

Брентуксимаб ведотин в лечении рецидивирующей и рефрактерной лимфомы Ходжкина у детей и подростков

А.В. Козлов, И.В. Казанцев, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, А.Г. Геворгян, К.В. Лепик, Е.С. Борзенкова, Ю.Р. Залялов, А.В. Ботина, В.В. Байков, Е.В. Морозова, Н.Б. Михайлова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург

После проведения трех и более линий терапии у детей и подростков с рецидивирующим и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина прогноз становится неблагоприятным. В связи с этим требуется поиск новых, основанных на иных принципах, методов лечения данной группы пациентов. В онкологии активно и успешно развивается иммунотерапия. У взрослых с лимфомой Ходжкина хорошо зарекомендовал себя таргетный препарат брентуксимаб ведотин. Опыт использования его у детей ограничен небольшими пилотными исследованиями, результаты которых отражают частоту ответа на проводимую терапию и не затрагивают принципиальные вопросы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. В представленной работе продемонстрирован опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова по ведению значительно предлеченных детей и подростков (медиана линий терапии – 4) с рецидивирующим и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина. Исследование поддержано Независимым этическим комитетом НИИ ДГОИ им. Р.М. Горбачевой. Всего брентуксимабом ведотином пролечены 34 пациента. Общий ответ достигнут в 71% случаев (полный ответ – в 29%; частичный – в 42% случаев); долгосрочные выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 24 и 54% соответственно.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, рецидивирующая, рефрактерная, брентуксимаб ведотин, подростки, дети

Козлов А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 83–91.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-83-91

Brentuximab vedotin in the treatment of children and adolescents with refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma

A.V. Kozlov, I.V. Kazantzev, T.V. Iukhta, P.S. Tolkunova, A.G. Gevorgian, K.V. Lepik, E.S. Borzenkova, Yu.R. Zaljalov, A.V. Botina, V.V. Baikov, E.V. Morozova, N.B. Mikhailova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg

Children and adolescents with refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma (R-R HL) have unfavorable prognosis if ≥ 3 lines of therapies have to be used. New strategies based on innovative approaches are crucial for this group of patients. Nowadays immunotherapy for oncological diseases is the most promising and actively developing area. Brentuximab vedotin (BV) is efficient in adults with HL. Data in children are limited to pilot studies that are focused on response to treatment without analysis of survival. The present study demonstrates experience of Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation (First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg) in the management of heavily pretreated (median number of prior lines – 4) children and adolescents with R-R HL. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children's Oncology, Hematology and Transplantation. Brentuximab vedotin was administered to 34 patients. Overall response was achieved in 71% (complete response – 29%, partial response – 42%). Long-term progression free and overall survival were 24 and 54%, respectively.

Key words: Hodgkin's lymphoma, refractory, relapsed, Brentuximab vedotin, adolescents, children

Kozlov A.V., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 83–91.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-83-91

В детской онкологии до 90% пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) могут быть полностью излечены, однако при неэффективности первоначальной терапии шансы на выздоровление значительно снижаются. У детей с ЛХ долгосроч-

ная общая выживаемость (ОВ) после второй линии терапии составляет 51–74%, а при необходимости дальнейшей терапии (третья и последующие линии) или в случае рецидива после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Контактная информация:

Козлов Андрей Вадимович, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8
E-mail: kozlovandrew@list.ru

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Andrey V. Kozlov, senior researcher, Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg.
Address: Russia 197022, Saint-Petersburg, Tolstoy st., 6/8
E-mail: kozlovandrew@list.ru

(ауто-ТГСК) прогноз становится неблагоприятным [1–5]. Это обуславливает необходимость поиска более совершенных подходов к ведению данной группы пациентов.

Внедрение новых препаратов в педиатрии исторически идет медленнее, чем для пациентов более старшего возраста, при этом простой перенос успешного опыта терапии из взрослой практики в педиатрию не всегда возможен в связи с возрастными биологическими отличиями. Например, ибрутиниб, ингибитор тирозинкиназы Брутона, применяемый у взрослых для лечения резистентной диффузной В-крупноклеточной лимфомы, в большинстве случаев не эффективен у детей, так как наиболее часто встречающийся молекулярно-биологический вариант данного заболевания у детей не чувствителен к этому препарату [6]. В то же время бесспорно, что ЛХ у пациентов любого возраста обладает общими характеристиками чертами. В первую очередь это касается и экспрессии CD30 на клетках ЛХ, что в совокупности с относительно невысокой токсичностью, выявленной у взрослых, дает теоретическое обоснование для использования таргетной терапии, направленной на CD30, у пациентов детского возраста.

