



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.3.013>
УДК 616-006.442-036.1-06:578.825.13



Гутник Ю.Д.✉, Марковец А.Ф., Тарасевич И.В.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Рефрактерное течение классической лимфомы Ходжкина, ассоциированной с вирусом Эпштейна – Барр

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, написание текста, оформление статьи, редактирование – Марковец А.Ф.; оформление статьи, написание текста – Гутник Ю.Д.; наблюдение и лечение пациента – Тарасевич И.В.

Финансирование: статья написана без спонсорской поддержки.

Подана: 20.07.2024

Принята: 10.09.2024

Контакты: mail@oncology.by

Резюме

В данной работе представлен клинический случай лимфомы Ходжкина, ассоциированной с вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), у пациента 21 года с первично-рефрактерным течением заболевания, описана динамика изменения инструментальных и лабораторных показателей в течение лечения. Контроль над опухолевым процессом был достигнут применением иммунотерапии. Ингибиторы контрольных иммунных точек ниволумаб и пембролизумаб в комбинации с таргетным препаратом брентуксимабом ведотином позволили вывести пациента в полную метаболическую ремиссию перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), показали свою эффективность в лечении рефрактерной лимфомы Ходжкина. Отмечена корреляция клинического течения заболевания и уровня ДНК ВЭБ в плазме крови пациента. ДНК ВЭБ у пациента с ЛХ может служить эффективным биомаркером активности опухолевого процесса.

Ключевые слова: вирус Эпштейна – Барр, лимфома Ходжкина, резистентное течение, ингибиторы контрольных точек

Hutnik Y., Markavets A., Tarasevich I.

Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Refractory Hodgkin Lymphoma Associated with Epstein – Barr Virus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, writing of the text, design of the article, editing – Markavets A.; design of the article, writing of the text – Hutnik Y.; observation and treatment of the patient – Tarasevich I.

Funding: the study had no sponsorship.

Submitted: 20.07.2024

Accepted: 10.09.2024

Contacts: mail@oncology.by

Abstract

This study presents a clinical case of Hodgkin lymphoma associated with Epstein – Barr virus (EBV) in a 21-year-old patient with a primary refractory disease, describes the dynamics of changes in instrumental and laboratory parameters during treatment. The control of the tumor process was achieved by the use of immunotherapy. Immune checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab in combination with brentuximab vedotin allowed the patient to enter complete metabolic remission before autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT), showed their effectiveness in the treatment of refractory Hodgkin's lymphoma. There was a correlation between the clinical course of the disease and the level of EBV DNA in the patient's blood plasma. EBV DNA in patients with LH can serve as an effective biomarker of tumor activity have shown their effectiveness in the treatment of refractory Hodgkin's lymphoma.

Keywords: Epstein – Barr virus, primary refractory Hodgkin lymphoma, resistant process, checkpoint inhibitors

■ ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это злокачественная опухоль лимфоидной ткани с клональной пролиферацией В-клеток лимфатических узлов. Впервые как самостоятельное заболевание была описана в 1832 г. Томасом Ходжкиным. В структуре детских онкологических заболеваний ЛХ составляет 5–7%. Заболеваемость ЛХ в Республике Беларусь составляет 1,34 на 100 тыс. детского населения. Имеется 2 пика заболеваемости: от 15 до 35 лет и после 50 лет. В период с 1998 по 2021 год в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии протокольное лечение получили 644 пациента с ЛХ, медиана возраста которых составила 15,3 года. Общая 5-летняя выживаемость составила $96 \pm 1\%$, 10-летняя – $94 \pm 1\%$ [1]. В пересмотренной классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. выделяют два типа ЛХ: классическую ЛХ (кЛХ) и нодулярную с лимфоидным преобладанием ЛХ (НЛПЛХ) [2].



