

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-3-22-29>



Лечение детей с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина: опыт двух центров

Н.С. Цаплина¹, А.В. Козлов², Т.Т. Валиев¹, Н.А. Батманова¹, И.В. Казанцев², К.И. Киргизов¹, Л.С. Зубаровская², С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактные данные: Наталия Сергеевна Цаплина natalia_kulichkina@mail.ru

Актуальность. Рецидивы и рефрактерное течение (р/р) развиваются у 10 % детей и подростков с впервые установленным диагнозом классической лимфомы Ходжкина (кЛХ). Основу успешного лечения р/р кЛХ составляют морфоиммуногистохимическая диагностика и проведение позитронно-эмиссионной томографии, а также включение в схему терапии таргетных и иммунных препаратов. Российский опыт межцентрового взаимодействия по лечению р/р кЛХ небольшой, поэтому каждое новое исследование является значимым с научно-практических позиций.

Цель исследования — представить многолетние результаты лечения р/р кЛХ с применением таргетных препаратов, химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. С 2003 по 2023 г. в исследование были включены 73 пациента с р/р кЛХ. Возраст больных был от 5,5 до 18,6 года (медиана — 14,5 года). Терапия 2-й линии проводилась по следующим схемам: ICE ($n = 23$; 31,5 %), ViGePP ($n = 15$; 20,5 %), DHAP ($n = 6$; 8,2 %), IEP/ABVD ($n = 6$; 8,2 %); 7 (9,6 %) больным была произведена замена схемы лечения в связи с плохим ответом на первые 2 курса терапии. Шестнадцати (21,9 %) пациентам было проведено лечение по схеме ViGePP с добавлением к терапии брентуксимаба ведотина (6 введений).

Результаты. Десятилетняя общая выживаемость больных составила 76 ± 6 %, безрецидивная выживаемость (БРВ) — 64 ± 6 %. При включении в программу терапии брентуксимаба ведотина БРВ оказалась выше — $83 \pm 15,2$ % ($p = 0,09$).

Заключение. Представлены результаты совместного кооперированного исследования двух российских клиник по лечению р/р кЛХ. Полученные данные позволяют констатировать высокую эффективность схем терапии 2-й линии с брентуксимабом ведотином и последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, химиотерапия, брентуксимаб ведотин, PD-1-ингибиторы, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Цаплина Н.С., Козлов А.В., Валиев Т.Т., Батманова Н.А., Казанцев И.В., Киргизов К.И., Зубаровская Л.С., Варфоломеева С.Р. Лечение детей с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина: опыт двух центров. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2024;11(3):22–9.

Информация об авторах

Н.С. Цаплина: к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: natalia_kulichkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3511-357X>

А.В. Козлов: к.м.н., старший научный сотрудник ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4072-601X>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-код: 9802-8610

Н.А. Батманова: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

И.В. Казанцев: к.м.н., заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: ilya_kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

Л.С. Зубаровская: д.м.н., профессор, заместитель директора по трансплантации НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

Вклад авторов

Н.С. Цаплина, А.В. Козлов, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна статьи, сбор данных, статистическая обработка данных, обзор литературы по теме статьи, анализ результатов исследования, написание текста рукописи, составление резюме

Н.С. Цаплина, А.В. Козлов, Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова: предоставление материалов исследования

И.В. Казанцев, К.И. Киргизов, Л.С. Зубаровская, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна статьи, интерпретация данных
Все авторы: научное редактирование статьи и окончательное одобрение рукописи

Treatment of children with relapsed and refractory classical Hodgkin's lymphoma: the experience of two centers

N.S. Tsaplina¹, A.V. Kozlov², T.T. Valiev¹, N.A. Batmanova¹, I.V. Kazantsev², K.I. Kirgizov¹, L.S. Zubarovskaya², S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

²Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Relevance. Relapses and refractory course (r/r) develop in 10 % of children and adolescents with a newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma (cHL). The basis for successful treatment of r/r cHL is morpho-immunohistochemical diagnostics and positron emission tomography, as well as the inclusion of targeted and immune drugs in the treatment regimen. Russian experience of intercenter interaction in the treatment of r/r cHL is small, so each new study is significant from a scientific and practical standpoint.

The aim of the study is to present long-term results of r/r cHL treatment using targeted drugs, chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Materials and methods. From 2003 to 2023, 73 patients with r/r cHL were included in the study. The age of the patients ranged from 5.5 to 18.6 years (median – 14.5 years). Second-line therapy was carried out according to the following regimens: ICE (n = 23; 31.5 %), ViGePP (n = 15; 20.5 %), DHAP (n = 6; 8.2 %), IEP/ABVD (n = 6; 8.2 %); 7 (9.6 %) patients underwent a change in treatment regimen due to a poor response to the first 2 courses of therapy. Sixteen (21.9 %) patients were treated according to the ViGePP regimen with the addition of brentuximab vedotin (6 injections).