Протеин клеточной мембраны CD30 относится к семейству рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО). Известно, что CD30, как и другие цитокины семейства ФНО, участвует в регуляции апоптоза клеток. При этом заболевания, связанные с патологией CD30, не описаны, что особенно важно с точки зрения использования этого белка в качестве мишени таргетной терапии, так как активация или блокировка данной структуры не приводит к значимым клиническим проявлениям и делает CD30 почти идеальной мишенью [7].

Брентуксимаб ведотин (БВ) – это анти-CD30 моноклональное антитело, к которому присоединен цитостатик монометил ауристатин Е (ММАЕ). Антитело прицельно доставляет ММАЕ к CD30 на мембране опухолевой клетки. Происходит попадание препарата внутрь мишени, ингибирование тубулина микротрубочек приводит к апоптозу. Помимо прямого уничтожения клеток лимфомы, БВ оказывает дополнительные эффекты за счет диффузии ММАЕ в микроокружение («эффект свидетеля»), а также использования резервов собственной иммунной системы (ингибирование Т-регуляторных клеток и активация антитело-опосредованного фагоцитоза) [8]. Описанные механизмы действия этого препарата обуславливают высокую его эффективность и относительно низкую токсичность. Одновременно БВ обладает свойствами как иммунотерапии (способ доставки), так и химиотерапии (ММАЕ). Эта «двойственность» обуславливает точность и мощность цитостатического воздействия, не достижимые ранее при ЛХ.

В 2011 году БВ был одобрен для лечения ЛХ в США, а в 2016 году зарегистрирован в России. В США признанными показаниями для назначения БВ взрослым являются впервые выявленная ЛХ III/IV стадии (в комбинации с химиотерапией), консолидация ремиссии в случае высокого риска прогрессирования после ауто-ТГСК, прогрессирование после ауто-ТГСК или двух линий химиотерапии при невозможности проведения ауто-ТГСК.

Накоплен большой опыт использования БВ у взрослых, однако его эффективность у детей не определена. В таблице 1 приведены основные публикации по эффективности БВ у детей с рецидивирующим и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина (Р-Р ЛХ) как в монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками. На данный момент сложно делать выводы о месте БВ в педиатрической практике в связи с небольшим опытом его применения у детей.

Таблица 1

Эффективность брентуксимаба ведотина у детей с рецидивирующим и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина

Авторы	Монотерапия/комбинация	Число пациентов	Общий ответ %	Подготовка к ТГСК %
Мякова Н.В., 2016	Монотерапия и/или комбинация с бендамустином	17	88	88
Locatelli F., 2018	Монотерапия	19	47	42
Cole P.D., 2018	Комбинация с гемцитабином	45	74	71
Gulati N., 2017	Комбинация с бендамустином	5	100	100

В Российской Федерации в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России БВ использовали у детей и подростков с Р-Р ЛХ (n = 17) в монотерапии или комбинации с бендамустином, что сопровождалось достижением общего ответа (ОО) в 88% случаев [9]. В многоцентровом международном исследовании (n = 19) монотерапия БВ позволила достигнуть ОО у 47% детей [10]. Комбинация БВ и гемцитабина при Р-Р ЛХ (n = 45) у детей сопровождается полным ответом (ПО) у 57% пациентов и ОО – у 77% [11]. При одновременном назначении БВ и бендамустина (n = 5) ПО удалось добиться у всех пациентов [12]. Таким образом, несмотря на ограниченность данных, можно сделать предположение о более высокой эффективности терапии у детей при комбинации БВ с цитостатиками. Недостаток всех представленных работ – фокусирование на частоте ответа и отсутствие данных о долгосрочной выживаемости без прогрессирования (ВБП), что не позволяет составить представление о возможном излечении пациентов детского возраста после терапии БВ.

