



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.2.007>



Иванова Д.Д.^{1,2}✉, Барях Е.А.¹⁻³, Мисюрина Е.Н.^{1,2}, Савосина Н.А.¹, Толстых Т.Н.^{1,2}, Чуднова Т.С.^{1,2}, Журавлева Ю.А.¹, Лебедев Д.В.¹, Кочнева О.Л.^{1,2}, Мингалимов М.А.^{1,2}, Шимановская Л.Т.¹, Зотина Е.Н.^{1,2}, Степошина Д.Д.², Коршунова М.А.², Саракеева З.Т.¹, Поляков Д.С.¹, Макешова А.Б.^{1,2}

¹ Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность протоколов N-AVD в сравнении с eBEACOPP в рамках одноцентрового нерандомизированного проспективного клинического исследования по типу случай – контроль. Первые результаты

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Иванова Д.Д., Барях Е.А.; сбор и обработка данных – все авторы; предоставление материалов исследования – все авторы; анализ и интерпретация данных – Иванова Д.Д., Барях Е.А.; подготовка рукописи – Иванова Д.Д., Барях Е.А.; окончательное одобрение рукописи – все авторы.

Подана: 24.02.2026

Принята: 15.05.2026

Контакты: doc.ivanovadd@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить эффективность и токсичность протокола N-AVD в сравнении с eBEACOPP у пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) с распространенными стадиями заболевания.

Материалы и методы. С января 2024 по декабрь 2025 г. в проспективное исследование включено 48 пациентов, получивших терапию по протоколу N-AVD и 32 – eBEACOPP.

Медиана возраста в группе N-AVD составила 34 года (диапазон 18–60), мужчин – 25 (52%), женщин – 23 (48%); в группе eBEACOPP – 36 лет (диапазон 18–59), мужчин – 14 (44%), женщин – 18 (56%). Распространенные стадии заболевания наблюдались в 56% случаев (n=27) в группе N-AVD, в 81% (n=26) – eBEACOPP. Результаты оценены у 31 пациента, который завершил лечение по протоколу N-AVD, и 25 пациентов – eBEACOPP.

Результаты. Полный метаболический ответ (ПМО) достигнут у 97% пациентов (n=30), частичный метаболический ответ (ЧМО) – у 3% (n=1), получивших N-AVD, у 23 пациентов (92%), получивших eBEACOPP, достигнут ПМО, у 2 пациентов (8%) констатировано прогрессирование заболевания.

При медиане наблюдения 12 месяцев 1-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе N-AVD составила 100%, eBEACOPP – 86,8%, 1-летняя общая выживаемость (ОВ) в группе N-AVD – 100%, eBEACOPP – 96,7%. Непосредственная токсичность оценивалась в зависимости от числа циклов и была значимо выше в группе eBEACOPP. Наиболее часто отмечалась гематологическая токсичность III–IV степени в группе eBEACOPP: лейкопения – 100%, анемия – 12%, тромбоцитопения – 5,8%. Осложнения лечения, которые привели к смене терапии в группе eBEACOPP, наблюдались в 15% случаев (n=4).

Заключение. В настоящем исследовании продемонстрированы высокая эффективность и приемлемая токсичность протокола N-AVD по сравнению с eBEACOPP у пациентов с распространенными стадиями заболевания кЛХ, что может быть внедрено в реальную клиническую практику.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ниволумаб, PD-1, иммунотерапия

Ivanova D.^{1,2}✉, Baryakh E.^{1–3}, Misyurina E.^{1,2}, Savosina N.¹, Tolstykh T.^{1,2}, Chudnova T.^{1,2}, Zhuravleva Yu.¹, Lebedev D.¹, Kochneva O.^{1,2}, Mingalimov M.^{1,2}, Shimanovskaya L.¹, Zotina E.^{1,2}, Steposhina D.², Korshunova M.², Sarakaeva Z.¹, Polyakov D.¹, Makeshova A.^{1,2}

¹ Moscow Clinical Research Center Hospital 52 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Optimization of First-Line Therapy in Patients with Advanced Stages of Classical Hodgkin's Lymphoma: Efficacy and Toxicity of N-AVD Protocols Compared with eBEACOPP in a Single-Center, Non-Randomized Prospective Case Control Clinical Trial. First Results

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contributions: concept and design – Ivanova D., Baryakh E.; data collection and processing – all authors; provision of research materials – all authors; data analysis and interpretation – Ivanova D., Baryakh E.; preparation of the manuscript – Ivanova D., Baryakh E.; final approval of the manuscript – all authors.

Submitted: 24.02.2026

Accepted: 15.05.2026

Contacts: doc.ivanovadd@gmail.com

Abstract

Purpose. To evaluate the efficacy and toxicity of the N-AVD protocol in comparison with eBEACOPP in patients with newly diagnosed classical Hodgkin's lymphoma (cHL) with advanced stages of the disease.

Materials and methods. From January 2024 to December 2025, the prospective study included 48 patients who received therapy according to the N-AVD and 32 – eBEACOPP protocols.



The median age in the N-AVD group was 34 years (range 18–60), men – 25 (52%), women – 23 (48%); in the eBEACOPP group – 36 years (range 18–59), men – 14 (44%), women – 18 (56%). Advanced stages of the disease were observed in 56% of cases (n=27) in the N-AVD group, and in 81% (n=26) – eBEACOPP. The results were evaluated in 31 patients who completed treatment using the N-AVD protocol and 25 patients with eBEACOPP.

Results. Complete metabolic response (PMR) was achieved in 97% of patients (n=30), partial metabolic response (PMR) – in 3% (n=1) who received N-AVD, in 23 patients (92%) who received eBEACOPP, achieved PMR, in 2 patients (8%) it was stated progression of the disease.

With a median follow-up of 12 months, the 1-year progression-free survival (PFS) in the N-AVD group was 100%, eBEACOPP was 86.8%, and the 1-year overall survival (S) in the N-AVD group was 100%, and eBEACOPP was 96.7%. The immediate toxicity was assessed depending on the number of cycles and was significantly higher in the eBEACOPP group. Grade III–IV hematological toxicity was most often observed in the eBEACOPP group: leukopenia – 100%, anemia – 12%, thrombocytopenia – 5.8%. Treatment complications that led to a change of therapy in the eBEACOPP group were observed in 15% of cases (n=4).