Results. The 10-year overall survival of patients was 76 ± 6 %, relapse-free survival (RFS) was 64 ± 6 %. When brentuximab vedotin was included in the therapy program, the RFS was higher – 83 ± 15.2 % ($p = 0.09$).

Conclusion. The results of a joint cooperative study of two Russian clinics for the treatment of r/r cHL are presented. The data obtained allow us to state the high efficiency of second-line therapy regimens with brentuximab vedotin and subsequent autologous stem cell transplantation.

Key words: classical Hodgkin lymphoma, chemotherapy, brentuximab vedotin, PD-1 inhibitors, hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Tsaplina N.S., Kozlov A.V., Valiev T.T., Batmanova N.A., Kazantsev I.V., Kirgizov K.I., Zubarovskaya L.S., Varfolomeeva S.R. Treatment of children with relapsed and refractory classical Hodgkin's lymphoma: the experience of two centers. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(3):22–9.

Information about the authors

N.S. Tsaplina: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: natalia_kulichkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3511-357X>

A.V. Kozlov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, Associate Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia, e-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4072-601X>

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-code: 9802-8610

N.A. Batmanova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 2 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

I.V. Kazantsev: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd Transplant Department of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: ilya_kazantsev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3818-6213>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Transplantation of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073, SPIN-code: 5177-1073

Authors' contributions

N.S. Tsaplina, A.V. Kozlov, T.T. Valiev: development of the article concept and design, data collection, statistical data processing, literature review on the topic of the article, analysis of the research results, writing the text of the article, composing a resume

N.S. Tsaplina, A.V. Kozlov, T.T. Valiev, N.A. Batmanova: provision of research materials

I.V. Kazantsev, K.I. Kirgizov, L.S. Zubarovskaya, S.R. Varfolomeeva: development of the article concept and design, data interpretation

All authors: scientific editing of the article and final approval of the manuscript

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Актуальность

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) у детей и подростков является высококурабельным заболеванием. Основу современного лечения составляет риск-адаптированная химиотерапия (ХТ) с включением по показаниям брентуксимаба ведотина (БВ) и лучевой терапии (ЛТ). Подобный подход позволяет достичь 3-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) в 92,1 % случаев и общей выживаемости (ОВ) у 99,1 % больных с продвинутыми стадиями и факторами неблагоприятного прогноза [1]. Полученные результаты формируют новый вектор развития терапевтической стратегии у пациентов с кЛХ — снижение токсичности и отдаленных побочных эффектов проведенного химиолучевого лечения за счет включения в схемы терапии моноклональных (анти-CD30) анти-тел и ингибиторов иммунных контрольных точек.

Ранние рецидивы и рефрактерные формы (р/р) кЛХ возникают у 10 % больных и представляют собой нерешенную терапевтическую проблему. Тактика лечения при р/р ЛХ варьирует от схем терапии 2-й линии (ViGePP и ICE) до иммунохимиотерапии с включением БВ и ингибиторов иммунных контрольных точек с последующей высокодозной ХТ и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [2]. Данная тактика приводит к долгосрочной выживаемости без прогрессирования у 50–60 % пациентов с химиочувствительным рецидивом [3], тогда как при химиорефрактерном заболевании долгосрочная выживаемость существенно ниже [4, 5]. Литературные данные об эффективности БВ в рамках 2-й линии терапии при р/р кЛХ у детей весьма ограничены. В основном представлен опыт применения БВ в 3-й и последующей линиях терапии [6].

Современные представления о подходах в лечении р/р кЛХ у детей и подростков складываются из сообщений отдельных клиник, как правило, анализирующих небольшие группы больных, тогда как достоверные данные можно получить путем обобщения и анализа результатов межцентровых взаимодействий.

Материалы и методы

С 2003 по 2023 г. в исследование были включены 73 пациента с р/р кЛХ, получавшие лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБУ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (табл. 1).

Возраст больных составлял от 5,5 до 18,6 года (медиана — 14,5 года), распределение по полу было следующим — 41 (56,2 %) мальчик и 32 (43,8 %) девочки.

Из 73 детей у 36 (49,3 %) констатировано первично-резистентное течение заболевания, у 17 (23,3 %) — поздний рецидив (развился через 12 мес и более после завершения терапии 1-й линии) и у 20 (27,4 %) — ранний рецидив (диагностирован в период до 12 мес от даты завершения терапии 1-й линии). Во всех случаях диагноз рецидива кЛХ подтверждался морфо-

Таблица 1. Характеристика пациентов с р/р кЛХ и методов их лечения

Table 1. Characteristics of patients with relapses and refractory forms of cHL and methods of their treatment