Как видно из таблицы 2, монотерапия БВ при использовании в качестве третьей и более линии терапии приводит к ОО примерно у 70% пациентов, однако достичь длительной ВБП, а значит, излечения, удается лишь у незначительной их части (приблизительно у 20%) [13–15]. В связи с этим монотерапию БВ в большинстве случаев следует рассматривать в качестве подготовительного этапа перед ауто- или аллогенной ТГСК (алло-ТГСК). В то же время у небольшой части пациентов с Р-Р ЛХ (около 10%) после монотерапии БВ удается получить длительную ремиссию и, возможно, излечение [13]. При комбинации БВ с химиотерапией общего ответа достигают 80–100% пациентов [16, 17]. Назначение БВ и бендамустина в качестве второй линии терапии с последующей ауто-ТГСК позволяет добиться 2-летней ВБП в 62,6% случаев [18]. Очень перспективна также комбинация БВ с ниволумабом (ОО = 82%) [19]; в этом случае комбинация двух иммунных препаратов позволила отказаться от химиотерапии во 2-й линии. Любопытно, что в приведенном исследовании ниволумаб использовали как компонент для достижения ремиссии перед ауто-ТГСК, несмотря на то что его чаще применяют у химиорезистентных пациентов перед алло-ТГСК. В крупном рандомизированном многоцентровом исследовании (n = 329) было показано, что назначение БВ в качестве консолидации ремиссии после ауто-ТГСК увеличивает 2-летнюю ВБП [20].

По данным EBMT (n = 428), использование БВ перед алло-ТГСК не влияет на прогноз пациентов (3-летняя ВБП в группе БВ (-) и БВ (+) составила 41 и 34% соответственно). Однако применение БВ увеличивает число трансплантируемых за счет достижения ремиссии в группе предлеченных пациентов, тем самым повышая шансы на излечение в этой неблаго-

приятной когорте [21]. В России наибольший опыт использования адцетриса для подготовки к алло-ТГСК накоплен в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой [22].

В настоящий момент нет данных об эффективности и целесообразности включения БВ в режим кондиционирования ауто-ТГСК или алло-ТГСК. Было показано, что использование БВ безопасно после алло-ТГСК при прогрессировании ЛХ, даже если он применялся до алло-ТГСК, и позволяет вновь добиться ответа у большей части пациентов, однако это не приводит к увеличению ОВ [23]. Комбинация БВ с донорскими лимфоцитами после алло-ТГСК также представляет интерес, в первую очередь, с точки зрения достижения более высокой ВБП, но этот вопрос требует более детального дальнейшего исследования [24]. Опубликованы успешные клинические наблюдения, описывающие возможность комбинации БВ с лучевой терапией [25].

По данным A. Younes и соавт., наиболее частые побочные эффекты БВ – периферическая сенсорная нейропатия (42%), тошнота (35%), слабость (34%), нейтропения (19%), диарея (18%), лихорадка (14%), рвота (13%), артралгия (12%), зуд (12%), миалгия (11%), периферическая моторная нейропатия (11%) и алопеция (10%), при этом примерно у половины пациентов отмечается 3-я или 4-я степень тяжести побочных эффектов. У 20% пациентов пришлось отказаться от дальнейшего введения БВ из-за осложнений, но у большинства (80–90%) происходит регресс симптомов периферической нейропатии. Медиана исчезновения симптомов полинейропатии составляет 17 нед. [26, 13].

Появление новых, эффективных методов терапии Р-Р ЛХ, с одной стороны, ставит под сомнение целесообразность ТГСК у части пациентов, а с дру-

Таблица 2

Эффективность брентуксимаба ведотина у взрослых с рецидивирующим и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина

Авторы	Монотерапия или комбинация	Линий терапии в анамнезе (медиана)	Количество пациентов	Общий ответ (полный ответ + частичный ответ) %	Подготовка к ТГСК %	ВБП %
Younes A., 2012	Монотерапия	3,5	102	77% (34 + 41)		22
Zinzani P., 2013	Монотерапия	4	65	70,7 (21,5 + 49,2)		24,2
Gibb A., 2013	Монотерапия	≥ 3	18	72 (17 + 55)	27	20
Cassaday R.D., 2016	Комбинация с ICE	Не указана	16	94 (69 + 25)	75	
Michallet A.S., 2015	Комбинация с GVD	2	11	100 (73 + 27)	100	
LaCasce A.S., 2018	Комбинация с бендамустином	1	55	92,5 (73,6 + 19,9)	73	62,6
Herrera A.F., 2018	Комбинация с ниволумабом	1	62	82 (61 + 21)	82	89

Примечание: ICE – ифосфамид, карбоплатин, этопозид; GVD – гемцитабин, винорелбин, доксорубин; ВБП – выживаемость без прогрессирования.

