поддерживающая терапия ингибиторами иммунных контрольных точек. Таким образом, в рамках индукции ремиссии перед аутоТГСК 2 цикла Nivo-BeGEV получили 15 (33 %) пациентов, 3 цикла — 16 (36 %) и 4 цикла — 14 (31 %).

При сроке наблюдения 3–54 мес. (медиана 12 мес.) 2-летние ОВ и ВБП в исследуемой группе составили 100 и 93 % соответственно (рис. 2). У 1 больной из анализируемой группы, несмотря на реализацию протокола и достижение полного метаболического ответа, констатировали ранний рецидив. В последующем назначены содержащие брентуксимаб ведотин циклы противоопухолевой терапии. Достигнута повторная

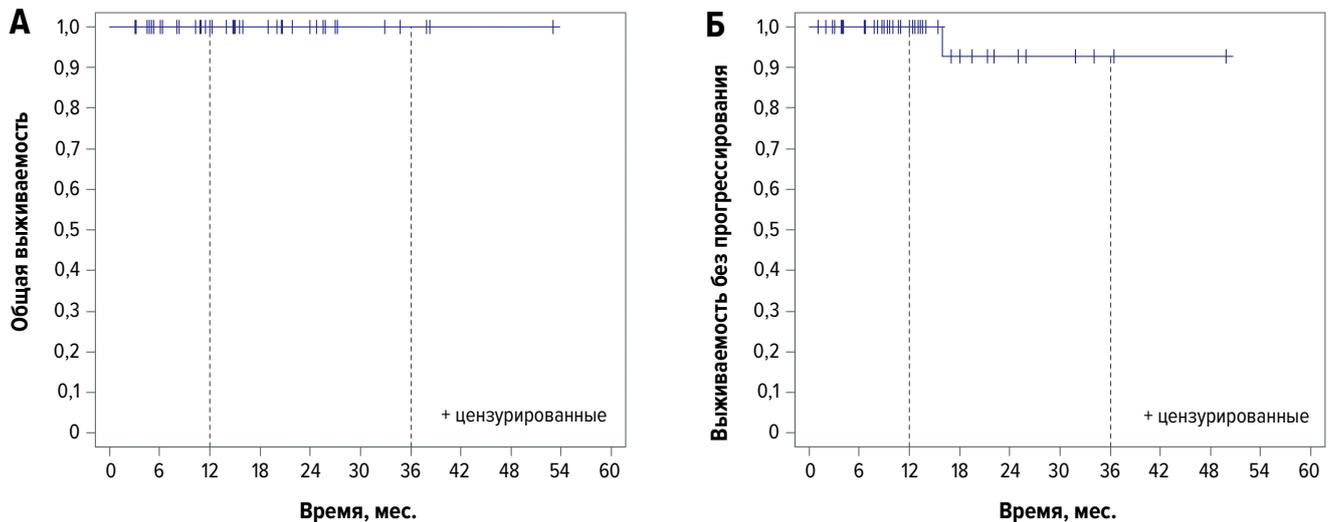


Рис. 2. (А) Общая выживаемость и (Б) выживаемость без прогрессирования пациентов с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ ($n = 51$), получавших лечение по схеме Nivo-BeGEV с последующей аутоТГСК

Fig. 2. (A) Overall and (Б) progression-free survivals of patients with relapsed/refractory cHL ($n = 51$) treated with the Nivo-BeGEV regimen with subsequent auto-HSCT

полная ремиссия, что позволило выполнить трансплантацию аллогенных ГСК. Ко времени анализа в исследуемой популяции все пациенты оставались под наблюдением в полной ремиссии. Учитывая малое число событий, адекватная статистическая оценка факторов, влияющих на показатели ОВ и ВВП, оказалась невозможной.

Анализ безопасности

Наиболее частыми осложнениями при проведении режима Nivo-BeGEV были гематологические и иммуноопосредованные НЯ. Нейтропения III–IV степени тяжести отмечалась у 6 (13 %) из 51 пациента. Снижение числа нейтрофилов в крови корректировали применением Г-КСФ филграстима. Тромбоцитопения III–IV степени тяжести наблюдалась у 4 (8 %) больных, при этом трансфузии концентрата тромбоцитов потребовались только 2 (4 %). Анемия III–IV степени тяжести имела место у 3 (6 %) больных, им выполнили трансфузию эритроцитарной взвеси.

Инфекционные осложнения на разных этапах лечения Nivo-BeGEV отмечались у 4 (8 %) из 51 пациента. Они не повлияли на срок межкурсового интервала. Развитие фебрильной нейтропении не наблюдалось ни у одного больного.

Иммуноопосредованные НЯ I–II степени выявлены у 8 (16 %) из 51 пациента. Токсический гепатит с бессимптомным повышением активности aminotransferaz I–II степени тяжести развился у 3 (6 %) пациентов. Признаки гепатотоксичности были купированы назначением стандартной гепатопротективной терапии, и ни в одном случае они не послужили причиной отмены терапии или увеличения межкурсового интервала. Кроме того, отмечалось повышение концентрации панкреатической амилазы в 1 (2 %) из 51 наблюдения и кожный зуд — в 4 (8 %). Иммуноопосредованные НЯ разрешились и не потребовали прекращения введения ниволумаба или назначения глюкокортикостероидов.