Параметр Parameter	Пациенты, абс. число (%) Patients, abs. number (%)
Пол Gender	
мальчики male	41 (56,2)
девочки female	32 (43,8)
Медиана возраста (минимум—максимум), годы Median age (minimum—maximum), years	14,5 (5,5—18,6)
Статус заболевания Disease status	
первично-резистентное течение primary resistant course	36 (49,3)
поздний рецидив late relapse	17 (23,3)
ранний рецидив early relapse	20 (27,4)
Стадия ЛХ в дебюте Stage of HL at debut	
I	1 (1,5)
II	42 (57,5)
III	10 (13,7)
IV	20 (27,3)
2-я линия терапии Second line therapy	
ICE	23 (31,5)
ViGePP	15 (20,5)
DHAP	6 (8,2)
IEP/ABVD	6 (8,2)
ViGePP+BV	16 (22)
ViGePP+BV	
переход с одной схемы на другую transition from one scheme to another	7 (9,6)
Статус заболевания на момент проведения ауто-ТГСК (ответ на терапию) Disease status at the time of auto-HSCT (response to therapy)	
полный ответ complete response	35 (55)
частичный ответ partial response	27 (42)
стабилизация stabilization	1 (1,5)
прогрессирование progression	1 (1,5)
Режимы кондиционирования* Air conditioning modes*	
Ara-CM	5 (8)
BEAM	45 (70)
BeEAM	14 (22)

Примечание. ** — ауто-ТГСК была проведена 64 (87,7 %) больным.

Note. * — auto-HSCT was performed in 64 (87.7 %) patients.

иммуногистохимически. Таким образом, пациенты с неблагоприятным прогнозом (рефрактерное течение и ранние рецидивы) составили большую часть исследуемой группы (72,6 %). Всем больным с рецидивами, включенным в анализ, ранее проводилась только 1 линия предшествующей химиолучевой терапии.

Терапию 2-й линии проводили по следующим схемам: ICE ($n = 23$; 31,5 %), ViGePP ($n = 15$; 20,5 %), DHAP ($n = 6$; 8,2 %), IEP/ABVD ($n = 6$; 8,2 %), 7 (9,6 %) больным была произведена замена одного режима терапии на другой в связи с плохим ответом (сокращение размеров опухоли менее 30 %) на первые 2 курса. Таргет-

ный препарат БВ (анти-CD30-моноклональное анти-тел, конъюгированное с монометилауристатином Е) был включен в схему ViGePP 16 (21,9 %) пациентам (6 введений). Нежелательных явлений и осложнений отмечено не было.

Ауто-ТГСК в целях консолидации повторной ремиссии была проведена 64 (87,7 %) больным, ответившим на 2-ю линию терапии. В 9 (12,3 %) случаях ауто-ТГСК не была выполнена по следующим причинам: прогрессирование заболевания после ХТ 2-й линии — 2 (2,7 %) пациента, медицинские противопоказания к ТГСК (пневмофиброз и снижение фракции выброса левого желудочка менее 50 %) — 2 (2,7 %), отказ от ТГСК по желанию родителей — 2 (2,7 %), поздние рецидивы с полным метаболическим эффектом после 2 курсов ХТ 2-й линии — 3 (4,1 %).

В качестве режимов предтрансплантационного кондиционирования использовали 3 схемы.

Режим Ara-СМ:

- цитозин-арабинозид 1000 мг/м²/день, внутривенно (в/в) капельно в течение 3 ч каждые 12 ч в дни —5, —4, —3, —2 (курсовая доза — 4000 мг/м²);
- мелфалан 70 мг/м²/день, в/в капельно в течение 30 мин в дни —3, —2 (курсовая доза — 140 мг/м²).

Режим ВЕАМ:

- кармустин 300 мг/м² в день —7 до ауто-ТГСК;
- этопозид 200 мг/м²/сут, в/в капельно в дни —6, —5, —4, —3 до ауто-ТГСК;
- цитозин-арабинозид 400 мг/м²/сут, в/в капельно в дни —6, —5, —4, —3 до ауто-ТГСК;
- мелфалан 140 мг/м², в/в капельно в день —2 до ауто-ТГСК.

Режим ВеЕАМ:

- бендамустин 160 мг/м² и 300 мг/м² в дни —7, —6 до ауто-ТГСК соответственно;
- этопозид 200 мг/м²/сут, в/в капельно в дни —6, —5, —4, —3 до ауто-ТГСК;
- цитозин-арабинозид 400 мг/м²/сут, в/в капельно в дни —6, —5, —4, —3 до ауто-ТГСК;
- мелфалан 140 мг/м², в/в капельно в день —2 до ауто-ТГСК.

Источником трансплантата были периферические стволовые клетки крови ($n = 63$; 76 %) и костный мозг ($n = 10$; 14 %). Медиана CD34⁺/кг составила $3,97 \times 10^6$ ($2-14 \times 10^6$). После высокодозной ХТ с ауто-ТГСК для консолидации ремиссии ЛТ применялась у 15 (20,5 %) пациентов в суммарной очаговой дозе 30 Гр.