гой – позволяет добиться ремиссии у большинства и подойти в лучшем статусе к ТГСК, что потенциально может увеличить долгосрочные ОВ и ВБП. Более раннее применение БВ при Р-Р ЛХ теоретически может улучшить прогноз пациентов, так как результаты ТГСК напрямую зависят от предлеченности [27].

Цель работы: оценка частоты ответа, ОВ, ВБП и осложнений после терапии на основе БВ у детей и подростков с Р-Р ЛХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Начиная с 2012 года в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой у 34 детей и подростков с Р-Р ЛХ проведена терапия на основе БВ. Исследование поддержано Независимым этическим комитетом НИИ ДОГ и Т им. Р.М. Горбачевой. Характеристика пациентов представлена в таблице 3. Медиана наблюдения за пациентами составила 677,5 дня (от 19 до 1368 дней); Медиана возраста – 16 лет (от 4 до 19 лет). Чаще других гистологических подтипов встречался нодулярный склероз – у 26 (76%) пациентов; реже – смешанно-клеточный – у 6 (18%); лимфоидное преобладание – у 1 (3%); нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием – у 1 (3%). Мальчиков было почти в 2 раза больше – 24 (71%), чем девочек – 10 (29%). В дебюте ранние стадии (I и II) диагностированы по классификации *Ann Arbor* у 11 (32%) человек; продвинутые (III и IV) – у 23 (67%). На момент назначения БВ продвинутые стадии были отмечены у 22 (65%) пациентов.

В начале заболевания В-симптомы зафиксированы у 25 (74%) пациентов, а перед назначением БВ – у 6 (18%). Большая опухолевая масса (> 7 см) в момент постановки диагноза зарегистрирована у 19 (56%) человек, экстранодальные поражения – у 21 (62%), комбинированное поражение нескольких органов – у 13 (38%). Рефрактерное течение ЛХ отмечено у 20 (59%) пациентов; рецидивирующее – у 14 (41%); при этом у 12 (86%) человек были диагностированы множественные рецидивы (≥ 2), а у 2 (14%) – резистентные. Медиана предшествующих линий терапии – 4 (1–6).

В анамнезе у 22 (65%) пациентов была лучевая терапия; у трети пациентов ($n = 11$) – ауто-ТГСК. На момент назначения БВ в прогрессии заболевания находились 22 (65%) человека; в стабилизации – 2 (6%); частичный ответ (ЧО) был отмечен у 8 (23%), полный ответ – у 2 (6%). У пациентов с полным ответом БВ назначали для консолидации ремиссии. Амбулаторно БВ использовали в монотерапии у 20 (59%) пациентов из расчета 1,8 мг/кг, 1 раз в 3 нед.; в комбинации с другими препаратами (в той же дозе и с той же кратностью) – у 14 (41%) чело-

век, при этом в половине случаев лечение проведено амбулаторно.

Применяли сочетания БВ со следующими медикаментами по схемам: бендамустин – в дозе 120 мг/м², в 1-й и 2-й дни цикла, 1 раз в 3 нед., – у 10 (72%) пациентов; ДНАР – в стандартных дозах, 1 раз в 4 нед., – у 2 (14%) пациентов; ниволумаб – в дозе 3 мг/кг, 1 раз в 2 нед., – у 1 (7%) пациента; ниволумаб (1 мг/кг) и бендамустин (180 мг/м²), 1 раз в 3 нед., – у 1 (7%) пациента. Медиана введений БВ – 4 (2–12).

Ответ на лечение оценивали по критериям Лугано [28]: полный ответ – исчезновение клинических симптомов, уменьшение размеров очагов поражения $\leq 1,5$ см, по данным КТ, и/или при достижении метаболической ремиссии, по данным ПЭТ КТ (≤ 3 по *Deauville*); частичный ответ – исчезновение клинических симптомов, уменьшение очагов $\geq 50\%$ от первоначального размера и сохранение метаболической активности; стабилизация – уменьшение очагов более чем на 50% от первоначального размера и сохранение метаболической активности; прогрессирование – увеличение или появление новых очагов.

