

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Н. Ю. Саманева[✉], И. Б. Лысенко, Н. В. Николаева, Е. А. Капуза, И. А. Камаева,
Я. С. Гайсултанова, А. В. Тишина, Т. Ф. Пушкарева

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ prettyfairy19@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Лимфома Ходжкина – злокачественное заболевание лимфатической системы. Лимфома Ходжкина была впервые описана доктором Томасом Ходжкином в 1832 г., а позже названа «болезнью Ходжкина» Сэмюэлем Уилксом. Лимфома Ходжкина составляет около 24 % среди всех лимфом. Лимфома Ходжкина классифицируют как классическую и нодулярную с лимфоидным преобладанием (нодулярный тип лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина). Классическая лимфома Ходжкина включает следующие гистологические варианты: вариант с нодулярным склерозом (I и II типа), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением. Эпидемиологические и серологические исследования выявили причастность вируса Эпштейна-Барр к этиологии лимфомы Ходжкина: геном вируса Эпштейна-Барр был обнаружен при исследовании образцов биопсийного материала пациентов с лимфомой Ходжкина. Также выявлена связь с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), заключающаяся в том, что пациенты, инфицированные ВИЧ, имеют значительно повышенный риск развития лимфомы Ходжкина по сравнению со здоровыми людьми. Углубленное изучение патофизиологии лимфомы Ходжкина позволило найти новые терапевтические мишени в лечении данного заболевания. Все эти открытия принесли изменения в понимании патогенеза данной патологии, и имеют важное значение в разработках новых методов лечения. История терапии начинается на рубеже XIX и XX вв. За последние четыре десятилетия достижения в лучевой терапии и использование комбинированной химиотерапии, значительно повысили уровень общей выживаемости пациентов с лимфомой Ходжкина. В настоящее время более 80 % пациентов моложе 60 лет с впервые диагностированной лимфомой Ходжкина могут быть излечены от данного заболевания после проведения первой линии химиотерапии.

Ключевые слова:

лимфома Ходжкина, ВИЧ, вирус Эпштейна-Барр, ИГХ, ремиссия, прогрессирование, резистентность к химиотерапии, общая выживаемость

Для корреспонденции:

Саманева Наталья Юрьевна – к.м.н., младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, врач-онколог отделения онкогематологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: prettyfairy19@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-6012>

SPIN: 1181-0659, AuthorID: 734488

ResearcherID: AAN-7905-2019

Scopus Author ID: 57192874030

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Саманева Н. Ю., Лысенко И. Б., Николаева Н. В., Капуза Е. А., Камаева И. А., Гайсултанова Я. С., Тишина А. В., Пушкарева Т. Ф. Эволюция лекарственного лечения классической лимфомы Ходжкина. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(3): 41-47.

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-5>

Статья поступила в редакцию 04.11.2021; одобрена после рецензирования 20.07.2022; принята к публикации 02.09.2022.

© Саманева Н. Ю., Лысенко И. Б., Николаева Н. В., Капуза Е. А., Камаева И. А., Гайсултанова Я. С., Тишина А. В., Пушкарева Т. Ф., 2022

EVOLUTION OF DRUG THERAPY FOR CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA

N. Yu. Samaneva[✉], I. B. Lysenko, N. V. Nikolaeva, E. A. Kapuza, I. A. Kamaeva, Ya. S. Gaysultanova,
A. V. Tishina, T. F. Pushkareva

