

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-159-164

# Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек детей и подростков с рефрактерной/рецидивирующей лимфомой Ходжкина: серия клинических наблюдений

Е.А. Тузова, Д.А. Евстратов, А.В. Пшонкин, М.Н. Корсантия, И.В. Фисюн, Д.В. Литвинов, Н.В. Мякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Десятилетняя выживаемость без прогрессирования у детей, подростков и молодых взрослых с рефрактерным и рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина (р/р ЛХ) не превышает 50%. Brentuximab vedotin (БВ) и ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ), такие как ниволумаб и пембролизумаб, эффективно применяются у взрослых пациентов с р/р ЛХ. В данной работе мы проанализировали опыт применения ИИКТ у детей и подростков с р/р ЛХ. Исследование носило ретроспективный характер, включало пациентов с р/р ЛХ младше 18 лет ( $n = 20$ ), которые получали терапию ИИКТ. Все пациенты получали терапию БВ, в 35% ( $n = 7$ ) случаев проводилась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Среди всех пациентов 45% ( $n = 9$ ) получали ИИКТ в первом рефрактерном рецидиве, 40% ( $n = 8$ ) – из-за рефрактерной прогрессии заболевания, 15% ( $n = 3$ ) – в терапии второго рецидива. Два пациента получали ИИКТ в комбинации с другими препаратами, в 2 случаях ответ на терапию был неизвестен. Девять (56%) из 16 пациентов достигли метаболического ответа, в 1 случае по результатам проведенной биопсии очага, положительного по данным позитронно-эмиссионной томографии, опухолевое поражение не выявлено, таким образом, ответ был достигнут у 10 (63%) пациентов. В анализ выживаемости вошли 20 человек. Медиана времени наблюдения от начала терапии ИИКТ составила 1,2 года (межквартильный размах: 0,7–1,5 года). Вероятность общей выживаемости через 1 год составила 69% (95% доверительный интервал (ДИ) 46,4–91,6), через 2 года – 60,4% (95% ДИ 35,1–85,7), через 3 года – 40,3% (95% ДИ 4–76,6). Данное исследование демонстрирует, что ИИКТ являются эффективным элементом лечения у детей и подростков с р/р ЛХ, которые не ответили на предыдущие линии терапии, включая БВ. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** рецидивирующее/рефрактерное течение лимфомы Ходжкина, дети, подростки, ингибиторы иммунных контрольных точек, ниволумаб, пембролизумаб

Тузова Е.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (1): 159–64.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-159-164

## Immune checkpoint inhibitor therapy in children and adolescents with refractory/relapsed Hodgkin lymphoma: a case series

E.A. Tuzova, D.A. Evstratov, A.V. Pshonkin, M.N. Korsantiya, I.V. Fisyun, D.V. Litvinov, N.V. Myakova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Ten-year progression-free survival in children, adolescents and young adults with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (r/r HL) does not exceed 50%. Brentuximab vedotin (BV) and immune checkpoint inhibitors (ICIs), such as nivolumab and pembrolizumab, are successfully used for the treatment of adults with r/r HL. In this study, we analyzed our experience of ICI treatment of children and adolescents with r/r HL. This study was retrospective and included patients with r/r HL under 18 years of age, who received ICI therapy. Twenty patients were included. All of them had been treated with BV, 35% ( $n = 7$ ) of patients had undergone auto-HSCT before treatment with ICIs. Among all patients, 45% ( $n = 9$ ) received ICIs for the first refractory relapse, 40% ( $n = 8$ ) due to refractory disease progression and 15% ( $n = 3$ ) received therapy for the second relapse. Two patients received ICIs in combination with other drugs, the response to therapy in 2 patients was unknown. Nine (56%) of 16 patients achieved a metabolic response, one patient had no evidence of vital tumor cells based on the results of a biopsy of a lesion positive on positron emission tomography, thus a response was achieved in 10 (63%) patients. The survival rate analysis included 20 patients. Median follow-up from ICIs initiation was 1.2 years (interquartile range: 0.7–1.5 years). The probability of 1-year overall survival (OS) rate reaches 69% (95% confidence interval (CI) 46.4–91.6), 2-year OS – 60.4% (95% CI 35.1–85.7), 3-year OS – 40.3% (95% CI 4–76.6). In this study, we demonstrated the effectiveness of the treatment with ICIs as an element of therapy in children and adolescents with r/r HL, who had not responded to previous lines of therapy, including BV. The patients' parents gave consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications.