Conclusion. The present study demonstrates the high efficacy and acceptable toxicity of the N-AVD protocol compared with eBEACOPP in patients with advanced stages of cHL disease, which can be implemented in real clinical practice.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, nivolumab, PD-1, immunotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Классическая лимфома Ходжкина является одной из самых частых злокачественных опухолей у молодых пациентов, пик заболеваемости приходится на 15–35 лет [1, 2]. За последние десятилетия ЛХ стала высококурабельным заболеванием у пациентов не только с локальными, но и с распространенными стадиями [3]. Благодаря применению химиолучевой терапии удалось улучшить результаты терапии первой линии и излечить более 80% пациентов [4].

В РФ для лечения впервые диагностированной кЛХ используют протоколы ABVD с последующей консолидирующей лучевой терапией, BV-AVD (для локальных стадий благоприятный прогноз, а также пожилых пациентов) и eBEACOPP, BEACOPP-14/ EACODD-14 (для распространенных стадий) [5].

В нескольких рандомизированных исследованиях протокол eBEACOPP, разработанный немецкой группой по изучению лимфомы Ходжкина, продемонстрировал более высокую эффективность у пациентов с распространенными стадиями заболевания по сравнению с ABVD, обеспечив излечение большинства пациентов [4]. По данным исследования GHSG HD9, продемонстрировано преимущество eBEACOPP перед ABVD, 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 82 и 64%, ОВ 86 и 75% соответственно. Эти результаты поставили под сомнение эффективность ABVD в качестве стандарта лечения пациентов с распространенными стадиями заболевания [4, 6].

В то же время применение интенсивных схем лечения сопряжено с риском развития гематологической токсичности и тяжелых инфекционных осложнений. По данным рандомизированных исследований, на фоне терапии eBEACOPP частота развития лейкопении III–IV ст. наблюдается в 91%, анемии III–IV ст. – 28%, тромбоцитопении III–IV ст. – 70%, инфекций III–IV ст. – 22% [7, 8].

Развивающиеся осложнения нередко приводят к увеличению интервалов между курсами химиотерапии, вынужденной дезэскалации или полному прекращению лечения, тем самым снижая эффективность.

Помимо высокой гематологической токсичности и фебрильной нейтропении, серьезной проблемой при лечении пациентов с распространенными стадиями ЛХ является легочная токсичность, связанная с химиотерапией, включающей блеомицин [9]. Смертность от блеомицин-ассоциированного пневмонита достигает 4,2 и 24% у пациентов с развившимся легочным синдромом [9–11].

Кроме того, при проведении интенсивного лечения риск развития вторичных злокачественных новообразований составляет 6%, из которых половина случаев приходится на острые миелоидные лейкозы [12, 13]. Применение антрациклинов может также вызывать дозозависимую кардиотоксичность и рак молочной железы, который увеличивается в 1,5 раза при кумулятивной дозе доксорубина $>200 \text{ мг/м}^2$ [14].

Гонадотоксичность является одним из частых поздних осложнений, значительно ухудшающих качество жизни пациентов [15, 16]. Нарушение репродуктивной функции при проведении BEACOPP-подобных режимов наблюдается как у мужчин, так и у женщин, в связи с чем оправдано выполнение криоконсервации сперматозоидов и яйцеклеток перед инициацией терапии [15, 16]. Сложности при проведении заготовки биологического материала часто связаны с ограниченным временем перед началом противоопухолевого лечения и выраженной опухолевой интоксикацией.

Ключевой проблемой современной терапии лимфомы Ходжкина является сохранение баланса между высокой результативностью и низкой токсичностью.

Стоит отметить, что эффективность лечения пациентов в научно-исследовательских центрах, а также в рамках клинических исследований, проводящих терапию со строгим соблюдением схем и режимов противоопухолевых протоколов, выше, чем в условиях реальной клинической практики [17, 18].

Кроме того, неселектированная популяция пациентов с ЛХ более гетерогенна в отношении возраста, общесоматического статуса, коморбидности и органных дисфункций, чем в рандомизированных исследованиях, где имеются строгие критерии включения и исключения [17, 19].

Включение моноклонального антитела анти-CD-30 – брентуксимаба ведотина (БВ) позволило достичь успехов в терапии первой линии кЛХ и значительно улучшило прогноз заболевания [20, 21].

В России БВ был зарегистрирован в 2016 г. для терапии рецидивирующего/рефрактерного течения кЛХ.

Применение БВ у пациентов с р/р кЛХ открыло перспективы для его применения в терапии первой линии. В рандомизированном исследовании III фазы ECHOLON-1 была продемонстрирована высокая эффективность и приемлемая токсичность протокола BV-AVD перед ABVD, 7-летняя ВБП составила 82,3% (95% ДИ 79,1–85,0) против 74,5% (95% ДИ 70,8–77,7; ОР 0,68 (95% ДИ 0,53–0,86); $p = 0,001$). 7-летняя ОБ составила



93,5% (95% ДИ 91,1–95,2) с BV+AVD и 88,8% (95% ДИ 85,8–91,1) с ABVD. Частота развития фебрильной нейтропении в группе BV-AVD наблюдалась в 28% случаев (4% $\geq$ 3-й степени) и 20% случаев (1% $\geq$ 3-й степени) – ABVD [21]. Вторичные злокачественные новообразования были зарегистрированы у 5% пациентов с BV+AVD и 6% пациентов с ABVD.

Таким образом, комбинация BV с AVD показала преимущество над ABVD как в выживаемости без прогрессирования, так и в общей выживаемости, в связи с чем применение схемы ABVD для распространенных стадий КЛХ нецелесообразно.

Введение в клиническую практику ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) позволило совершить революцию в лечении КЛХ.

Одними из наиболее изученных противоопухолевых агентов являются ниволумаб и пембролизумаб, которые воздействуют на рецепторы PD-1 (programmed cell death protein 1). Белок запрограммированной клеточной гибели-1 (programmed cell death protein 1 – PD-1) – мембранный рецептор, экспрессируется на поверхности уже активированных Т-лимфоцитов и осуществляет регуляцию иммунного ответа на эффекторной стадии. PD-1 имеет лиганды программируемой клеточной гибели PD-L1 (programmed cell death ligand 1) и PD-L2 (programmed cell death ligand 2), которые могут находиться на поверхности как АПК, так и опухолевых клеток [22, 23]. Экспрессия PD-1 возрастает вместе со связыванием и активацией Т-клеточного рецептора (T-cell receptor – TCR). ИКТ блокируют сигнальные пути PD-1/PD-L1, предотвращая ингибирование Т-клеток, тем самым приводя к реализации противоопухолевого иммунного ответа [23].