В случае достижения ответа после терапии на основе БВ пациентам проводили консолидацию с помощью ТГСК ($n = 17$) и/или лучевой терапии ($n = 5$). Комбинацию ауто-ТГСК и лучевой терапии использовали у 3 пациентов; консолидацию только лучевой терапией – у двоих. Ауто-ТГСК была выполнена у 10 человек; алло-ТГСК – у 7 (от неродственного донора – у 4; от совместимого родственного – у 2; от гаплоидентичного – у одного пациента). В качестве режима кондиционирования при ауто-ТГСК у всех пациентов использовали ВеЕАМ (бендамустин – 320 мг/м²; этопозид – 800 мг/м²; цитозар – 1600 мг/м²; мелфалан – 140 мг/м²). Режим кондиционирования при алло-ТГСК включал флударабин (150 мг/м²) и бендамустин (360 мг/м²); профилактику реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводили на основе посттрансплантационного циклофосфана и ингибиторов кальциневрина. У 3 пациентов с ответом на БВ консолидацию не проводили в связи с их отказом от дальнейшей терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ответ после лечения на основе БВ оценивали у 31 (91%) человека. Данные об эффективности БВ представлены в таблице 4. Не анализировали ответ у 2 пациентов в полной ремиссии перед БВ и у пациента, находящегося на ранних этапах лечения. У 22 (71%) пациентов был достигнут общий ответ: полный – у 9 (29%), частичный – у 13 (42%). После назначения БВ в монотерапии ОО отмечен у 12 (63%) пациентов; ПО – у 4 (21%); ЧО – у 8 (42%).