Оценку выживаемости больных проводили при помощи построения кривых по методу Каплана—Майера. Безрецидивную выживаемость (БРВ) определяли от момента констатации ремиссии до возникновения повторного рецидива (оценивались у больных в полной ремиссии) или последнего контакта с пациентом. БСВ — от начала лечения до момента возникновения события, к которому относились рецидив заболевания, смерть в ходе терапии и выход больного из-под наблюдения. ОВ — от начала лечения до окончания исследования (01.10.2023) или смерти больного. Срав-

нение кривых выживаемости проводили по методу long-rank. Разницу между кривыми считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

Показатель ОВ во всей группе больных ($n = 73$) составил 76 ± 6 % (медиана наблюдения — 176,7 $\pm$ 10,8 мес) (рис. 1).

У 26 пациентов развились повторные рецидивы заболевания, БРВ составила 64 ± 6 % (медиана наблюдения — 149,7 $\pm$ 12,6 мес) (рис. 2).

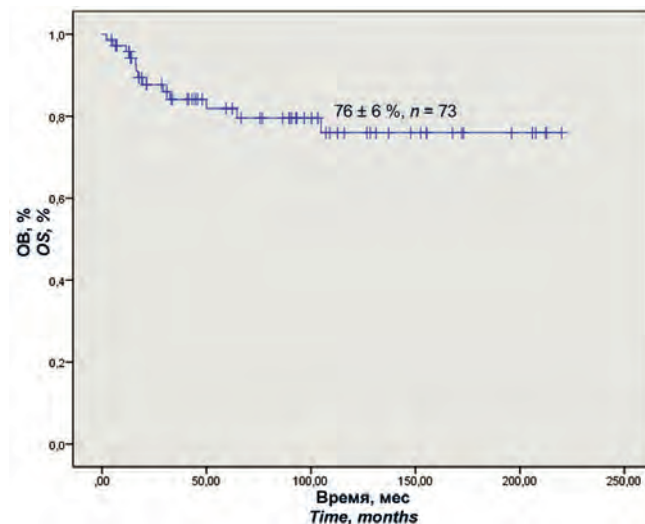


Рис. 1. ОВ всей группы детей с рецидивами и рефрактерными формами КЛХ

Fig. 1. OS of the entire group of children with relapses and refractory forms of cHL

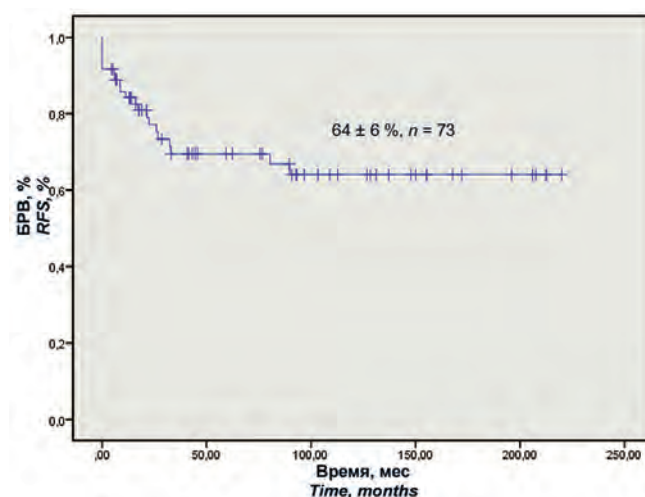


Рис. 2. БРВ всей группы детей с рецидивами и рефрактерными формами КЛХ

Fig. 2. RFS of the entire group of children with relapses and refractory forms of cHL

Достоверно более высокие показатели БРВ были достигнуты у больных с рецидивами КЛХ по сравнению с больными рефрактерными формами КЛХ: $81,1 \pm 7$ %, $n = 37$, медиана наблюдения — 180,3 $\pm$ 7,5 мес и $47,8 \pm 9$ %, $n = 36$, медиана наблюдения — 108,6 $\pm$ 16,1 мес соответственно; $p = 0,023$ (рис. 3).

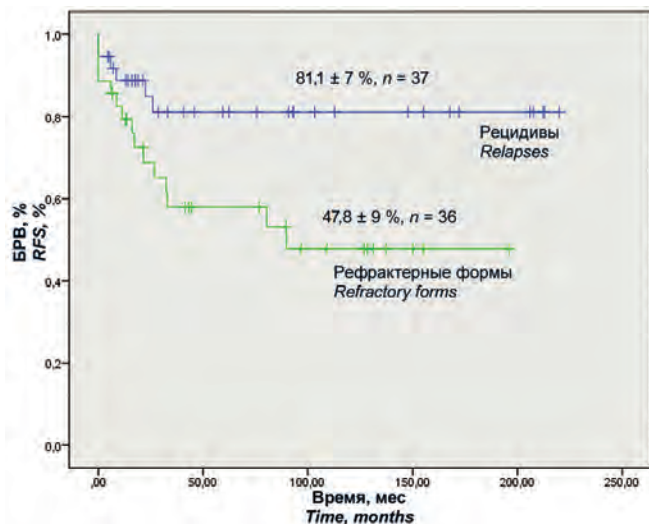


Рис. 3. БРВ детей с рецидивами и рефрактерными формами КЛХ ($p = 0,023$)

Fig. 3. RFS of children with relapses and refractory forms of cHL ($p = 0.023$)

Следует отметить, что при оценке БРВ пациентов с ранними и поздними рецидивами достоверно значимых различий не выявлено — $81,6 \pm 10 \%$, $n = 20$, медиана наблюдения — $175,3 \pm 19,5$ мес и $80,1 \pm 10,2 \%$, $n = 17$, медиана наблюдения — $178,9 \pm 21,5$ мес соответственно; $p = 0,9$.