Причины развития ЛХ в настоящее время находятся в стадии изучения и до конца не ясны. Основным идентифицированным фактором риска лимфомы Ходжкина является инфицирование вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ). Признано, что вирус Эпштейна – Барр играет ключевую роль в развитии некоторых лимфом и лимфопролиферативных заболеваний, эпителиальных и мезенхимальных злокачественных опухолей [3]. Заболеваемость ВЭБ-ассоциированной ЛХ в странах Западной Европы и Северной Америки варьирует от 20 до 50%. Центральная и Южная Африка – 80%. Примерно 95% взрослого населения инфицировано вирусом Эпштейна – Барр, что делает его одним из наиболее распространенных вирусов человека. Инфекция чаще всего протекает в виде инфекционного мононуклеоза или бессимптомно. После заражения вирус сохраняется в клетках лимфатической системы в течение всей жизни и персистирует. Клетки, содержащие вирус, становятся все более восприимчивыми к злокачественной трансформации. Риск развития ЛХ у пациентов, перенесших инфекционный мононуклеоз, в четыре раза превышает риск ВЭБ-негативных пациентов. Пациенты с высокими титрами к антигенам ВЭБ имеют повышенный риск развития ВЭБ-ассоциированной лимфомы [4].

Клинический случай

Представляем клиническое наблюдение случая ВЭБ-ассоциированной лимфомы Ходжкина у пациента 21 года.

Пациент А., 2000 г. р., госпитализирован в онкологический диспансер г. Могилева в марте 2020 г. с жалобами на увеличение шейных лимфатических узлов. После проведения первичного диагностического комплекса был выставлен диагноз: классическая лимфома Ходжкина, вариант нодулярный склероз, с поражением шейно-надключичных, подключичных, внутригрудных л/у с инвазией в правое легкое. IIАЕ стадия.



Рис. 1. Инициальная ПЭТ-КТ 30.03.2020
Fig. 1. Initial PET-CT 30.03.2020

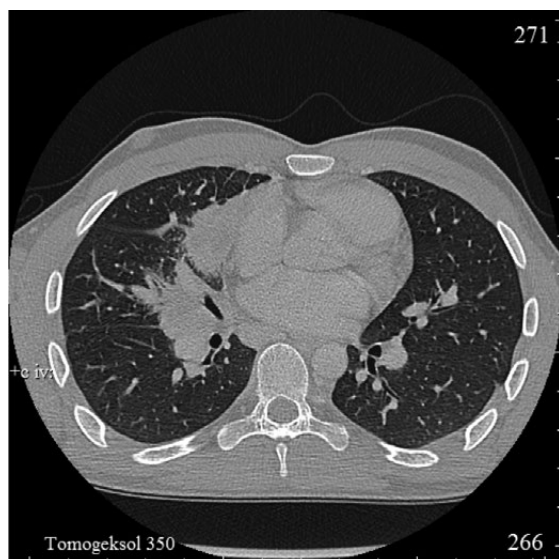


Рис. 2. ПЭТ-КТ после 6 циклов ABVD (прогрессирование)
Fig. 2. Control PET-CT after 6 ABVD (progression)

В качестве терапии 1-й линии с марта 2020 г. по октябрь 2020 г. пациент получил 6 курсов полихимиотерапии по схеме ABDV (доксорубицин, блеомицин, дакарбазин, преднизолон). Однако ремиссия не была достигнута. В январе 2021 г. по данным ПЭТ-КТ отмечено прогрессирование заболевания: рост метаболической активности и размеров опухоли переднего средостения и правых бронхопульмональных л/узлов (общий размер 6,5×2,8 см, SUVmax=11,2, рис. 2).

Для проведения терапии 2-й линии пациент был госпитализирован в Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии.

22.02.21 у пациента впервые была выявлена активная ВЭБ-инфекция (вирусная нагрузка ВЭБ в крови методом ПЦР – 22 379 копий/мл). Учитывая активную ВЭБ-инфекцию, пациенту была назначена противовирусная терапия валганцикловиром 900 мг 2 раза в сутки. С целью иммунокоррекции еженедельно вводился ВВИГ в дозе 0,4 г/кг. На фоне проведения противовирусной терапии отмечалось колебание вирусной нагрузки ВЭБ в крови методом ПЦР от 609 копий/мл до 168 734 копий/мл.

В качестве 2-й линии терапии с февраля 2021 г. по май 2021 г. пациент получил 3 курса ВВ (брентуксимаб, бендамустин, дексаметазон). 06.04.21 отмечена отрицательная динамика по данным КТ ОГК и ПЭТ КТ за счет нарастания протяженности и интенсивности инфильтративных изменений в средней доле правого легкого, роста размеров и метаболической активности ранее контролируемых лимфатических узлов.