Таблица 3

Характеристика пациентов

№	Тип ЛХ	Возраст	Стадия	Терпия до БВ	Течение	БВ	Кол-во БВ	Ответ на БВ	Наблюдение	Статус
1	Ск	11	IA	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, BEACOPP, MINE, GDP	Рец.	Моно	6	ЧО	251	Жив, ремиссия
2	Нс	16	IIA	ABVD, BEACOPP, DHAP, ChVVP, GDP	Реф.	Моно	3	Стаб.	1082	Жив, прогрессия
3	Нс	15	IVA	ОЕРА/COPDAC, IEP/ABVD, DHAP	Реф.	Комб.	4	НО	338	Жив, прогрессия
4	Нс	9	IVB	ABVD/VBVP, BEACOPP	Реф.	Комб.	3	ПО	191	Жив, ремиссия
5	Нс	18	IVB	BEACOPP, ЛТ, VIGEP, аутоТКМ, GemOx	Рец.	Моно	9	ПО	1284	Жив, прогрессия
6	Нс	15	IIIB	BEACOPP, ЛТ, ICE, АутоТКМ, бендамустин	Рец.	Комб.	7	ПО	382	Жив, ремиссия
7	Нс	17	IIIB	OPPA/COPP, ЛТ, IEP, гемцитабин, DHAP	Рец.	Комб.	3	ПО	556	Жив, прогрессия
8	Нс	17	IVB	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, IGEV	Реф.	Комб.	2	Н/п	269	Жив, ремиссия
9	Нс	13	IIB	ОЕРА/COPDAC, IEP/ABVD	Рец.	Моно	3	ПО	558	Жив, ремиссия
10	Нс	16	IIIB	ОЕРА/COPDAC, ICE	Реф.	Моно	3	Стаб.	695	Умер, прогрессия
11	Нс	18	IVB	ABVD, BEACOPP, DHAP, аутоТКМ	Реф.	Моно	12	ПО	1041	Умер, прогрессия
12	Нс	15	IVB	BEACOPP, DHAP, гемцитабин, аутоТКМ	Реф.	Моно	3	НО	130	Умер, прогрессия
13	Ск	17	IIB	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, IEP/ABVD, аутоТКМ	Рец.	Моно	5	ЧО	244	Жив, ремиссия
14	Нс	15	IIIB	BEACOPP, бендамустин	Реф.	Комб.	5	ЧО	195	Умер, ремиссия
15	Нс	13	IIB	BEACOPP, DHAP, аутоТКМ, GemOx	Реф.	Моно	5	ЧО	884	Жив, ремиссия
16	Нс	17	IIIB	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, DHAP, IEP/ABVD, бендамустин	Рец.	Моно	3	ЧО	785	Жив, ремиссия
17	Нс	16	IIB	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, DHAP, IEP, ниволумаб	Рец.	Моно	2	Н/п	19	Жив, ремиссия
18	Нс	17	IIB	ОЕРА/COPDAC, IEP/ABVD, BEACOPP, аутоТКМ	Реф.	Моно	6	ЧО	885	Умер, прогрессия
19	Нс	16	IIIB	COPP, ABVD, DHAP	Реф.	Комб.	2	Стаб.	105	Умер, ремиссия
20	Нс	15	IIIB	BEACOPP	Реф.	Комб.	4	ЧО	660	Жив, ремиссия
21	нслп	11	IIIA	ОЕРА/COPDAC, IEP/ABVD	Реф.	Моно	2	НО	788	Жив, прогрессия
22	Нс	17	IVB	ОЕРА/COPDAC, ICE, ЛТ, IGEV	Реф.	Комб.	10	ЧО	730	Жив, прогрессия
23	Нс	4	IIA	ОЕРА/COPDAC, адцетрис монотерапия	Реф.	Комб.	4	ПО	320	Жив, ремиссия
24	Нс	18	IIA	ОЕРА/COPDAC, ABVD, DHAP, аутоТКМ	Реф.	Моно	2	НО	429	Жив, прогрессия
25	Нс	16	IIIB	ОЕРА/COPDAC, BEACOPP, DHAP, MINE, dexam-BEAM	Рец.	Комб.	2	ЧО	1068	Умер, прогрессия
26	Ск	19	IVB	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, IEP, DHAP, IGEV, dexam-BEAM, аутоТКМ	Рец.	Моно	5	ЧО	1324	Жив, ремиссия
27	Нс	14	IIB	ОЕРА, ABVD, VIGEP, IEP	Реф.	Моно	5	ЧО	751	Жив, прогрессия
28	Ск	18	IIIA	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, CEMP, MINE, бендамустин	Рец.	Моно	5	ЧО	760	Жив, прогрессия
29	Лп	16	IVB	BEACOPP, DHAP	Реф.	Моно	2	НО	765	Жив, прогрессия
30	Ск	9	IVB	BEACOPP, COPP/ABV, DHAP	Реф.	Моно	2	НО	970	Жив, прогрессия
31	Нс	19	IIIA	BEACOPP, DHAP, аутоТКМ, ЛТ, бендамустин	Рец.	Моно	6	ПО	1750	Жив, ремиссия
32	Ск	13	IIA	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, BEACOPP, ЛТ, MINE, бендамустин, ниволумаб	Рец.	Комб.	4	Н/п	537	Жив, ремиссия
33	Нс	16	IVB	ОЕРА/COPDAC	Реф.	Комб.	2	ЧО	328	Жив, ремиссия
34	Нс	18	IVB	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, IEP/ABVD, DHAP, GemOx, бендамустин	Реф.	Комб.	7	ПО	1368	Жив, ремиссия

Примечание: СК – смешанно-клеточный вариант; нс – нодулярный склероз; нслп – нодулярная с лимфоидным преобладанием; лп – лимфоидное преобладание; ОЕРА/COPDAC – винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубин/циклофосфан, винкристин, преднизолон, дакарбазин; ЛТ – лучевая терапия; BEACOPP – блеомицин, этопозид, цитозар, циклофосфан, винкристин, преднизолон, прокарбазин; MINE – митоксантрон, ифосфамид, этопозид; GDP – гемцитабин, дексаметазон, цисплатин; ABVD – доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; DHAP – дексаметазон, цисплатин, цитозар; ChVVP – хлорбутин, винбластин, преднизолон, прокарбазин; IEP/ABVD – ифосфамид, этопозид, преднизолон/доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; ABVD/VBVP – доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин/этопозид, блеомицин, преднизолон, винбластин; VIGEP – винорелбин, гемцитабин, прокарбазин, преднизолон; аутоТКМ – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; GemOx – гемцитабин, оксалиплатин; ICE – ифосфамид, карбоплатин, этопозид; OPPA/COPP – винкристин, преднизолон, прокарбазин, доксорубин/циклофосфан, винкристин, преднизолон, прокарбазин; IEP – ифосфамид, этопозид, преднизолон; IGEV – ифосфамид, гемцитабин, винорелбин; dexam-BEAM – дексаметазон, кармустин, этопозид, цитозар, мелфалан; COPP – циклофосфан, винкристин, преднизолон, прокарбазин; CEMP – циклофосфан, этопозид, митоксантрон, преднизолон; COPP/ABV – циклофосфан, винкристин, преднизолон, прокарбазин/доксорубин, блеомицин, винбластин; БВ – брентуксимаб ведотин; Рец. – рецидивирующее течение; Реф. – рефрактерное течение; Моно – монотерапия; Комб. – комбинированная терапия; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; Стаб. – стабилизация; НО – нет ответа; Н/п – не применимо.