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ prettyfairy19@rambler.ru

ABSTRACT

Hodgkin's lymphoma is a malignant disease of the lymphatic system. Hodgkin's lymphoma was first described by Dr. Thomas Hodgkin in 1832 and later named "Hodgkin's disease" by Samuel Wilkes. Hodgkin's lymphoma accounts for about 24 % of all lymphomas. Hodgkin's lymphoma is classified as classical and nodular lymphoid-predominant (Nodular type of lymphoid-predominant Hodgkin's lymphoma). Classical Hodgkin's lymphoma includes the following histologic variants: nodular sclerosis variant (types I and II), mixed cell variant, classic lymphocyte-rich variant, and rare lymphoid depletion variant. Epidemiological and serological studies showed the involvement of the Epstein-Barr virus into Hodgkin's lymphoma etiology, since its genome was found in the study of the biopsy material samples from patients with Hodgkin's lymphoma. A relationship with the human immunodeficiency virus (HIV) was revealed as well, and patients infected with HIV have a significantly increased risk of developing Hodgkin's lymphoma compared to healthy people. An in-depth study of the Hodgkin's lymphoma pathophysiology revealed new therapeutic targets in the treatment of this disease. All these discoveries changed the understanding of the Hodgkin's lymphoma pathogenesis, and were important for the development of new methods of treatment. The history of therapy begins on the cusp of the 19th and 20th centuries. Over the past four decades, achievements in radiation therapy and combined chemotherapy have significantly improved overall survival of patients with Hodgkin's lymphoma. Currently, more than 80 % of patients under 60 years old with first diagnosed Hodgkin's lymphoma can be cured from this disease after first-line chemotherapy.

Keywords:

Hodgkin lymphoma, HIV, Epstein-Barr virus, IHC, remission, progression, chemotherapy resistance, overall survival

For correspondence:

Natalia Yu. Samaneva – Cand. Sci. (Med.), junior researcher of the department of medicinal treatment of tumors, oncologist of the department of oncohematology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: prettyfairy19@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-6012>

SPIN: 1181-0659, AuthorID: 734488

ResearcherID: AAH-7905-2019

Scopus Author ID: 57192874030

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Samaneva N. Yu., Lysenko I. B., Nikolaeva N. V., Kapuza E. A., Kamaeva I. A., Gaysultanova Ya. S., Tishina A. V., Pushkareva T. F. Evolution of drug therapy for classical Hodgkin lymphoma. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(3): 41-47. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-3-5>

The article was submitted 04.11.2021; approved after reviewing 20.07.2022; accepted for publication 02.09.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание. Лимфома Ходжкина была впервые опубликована в 1832 г. в журнале *Medical Chirurgical Transactions* под названием «On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen», благодаря упорному труду британского врача Томаса Ходжкина (Thomas Hodgkin, 1778–1866) [1]. Однако этиология этой лимфомы долгое время оставалась не ясной. Только в течение последних 20 лет была выявлена В-клеточная природа патогномоничных клеток Ходжкина и Риды-Штернберга, а также несколько повторяющихся генетических повреждений. Было отмечено, что существует зависимость между инфицированностью вирусом Эпштейна-Барр и частотой возникновения лимфомы Ходжкина. Клетки Риды-Штернберга при классической лимфоме Ходжкина обладают некоторыми характеристиками, которые нетипичны для лимфоидных опухолевых клеток, а в микросреде лимфомы Ходжкина преобладает обширный воспалительный инфильтрат. Также были обнаружены специфические маркеры PD-1 и CD30, которые экспрессируют на клетках Риды-Штернберга [2]. Что позволило более широко взглянуть на патофизиологию лимфомы Ходжкина и найти новые терапевтические мишени в лечении данного заболевания. Все эти открытия принесли изменения в понимании патогенеза данной патологии, и имеют важное значение в разработках новых методов лечения.

Эпидемиология

ЛХ составляет около 24 % среди всех лимфом. Заболеваемость лимфомой Ходжкина в России составляет 2,1 на 100000 населения в год (3149 впервые диагностированных больных), смертность – 0,74. В структуре злокачественных новообразований ЛХ составляет 0,51 %. Заболевание чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Болеют лимфомой Ходжкина люди любого возраста, но пик заболеваемости приходится на возраст 20–35 лет. Заболеваемость практически не изменилась за последние два десятилетия [3]. В пересмотренной классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. выделяют: классическую ЛХ (кЛХ) (по МКБ-10 C81.1 – C81.9) и нодулярную с лимфоидным преобладанием ЛХ (НЛПЛХ) (по МКБ-10 – C81.0 нодулярный тип лимфоидного

преобладания лимфомы Ходжкина). Классическая ЛХ включает следующие гистологические варианты: вариант с нодулярным склерозом (I и II типа), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением (морфологическая и иммуногистохимическая диагностика различных вариантов ЛХ). Кроме определения типа ЛХ и гистологического варианта кЛХ, у каждого пациента должна быть определена стадия заболевания, а для кЛХ также группа риска [4].