Эффективность ИКТ была впервые продемонстрирована в исследованиях II фазы CheckMate 205 (ниволумаб) [24] и KEYNOTE-087 (пембролизумаб) [25], в которые были включены пациенты с р/р КЛХ.

В настоящее время ИКТ широко применяются не только в лечении рефрактерной/рецидивирующей КЛХ, но и в терапии первой линии.

Так, в международном рандомизированном исследовании SWOG S1826 доказана эффективность и безопасность протокола N-AVD в сравнении с BV-AVD [26]. В настоящее время данные о применении ингибиторов иммунных контрольных точек при инициации терапии КЛХ в РФ ограничены.

В связи с вышеизложенным представляется актуальным проведение сравнительного анализа результатов лечения и оценки токсичности протоколов N-AVD и eVEACOPP в российской популяции пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое проспективное исследование включены данные 48 пациентов с впервые диагностированной КЛХ, получивших терапию по протоколу N-AVD, и 32 – eVEACOPP в период с января 2024 по декабрь 2025 г. в отделении гематологии и химиотерапии ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ».

Критериями включения в исследование являлись: возраст $\geq$ 18–60 лет, впервые верифицированная КЛХ, отсутствие ранее проведенной химиолучевой терапии, распространенные стадии заболевания в соответствии с критериями GHSg (III–IV по Ann Arbor, IIb группа неблагоприятного прогноза), функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) 0–4. Все пациенты до начала инициальной терапии подписали

информированное добровольное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ» № 4/25 от 31.01.2024. Протокол N-AVD включал в себя: ниволумаб 3 мг/кг массы тела (максимальная доза не более 240 мг), доксорубицин 25 мг/м², винбластин 6 мг/м², дакарбазин 375 мг/м² в 1-й и 15-й дни 28-дневного цикла, суммарно 6 курсов. Пациенты в группе eBEACOPP получили стандартные дозы химиопрепаратов: циклофосфамид 1250 мг/м² в день 1, доксорубицин 35 мг/м² в день 1, этопозид 200 мг/м² в дни 1–3, дакарбазин 250 мг/м² в дни 1–2, блеомицин 10 мг/м² в день 8, винкристин 1,4 мг/м² в день 8, преднизолон 40 мг/м² в дни 1–14, суммарно 6 курсов 21-дневного цикла. Лучевая терапия после завершения 6 циклов в обеих группах проводилась на резидуальные опухолевые массы >3 см, суммарная очаговая доза (СОД) составляла 30 Гр.

Первичной конечной точкой исследования являлась токсичность, связанная с терапией в соответствии с NCI CTCAE v. 5, вторичными конечными точками – общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Для оценки эффективности терапии после 2 курсов N-AVD выполнялась КТ, в дальнейшем после 4 и 6 циклов – ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой. Оценку ответа выполняли с использованием критериев LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria). Ответ на терапию в группе eBEACOPP оценивался по результатам ПЭТ/КТ после 2, 4, 6 курсов. Тип и степень токсичности проводимой терапии регистрировали в соответствии с NCI CTCAE v. 5.

Статистический анализ выполнен с применением программного обеспечения для обработки данных Python 3.11. Для построения кривой ВБП использовался метод Каплана – Майера. Для расчета ВБП продолжительность жизни пациентов определяли как время от даты начала терапии до прогрессирования, развития рецидива или летальности по любой причине. ОВ рассчитывали как время от начала терапии до смерти от любой причины и цензурировали датой последнего контакта с пациентом.

Анализ полученных результатов исследования выполнен по состоянию на 23.12.2025.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста в группе N-AVD составила 34 года (диапазон 18–60), мужчин 25 (52%), женщин 23 (48%); в группе eBEACOPP – 36 лет (диапазон 18–59), мужчин 14 (44%), женщин 18 (56%). У подавляющего большинства пациентов был диагностирован вариант нодулярного склероза ЛХ, в группе N-AVD – 94% (n=45), в группе eBEACOPP – 97% (n=31). Распространенные стадии заболевания наблюдались в 56% случаев (n=27) в группе N-AVD, в 81% (n=26) – eBEACOPP. В 27% случаев (n=13) отмечалась большая опухолевая масса в группе N-AVD, 28% (n=9) – eBEACOPP.

В соответствии с международным прогностическим индексом для распространенных стадий кЛХ (IPS, индекс Hasenclever) низкий риск (0–3 балла) зарегистрирован у 17 (63%) пациентов, высокий (4–7 баллов) – у 10 (37%) в группе N-AVD; низкий риск (0–3 балла) зарегистрирован у 21 (81 %) пациента, высокий (4–7 баллов) – у 5 (19%) в группе eBEACOPP.

Характеристики пациентов представлены в табл. 1.



Таблица 1
Исходные характеристики пациентов, получивших противоопухолевую терапию по программе N-AVD и eBEACOPP
Table 1
Initial characteristics of patients who received antitumor therapy under the N-AVD and eBEACOPP program

Основные характеристики	N-AVD n=48 (%)	eBEACOPP n=32 (%)	p-значение
Медиана возраста (диапазон), лет	34 (18–60)	36 (18–59)	0,536
Женщины, n (%)	23 (48%)	18 (56%)	0,503
Мужчины, n (%)	25 (52%)	14 (44%)	0,503
Bulky disease ≥10 см, n (%)	13 (27%)	9 (28%)	1,0
Статус по шкале ECOG, n (%): 0–1 балл ≥2 баллов	36 (75%) 12 (25%)	24 (75%) 8 (25%)	0,459 0,459
Гистохимический вариант классической лимфомы Ходжкина, n (%): NS I–II смешанно-клеточный с лимфоидным истощением	45 (94%) 2 (4%) 1 (2%)	31 (97%) 0 1 (3%)	1,0 1,0 1,0
Стадия по Ann Arbor, n (%): IIB – неблагоприятный прогноз III IV	21 (44%) 8 (17%) 19 (39%)	6 (19%) 11 (34%) 15 (47%)	0,651 0,888 0,927
В-симптомы, n (%)	38 (79%)	22 (69%)	1,0
Международный прогностический индекс, n (%): 0–3 4–7	17 (63%) 10 (37%)	21 (81%) 5 (19%)	0,187 1,0