Оценка степени тяжести НЯ представлена в табл. 2.

Таблица 2. Общий профиль токсичности терапии у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ ($n = 51$), получавших лечение по схеме Nivo-BeGEV с последующей аутоТГСК

Токсичность	Частота НЯ, n (%)	
	Любой степени	III–IV степени
Гематологическая		
Нейтропения	10 (20)	6 (12)
Анемия	9 (18)	3 (6)
Тромбоцитопения	11 (22)	4 (8)
Негематологическая		
Инфекции	4 (8)	0
Энтероколит	1 (3)	0
Мукозит	4 (8)	0
Кожный зуд	4 (8)	0
Повышение активности aminotransferaz	3 (6)	0
Повышение концентрации панкреатической амилазы	1 (2)	0

кЛХ — классическая лимфома Ходжкина; НЯ — нежелательное явление.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего многоцентрового проспективного клинического исследования, в которое был включен 51 пациент с р/р кЛХ, демонстрируют, что терапия по протоколу Nivo-BeGEV является высокоэффективной с удовлетворительной переносимостью, позволяющей индуцировать ремиссию для проведения последующей аутоТГСК. Полученные нами данные вполне сопоставимы с результатами других исследований по оценке эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек в комбинации с GVD, DNAP и ICE [26–29]. Протоколы с применением пембролизумаба ($n = 42$) и ниволумаба ($n = 9$) в комбинации с ICE позволили достичь полной ремиссии по результатам ПЭТ-КТ у 91,0 и 86,5 % пациентов соответственно. 2-летняя ВВП после аутоТГСК составила

94,0 и 88,2 % соответственно [27, 28]. НЯ III–IV степени на фоне терапии пембролизумабом и ICE отмечались у 52,3 % пациентов в исследовании L.J. Вруан и соавт. [28]. Кроме того, в протоколе наблюдались 2 НЯ IV степени тяжести. У 1 пациента зафиксирована остановка сердца во время мобилизации ГСК, у другого — имел место острый респираторный дистресс-синдром, связанный с приживлением трансплантата. Протокол Nivo-BeGEV демонстрирует приемлемый профиль токсичности, а также позволяет проводить лечение в условиях дневного стационара, тогда как схема ICE требует суточной инфузии противоопухолевых препаратов. Нейтропении в нашем исследовании корректировались применением Г-КСФ. Фебрильной нейтропении не отмечено. Тяжелая анемия у 3 пациентов потребовала трансфузии эритроцитов. При тромбоцитопении III–IV степени тяжести заместительные трансфузии тромбоконцентрата применялись только у 2 пациентов.

В результате терапии по протоколу GVD в комбинации с пембролизумабом ($n = 38$) при медиане наблюдения 13,5 мес. все пациенты оставались под наблюдением в полной ремиссии [26]. Данный режим позволил добиться полной ремиссии после 2 циклов терапии у 92 % пациентов, после проведения дополнительных циклов — у 95 %. У 20 % пациентов зарегистрированы НЯ III–IV степени тяжести, связанные с применением липосомального доксорубина. У 13 % пациентов иммуноопосредованные реакции вызвали необходимость применения кортикостероидов. В нашем исследовании иммуноопосредованные реакции не потребовали назначения кортикостероидов, хотя спектр осложнений был и широким. Кроме того, следует отметить, что в работе с применением пембролизумаба и GVD лечение включало консолидацию брентуксимабом ведотином после аутоТГСК, что делает его дороже и длительнее. Случай раннего рецидива в исследуемой нами когорте заставляет предположить необходимость проведения поддерживающей терапии у пациентов после аутоТГСК, несмотря на достижение полной ремиссии [30]. Вероятно, такая тактика терапии может быть оправданной у пациентов с первично-рефрактерным течением КЛХ.

К настоящему времени полностью сформировано представление о необходимости оценки ответа на проведенную терапию методом ПЭТ-КТ как элемента риск-адаптированного подхода к лечению ЛХ [23]. В российском исследовании, в которое было включено 32 больных КЛХ, полный ответ по данным ПЭТ-КТ после 2 циклов монотерапии ниволумабом и 4 циклов комбинации ниволумаба и ДНАР был достигнут у 83 % пациентов [29]. Интересно отметить, что частота достижения полного ответа значительно увеличилась после проведения 4 циклов комбинированной иммунохимиотерапии, тогда как после 2 циклов полный ответ отмечался только у 61 % пациентов. Наши результаты отражают высокую частоту достижения полного метаболического ответа по данным ПЭТ-КТ (98 %) уже после 2 циклов лечения, что позволяет перейти к этапу аутоТГСК с соблюдением баланса между токсичностью и эффективностью индукционной терапии перед трансплантацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем многоцентровом проспективном клиническом исследовании продемонстрированы высокая эффективность и контролируемый профиль токсичности иммунохимиотерапии Nivo-BeGEV с последующей аутоТГСК у пациентов с р/р КЛХ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Я.К. Мангасарова.