Эволюция терапии

История терапии начинается на рубеже XIX и XX вв. тогда для воздействия на очаги применяли рентгеновское и гамма-излучение. В 1940-е г. в качестве цитостатиков начали применяться хлорметин – производное иприта.

Затем стали использоваться винбластин, циклофосфамид, винкристин, метотрексат, прокарбазин, хлорамбуцил в монотерапии и в различных комбинациях, а также в сочетании с лучевой терапией. Однако все эти варианты не давали значительного лечебного эффекта. Пока в 1964 г. в Национальном институте рака США в Бетесде V. De Vita не предложил использовать схему MOPP комбинацию хлорметина, винкристина, прокарбазина в сочетании с глюкокортикостероидами, которая привела к лечению более чем в 50 % случаев. При использовании данной схемы получили 77 % – 4-летней общей выживаемости (ОВ) [5]. В 1973 г. протокол комбинированной химиотерапии по схеме ABVD включали адриамицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин. Эта схема оказалась более эффективной в сравнении со схемой MOPP, общая выживаемость через 5 лет составила 82 % [6]. Эта терапия оставалась стандартом лечения до 1998 г., когда был утвержден протокол Stanford V, который включал комбинированную химиотерапию с доксорубицином, винкристином, мехлоретамином, винбластином, блеомицином, этопозидом и преднизолоном [7]. За этим 12-недельным режимом химиотерапии следовала консолидирующая лучевая терапия на первичный очаг поражения. Стэнфордский протокол не дал лучших результатов по сравнению с химиотерапией ABVD в отношении ОВ, но данное лечение действительно повысило эффективность лечения [8]. Пять лет спустя Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина представила схему BEACOPP, состоящую из комбинации блеомицина, этопозиды, доксоруби-

цина, циклофосфида, винкристина, прокарбазина и преднизона. Эта схема позже была улучшена за счет увеличения доз препаратов, что в результате позволило большинству пациентов с распространенными стадиями иметь высокий процент полного излечения заболевания. При сравнении ABVD с эскалированным BEACOPP у последнего было значительное преимущество в отношении лучшей выживаемости без прогрессирования (ВБП), что позволило достичь 5-летней общей выживаемости более чем у 94 % больных, но зачастую в сопровождении гематологической токсичности III–IV степени [9]. При этом у пациентов с ранними стадиями заболевания схема химиотерапии ABVD +/- лучевая терапия остается золотым стандартом лечения, что позволяет достичь 8-летней общей выживаемости порядка 95 %, но появление новых опций лекарственной терапии в виде применения таргетных препаратов позволяет снизить количество и интенсивность нежелательных явлений.

В последние несколько лет были исследованы различные таргетные препараты для лечения ЛХ, из которых наиболее многообещающие результаты показали конъюгат анти-CD30-антитело-брентуксимаб ведотин – представляет собой конъюгат антитело-лекарственной субстанции (КАТЛС), который доставляет противоопухолевое вещество к CD30-позитивным опухолевым клеткам, что приводит к их апоптозу и гибели [10]. Монотерапия брентуксимаб ведотин исследовалась в качестве индукционной терапии и в качестве консолидирующего лечения после высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых клеток. В одноцентровом исследовании, проведенном в онкологическом центре Memorial Sloan Kettering в Нью-Йорке, 45 пациентов с рецидивом ЛХ получали еженедельные инфузии брентуксимаба ведотина в дозе 1,2 мг/кг в течение двух 4-недельных циклов. Пациенты с ПЭТ-негативным результатом переходили к дальнейшей терапии и последующей трансплантации стволовых клеток, в то время как пациенты с ПЭТ-позитивным результатом продолжали лечение двумя циклами ХТ по схеме ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид). Двухлетняя бессобытийная выживаемость этих пациентов составляла 92 % и, таким образом, была сравнима с двухлетней бессобытийной выживаемостью пациентов с ПЭТ-негативным результатом после химиотерапии по схеме ICE (91 %) [11]. Учитывая результаты многоцентрового исследования, брентуксимаб ведотин