**Key words:** relapsed/refractory Hodgkin lymphoma, children, adolescents, immune checkpoint inhibitors, nivolumab, pembrolizumab

Tuzova E.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (1): 159–64.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-159-164

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 21.02.2024  
Принята к печати 15.03.2024



EDN: PJPJRA

### Контактная информация:

Тузова Елизавета Александровна, врач-гематолог боксированного отделения гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: tuzovaelizaveta97@gmail.com

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 21.02.2024  
Accepted 15.03.2024

### Correspondence:

Elizaveta A. Tuzova, a hematologist at the Hematology/Oncology Isolation Unit of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St., 117997, Moscow, Russia  
E-mail: tuzovaelizaveta97@gmail.com

**К**лассическая лимфома Ходжкина (ЛХ) является одной из наиболее частых лимфом у детей и подростков [1]. Химиотерапия (ХТ) и лучевая терапия (ЛТ) приводят к 5-летней бессобытийной выживаемости в 89% случаев [2, 3]. Тем не менее среди детей, подростков и молодых взрослых, у которых отмечается рефрактерное или рецидивирующее течение ЛХ (р/р ЛХ), 10-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составляет всего 47% [4].

Одним из вариантов «терапии спасения» является брентуксимаб ведотин (БВ). Этот препарат представляет собой конъюгат антитела и лекарственного средства, активный против CD30-позитивных клеток, таких как клетки Рид–Штернберга, и доставляет агент монометилауристатин Е, воздействующий на микротрубочки веретена деления, внутрь клеток Рид–Штернберга, индуцируя апоптоз [5]. Исследования применения БВ в монорежиме в качестве терапии второй и третьей линий среди взрослых показали частоту полного ответа от 27 до 43%, тогда как последовательное применение ХТ и БВ или их сочетание приводят к частоте полного ответа от 69 до 83% [6]. В крупном исследовании Massano и соавт., проведенном на детской популяции ( $n = 68$ ), также была продемонстрирована высокая эффективность применения БВ [7]. В этом исследовании БВ в монорежиме использовался у 31 пациента, в том числе у 12 в качестве консолидирующей терапии после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). У 18 пациентов до ТГСК и у 15 больных до и после ТГСК общая выживаемость (ОВ) составила 75%, 3-летняя ВБП – 58%, общий ответ (ОО) наблюдался в 66% случаев [7].

Другим подходом к терапии р/р ЛХ является применение ингибиторов иммунных контрольных точек (иИКТ), направленных на ось PD-1 и PD-2 (белки запрограммированной гибели клеток 1 и 2), которые продемонстрировали свою эффективность, обусловленную в том числе биологией опухоли. Патологические клетки Рид–Штернберга, как правило, имеют мутации в хромосоме 9p24.1, приводящие к повышенной экспрессии PD-L1 и PD-L2, что делает ЛХ генетически восприимчивой к блокаде контрольных точек [8]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) одобрило 2 антитела против PD-1 для лечения р/р ЛХ: ниволумаб и пембролизумаб, которые обеспечивают долгосрочную эффективность терапии у взрослых и детей [8, 9]. Подобно опыту применения у взрослых, иИКТ приводили к объективному ответу от 30 до 60% у педиатрических пациентов с р/р ЛХ [8].

иИКТ хорошо переносятся детьми в дозах, эквивалентных одобренным для взрослых: пембролизумаб

2 мг/кг каждые 3 нед и ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед [10, 11]. Побочные эффекты были аналогичны тем, которые наблюдались у взрослых, за исключением часто встречающейся цитопении (включая III–IV степени), что, возможно, говорит о большом объеме предшествующей терапии у детей. Наиболее распространенными побочными эффектами терапии были утомляемость и лихорадка, а также печеночная токсичность (повышение активности трансаминаз, I–II степень). Менее распространенными, однако значимыми побочными эффектами, касающимися иммунной системы, являлись панкреатит, тиреоидит, плевральный и перикардиальный выпоты, колит [10, 11].