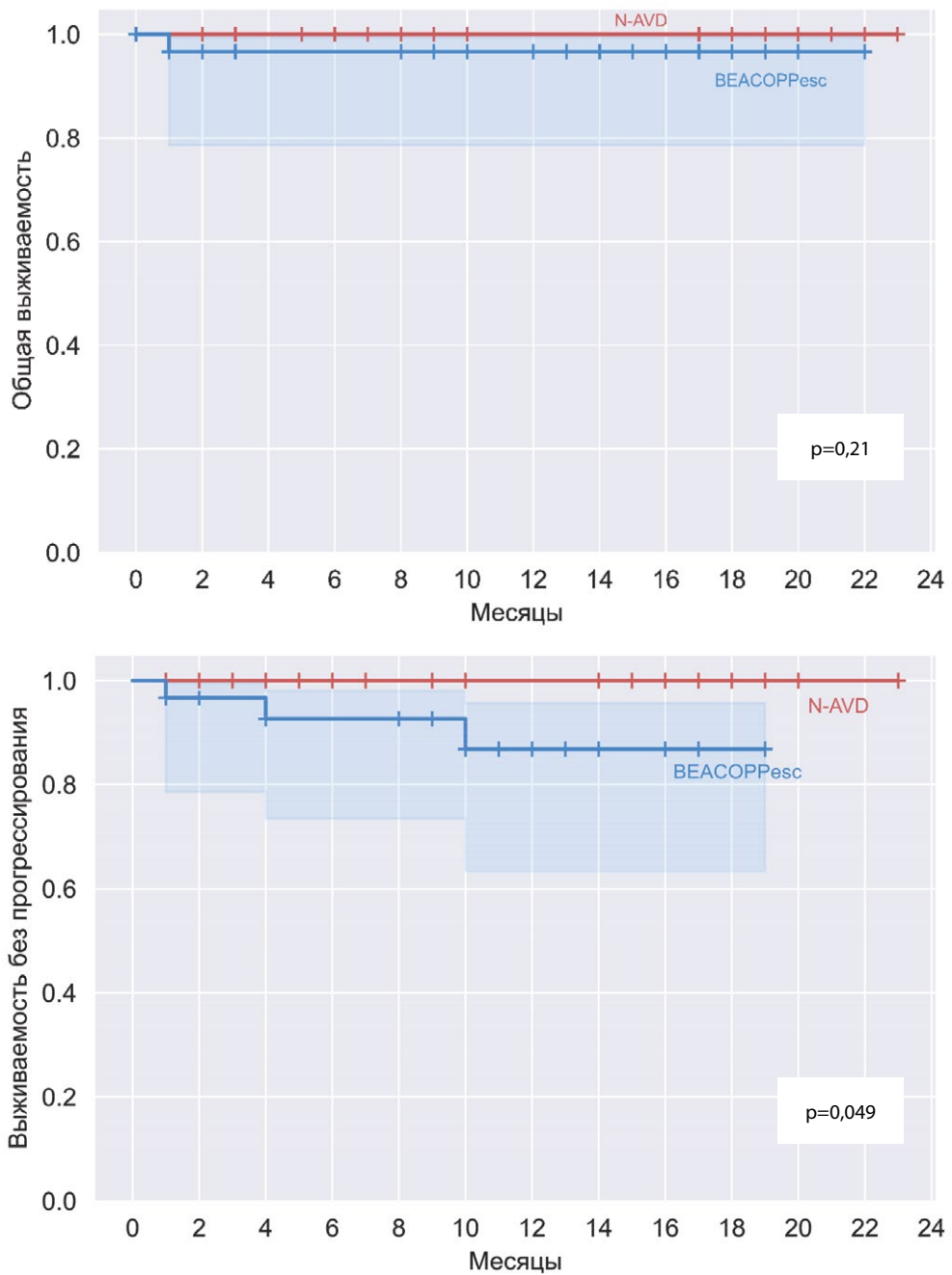
Полный метаболический ответ (ПМО) достигнут у 97% пациентов (n=30), частичный метаболический ответ (ЧМО) – у 3% (n=1), получивших N-AVD, у 23 пациентов (92%) – eBEACOPP, у 2 пациентов (8%) констатировано прогрессирование заболевания.

Эффективность терапии

Все пациенты, получившие не менее 1 цикла, были включены в анализ безопасности и эффективности терапии.

При оценке эффективности протокола N-AVD среди пациентов, завершивших лечение (n=31), ПМО достигнут у 97% (n=30), в 1 случае – ЧМО. Одному пациенту с сохраняющейся метаболической активностью в селезенке после 6 циклов N-AVD выполнена диагностическая спленэктомия. Специфическое поражение не выявлено. В группе eBEACOPP 25 пациентов завершили лечение. ПМО достигнут у 23 пациентов (92%), у 2 пациентов (8%) констатировано прогрессирование заболевания. Лучевая терапия в группе eBEACOPP проведена 12 пациентам (48%); в группе N-AVD – 5 пациентам (16%).

В целях гонадопротекции до начала терапии выполнена криоконсервация яйцеклеток/сперматозоидов: n=20 (45%) – N-AVD; n=29 (45%) – eBEACOPP.



Общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов с классической лимфомой Ходжкина, получивших противоопухолевую терапию по программе N-AVD и eBEACOPP
Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of patients with classical Hodgkin's lymphoma who received antitumor therapy under the N-AVD and eBEACOPP program



При медиане наблюдения 12 месяцев 1-летняя ВБП в группе N-AVD составила 100% (95% ДИ 100%, 100%), eBEACOPP – 86,8% (95% ДИ 63,4–95,7%) ($p=0,0494$), 1-летняя общая выживаемость (ОВ) в группе N-AVD – 100%, eBEACOPP – 96,7% ($p=0,211$) (см. рисунок).

Анализ безопасности

Анализ гематологической (табл. 2) и негематологической токсичности (табл. 3) проводили после каждого цикла. Среди пациентов, получивших N-AVD, гематологическая токсичность (нейтропения III–IV ст.) развивалась в 14% случаев по сравнению со 100% при терапии eBEACOPP ($p<0,001$). Всем пациентам, получившим eBEACOPP, потребовалось назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Препараты Г-КСФ на разных этапах лечения назначались 11 (23%) пациентам в группе N-AVD. Анемия III–IV степени была зарегистрирована в группе eBEACOPP в 10% случаев, тромбоцитопения III–IV ст. – в 9% случаев. Случаев анемии и тромбоцитопении III–IV ст. в группе N-AVD не наблюдалось ($p<0,001$).