Статистически значимые различия были получены при анализе показателей БСВ в группе пациентов с рецидивами КЛХ и у больных с рефрактерным ее течением — $73 \pm 7 \%$ и $35 \pm 10 \%$ соответственно (рис. 4).

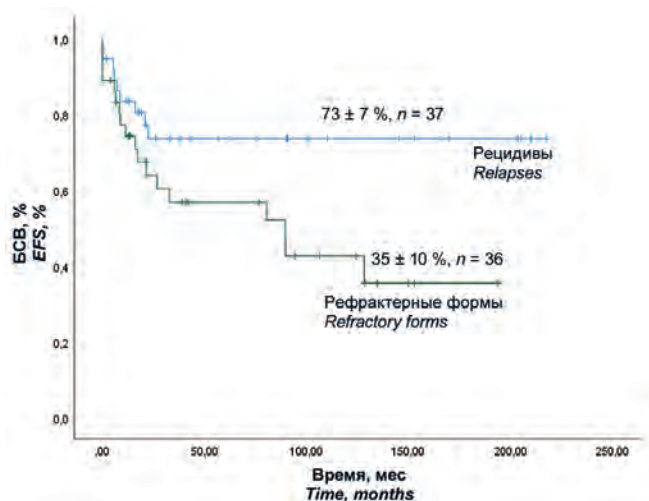


Рис. 4. БСВ детей с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ ($p = 0,035$)

Fig. 4. EFS of children with relapses and refractory forms of HL ($p = 0.035$)

К событиям были отнесены повторные рецидивы заболевания — 26 (35,6 %), летальность в ходе терапии — 2 (2,7 %), а также выход из-под наблюдения — 3 (4,1 %) пациента.

Наиболее высокие показатели БРВ получены в группе больных р/р КЛХ, которым проводили терапию с включением БВ (рис. 5).

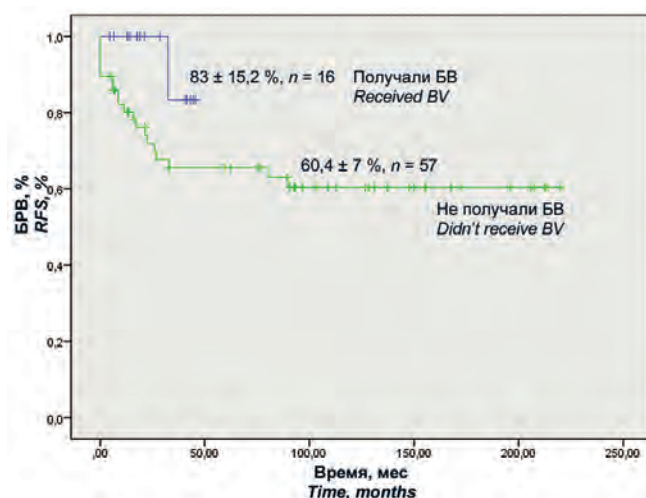


Рис. 5. БРВ детей с р/р КЛХ в зависимости от наличия в терапии БВ ($p = 0,09$)

Fig. 5. RFS in children with r/r cHL depending on the presence of BV in therapy ($p = 0.09$)

Следовательно, несмотря на несопоставимые группы пациентов, включение БВ в терапию 2-й линии р/р КЛХ демонстрирует тенденцию к повышению БРВ на 23 % — $83 \pm 15,2 \%$ против $60,4 \pm 7 \%$ соответственно. Полученные данные подтверждают эффективность БВ в лечении р/р КЛХ.

Обсуждение результатов

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в лечении КЛХ, остаются нерешенными вопросы повышения эффективности терапии у пациентов с неблагоприятным прогнозом — с первично-рефрактерным и рецидивирующим течением заболевания, в том числе после высокодозной ХТ с ТГСК. В последние годы благодаря научной разработке и внедрению в мировую клиническую практику новых таргетных лекарственных средств существует возможность достижения длительной ремиссии в этой сложной группе пациентов. Появление в клинической практике таких инновационных методов, как анти-CD30 CAR-T-клеточная терапия позволяет достичь полных противоопухолевых эффектов в 59 % случаев у больных, получивших 7 линий предшествующей терапии (включая БВ, ингибиторы иммунных контрольных точек и ауто-/аллогенную ТГСК). Тем не менее выживаемость без прогрессирования заболевания в течение 1 года не превышает 36 % [7].