В исследовании Kozlov и соавт. сосредоточено наибольшее число пациентов детского возраста, получивших ниволумаб в монорежиме при терапии р/р ЛХ ( $n = 13$ ) со следующими результатами: ОО – 92% ( $n = 12$ ), полный ответ (ПО) – 62% ( $n = 8$ ), частичный ответ (ЧО) – 30% ( $n = 4$ ), стабилизация заболевания (СЗ) – 8% ( $n = 1$ ). Трехлетняя ОВ и ВБП составили 95% и 90% соответственно [12]. Исследование K.L. Davis и соавт. включало 10 пациентов, ПО достигли 10% ( $n = 1$ ), ЧО – 20% ( $n = 2$ ), СЗ зафиксирована у 60% ( $n = 6$ ) [11].

Наибольшее число педиатрических пациентов, у которых применялся пембролизумаб в монорежиме, сосредоточено в исследовании KEYNOTE051 ( $n = 15$ ). ПО достигли 13% ( $n = 2$ ), ЧО – 47% ( $n = 7$ ), СЗ наблюдалась у 20% ( $n = 3$ ). Однолетняя ОВ и ВБП составили 100% и 51,9% соответственно [10].

В данной статье мы проанализировали опыт применения иИКТ (ниволумаб и пембролизумаб) у пациентов с р/р ЛХ в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 20 пациентов младше 18 лет с р/р ЛХ, не достигшие ответа на предшествующие линии лечения, включая использование БВ, которым была проведена терапия иИКТ. Все пациенты получали терапию в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 15.06.2016 по 31.05.2023. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Сбор материала проводился в медицинской информационной системе и среди пациентов, получавших телемедицинскую консультацию.

Основными хронологическими точками являлись:

- 1) дата начала терапии первой линии;
- 2) дата начала терапии иИКТ;
- 3) дата последнего наблюдения;
- 4) дата смерти.

Период наблюдения для ОВ отсчитывался от 1-го дня терапии иИКТ, дата окончания – последний визит, смерть.

Оценка метаболического ответа проводилась по шкале Deauville (Deauville score, DS). За негативный ответ по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) принимались значения DS 1–3 балла, за ПЭТ-позитивный – значения DS 4–5 баллов.

Для анализа результатов была создана электронная научная база данных. Для формирования базы данных использовалось программное обеспечение Microsoft Excel 2020. Для проведения анализа применялось программное обеспечение XLSTAT 2020 (Addinsoft, Франция). Для подсчета ОВ использовался метод Каплана–Майера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 20 пациентов, включенных в исследование, мальчиков было 14 (70%). Средний возраст начала терапии первой линии составил  $13,4 \pm 2,7$  года. Характеристика пациентов, проводимой терапии и ответа на нее представлена в *таблице*. Инициально у 50% ( $n = 10$ ) пациентов определялась IV стадия заболевания, у 35% ( $n = 7$ ) – II стадия и у 15% ( $n = 3$ ) – III стадия. В 65% ( $n = 13$ ) случаев имелись В-симптомы, в 25% ( $n = 5$ ) – экстранодальное поражение (Е-стадия).

В качестве интенсивной терапии второй линии у 70% ( $n = 14$ ) пациентов были выбраны 2 блока IGEV (дексаметазон, ифосфамид, винорелбин, гемцитабин), у 20% ( $n = 4$ ) – IGEV №1 в комбинации с другими блоками: IEP (ифосфамид, этопозид, преднизолон), ICE (этопозид, ифосфамид, карбоплатин), DNAP (дексаметазон, цисплатин, цитарабин), у 10% ( $n = 2$ ) – ViGePP (винорелбин, гемцитабин, прокарбазин, дексаметазон). БВ получали все пациенты либо в монорежиме, либо в составе блоков ХТ. Медиана количества введений БВ составила 5 (2–13). Аутологичная ТГСК (ауто-ТГСК) до перехода на терапию иИКТ проведена в 35% ( $n = 7$ ) случаев.