19.04.2021 была выполнена бронхоскопия с биопсией выявленного образования правого среднедолевого бронха. Результаты морфологического исследования от 23.04.2021: гной, фибрин, небольшие участки фиброзной ткани с некрозами и дистрофичными крупными клетками, группирующимися вокруг сосудов, с примесью



лимфоцитов и единичными эозинофилами. ИГХ: CD30(+), CD15(++), CD20 (в большинстве клеток +++), EBV (+), mum1(+++), CD79a(heterogeneous), oct2(heterogeneous). Заключение: изменения могут соответствовать ВЭБ-ассоциированной лимфоме Ходжкина.

С апреля 2021 г. по июнь 2021 г. пациент получил 5 введений ритуксимаба в дозе 375 мг/м².

С целью оценки статуса ремиссии по основному заболеванию 10.06.2021 была выполнена торакотомия с биопсией ткани легкого и лимфатических узлов средостения.

Результат морфологического исследования: клетки слабо Cd20 позитивны, единичные клетки Cd79a, oct2 позитивны, bob1 негативны, что более всего характерно для ВЭБ-ассоциированной лимфомы Ходжкина.

25.06.2021 по данным КТ ОГК выявлена дальнейшая отрицательная динамика за счет увеличения опухолевой ткани в нижнем этаже средостения справа. Кроме того, отмечался дальнейший рост вирусной нагрузки ВЭБ до 116 609 копий/мл. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой полихимиотерапии, с июля 2021 г. по август 2021 г. лечение продолжено по схеме BV-DHAP (брентуксимаб ведотин, дексаметазон, высокие дозы цитозара, цисплатин). После 3 курсов BV-DHAP по данным ПЭТ-КТ наблюдалась разнонаправленная динамика: положительная за счет редукции размеров, метаболической активности ранее контролируемых лимфатических узлов:

- субкаринальных 11 мм (ранее 15), SUVmax 1,55 (6,50);
- параэзофагеальных справа 8 мм (ранее 15), SUVmax 2,43 (6,50);
- правых верхних паратрахеальных 5 мм (ранее 9), SUVmax 1,35 (2,44).

Разнонаправленная за счет уменьшения размеров, но увеличения метаболической активности ранее контролируемых лимфатических узлов: конгломерата средостения, распространяющегося парамедиастинально (инвазия в перикард) вместе с правыми бронхопульмональными л/у, с наличием зон аметаболизма (некроз, уменьшилось количество), с наличием дистелектатических изменений, просветы ВДБ и СДБ прослеживаются (ранее компримированные, суженные), со снижением плотности прилежащей легочной паренхимы в верхней и средней долях (инвазия); стенки субсегментарных бронхов утолщены; утолщен внутри и междольковый интерстициальный компонент; конгломерат размерами 79×42 мм (ранее 93×49), SUVmax 14,15 (ранее 10,49 – активность снижена за счет многочисленных зон некроза). Со стороны других органов и систем без отрицательной динамики, данные прежние. Кроме того, после 3 курсов BV-DHAP наблюдалось снижение вирусной нагрузки ВЭБ до 609 копий/мл. Однако через 2 недели от окончания 3-го курса ПХТ был выявлен рост вирусной нагрузки до 60 373 копий/мл.

С целью достижения метаболической ремиссии и подготовки к проведению высокодозной ПХТ с последующей аутоТГСК с сентября по октябрь 2021 г. пациенту было проведено 2 курса ПХТ по схеме BEACOPP-eascalated (циклофосфан, доксорубин, этопозид, винкристин, блеомицин, преднизолон, прокарбазин). После окончания 2-го курса BEACOPP-eascalated вирусная нагрузка ВЭБ в крови пациента не определялась.

На фоне проведения противоопухолевой терапии 22.10.21 пациент заболел коронавирусной инфекцией и с октября 2021 г. по январь 2022 г. получал лечение в инфекционной больнице города Минска. При контрольном обследовании в январе 2022 г. по данным ПЭТ-КТ вновь отмечена отрицательная динамика за счет



Рис. 3. ПЭТ-КТ 28.01.2022 (прогрессирование)
Fig. 3. PET-CT 28.01.2022 (progression)

увеличения размеров ранее определяемых очагов опухолевого поражения, роста метаболической активности и появления новых очагов поражения. Вирусная нагрузка ВЭБ в крови также увеличилась и составила 168 734 копий/мл.

Учитывая прогрессирование ЛХ после схем с BV, было принято решение о продолжении терапии с применением комбинации брентуксимаба и ингибиторов контрольных точек (ИКТ). С февраля по май 2022 г. пациент получил 4 введения ИКТ: 2 введения ниволумаба 3 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели и 2 введения пемпролизумаба 100 мг в/в 1 раз в 3 недели.