перед высокодозной химиотерапией и трансплантацией показывает хорошие результаты примерно у 1/3 пациентов с ЛХ с рецидивом заболевания после лечения 1 линии. Было проведено исследование, где оценивалась эффективность брентуксимаб ведотина в сочетании с химиотерапией при впервые выявленной ЛХ. Многоцентровое исследование из США включало 30 пациентов с ранней неблагоприятной стадией заболевания [12]. Исследуемое лечение состояло из четырех курсов брентуксимаб ведотина (1,2 мг/кг каждые две недели) в сочетании с доксорубицином, винбластином и дакарбазином с последующей лучевой терапией на пораженных участках с дозой 30 Гр. Промежуточная ПЭТ выполнялась после 2 и 4 циклов ХТ. Метаболическая ремиссия после 2 и 4 циклов лечения наблюдалась у 93 % пациентов. В связи с высокой эффективностью данный препарат включен в клинические рекомендации [12].

Было проведено исследование, в которое включали пациентов с классической ЛХ с рецидивом или рефрактерным течением заболевания, в котором оценивался эффект леналидомида (ингибирует пролиферацию определенных злокачественных гематopoэтических клеток, усиливает опосредованный Т-лимфоцитами и клетками-естественными киллерами (ЕК) иммунитет, увеличивает число ЕК (Т-клеток), подавляет ангиогенез, блокируя миграцию и адгезию эндотелиальных клеток и образование микрососудов, повышает продукцию фетального гемоглобина CD34+ стволовыми гемopoэтическими клетками и ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов) в дозах 25 мг/день в течение 1–21 дня с циклами по 28 дней. Пациенты получали препарат до прогрессирования или возникновения неприемлемой токсичности. Были изучены 38 пациентов, получивших в среднем 4 курса предыдущим курсам химиотерапии, из них процент рефрактерных пациентов составил 55 % и 87 % из них, получавших ранее высокодозную химиотерапию. Процент общего ответа составил 19 %. Среди явления нежелательной токсичности: гематологическая токсичность 3–4 степени: нейтропения (47 %), анемия (29 %) и тромбопения (18 %). Все это указывает на наличие нужного эффекта от терапии леналидомидом в отношении ЛХ, которую необходимо изучить дополнительно [13]. На данный момент не входит в клинические рекомендации.

Проведено исследование по применению таргетного препарата ингибитора mTOR (эверолимус –

ингибитор передачи пролиферативного импульса в клетках. Блокада этого сигнала приводит к остановке деления клеток на стадии G1 клеточного цикла), с применением эверолимуса в дозе 10 мг/день у 19 пациентов с рефрактерной или рецидивирующей ЛХ, при этом у 84 % из них была трансплантация аутоТГСК, общий ответ составил 47 %, у 8 пациентов был частичный ответ, и только у одного пациента наблюдался полный ответ. Среднее время до прогрессирования заболевания составило 7,2 мес. [14]. В другом исследовании у 37 пациентов на том же лечении получили общий ответ 35 %. У 27 % наблюдалась стабилизация процесса, выживаемость без прогрессирования составила 7,2 мес. Лечение сопровождалось гематологической токсичностью 3–4 степени: тромбоцитопения – 38 %, усталость – 43 %, нейтропения – 8 % и анемия – 8 %. Как и в случае других, ранее описанных в исследованиях, сообщается о наличии хорошего ответа на лечение у пациентов, получивших лечение. Это позволяет нам думать, что эверолимус может иметь клинически значимую роль при рецидивирующей или рефрактерной ЛХ. Кроме того, существуют данные о его возможном синергизме с другими ингибиторами RAF [15]. Не входит в клинические рекомендации.