Среди всех пациентов, включенных в исследование, 45% ( $n = 9$ ) получали иИКТ в первом рефрактерном рецидиве, 40% ( $n = 8$ ) – из-за рефрактерной прогрессии заболевания, 15% ( $n = 3$ ) – в терапии второго рецидива.

Медиана времени от начала терапии первой линии до перехода на иИКТ составила 1,2 года, межквартильный размах (МКР) – 0,8–1,57 года. Средний возраст на начало терапии иИКТ составил  $15,1 \pm 2,6$  года. Все пациенты кроме одного не ответили на терапию предыдущей линии или рецидивировали. Один пациент получал ниволумаб в качестве консолидирующей терапии после окончания ЛТ.

Среди всех пациентов 70% ( $n = 14$ ) получали ниволумаб, 10% ( $n = 2$ ) – в комбинации с другими препаратами. Один пациент получал ниволумаб в комбинации с курсами полихимиотерапии GVD (гемцитабин, винорелбин, липосомальный доксорубин). Один пациент получал ниволумаб в качестве комбинированной терапии, включая БВ, циклофосфамид, ритуксимаб, ЛТ, в связи с прогрессией заболевания, сдавлением трахеи и развитием дыхательной недостаточности. Четыре (20%) пациента получали монотерапию пембролизумабом. Медиана количества курсов иИКТ составила 9 (МКР: 1–16). Максимальное количество курсов ниволумаба составило 16 (медиана 9), пембролизумаба – 9 (медиана 9).

Из анализа были исключены 2 пациента, которые получали иИКТ в комбинации с другими препаратами. Еще в 2 (11,1%) случаях отсутствовали данные об ответе на проводимую терапию: 1 пациент получал ниволумаб в качестве консолидации и 1 – пембролизумаб. Из 16 оставшихся пациентов 9 (56%) достигли метаболического ответа (DS 1–3 балла), 7 (44%) – не достигли (DS 4–5 балла), однако в 1 случае по результатам проведенной биопсии ПЭТ-положительного очага данных за опухолевое поражение не было, таким образом, ответ достигнут у 10 (63%) больных. Среди 16 пациентов с известным катамнезом 13 получали ниволумаб, ПЭТ-негативного ответа достигли 69% ( $n = 9$ ), 3 – пембролизумаб, никто не достиг ПЭТ-негативного ответа, тем не менее у одного из них при повторной биопсии не обнаружена витальная опухоль, дальнейшую терапию не получал.

ТГСК была проведена в 62,7% ( $n = 10$ ) случаев после терапии иИКТ. В 5 случаях выполнена аллогенная ТГСК (алло-ТГСК), в 2 – ауто-ТГСК после достижения ремиссии при терапии ниволумабом. Алло-ТГСК использовалась в качестве консолидирующей терапии у всех пациентов ( $n = 3$ ) после применения пембролизумаба.

В анализ выживаемости вошли все 20 пациентов. Медиана времени наблюдения от начала терапии иИКТ составила 1,2 года (МКР: 0,7–1,5 года). Вероятность ОВ через 1 год составила 69% (95% доверительный интервал (ДИ) 46,4–91,6), через 2 года – 60,4% (95% ДИ 35,1–85,7), через 3 года – 40,3% (95% ДИ 4–76,6) (*рисунок*). Летальный исход зафиксирован в 25% ( $n = 5$ ) случаев от инфекционных осложнений на фоне ремиссии по основному заболеванию.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На момент написания статьи отсутствуют многоцентровые рандомизированные исследования, направленные на изучение эффективности и безопасности применения иИКТ в детской популяции. Однако в литературе имеются данные о небольших