Негематологическая токсичность в виде фебрильной нейтропении была статистически значимо выше в группе пациентов, получивших eBEACOPP, по сравнению с N-AVD: 19 эпизодов (12%) против 1 ($p=0,001$). Пневмония, потребовавшая назначения антибактериальной терапии, зарегистрирована в группе N-AVD в 2% случаев ($n=2$), 6% – eBEACOPP ($n=7$). Токсический гепатит I–II степени в группе eBEACOPP развился у 11 (37%) пациентов и был купирован гепатопротекторной терапией.

Таблица 2
Гематологическая токсичность противоопухолевых программ N-AVD и eBEACOPP в зависимости от количества циклов

Table 2
Hematological toxicity of N-AVD and eBEACOPP anticancer programs depending on the number of cycles

Тип и степень тяжести по CTCAE	Противоопухолевая программа		p-значение
	N-AVD	eBEACOPP	
Количество циклов, n	265	157	
Нейтропения III–IV степени, n (%)	67 (14)	157 (100)	<0,001
Анемия III–IV степени, n (%)	0	21 (10)	<0,001
Тромбоцитопения III–IV степени, n (%)	0	12 (9)	<0,001

Таблица 3
Негематологическая токсичность противоопухолевых программ N-AVD и eBEACOPP в зависимости от количества циклов

Table 3
Non-hematological toxicity of N-AVD and eBEACOPP anticancer programs depending on the number of cycles

Тип и степень тяжести по CTCAE	Противоопухолевая программа		p-значение
	N-AVD	eBEACOPP	
Гепатотоксичность любой степени, n (%)	25 (15)	27 (11)	0,020
Пневмония III степени, n (%)	2 (2)	7 (6)	0,029
Колит III степени, n (%)	1 (1)	2 (2)	0,646
Фебрильная нейтропения III–IV степени, n (%)	1 (1)	19 (12)	<0,001

Следует отметить 3 случая развития тяжелых инфекционных осложнений в группе eBEACOPP (кломидиальный колит, инфекция мягких тканей), в связи с чем проведена деэскалация протокола до ABVD. У 1 пациентки 42 лет на 10-е сутки 2-го цикла eBEACOPP развилась острая кардиотоксичность и полиорганная недостаточность, повлекшие за собой перевод в отделение реанимации и последующую деэскалацию терапии до BV-AVD. У второй пациентки 40 лет на 10-е сутки 6-го курса eBEACOPP развился острый инфаркт миокарда.

Через 10 месяцев после завершения лечения у пациента 32 лет, который получил комбинированную химиолучевую терапию из группы eBEACOPP, был выявлен В-острый лимфобластный лейкоз, рефрактерный к проводимой терапии, и при повторном иммунофенотипировании верифицированный как острый бифенотипический лейкоз.

Также у 1 пациентки 40 лет в группе eBEACOPP констатирован летальный исход на 10-е сутки 3-го цикла от фульминантного течения сепсиса. На момент смерти у пациентки был достигнут ПМО после 2 циклов. Возможным отягощающим фактором явился имеющийся у пациентки компенсированный цирроз печени неясной этиологии.

Среди иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) в группе N-AVD наблюдались гипотиреоз II ст. – 5% (n=2), колит – 2% (n=1) и токсический гепатит II ст. – 8% (n=4).

У мужчины 53 лет после 5-го цикла N-AVD при выполнении контрольного анализа крови диагностирован манифестный гипотиреоз (повышение ТТГ до 73,09 мМЕ/мл, снижение Т4 св. <3,86), клинически незначимый. Второй случай развития гипотиреоза зарегистрирован у женщины 34 лет в процессе 4-го цикла N-AVD (повышение ТТГ до 70,28 мМЕ/мл, снижение Т4 св. <3,86). Обоим пациентам потребовалась заместительная гормональная терапия левотироксином натрия.

Клинически незначимый гипотиреоз был выявлен благодаря мониторингу гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4) перед каждым введением ниволумаба.

Еще одним иоНЯ был колит IV ст. у мужчины 32 лет, который развился в процессе 5-го цикла N-AVD. У пациента наблюдалось снижение массы тела более чем на 10% (вес в дебюте заболевания 120 кг, в процессе всех циклов снижение до 100 кг). Осложнение купировано отменой введения ниволумаба и назначением глюкокортикоидов (преднизолон 1 мг/кг). Шестой цикл терапии проведен по протоколу AVD.

Признаки гепатотоксичности с бессимптомным повышением активности аминотрансфераз II степени тяжести были купированы назначением стандартной гепатопротективной терапии и только в 1 случае послужили причиной увеличения междукурсового интервала на 4 дня после 5-го цикла.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время программы терапии, разработанные для распространенных стадий КЛХ, позволяют добиться полных ремиссий у 80% пациентов [4, 27, 28]. В случае развития первичной рефрактерности или рецидива заболевания требуется проведение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. При этом стойкой ремиссии удается достичь лишь у 40–50% пациентов [29–31]. Таким образом, на этапе инициации терапии



требуется тщательный выбор протокола лечения с точки зрения не только ее высокой эффективности, но и безопасности без снижения качества жизни пациентов [32].

Несмотря на низкую токсичность, применение схемы ABVD для распространенных стадий не показало свое преимущество перед интенсивными программами химиотерапии [33].

До недавнего времени eBEACOPP являлся золотым стандартом лечения и обеспечивал лучшие показатели ВБП. Эти данные подтверждены в проведенном метаанализе рандомизированных исследований, где было продемонстрировано преимущество eBEACOPP в сравнении с ABVD, 5-летняя ВБП 95 против 88% соответственно [33].

В то же время токсичность при применении интенсивных схем лечения сокращает продолжительность и качество жизни пациентов [7]. В связи с этим приоритетной задачей на сегодняшний день является сохранение высокой эффективности и минимальной ранней и поздней токсичности.