Таблица 4

Эффективность брентуксимаба ведотина

Показатель	Все пациенты n = 31	Монотерапия n = 19	Комбинация n = 14	p
Общий ответ, %	71	63	83	0,24
Полный ответ, %	29	21	41,5	
Частичный ответ, %	42	42	41,5	
Стабилизация, %	10	11	8,5	
Прогрессия, %	19	26	8,5	

При использовании БВ в комбинации с другими препаратами ОО был получен у 10 (83%); ПО – у 5 (41,5%); ЧО – у 5 (41,5%) человек. Статистически достоверной разницы в эффективности при разных способах применения (монотерапия или комбинация) не получено.

Четырехлетняя ОВ у всех пациентов, рассчитанная по методу Каплана–Майера, составила 54%, а ВБП – 24% (рисунки 1, 2). Живы 27 (79%) человек; в ремиссии – 14 (41%); медиана наблюдения – 677,5 дня. Медиана до прогрессирования составила 141,5 дня. Рецидивирующее течение ЛХ по сравнению с рефрактерным сопровождалось статистически

достоверно более высокой ВБП – 46 и 14% соответственно ($p = 0,028$). При использовании консолидации с помощью ауто-ТГСК ВБП составила 32%, после алло-ТГСК – 48% (рисунки 3, 4). При медиане наблюдения 558 дней живы 14 (82%) человек; в ремиссии остаются 10 (59%). После проведения лучевой терапии для консолидации БВ живы 5 (100%) пациентов; в ремиссии – 3 (60%); медиана наблюдения – 320 дней. Причины летального исхода: прогрессирование ЛХ ($n = 3$), пневмония ($n = 2$), хроническая РТПХ ($n = 2$).

На ОВ и ВБП не оказывали влияния следующие факторы: схема применения БВ (монотерапия или комбинация), стадия заболевания (ранняя или продвинутая), размер опухолевой массы (> 7 см), В-симптомы, наличие экстранодальных поражений, количество предшествующих линий терапии, ауто-ТГСК в анамнезе, возраст (дети или подростки), количество введений БВ, осложнения БВ ($p > 0,05$).

Осложнения БВ были отмечены у 6 (18%) пациентов: полинейропатия – у 2 (6%); опоясывающий герпес – у 2 (6%); анафилактический шок – у 1 (3%); отек Квинке и крапивница – у 1 (3%). Все побочные эффекты были купированы или претерпели полное обратное развитие, никто из пациентов не погиб