Ранние рецидивы заболевания и прогрессирование КЛХ в течение 6 мес после высокодозной ХТ с ТГСК является негативным прогностическим фактором [4]. Учитывая эти данные, основной целью предтрансплантационной ХТ является достижение максимальной редукции опухолевой массы и негативного статуса по результатам позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), что способствует повышению показателей выживаемости больных по сравнению с пациентами, которым была выполнена ТГСК в ПЭТ-позитивном статусе заболевания [8].

Существующие схемы ХТ 2-й линии при р/р КЛХ включают ифосфамид, карбоплатин и этопозид (ICE); дексаметазон, цитозин-арабинозид и цисплатин (DHAP); этопозид, метилпреднизолон, цитозин-арабинозид и цисплатин (ESHAP); гемцитабин, дексаметазон и цисплатин; гемцитабин, винорелбин и липосомальный доксорубин (GVD); ифосфамид, гемцитабин, этопозид были стандартными программами терапии 2-й линии, но ни одна из них не показала значимого преимущества. В целях повышения потенциальных возможностей достижения ПЭТ-негативного статуса были предприняты попытки включения таргетных препаратов в схемы терапии 2-й линии при р/р КЛХ. Так, включение БВ в схемы лечения 2-й и 3-й линий («терапии спасения») позволяет более чем в 2 раза увеличить число достигнутых полных ремиссий, делая возможным выполнение консолидирующей ауто-ТГСК. Стандартные комбинации препаратов, включающие БВ одновременно с ХТ, — это схемы ICE [9, 10], BV-ESHAP [11] и DHAP [12] (табл. 2).

Предварительные результаты позволяют констатировать частоту достижения полного противоопухолевого ответа в 69–90 % и многолетнюю БРВ в 63–79 % при добавлении к схемам терапии 2-й линии БВ.

Еще одним препаратом, используемым в комбинации с БВ, стал бендамустин — производное азотистого иприта. Так, в одном из исследований 34 пациента с р/р КЛХ получали схему БВ 1,8 мг/кг в 1-й день, бендамустин 90 мг/м² в 1-й и 2-й дни, каждые 3 нед. Число циклов терапии составило 6. Частота полных ремиссий оказалась 74 % при общей частоте ответа 93 % [14, 15].

Эффективность комбинации ниволумаба и БВ оценена в исследовании I/II фазы у больных р/р КЛХ после терапии 1-й линии [13]. Общая частота ответа на терапию составила 85 %, из них у 65 % зарегистрирован полный ответ. Нежелательные иммунные реакции отмечены у 72 % пациентов, причем у 7 % III степени или выше (пневмонит IV степени, диарея III степени и повышение уровня трансаминаз в крови III сте-

пени). У 1 пациента наблюдались гиперкальциемия III степени и острое почечное повреждение.

Одним из новых иммунных препаратов, используемых в лечении р/р КЛХ, стал тислелизумаб — гуманизированное моноклональное антитело IgG4 против PD-1, которое было условно одобрено в Китае в декабре 2019 г. [16]. Он разработан таким образом, чтобы в меньшей степени связываться с Fc-γ рецептором 1 (FcγRI) для повышения противоопухолевой эффективности антитела. Динг с коллегами (Китай) опубликовали результаты многоцентрового открытого нерандомизированного исследования II фазы (ChiCTR2000033441) для изучения эффективности и безопасности тислелизумаба в сочетании с гемцитабином и оксалиплатином (T-GemOx) у пациентов с р/р КЛХ. Число циклов терапии составило 8: гемцитабин (1 г/м² в 1-й день), оксалиплатин (100 мг/м² в 1-й день), тислелизумаб (200 мг во 2-й день) с интервалом в 21 день. После завершения 8 циклов терапии часть больных получала поддерживающую терапию тислелизумабом (каждые 2 мес в течение 2 лет), а другим пациентам была выполнена ауто-ТГСК (разделение пациентов на группы проводилось на усмотрение исследователей). Общее число ответов составило 95 %, полных ответов — 90 %. Авторы работы делают вывод, что тислелизумаб в сочетании с гемцитабином и оксалиплатином является высокоэффективной схемой лечения р/р КЛХ. В настоящее время это 3-е из опубликованных исследований по эффективности PD-1-блокаторов в комбинации с ХТ при р/р КЛХ, где убедительно показана высокая противоопухолевая эффективность данной комбинации — полные противоопухолевые ответы получены у 90 % больных. Сопоставимыми по эффективности оказались предложенные схемы: пембролизумаб с гемцитабином, винорелбином и липосомальным доксорубином (pembro-GVD), а также ниволумаб с ифосфамидом, карбоплатином, ифосфамидом и этопозидом (NICE) [17–19]. Несмотря на сопоставимые результаты, следует отметить, что схемы pembro-GVD и NICE были использованы у менее предлеченных пациентов