С поиском новых стратегий лечения кЛХ немецкой группой по изучению ЛХ было инициировано ПЭТ-2 адаптированное рандомизированное исследование III фазы HD21 для пациентов с распространенными стадиями заболевания. Дизайн исследования включал рандомизацию: 4 или 6 циклов eBEACOPP (n=749) или BrECADD (n=751) и консолидирующая лучевая терапия в зависимости от результатов ПЭТ-2 [34]. По результатам исследования 4-летняя ВБП у пациентов, получавших лечение по протоколу BrECADD, составила 94,3% (95% ДИ 92,6–96,1), тогда как в группе eBEACOPP – 90,9% (88,7–93,1; ОР 0,66 (95% ДИ 0,45–0,97); p=0,035). 4-летняя ОВ составила 98,6% (95% ДИ 97,7–99,5) в группе BrECADD и 98,2% (97,2–99,3) – eBEACOPP. В группе BrECADD токсичность 3–4-й степени была статистически значимо ниже (42 против 59% с BEACOPP; p<0,0001). Также зависимость от гемотрансфузий (8 против 22% трансфузии эритроцитарной взвеси, 6 против 13% трансфузии тромбоконцентрата) и частота развития сенсорной полинейропатии (38 против 49%) были ниже в группе BrECADD, чем при eBEACOPP. Как и в большинстве современных исследований, проведен анализ фертильности у мужчин и у женщин. Уровень фолликулоstimулирующего гормона (ФСГ) после завершения терапии у мужчин и женщин в группе BrECADD был нормальным по сравнению с аномальными средними уровнями ФСГ в группе eBEACOPP. В связи с положительным результатом ПЭТ-консолидирующая лучевая терапия была проведена 112 пациентам (15%) в группе eBEACOPP и 104 пациентам (14%) – BrECADD.

Результаты данного исследования свидетельствуют, что протокол BrECADD может быть альтернативой eBEACOPP в терапии распространенных стадий у молодых пациентов.

Однако стоит отметить, что данная схема лечения применима только для соматически сохраненных пациентов и практически нереализуема в условиях городского здравоохранения ввиду ее высокой стоимости, не покрываемой существующими тарифами МЭС в рамках ОМС и ВМП2, онкология.

Гиперэкспрессия лиганда PD-L1 на поверхности клеток Березовского – Рид-Штернбрга вызывала большой интерес и открыла новые возможности в терапии ЛХ с использованием ИКТ [35]. Иммунотерапевтическая стратегия лечения с включением ингибиторов PD-1 является безопасной и приводит к стойким и длительным ремиссиям заболевания [24–26]. Так, в рандомизированном исследовании III фазы SWOG

S1826 было продемонстрировано преимущество N-AVD перед BV-AVD в отношении эффективности и безопасности [26]. Дизайн исследования включал рандомизацию: 6 циклов N-AVD (n=496) и 6 циклов BV-AVD (n=498). При медиане наблюдения 3,1 года 3-летняя ВБП в возрасте 18–60 лет составила 91% в группе N-AVD против 85% – BV-AVD (ОР 0,61; 95% ДИ 0,38–0,96, $p<0,0001$). В подгрупповом анализе у пациентов с III–IV ст. 3-летняя ВБП в группе N-AVD составила 93 и 89%, в группе BV-AVD – 86 и 80% (ОР 0,55; 95% ДИ 0,36–0,83). Кроме того, пациенты с высоким международным прогностическим индексом (МПИ) 4–7 баллов в группе N-AVD продемонстрировали лучшие показатели 3-летней ВБП – 87% против BV-AVD – 77% (ОР 0,57; 95% ДИ 0,33–0,97) соответственно. 3-летняя ОВ в группе BV-AVD составила 97%, в группе N-AVD – 98% (ОР 0,48; 95% ДИ 0,20–1,15, $p=0,092$). Бессобытийная выживаемость была выше в группе N-AVD при сравнении с BV-AVD (ОР 0,56; 95% ДИ 0,41–0,78, $p=0,0004$). В группе BV-AVD зарегистрировано 15 летальных исходов (6 – нежелательные явления), в то время как при терапии N-AVD – 8 (3 – от нежелательных явлений).

Среди пациентов, получивших N-AVD, нейтропения $\geq$ III степени развилась у 48% по сравнению с 26% при терапии BV-AVD. Однако всем пациентам, получившим BV-AVD, потребовалось назначение гранулоцитарного КСФ, в то время как в группе N-AVD – только в 56% случаев. Периферическая сенсорная нейропатия любой степени была статистически значимо выше в группе пациентов, получивших BV-AVD, по сравнению с N-AVD, 56 против 29% ($p=0,001$) соответственно. Нарушения функции щитовидной железы наблюдались чаще в группе N-AVD (гипотиреоз – 7%, гипертиреоз – 3%), чем после BV-AVD (гипотиреоз – 0,01%, гипертиреоз 0%). Лучевую терапию на метаболитически активные опухолевые массы в обеих группах получили 7 пациентов.

При сравнении N-AVD со стандартными протоколами химиотерапии необходимо учитывать не только эффективность, но и более безопасный профиль токсичности, позволяющий провести лечение в амбулаторных условиях с соблюдением доз и интервалов между циклами.

Особенностью протокола N-AVD является возможность его применения не только у молодых пациентов, но и у пациентов старшей возрастной группы с выраженной коморбидностью и тяжелым соматическим статусом. Реализация N-AVD в большинстве случаев проводится в условиях дневного стационара, тогда как схема eBEACOPP требует длительных инфузий противоопухолевых препаратов и госпитализаций в стационар в связи с развитием инфекционных осложнений на фоне нейтропении. Таким образом, при интенсификации терапии у пациентов трудоспособного возраста снижается качество жизни в связи с необходимостью частых и продолжительных госпитализаций, а также изменениями в их профессиональной и социальной деятельности.

Основываясь на данных рандомизированного исследования SWOG S1826 [26], нами был инициирован исследовательский протокол, предполагающий проведение 6 циклов N-AVD или 6 циклов eBEACOPP.

Данные проспективного исследования в российской когорте пациентов подтверждают высокую эффективность и приемлемый профиль токсичности терапии по протоколу N-AVD, что согласуется с результатами международных исследований.

В исследуемых нами группах выявлены значимые различия в ВПБ ($p=0,0494$).

Анализ безопасности продемонстрировал преимущество протокола N-AVD по сравнению с eBEACOPP.



Как известно, при применении ингибиторов иммунных контрольных точек развивается большой спектр иоНЯ, однако большинство из них не являются тяжелыми и не требуют отмены противоопухолевой терапии [24, 25]. Лабораторный мониторинг показателей общего и биохимического анализов крови, а также гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4) перед каждым введением ниволумаба позволил выявить иоНЯ уже до клинических проявлений и своевременно провести заместительную гормональную и симптоматическую терапию.