Сбор и обработка данных: Я.К. Мангасарова, М.О. Багова, Е.С. Нестерова, Л.Г. Горенкова.

Предоставление материалов исследования: Я.К. Мангасарова, Р.Р. Абдурашидова.

Анализ и интерпретация данных: Я.К. Мангасарова.

Подготовка рукописи: Я.К. Мангасарова, Е.Е. Звонков.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2386–95. doi: 10.1056/NEJMoa022473.
- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9323):2065–71. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9.
- Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD, et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. *Br J Haematol.* 2010;148(6):890–7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08037.x.
- Labrador J, Cabrero-Calvo M, Perez-Lopez E, et al. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2014;93(10):1745–53. doi: 10.1007/s00277-014-2114-0.
- Josting A, Muller H, Borchmann P, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(34):5074–80. doi: 10.1200/JCO.2010.30.5771.
- Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2007;92(1):35–41. doi: 10.3324/haematol.10661.
- Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Five-year results of the BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(1):136–40. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000984.
- Baetz T, Belch A, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol.* 2003;14(12):1762–7. doi: 10.1093/annonc/mdg496.
- Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3733–9. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3467.
- Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(14):1428–39. doi: 10.1200/JCO.2017.6.0793.
- Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood.* 2019;134(14):1144–53. doi: 10.1182/blood.2019000324.

12. Лепик К.В., Волков Н.П., Михайлова Н.Б. и др. Отдаленные результаты терапии ниволумабом у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в реальной клинической практике. Клиническая онкогематология. 2020;13(3):280–8. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-280-288.
- [Lepik KV, Volkov NP, Mikhailova NB, et al. Long-Term Outcomes of Nivolumab Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Classic Hodgkin's Lymphoma after High-Dose Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Real Clinical Practice. *Clinical oncohematology*. 2020;13(3):280–8. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-280-288. (In Russ)]
13. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):284–92. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70013-6.
14. Moskowitz AJ, Advani RH, Bartlett NL, et al. Brentuximab Vedotin and Nivolumab for Relapsed or Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: Long-Term Follow-up Results from the Single-Arm Phase 1/2 Study. *Blood*. 2019;134(Suppl_1):238. doi: 10.1182/blood-2019-122576.
15. Gusak A, Fedorova L, Lepik K, et al. Immunosuppressive Microenvironment and Efficacy of PD-1 Inhibitors in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: Checkpoint Molecules Landscape and Macrophage Populations. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5676. doi: 10.3390/cancers13225676.
16. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2690–7. doi: 10.1200/JCO.2016.66.4482.
17. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311–9. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.
18. Carreau NA, Pail O, Armand P, et al. Checkpoint Blockade Treatment May Sensitize Hodgkin Lymphoma to Subsequent Therapy. *Oncologist*. 2020;25(10):878–85. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0167.
19. Rossi C, Gilhodes J, Maerevoet M, et al. 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. *Am J Hematol*. 2018;93(8):1042–9. doi: 10.1002/ajh.25154.
20. Mocikova H, Pytlik R, Markova J, et al. Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(9):1668–74. doi: 10.3109/10428194.2011.573889.
21. Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, et al. Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(11):1646–52. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.04.011.
22. Devillier R, Coso D, Castagna L, et al. Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy. *Haematologica*. 2012;97(7):1073–9. doi: 10.3324/haematol.2011.056051.
23. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;119(7):1665–70. doi: 10.1182/blood-2011-10-388058.
24. Gentsler RD, Evens AM, Rademaker AW, et al. F-18 FDG-PET predicts outcomes for patients receiving total lymphoid irradiation and autologous blood stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2014;165(6):793–800. doi: 10.1111/bjh.12824.
25. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016;128(21):2489–96. doi: 10.1182/blood-2016-05-718528.
26. Moskowitz AJ, Shah G, Schoder H, et al. Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(28):3109–17. doi: 10.1200/JCO.21.01056.
27. Mei MG, Lee HJ, Palmer JM, et al. Response-adapted anti-PD-1–based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE. *Blood*. 2022;139(25):3605–16. doi: 10.1182/blood.2022015423.
28. Bryan LJ, Casulo C, Allen P, et al. Pembrolizumab (PEM) Added to ICE Chemotherapy Results in High Complete Metabolic Response Rates in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma (cHL): A Multi-Institutional Phase II Trial. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):229. doi: 10.1182/blood-2021-145111.
29. Мамедова А.А., Мочкин Н.Е., Саржевский В.О. и др. Комбинированная иммунохимиотерапия у больных рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина как лечение 2-й линии перед аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (предварительные результаты). *Онкогематология*. 2022;17(3):40–7. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-40-47.
- [Mamedova AA, Mochkin NE, Sarzhevskiy VO, et al. Combined immunotherapy in patients with refractory/relapsed classical Hodgkin's lymphoma as a 2nd line treatment before autologous hematopoietic stem cell transplantation (preliminary results). *Oncohematology*. 2022;17(3):40–7. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-40-47. (In Russ)]
30. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. 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. *Lancet*. 2015;385(9980):1853–62. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9.