Таблица 2. Результаты терапии р/р КЛХ с включением БВ

Table 2. Results of r/r cHL therapy with the inclusion of BV

Режим Mode	Число пациентов, n Number of patients, n	Негативный ПЭТ-статус перед ауто- ТГСК, % Negative PET status before auto-HSCT, %	Возможность проведения ауто-ТГСК, % Possibility of auto-HSCT, %	БРВ, % RFS, %
BV-ESHAP [11]	66	70	92	Нет данных No data
BV-ICE [9, 10]	16	69	75	Нет данных No data
BV-DHAP [12]	12	90	100	Нет данных No data
BV-Nivo [13]	62	64	46	Нет данных No data
BeGV	59	73	73	63 %, 2-летняя 63 %, 2-year
BV → sequential ICE	66	73	95	79 %, 3-летняя 79 %, 3-year
ICE/GVD [13]	97	76	88	68 %, 8-летняя 68 %, 8-year

и строго в рамках 2-й линии терапии с последующей ауто-ТГСК, тогда как тислелизумаб в сочетании с гемцитабином и оксалиплатином применялся у больных, получивших существенно большее число курсов предшествовавшей терапии. Кроме того, 16,7 % больных, которым проводилась терапия тислелизумабом, гемцитабином и оксалиплатином, ранее получили ауто-ТГСК.

Анализируя результаты по использованию PD-1-ингибиторов в сочетании с ХТ, перед исследователями встает вопрос, существует ли оптимальный PD-1-ингибитор для лечения р/р кЛХ и возможно ли достичь сопоставимых результатов на терапии PD-1-ингибиторами в сочетании с ХТ? Ответ будет получен по мере накопления, обобщения и анализа новых клинических данных.

Заключение

По мере углубления наших представлений о механизмах лимфомагенеза при кЛХ расширяется спектр возможных терапевтических опций при р/р кЛХ. Все

более активно в клинической практике применяются моноклональные антитела, конъюгированные с цитостатическими агентами (БВ), и иммунные (ингибиторы PD-1/PDL-1) препараты, трансплантационные и таргетные методы. Происходит накопление данных об эффективности анти-CD30 CAR-T-клеточных продуктов при р/р кЛХ. Динамичное развитие клинической онкогематологии позволило улучшить результаты лечения р/р кЛХ с возможностью достижения 10-летней ОВ 76 ± 6 %, а включение в противорецидивные программы БВ повысило показатель БРВ до $83 \pm 15,2$ %. Полученные в представленном исследовании данные и длительный период наблюдения за больными позволяют констатировать тот факт, что в настоящее время комбинация ХТ с таргетными препаратами и ауто-ТГСК обеспечивает относительно удовлетворительные долгосрочные результаты терапии р/р кЛХ.