Таблица

Характеристика пациентов, проводимой терапии и ответа на нее

Table

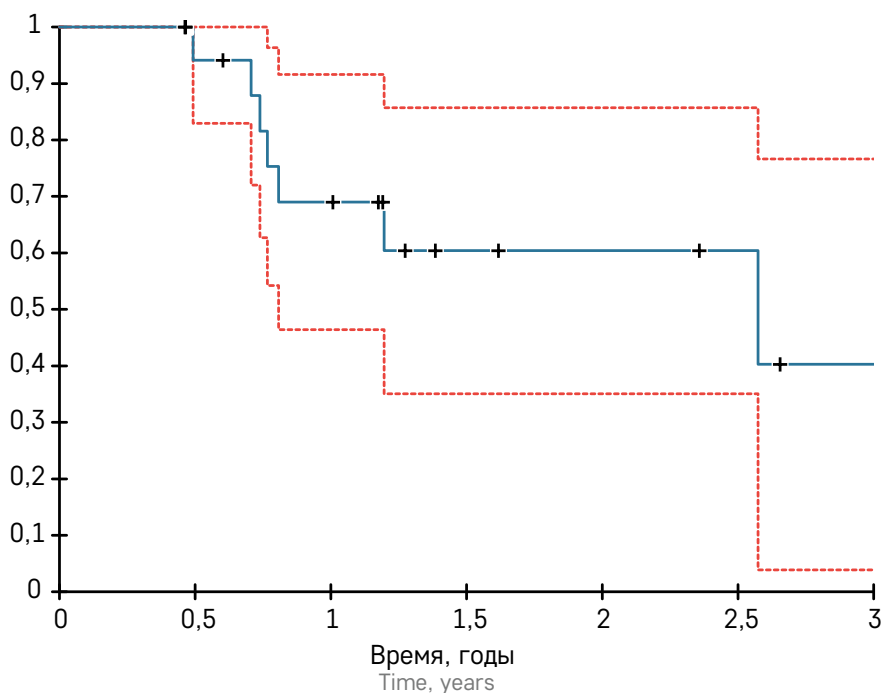
Characteristics of patients, therapy and response to it

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст, годы Age, years	Предшествующая терапия Previous therapy	Ауто-ТГСК Auto-HSCT	Терапия иИКТ iICT therapy	Ответ по DS, баллы Response according to the DS, scores	Последующая терапия Subsequent therapy	ТГСК HSCT	Исход Outcome
№1	Женский Female	15,6	2 IGEV 5 BV	1	Ниво-лумаб – 16 Nivo-lumab – 16	3		Алло-ТГСК Allo-HSCT	Смерть в ремиссии от септического шока Death in remission from septic shock
№2	Мужской Male	16,3	2 IGEV 6 BV	1	Ниво-лумаб – 1 Nivolumab – 1	1–2		Алло-ТГСК Allo-HSCT	Смерть в ремиссии от септического шока Death in remission from septic shock
№3	Мужской Male	14,3	1 IGEV 2 BB		Ниво-лумаб – 1 Nivolumab – 1	1–2		Алло-ТГСК Allo-HSCT	Смерть в ремиссии от осложнений ТГСК Death in remission from complications of HSCT
№4	Женский Female	18,7	2 IGEV 1 BB 1 BV 3 BB 8 BV	1	Ниво-лумаб – 11 Nivo-lumab – 11	1–3		Алло-ТГСК Allo-HSCT	Смерть в ремиссии от септического шока Death in remission from septic shock
№5	Мужской Male	17,3	BV IEP BV IGEV BV IGEV BV DHAP BV IEP ЛТ/ radiotherapy 2 GVD		Ниво-лумаб – 4 Nivo-lumab – 4	3	ЛТ Radiotherapy	Ауто-ТГСК Auto-HSCT	Ремиссия Remission
№6	Женский Female	16,1	2 IGEV 2 BB 2 BV BB		Ниво-лумаб – 9 Nivolumab – 9	2		Ауто-ТГСК Auto-HSCT	Ремиссия, планируется ЛТ Remission, radiotherapy planning
№7	Мужской Male	17,6	2 IGEV 4 BB 2 BV	1	Ниво-лумаб – 9 Nivolumab – 9	3			Ремиссия, планируется алло-ТГСК Remission, allo-HSCT planning
№8	Женский Female	15,1	2 IGEV 5 BB 1 BV	1	Ниво-лумаб – 4 Nivolumab – 4	3			Смерть в ремиссии от инфекционных осложнений Death in remission from infectious complications
№9	Женский Female	17	2 ICE 2 IGEV 7 BB 3 BV	1	Ниво-лумаб – 10 Nivo-lumab – 10	3			Ремиссия Remission
№10	Женский Female	14,3	2 IGEV 3 BB 4 BV		Пембролизумаб – 9 Pembrolizumab – 9	4–5	БВ – 4 Ниволизумаб – 6 BV – 4 Nivolumab – 6	Алло-ТГСК Allo-HSCT	Ремиссия Remission
№11	Мужской Male	10,6	2 IGEV 6 BV		Ниво-лумаб – 12 Nivo-lumab – 12	4–5	Ипилимумаб – 4 Ниволизумаб – 9 БВ – 11 Винбластин Ipilimumab – 4 Nivolumab – 9 BV – 11 Vinblastine	Алло-ТГСК Allo-HSCT	Ремиссия Remission
№12	Мужской Male	15,1	2 IGEV 6 BV		Ниво-лумаб – 7 Nivo-lumab – 7	5	Рибомустин – 6 + дексаметазон Ribomustine – 6 + dexamethasone		Ремиссия Remission
№13	Мужской Male	10,8	1 IGEV 3 BB 2 BV		Пембролизумаб – 9 Pembrolizumab – 9	4–5 (биопсия: данных за опухоль нет) 4–5 (no evidence of a tumor by biopsy)		Алло-ТГСК Allo-HSCT	Ремиссия Remission
№14	Мужской Male	8,1	2 IGEV 4 BB		Пембролизумаб – 8 Pembrolizumab – 8	4–5	Ниволизумаб + бендамустин Nivolumab + bendamustine	Алло-ТГСК Allo-HSCT	Ремиссия Remission
№15	Женский Female	14,7	1 ViGePP 2 BV		Ниво-лумаб – 9 Nivolumab – 9	4			Нет данных No data
№16	Женский Female	15,8	1 IEP 1 IGEV 3 BB		Пембролизумаб – 10 Pembrolizumab – 10	4–5	Терапия для ПМВКЛ Therapy for PMBCL		Нет ответа No response