В настоящее время прямых сравнительных исследований N-AVD, eBEACOPP и BrECADD нет, что не позволяет ответить на вопрос: какая схема наиболее эффективна для пациентов с распространенными стадиями КЛХ?

В поисках ответа на этот вопрос Andrea Visentin и соавт. в июне 2025 г. опубликовали данные метаанализа и непрямого сравнения 3 ведущих протоколов терапии ЛХ, в котором было продемонстрировано преимущество BrECADD перед N-AVD и eBEACOPP, 3-летняя ВБП составила 94,5 против 90% ($p < 0,0001$) [36]. Следует учитывать, что это было достигнуто благодаря ПЭТ-адаптированному подходу и комбинации БВ с высокоинтенсивной схемой лечения. Существенной разницы в 3-летней ОБ в 3 протоколах не наблюдалось. При анализе безопасности было показано, что цитопения >3 -й степени и фебрильная нейтропения были выше в группе eBEACOPP и BrECADD, чем в N-AVD, 90 и 35%, 87 и 28%, 48 и 6% соответственно. Нейропатия >3 -й степени была выше в группе eBEACOPP, чем BrECADD и N-AVD ($p < 0,001$).

Вышеизложенное свидетельствует, что N-AVD и BrECADD занимают лидирующие позиции в терапии первой линии КЛХ для распространенных стадий. Стоит отметить, что более интенсивные протоколы (BrECADD, eBEACOPP, BEACOPP-14, EACODD-14) могут быть реализуемы только для молодых, соматически сохраненных пациентов. Тогда как схема N-AVD применима вне зависимости от возраста и имеющейся тяжелой сопутствующей патологии. Большой спектр иоНЯ, связанный с применением ИКТ, требует взвешенного подхода к выбору инициальной терапии. Кроме того, данные о долгосрочных результатах использования ингибиторов PD-1 в терапии первой линии КЛХ в реальной клинической практике отсутствуют.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Протокол N-AVD демонстрирует высокую эффективность, хорошую переносимость и возможность выполнения в полном объеме у всех пациентов с распространенными стадиями заболевания вне зависимости от соматического статуса. Для подтверждения полученных результатов и анализа отдаленных результатов лечения необходим более длительный период наблюдения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2014;64:83–103. doi: 10.3322/caac.21219
2. Gloeckler Ries L.A., Reichman M.E., Lewis D.R., Hankey B.F., Edwards B.K. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist.* 2003;8:541–552. doi: 10.1634/theoncologist.8-6-541
3. Rossi C., Casasnovas R.O. How to treat advanced Hodgkin lymphoma? *Curr Opin Oncol.* 2024 Sep 1;36(5):339–345. Epub 2024 Jun 25. PMID: 39007300. doi: 10.1097/CCO.0000000000001070
4. Engert A., Diehl V., Franklin J., et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4548–54. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8820
5. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Hodgkin's lymphoma in adults. 2024. (in Russian)

Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность протоколов N-AVD в сравнении с eBEACOPP в рамках одноцентрового нерандомизированного проспективного клинического исследования по типу случай – контроль. Первые результаты