Также было проведено исследование по изучению применения ниволумаба у больных с ЛХ. Терапия препаратами контрольных точек это новое слово в лечении онкологических больных, ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами. При исследовании получены обнадеживающие результаты – у 87 % больных удалось добиться полного ответа на лечение, а также данное лечение имеет приемлемый профиль токсичности. В данное исследование вошли пациенты, которым не удалось провести курсы химиотерапии с последующей трансплантацией костного мозга и терапию брентуксимабом ведотин [16]. Исходя из полученных результатов были запущены несколько исследований с применением препаратов анти PD-1. В 2020 г. были опубликованы результаты 5-летнего наблюдения многокомпонентного исследования под названием CheckMate 205. В исследование были включены 243 пациента с ЛХ у которых был выявлен рецидив заболевания после 1 линии ХТ с последующей аутотрансплантацией стволовых клеток и лечением брентуксимабом ведотином. Средняя продолжительность лечения составила

14 мес. Частота общего ответа составила 71 %, а частота полного ответа – 21 %. Медиана ВБП составила 15 месяцев. Частота ОВ через 2 и 5 лет составляла 87 % и 71 %, а частота ВБП составляла 37 % и 18 % соответственно. Этот 5-летний анализ CheckMate 205 продемонстрировал благоприятную выживаемость и подтвердил высокую эффективность и безопасность ниволумаба [17]. После проведенных исследований с применением препаратов иммунных контрольных точек, Европейское медицинское агентство одобрило ниволумаб и пембролизумаб в монорежиме для лечения пациентов с ЛХ, но в Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрировали применение только ниволумаба. Анти-PD-1 показали значительную активность у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛХ. Также они имеют приемлемый профиль токсичности с побочными эффектами, которые, как правило, поддаются лечению [18].

Были опубликованы результаты исследования с применением препарата анти-CD30 CAR Т-клетками у взрослых больных с ЛХ, в настоящее время данный вид лечения активно применяется только в детской онкогематологии. Анти-CD30 представляет собой перспективную мишень для иммунотерапии при лимфоме Ходжкина. Применение аутологичных анти-CD30 CAR Т-клеток при лимфоме Ходжкина было изучено у 41 пациента в двух разных центрах, частота полного ответа составила 59 %. К сожалению, ВБП через 1 год составила всего лишь 36 %, годовичная общая выживаемость – 94 % [19]. Данный метод лечения позволяет пациентам, с резистентным течением заболевания добиться положительного эффекта; однако терапия CAR Т-клетками связана с крайне тяжелыми нежелательными явлениями в виде синдрома высвобождения цитокинов, что необходимо учитывать при планировании данного вида лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая заинтересованность мирового сообщества в изучении данной группы лимфопролиферативных заболеваний, данный обзор дает представление о современных изменениях в процессе диагностики и тактики лечения у этой когорты пациентов. Несмотря на то, что пациенты, страдающие лимфомой Ходжкиной имеют возможность полного излечения от заболевания, в настоящий момент сохраняется большой процент рефрактерного или

рецидивирующего течения после терапии первой линии и даже после последующей трансплантации аутологичных стволовых клеток. Рецидив заболевания после высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых клеток остается основной причиной смертности пациентов с рецидивирующими или резистентными лимфомами Ходжкина. Но появившиеся новые опции лечения дают возможность улучшения выживаемости без

прогрессирования и общей выживаемости. Многие из них проходят клинические испытания и демонстрируют эффективность, но еще слишком рано говорить, будут ли все эти препараты способствовать увеличению выживаемости больше, чем стандартные методы лечения, которые мы используем для этих пациентов. Тем не менее, для окончательных выводов необходимо длительное наблюдение и дальнейшее исследование.