Примечание. ПМВКЛ – первичная медиастинальная В-клеточная лимфома.

Note. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; auto-HSCT – autologous HSCT; allo-HSCT – allogeneic HSCT; BV – brentuximab vedotin; PMBCL – Primary mediastinal B-cell lymphoma.

Рисунок  
График ОВ  
Figure  
Overall survival plot



выборках пациентов, у которых использовались и ИКТ не в первой линии терапии в монорежиме [10–14].

В данное исследование включались пациенты с р/р ЛХ младше 18 лет, которые не ответили на предыдущие линии терапии или рецидивировали после них, примечательно, что все они получали БВ. Таким образом, все пациенты в данной когорте кроме одного, который получал ниволумаб в качестве консолидирующей терапии, были рефрактерны ко всем предшествующим линиям терапии, включая БВ.

В нашем исследовании 13 пациентов получали ниволумаб в монорежиме 3 мг/кг 1 раз в 2 нед, 9 (69%) достигли ПЭТ-негативности. В исследовании Kozlov и соавт. ПО достигли 8 (62%) из 13 больных, в работе K.L. Davis и соавт. только в 1 (10%) случае была достигнута ПЭТ-негативность [11, 12].

Применение пембролизумаба у детей и подростков в монорежиме для лечения классической ЛХ в литературе описывается единичными наблюдениями. Наибольшее число пациентов вошли в исследование Georger и соавт. ( $n = 15$ ) со следующими результатами: ПО достигли 2 (13%), ЧО – 7 (47%) и СЗ наблюдалась у 3 (20%) [10].

Среди 3 пациентов с известной информацией об ответе на терапию, получавших пембролизумаб в дозовом режиме 2 мг/кг 1 раз в 3 нед, все оказались ПЭТ-положительными (DS 4–5 баллов) после проведенного лечения. Однако у 1 пациента после биопсии ПЭТ-положительного очага данных за наличие опухолевого поражения не обнаружено. В последу-