Дальнейшая кооперация и межклиническое взаимодействие позволят более точно определить оптимальные подходы в лечении р/р кЛХ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Castellino S.M., Pei Q., Parsons S.K., Hodgson D., McCarten K., Horton T., Cho S., Wu Y., Punnett A., Dave H., Henderson T.O., Hoppe B.S., Charpentier A.M., Keller F.G., Kelly K.M. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy in Pediatric High-Risk Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(18):1649–60. doi: 10.1056/NEJMoa2206660.
- Greve P., Beishuizen A., Hagleitner M., Loeffen J., Veening M., Boes M., Peperzak V., Diez C., Meyer-Wentrup F. Nivolumab plus Brentuximab vedotin +/- bendamustine combination therapy: a safe and effective treatment in pediatric recurrent and refractory classical Hodgkin lymphoma. *Front Immunol.* 2023;14:1229558. doi: 10.3389/fimmu.2023.1229558.
- Schmitz N., Pfstner B., Sextro M., Sieber M., Carella A.M., Haenel M., Boissevain F., Zschaber R., Müller P., Kirchner H., Lohri A., Decker S., Koch B., Hasenclever D., Goldstone A.H., Diehl V.; German Hodgkin's Lymphoma Study Group; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. 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;359:2065–71. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9.
- Sureda A., Constans M., Iriando A., Arranz R., Caballero M.D., Vidal M.J., Petit J., López A., Lahuerta J.J., Carreras E., García-Conde J., García-Laraña J., Cabrera R., Jarque I., Carrera D., García-Ruiz J.C., Pascual M.J., Rifón J., Moraleda J.M., Pérez-Equiza K., Albó C., Díaz-Mediavilla J., Torres A., Torres P., Besalduch J., Marín J., Mateos M.V., Fernández-Rañada J.M., Sierra J., Conde E.; Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea Cooperative Group. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol.* 2005;16(4):625–33. doi: 10.1093/annonc/mdl119.
- Arai S., Fanale M., DeVos S., Engert A., Illidge T., Borchmann P., Younes A., Morschhauser F., McMillan A., Horning S.J. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(11):2531–3. doi: 10.3109/10428194.2013.798868.
- Корсантия М.Н., Романкова Ю.Е., Мякова Н.В., Пшонкин А.В. Опыт применения препарата брентуксимаб ведотин в лечении детей и молодых взрослых с первично-рефрактерным течением и рецидивами лимфомы Ходжкина. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(1):47–52. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-47-52. [Korsantya M.N., Romankova Y.E., Myakova N.V., Pshonkin A.V. The experience of using the Brentuximab vedotin in the treatment of children and young adults with primary refractory course and relapses of Hodgkin's lymphoma. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2020;19(1):47–52. (In Russ.)].
- Ramos C.A., Grover N.S., Beaven A.W., Lulla P.D., Wu M.F., Ivanova A., Wang T., Shea T.C., Rooney C.M., Dittus C., Park S.I., Gee A.P., Eldridge P.W., McKay K.L., Mehta B., Cheng C.J., Buchanan F.B., Grilley B.J., Morrison K., Brenner M.K., Serody J.S., Dotti G., Heslop H.E., Savoldo B. Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3794–804. doi: 10.1200/JCO.20.01342.
- Eisazadeh R., Mirshahvalad S.A. ¹⁸F-FDG PET/CT prognostic role in predicting response to salvage therapy in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma. *Clin Imaging.* 2022;92:25–31. doi: 10.1016/j.clinimag.2022.09.004.
- FDG-PET Adapted Sequential Therapy with Brentuximab Vedotin and Augmented ICE Followed By Autologous Stem Cell Transplant for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2014;12(2 Suppl 6):7. PMID: 24870873.
- Cassaday R.D., Fromm J., Cowan A.J. Safety and activity of brentuximab vedotin (BV) plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) for rel/ref (rel/ref) classical Hodgkin lymphoma (cHL): initial results of a phase I/II trial. *Blood.* 2016;128:1834.
- García-Sanz R., Sureda A., de la Cruz F., Canales M., González A.P., Pinana J.L., Rodríguez A., Gutiérrez A., Domingo-Domenech E., Sánchez-González B., Rodríguez G., López J., Moreno M., Rodríguez-Salazar M.J., Jimenez-Cabrera S., Caballero M.D., Martínez C. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). *Ann Oncol.* 2019;30(4):612–20. doi: 10.1093/annonc/mdz009.
- Kersten M.J., Driessen J., Zijlstra J.M., Plattel W.J., Morschhauser F., Lugtenburg P.J., Brice P., Hutchings M., Gastinne T., Liu R., Burggraaff C.N., Nijland M., Tonino S.H., Arens A.I.J., Valkema R., van Tinteren H., Lopez-Yurda M., Diepstra A., De Jong D., Hagenbeek A. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study. *Haematologica.* 2021;106(4):1129–37. doi: 10.3324/haematol.2019.243238.
- Herrera A.F., Moskowitz A.J., Bartlett N.L., Vose J.M., Ramchandren R., Feldman T.A. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;131(11):1183–94. doi: 10.1182/blood-2017-10-811224.
- Moskowitz A.J., Hamlin P.A. Jr, Perales M.-A. Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *JCO.* 2013;31(4):456–60. doi: 10.1200/JCO.2012.45.3308.
- LaCasce A.S., Gregory B.R., Sawas A., Caimi P., Agura E., Matous J. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;132(1):40–8. doi: 10.1182/blood-2017-11-815183.
- Chen J., Zhang H., Zhu L., Zhao Y., Ding Y., Yuan Y. Tislelizumab for the treatment of classical Hodgkin's lymphoma. *Drugs Today (Barc).* 2020;56(12):781–5. doi: 10.1358/dot.2020.56.12.3233362.
- Moskowitz A.J., Shah G., Schöder H., Ganesan N., Drill E., Hancock H., Davey T., Perez L., Ryu S., Sohail S., Santarosa A., Galasso N., Neuman R., Liotta B., Blouin W., Kumar A., Lahoud O., Batlevi C.L., Hamlin P., Straus D.J., Rodriguez-Rivera I., Owens C., Caron P., Intlekofer A.M., Hamilton A., Horwitz S.M., Falchi L., Joffe E., Johnson W., Lee C., Palomba M.L., Noy A., Matasar M.J., Pongas G., Salles G., Vardhana S., Sanin B.W., von Keudell G., Yahalom J., Dogan A., Zelenetz A.D., Moskowitz C.H. Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(28):3109–17. doi: 10.1200/JCO.21.01056.
- Zhang Y.C., Wang J.N., Ma S.Y., Cai J., Su N., Huang H.Q., Li Z.M., Xia Z.J., Huang H., Liu P.P., Xia Y., Cai Q.Q. Combination of PD-1 inhibitor with GVD (gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin) versus GVD regimen as second-line therapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2022;196(1):127–35. doi: 10.1111/bjh.17849.
- Herrera A.F., Chen R., Palmer J., Tsai N., Mei M., Popplewell L.L., Nademanee A.P., Nikolaenko L., McBride K., Ortega R., Song J.Y., Rosen S., Kwak L.W., Forman S.J., Lee H.J. PET-adapted Nivolumab +/- ICE (NICE) as first salvage therapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2019;134(Suppl_1):239. doi: 10.1182/blood-2019-123162.

Статья поступила в редакцию: 05.08.2024. Принята в печать: 01.09.2024.

Article was received by the editorial staff: 05.08.2024. Accepted for publication: 01.09.2024.