6. 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
7. Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 25;(5):CD007941. PMID: 28541603; PMCID: PMC6481581. doi: 10.1002/14651858.CD007941.pub3
8. Engel C, Loeffler M, Schmitz S, Tesch H, Diehl V. Acute hematologic toxicity and practicability of dose-intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol*. 2000 Sep;11(9):1105–14. PMID: 11061603. doi: 10.1023/a:1008301225839
9. William G. Martin, Kay M. Ristow, Joseph P. Colgan, Thomas M. Habermann, Stephen M. Ansell. Bleomycin Pulmonary Toxicity Does Impact on Hodgkin's Disease Outcome. *Blood*. 2004;104(issue 11):1318. ISSN 0006-4971. doi: 10.1182/blood.V104.11.1318.1318
10. Haverkamp H, Böll B, Eichenauer DA, Sasse S, Fuchs M, Borchmann P, Diehl V, Engert A, von Tresckow B. Impact of Bleomycin and Vincristine Dose Reductions in Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma Treated With BEACOPP: An Analysis of the German Hodgkin Study Group HD12 and HD15 Trials. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 1;33(22):2430–6. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26101245. doi: 10.1200/JCO.2014.60.4264
11. Alaa Eldein Yahia, Abdullah Alsakaf, Hassan Alshehri, Nawal F Alshehry, Abdullah M. Alrajhi, Bilal Albtoosh, Tahani Alhaloully, Mohammed S Alnoamani, Muhed Alhumaid, Kiamal Alzahrani, Mohammed Marei, Ibraheem H Motabi, Imran K Tailor. Bleomycin Induced Lung Toxicity in Hodgkin Lymphoma Patients Treated with ABVD Regimen- a Single Center Experience from Riyadh, Saudi Arabia. *Blood*. 2024;144(Supplement 1): 6374. doi: 10.1182/blood-2024-203962
12. André MPE, Carde P, Viviani S, Bellei M, Fortpied C, Hutchings M, Gianni AM, Brice P, Casasnovas O, Gobbi PG, Zinzani PL, Dupuis J, Iannitto E, Rambaldi A, Brière J, Clément-Filliatre L, Heczko M, Valagussa P, Douxfils J, Depaus J, Federico M, Mounier N. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: A pooled analysis of four randomized trials. *Cancer Med*. 2020 Sep;9(18):6565–6575. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32710498; PMCID: PMC7520354. doi: 10.1002/cam4.3298
13. Eichenauer DA., Thielen I., Haverkamp H., et al. Therapy related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 2014;123(11):1658–64. doi: 10.1182/blood.201307512657
14. Neppelenbroek SIM, Geurts YM, Aleman BMP, Lugtenburg PJ, Rademakers SE, de Weijer RJ, Schippers MGA, Ta BD, Plattel WJ, Zijlstra JM, van der Maazen RWM, Nijziel MR, Ong F, Schimmel EC, Posthuma EFM, Kersten MJ, Böhmer LH, Muller K, Koene HR, Te Boome LCJ, Bilgin YM, de Jongh E, Janus CPM, van Leeuwen FE, Schaapveld M. Doxorubicin Exposure and Breast Cancer Risk in Survivors of Adolescent and Adult Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2024 Jun 1;42(16):1903–1913. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38359378; PMCID: PMC11191044. doi: 10.1200/JCO.23.01386
15. Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, Greil R, Hertzberg M, Schaub V, Hüttmann A, Keil F, Dierlamm J, Hänel M, Novak U, Meissner J, Hellmuth JC, Mathas S, Zijlstra JM, Fossà A, Viardot A, Hertenstein B, Martin S, Giri P, Kamper P, Molin D, Jablonski J, Damaschin C, Robertz AS, Rosenbrock J, Fuchs M, Borchmann P, Behringer K. Fertility in patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma treated with BrECADD versus eBEACOPP: a secondary analysis of the multicentre, randomised, parallel, open-label, phase 3 HD21 trial. *Lancet Oncol*. 2025 Aug;26(8):1081–1090. Epub 2025 Jul 10. PMID: 40652943. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00262-1
16. Michal Sieniawski, Thorsten Reineke, Lucia Nogova, Andreas Josting, Beate Pfister, Volker Diehl, Andreas Engert, Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood*. 2008;111(Issue 1):71–76. ISSN 0006-4971. doi: 10.1182/blood-2007-02-073544
17. Allison Winter, Nicholas Liu, Andy Surinach, Michelle Fanale, Kristina S. Yu, Mayur Narkhede. Real-World Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes for Patients With Stage III or IV Classic Hodgkin Lymphoma Treated With Frontline ABVD: A Retrospective Database Review in the United States. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2023;23(Issue 7):527–534. ISSN 2152-2650. doi: 10.1016/j.cml.2023.03.015
18. Klonoff D.C. The expanding role of real-world evidence trials in health care decision making. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;(14):174–179. doi: 10.1177/1932296819832653
19. Tycel J. Phillips, Kristina Yu-Isenberg, Nicholas Liu, Andy Surinach, Carlos Flores, Julie Lisano, Michelle A. Fanale, John M. Burke. Real-World Characteristics of Patients with Classical Hodgkin Lymphoma Receiving Frontline Brentuximab Vedotin with Chemotherapy: A Retrospective Analysis with Propensity Score Matching. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):3–4. ISSN 0006-4971. doi: 10.1182/blood-2020-140534
20. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183–2189. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410
21. Stephen M. Ansell, et al. Seven-year overall survival analysis from ECHELON-1 study of A+AVD versus ABVD in patients with previously untreated stage III/IV classical Hodgkin lymphoma. *JCO*. 2024;42:7053–7053. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7053
22. Ljunggren H-G, Jonsson R, Höglund P. Seminal immunologic discoveries with direct clinical implications: The 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine honours discoveries in cancer immunotherapy. *Scand J Immunol*. 2018;88:e12731. doi: 10.1111/sji.12731
23. LaFleur MW, Muroyama Y, Drake CG, Sharpe AH. Inhibitors of the PD-1 Pathway in Tumor Therapy. *J Immunol*. 2018 Jan 15;200(2):375–383. PMID: 29311378; PMCID: PMC5924692. doi: 10.4049/jimmunol.1701044
24. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, Timmerman JM, Collins GP, Ramchandren R, Cohen JB, De Boer JP, Kuruvilla J, Savage KJ, Trneny M, Shipp MA, Kato K, Sumbul A, Farsaci B, Ansell SM. 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 May 10;36(14):1428–1439. Epub 2018 Mar 27. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2018 Sep 10;36(26):2748. PMID: 29584546; PMCID: PMC6075855. doi: 10.1200/JCO.2018.79.3547
25. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, Radford J, Ribrag V, Molin D, Vassilakopoulos TP, Tomita A, von Tresckow B, Shipp MA, Zhang Y, Ricart AD, Balakumaran A, Moskowitz CH. KEYNOTE-087. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1;35(19):2125–2132. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28441111; PMCID: PMC5791843. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316
26. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, Li H, Rutherford SC, Evens AM, Davison K, Punnett A, Parsons SK, Ahmed S, Casulo C, Bartlett NL, Tusciano JM, Mei MG, Hess BT, Jacobs R, Saeed H, Torka P, Hu B, Moskowitz C, Kaur S, Goyal G, Forlenza C, Doan A, Lambale A, Kumar P, Chowdhury S, Brinker B, Sharma N, Singh A, Blum KA, Perry AM, Kovach AE, Hodgson D, Constine LS, Shields LK, Prica A, Dillon H, Little RF, Shipp MA, Crump M, Kahl B, Leonard JP, Smith SM, Song JY, Kelly KM, Friedberg JW. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2024 Oct 17;391(15):1379–1389. PMID: 39413375; PMCID: PMC11488644. doi: 10.1056/NEJMoa2405888
27. 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. PMID: 12802024. doi: 10.1056/NEJMoa022473
28. Canellos G. P., Anderson J. R., Propert K. J., et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med*. 1992;327(21):1478–84. PMID: 1383821. doi: 10.1056/NEJM199211193272102



29. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M. 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;359:2065–2071.
30. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH: Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: Results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993;341:1051–1054.
31. André M, Henry-Amar M, Pico J. L., et al. Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study. Société Française de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):222–9. PMID: 10458237. doi: 10.1200/JCO.1999.17.1.222
32. Shebunyaeva Ya.Yu., Nechunaeva I.N., Voroncova E.V., Vojtko M.S., Pospelova T.I. Assessment of the quality of life of patients with Hodgkin's lymphoma at the onset of the disease and after undergoing chemoradiotherapy. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;1(1):64–76. doi: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-64-76. (in Russian)
33. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):943–52. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70341-3
34. Borchmann Peter, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 404(Issue 10450):341–352.
35. Yokosuka T., Takamatsu M., Kobayashi-Imanishi W. et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory micro clusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med*. 2012;209(6):1201–17. PMID: 22641383. doi: 10.1084/jem.20112741
36. Andrea Visentin, Alessandro Cellini, Francesco Angotzi, Andrea Serafin, Arianna Bevilacqua, Mattia D'Antiga, Nicolò Danesin, Greta Scapinello, Sabrina Manni, Fabrizio Vianello, Francesco Piazza, Livio Trentin. Brecadd: the optimal treatment for advanced-stage hodgkin lymphoma – a metanalysis and an indirect comparison with individual patient data extraction. Abstract release date: 05/14/25. EHA Library. Visentin A. 06/12/2025; 4159304; S227.