ющем ему проведена алло-ТГСК, пациент находится в ремиссии. Еще 2 человека получили комбинированную терапию с проведением алло-ТГСК после достижения ПО, оба сохраняют ремиссию по основному заболеванию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ограничениями проведенного исследования являются его ретроспективный характер, а также разнообразие проводимой пациентам терапии. Тем не менее, учитывая относительную редкость р/р ЛХ у детей и подростков, эти данные показывают, что ИКТ является эффективным методом терапии даже в случае рефрактерности или рецидива после проведенной терапии второй и третьей линий, включая БВ (100%) и ауто-ТГСК (35%). Для более раннего внедрения ИКТ в терапию р/р ЛХ необходимы дальнейшие крупные исследования.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Tuzova E.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7844-9858>

**Evstratov D.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

**Pshonkin A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

**Korsantiya M.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7837-6890>

**Fisyun I.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9050-7822>

**Litvinov D.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

**Myakova N.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

## Литература

1. Connors J.M., Cozen W., Steidl C., Carbone A., Hoppe R.T., Flechtner H.H., et al. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6 (1): 61. DOI: 10.1038/s41572-020-0189-6
2. Mauz-Korholz C., Metzger M.L., Kelly K.M., Schwartz C.L., Castellanos M.E., Dieckmann K., et al. Pediatric Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 2975–85. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4853
3. Belsky J.A., Hochberg J., Giulino-Roth L. Diagnosis and management of Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults. *Best Pract Res Clin Haematol* 2023; 36 (1): 101445. DOI: 10.1016/j.beha.2023.101445
4. Satwani P., Ahn K.W., Carreras J., Abdel-Aziz H., Cairo M.S., Cashen A., et al. A prognostic model predicting autologous transplantation outcomes in children, adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (11): 1416–23.
5. Rusconi C., Ciavarella S., Fabbri A., Flenghi L., Puccini B., Re A., et al. Treatment of very high-risk classical Hodgkin Lymphoma: cases' selection from real life and critical review of the literature. *Acta Biomed* 2020; 91 (S-5): 13–22. DOI: 10.23750/abm.v91iS-5.9911.
6. Advani R.H., Moskowitz A.J., Bartlett N.L., Vose J.M., Ramchandren R., Feldman T.A., et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. *Blood* 2021; 138 (6): 427–38. DOI: 10.1182/blood.2020009178
7. Massano D., Carraro E., Mussolin L., Buffardi S., Barat V., Zama D., et al. Brentuximab vedotin in the treatment of paediatric patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: Results of a real-life study. *Pediatr Blood Cancer* 2022; 69 (10): e29801. DOI: 10.1002/pbc.29801
8. Long A.H., Morgenstern D.A., Leruste A., Bourdeaut F., Davis K.L. Checkpoint Immunotherapy in Pediatrics: Here, Gone, and Back Again. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2022; 42: 781–94.
9. Munir F., Hardit V., Sheikh I.N., AlQahatani S., He J., Cuglievan B., et al. Classical Hodgkin Lymphoma: From Past to Future—A Comprehensive Review of Pathophysiology and Therapeutic Advances. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (12): 10095. DOI: 10.3390/ijms241210095
10. Georger B., Kang H.J., Yalon-Oren M., Marshall L.V., Vezina C., Pappo A., et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEY-NOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (1): 121–33. DOI: 10.1016/S1473-2045(19)30671-0
11. Davis K.L., Fox E., Merchant M.S., Reid J.M., Kudgus R.A., Liu X., et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 541–50.
12. Kozlov A.V., Kazantzev I.V., Lukhta T.V., Tolkunova P.S., Zvyagintseva D.A., Gevorgian A.G., et al. Nivolumab in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Cell Ther Transplant* 2019; 8 (4): 41–8.
13. Harker-Murray P., Mauz-Körholz C., Leblanc T., Mascarin M., Michel G., Cooper S., et al. Nivolumab and brentuximab vedotin with or without bendamustine for R/R Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults. *Blood* 2023; 141 (17): 2075–84. DOI: 10.1182/blood.2022017118
14. Mauz-Korholz C., Kelly K.M., Keller F.G., Giulino-Roth L., Nahar A., Balakumaran A. KEY-NOTE-667: phase 2, open-label study of pembrolizumab in children and young adults with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma (cHL) with slow early response (SER) to frontline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2018; 36 (15\_Suppl).