Список источников

1. Hodgkin null. On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *Med Chir Trans.* 1832;17:68–114. <https://doi.org/10.1177/095952873201700106>
2. Gemici A, Aydogdu I, Terzi H, Sencan M, Aslan A, Kaya AH, et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma in daily practice: A multicenter experience. *Hematol Oncol.* 2018 Feb;36(1):116–120. <https://doi.org/10.1002/hon.2460>
3. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018, 250 с.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC). 2017, 585 p.
5. Devita VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1970 Dec;73(6):881–895. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-73-6-881>
6. Horning SJ, Rosenberg SA, Hoppe RT. Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease: an update. *Ann Oncol.* 1996;7 Suppl 4:105–108. https://doi.org/10.1093/annonc/7.suppl_4.s105
7. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, Cascavilla N, Mammi C, Ilariucci F, et al. Long-Term Results of the HD2000 Trial Comparing ABVD Versus BEACOPP Versus COPP-EBV-CAD in Untreated Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 10;34(11):1175–1181. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4817>
8. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol.* 2013 Feb 20;31(6):684–691. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.4803>
9. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011 Jul 21;365(3):203–212. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100340>
10. Eichenauer DA, Engert A. The evolving role of targeted drugs in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Hematol.* 2017 Sep;10(9):775–782. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1350167>
11. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano 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 Mar;16(3):284–292. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70013-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70013-6)
12. Kumar A, Casulo C, Yahalom J, Schöder H, Barr PM, Caron P, et al. Brentuximab vedotin and AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016 Sep 15;128(11):1458–1464. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-703470>
13. Böll B, Borchmann P, Topp MS, Hänel M, Reiners KS, Engert A, et al. Lenalidomide in patients with refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2010 Feb;148(3):480–482. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07963.x>
14. Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, Laplant BR, Kabat BF, Habermann TM, et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2010 May;85(5):320–324. <https://doi.org/10.1002/ajh.21664>
15. Horie R, Watanabe T. CD30: expression and function in health and disease. *Semin Immunol.* 1998 Dec;10(6):457–470. <https://doi.org/10.1006/smim.1998.0156>
16. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. 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. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1283–1294. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30167-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30167-X)

17. Ansell S, Bröckelmann P, Keudell G von, Lee HJ, Santoro A, Zinzani PL, et al. HL-398: Five-Year Overall Survival from the CheckMate 205 Study of Nivolumab for Relapsed or Refractory (R/R) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021 Sep 1;21:S373–S374. [https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(21\)01854-1](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(21)01854-1)
18. Ilcus C, Bagacean C, Tempescu A, Popescu C, Parvu A, Cenariu M, et al. Immune checkpoint blockade: the role of PD-1-PD-L axis in lymphoid malignancies. *Onco Targets Ther*. 2017;10:2349–2363. <https://doi.org/10.2147/OTT.S133385>
19. Killock D. CAR T cells are active in Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Oct;17(10):592. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0425-8>

Информация об авторах:

Саманева Наталья Юрьевна – к.м.н., младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-6012>, SPIN: 1181-0659, AuthorID: 734488, ResearcherID: AAN-7905-2019, Scopus Author ID: 57192874030

Лысенко Ирина Борисовна – д.м.н., профессор, заведующий отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>, SPIN: 9510-3504, AuthorID: 794669

Николаева Надежда Владимировна – д.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии, ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7224-3106>, SPIN: 4295-5920, AuthorID: 733869

Капуза Елена Анатольевна – врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0761-2486>, SPIN: 4430-1151, AuthorID: 794666

Камаева Инна Анатольевна – врач-онколог отделения онкогематологии, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3001-0675>, SPIN: 8953-3351, AuthorID: 937725

Гайсултанова Яха Сулеймановна – врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2785-1721>

Тишина Анна Викторовна – врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-8710>, SPIN: 7686-3707, AuthorID: 965165, ResearcherID: H-2460-2018

Пушкарева Татьяна Федоровна – врач-онколог клинко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 8047-6830, AuthorID: 801681

Вклад авторов:

Саманева Н. Ю. – идея, написание статьи;

Лысенко И. Б. – научное руководство;

Николаева Н. В. – научное редактирование текста;

Капуза Е. А. – сбор материала;

Камаева И. А. – научное редактирование текста;

Гайсултанова Я. С. – сбор материала;

Тишина А. В. – сбор материала;

Пушкарева Т. Ф. – сбор материала.