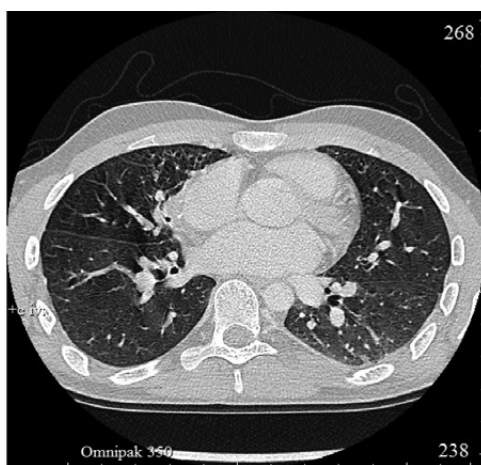


Рис. 4. ПЭТ-КТ 13.10.2022 (полный метаболический ответ после ауто-ТГСК)
Fig. 4. PET-CT 13.10.2022 (complete metabolic response after auto-TCSC)



В феврале 2022 г. пациент вновь заболел COVID-19-инфекцией и получал лечение в инфекционной больнице города Минска.

После окончания лечения ИКТ по данным ПЭТ/КТ от 26.05.22 отмечена положительная динамика за счет снижения размеров и метаболической активности ранее определяемых очагов, Deauville score 4. ДНК ВЭБ в крови у пациента не была выявлена.

В августе 2022 г. пациент получил в качестве режима кондиционирования высокодозную химиотерапию (ВДХТ) в режиме BEAM (кармустин-BCNU, этопозид, цитарабин, мелфалан) и 25.08.22 была выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). 13.10.22 ПЭТ/КТ-контроль показал полный метаболический ответ.

С октября 2022 г. по настоящее время пациент находится в ремиссии по ЛХ, наблюдается в амбулаторно-поликлиническом отделении центра. ДНК ВЭБ в крови пациента после ауто-ТГСК более не определяется.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Вирус Эпштейна – Барр относится к семейству Herpesviridae, подсемейству Gamma Lymphocryptovirus, виду Human herpesvirus 4 и имеет двуспиральную молекулу ДНК. Онкогенный потенциал ВЭБ связан с его способностью инфицировать и трансформировать лимфоциты человека. В 1960-х гг. он был выделен из клеток лимфомы Беркитта. Кроме лимфомы Беркитта, ВЭБ вовлечен в патогенез таких злокачественных новообразований, как ЛХ, рак носоглотки, рак желудка, а также иных онкологических заболеваний. В развитии ВЭБ-ассоциированных опухолей важную роль играет иммуносупрессия и/или генетическая предрасположенность к определенной патологии [4]. В мире инфицированность населения ВЭБ в среднем составляет 90–95%. В 70–75% случаев инфицирование происходит в первые 5 лет жизни, к 50 годам достигает 100%. В настоящее время установлены две клеточные линии – ВЭБ-1 и ВЭБ-2 (известные также как тип А и тип В). Эти штаммы вируса имеют различия в экспрессии генов в течение латентной инфекции, но не имеют различий в клинической симптоматике и течении заболевания. ВЭБ-1 обладает более высокой трансформирующей активностью. Основной путь передачи вируса Эпштейна – Барр – воздушно-капельный, преимущественно через слюну. Также возможно заражение контактно-бытовым, половым, парентеральным и трансплацентарным путями. Доля случаев лимфом Ходжкина, ассоциированных с ВЭБ, в значительной степени варьирует в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, географического региона и гистологического подтипа. Так, в развитых странах ВЭБ обнаруживается у 30–50% пациентов и намного чаще в развивающихся странах. При этом вирус с большей частотой обнаруживается при смешанно-клеточной форме лимфомы Ходжкина и варианте с подавлением лимфоидной ткани, особенно у детей младше 10 лет и лиц старше 80 лет. Развитие ВЭБ-положительных случаев ЛХ считается следствием патологического ответа на раннее первичное инфицирование. Положительная серологическая реакция на ВЭБ наиболее часто отмечается при варианте с лимфоидным истощением – до 95% случаев, несколько реже встречается среди пациентов со смешанно-клеточным вариантом заболевания (50–70%), еще реже – среди пациентов, имеющих вариант с нодулярным склерозом (10–42%), крайне редко констатируется при лимфоидном преобладании [5]. Инфицирование ВЭБ происходит в результате

связывания вирусного мембранного гликопротеида gp350/220 с молекулой CD21, которая является поверхностным рецептором клеток, служащих мишенями для ВЭБ. В ядре клетки-хозяина ДНК ВЭБ встраивается в геном, вызывая хромосомные нарушения. Дальнейшее внутриклеточное существование ВЭБ возможно в двух вариантах: по латентному (непродуктивному) или литическому (продуктивному) типу инфекции. Выделяются различные типы вирусной латенции в зависимости от экспрессии вирусного генома в ВЭБ-ассоциированных опухолях [4]. В случае ВЭБ-ассоциированной ЛХ моноклональный вирусный геном обычно обнаруживается во всех опухолевых клетках, показывая, что инфицирование ВЭБ явилось ранним событием лимфоогенеза. Для ВЭБ-ассоциированной ЛХ характерен тип вирусной латенции, при котором происходит синтез таких онкобелков, как LMP1, LMP2A, LMP2B, EBER, BART, EBNA-1. LMP1 играет ключевую роль в злокачественной трансформации В-клеток, блокирует апоптоз и приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации, обеспечивает выживание поврежденных клеток, усиливает их подвижность, инвазию и метастазирование, подавляет экспрессию опухолевых супрессоров (p53, RASSF1A), индуцирует экспрессию иммуносупрессивных цитокинов. LMP2A и LMP2B подавляют реактивацию вируса из латентного состояния. EBNA-1 играет важную роль в образовании стабильной, способной к неограниченному размножению («бессмертной») клеточной линии. Клетки Ходжкина (крупные одноядерные клетки) и клетки Березовского – Рид – Штенберга (Б-Р-Ш) являются результатом моноклональной пролиферации зрелых В-клеток, происходящей в зародышевом центре фолликула лимфатического узла. Количество их в опухоли не превышает 1–10%. Опухолевые клетки обладают такими механизмами ускользания от иммунного надзора, как экспрессия иммуносупрессирующих цитокинов, индуцирующего апоптоз FAS-лиганда (FAS-L), лигандов запрограммированной смерти (PD-L1 и PD-L2). Лиганды PD-L1 и PD-L2 клеток Б-Р-Ш, связываясь с PD-1-рецепторами на поверхности Т-клеток, блокируют механизм распознавания и эффекторную активность Т-клеток в отношении опухоли. Поэтому Т-клетки перестают распознавать и уничтожать опухолевые клетки. FAS-лиганд индуцирует апоптоз опухолеспецифичных цитотоксических Т-лимфоцитов. К тому же злокачественные клетки способны утрачивать экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости – HLA-антигенов 1-го класса, которые необходимы для их распознавания Т-клетками [6].

Прогностическое значение ВЭБ при ЛХ дискутабельно. Была выявлена связь между ВЭБ-положительным статусом и значительно более низким уровнем общей выживаемости (ОВ) у пожилых пациентов с ЛХ. В то же время у детей и подростков с ВЭБ-положительным статусом и ЛХ наблюдалась тенденция к улучшению прогноза, хотя результаты не были статистически значимыми [7].

Для большинства пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток (аутоТГСК) является терапией выбора. Основным фактором прогноза, отмечаемым практически всеми исследователями, является ответ опухоли на индукционную терапию, предшествующую аутоТГСК [8]. За последние годы оценен ряд различных подходов, направленных на улучшение результатов лечения пациентов с рефрактерным течением лимфомы Ходжкина, были раскрыты механизмы иммунологической толерантности и роли клеточного микроокружения в патогенезе злокачественных новообразований. Ключевую роль в подавлении



противоопухолевого иммунного ответа играет семейство рецепторов и лигандов иммунных контрольных точек, среди которых наиболее исследованными являются рецептор PD-1 (programmed death 1) и соответствующие ему лиганды PD-L1/PD-L2 [9]. Характерной чертой клеток Березовского – Рид – Штернберга, составляющих субстрат ЛХ, является высокий уровень экспрессии PD-L1/L2 на их поверхности вследствие активности ряда механизмов, включающих увеличение количества копий локуса 9p24.1, конститутивную активацию пути JAK-STAT и инфицирование вирусом Эпштейна – Барр [10]. Таким образом, ЛХ обладает генетически детерминированной чувствительностью к терапии, направленной на ингибирование пути PD-1–PD-L. Ингибиторы контрольных иммунных точек, такие как ниволумаб и пембролизумаб, показали свою эффективность как в монотерапии, так и в комбинации с другими цитотоксическими и таргетными препаратами (брентуксимаб ведотин) в лечении рефрактерных, рецидивирующих классических лимфом Ходжкина [11], а также в лечении непосредственно ВЭБ-ассоциированной лимфомы Ходжкина [12].

Выявление ДНК ВЭБ в периферической крови пациентов с ЛХ может служить эффективным биомаркером активности опухолевого процесса и коррелирует с информативностью других прогностических критериев. У пациентов с ВЭБ-ассоциированной ЛХ возможно проследить корреляцию клинического течения заболевания и уровня ДНК ВЭБ в плазме крови [13]. У пациентов в состоянии ремиссии ДНК ВЭБ в плазме не выявлялась, а у пациентов с резистентным течением опухоли оставалась на определяемом уровне [14].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение биологии лимфомы Ходжкина, включая выяснение роли, которую играет ВЭБ в ее патогенезе, приведет к улучшению понимания патогенеза вирус-индуцированной опухоли и развитию новых клеточных видов терапии. Уникальные биологические свойства опухолевых клеток при ЛХ делают данное заболевание одним из наиболее чувствительных к иммунотерапии. ИКТ у нашего пациента продемонстрировали высокую эффективность в отношении первично-рефрактерной ВЭБ-ассоциированной лимфомы Ходжкина.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Markavets A., Bydanov O., Kisilev L. (2022) Hodgkin's lymphoma in children and adolescents in Belarus Republic: 23-year survival rate of 606 pediatric patients. *Pediatr Hematol Immunopathol.*, vol. 21 (1), pp. 36–41. (in Russian)
2. Demina E., Tumian G., Moiseeva T., et al. (2020) Hodgkin lymphoma: Clinical recommendations. *J Mod Oncol.*, 22 (2), pp. 6–33. (in Russian)
3. Mottok A., Steidl C. (2018) Biology of classical Hodgkin lymphoma: Implications for prognosis and novel therapies. *Blood*, 131 (15), pp. 1654–65.
4. Gurtsevitch V. (2016) Epstein-Barr Virus and Classical Hodgkin's Lymphoma. *Clin oncohematology*, 9 (2), pp. 101–14. (in Russian)
5. Nagpal P., Akl M.R., Ayoub N.M., et al. (2016) Pediatric Hodgkin lymphoma- biomarkers, drugs, and clinical trials for translational science and medicine. *Oncotarget.*, 7 (41), pp. 67551–73.
6. Jiang C., Huang L.Y., Zhou J.H., et al. (2024) Epstein-Barr virus-based prognostic model in nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma. *iScience [Internet]*, 27 (1), pp. 108630. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108630>
7. Hu J., Zhang X., Tao H., et al. (2022) The prognostic value of Epstein–Barr virus infection in Hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.*, 12 (October).
8. Kozlov A., Kazantsev I., Morozova E., et al. (2022) Autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Immunopathol.*, 21 (2), pp. 13–21. (in Russian)
9. Hur J.Y., Yoon S.E., Kim S.J., et al. (2020) Immune checkpoint inhibitors in patients with pretreated Hodgkin's lymphoma: A Korean single-center, retrospective study. *Blood Res.*, 55 (2), pp. 85–90.
10. Green M.R., Rodig S., Juszczynski P., et al. (2012) Disorders : Implications for Targeted Therapy. *Clin Cancer Res.*, 18 (6), pp. 1611–1618. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1942
11. Harker-Murray P., Mauz-Körholz C., Leblanc T., et al. (2023) Nivolumab and brentuximab vedotin with or without bendamustine for R/R Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults. *Blood*, 141 (17), pp. 2075–84.
12. Armand P., Engert A., Younes A., et al. (2018) 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.*, 36 (14), pp. 1428–39.
13. Mottok A., Steidl C. (2018) Biology of classical Hodgkin lymphoma: Implications for prognosis and novel therapies. *Blood*, 131 (15), pp. 1654–65.
14. Welch J.G., Schwartz C.L., Higman M., et al. (2017) Epstein-Barr virus DNA in serum as an early prognostic marker in children and adolescents with Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.*, 1 (11), pp. 681–4.