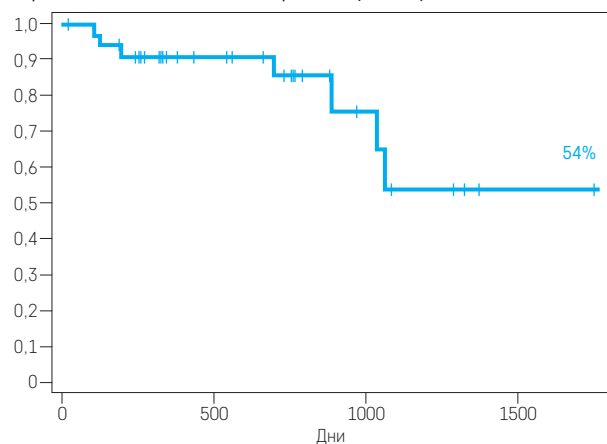
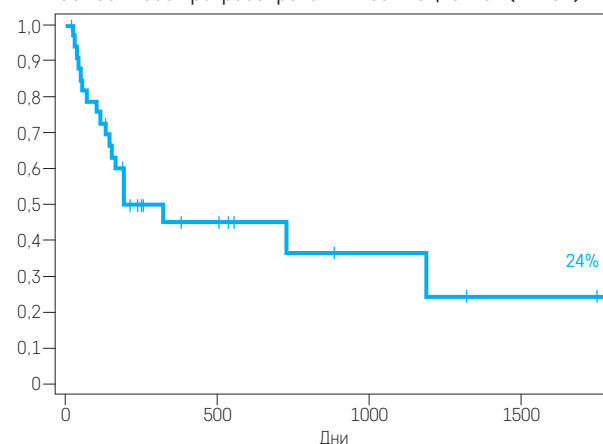
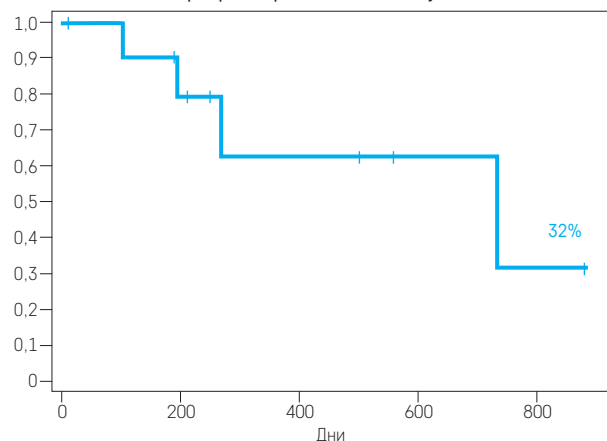
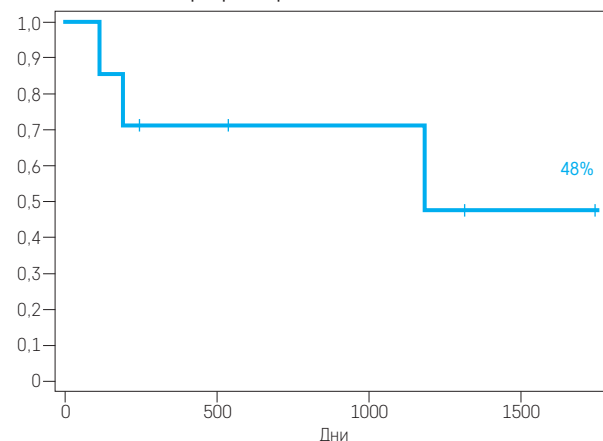
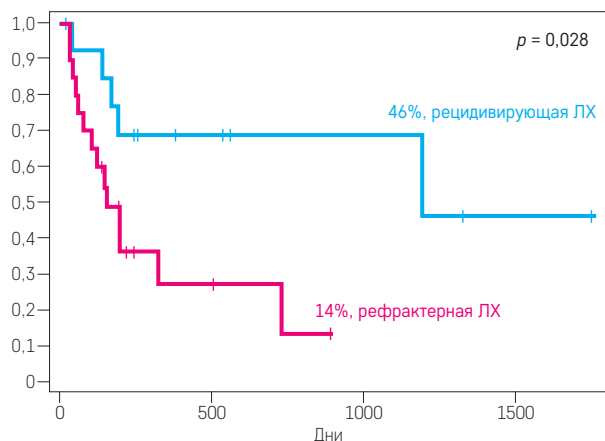
Рисунок 1Общая выживаемость всех пациентов ($n = 34$)**Рисунок 2**Выживаемость без прогрессирования всех пациентов ($n = 34$)**Рисунок 3**Выживаемость без прогрессирования после ауто-ТГСК ($n = 10$)**Рисунок 4**Выживаемость без прогрессирования после алло-ТГСК ($n = 7$)

Рисунок 5

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от течения лимфомы Ходжкина



из-за осложнений. У пациента с анафилактическим шоком адцетрис не был отменен, а последующие введения проводили с премедикацией, что позволило избежать повторения данного побочного эффекта (рисунки 1–6).

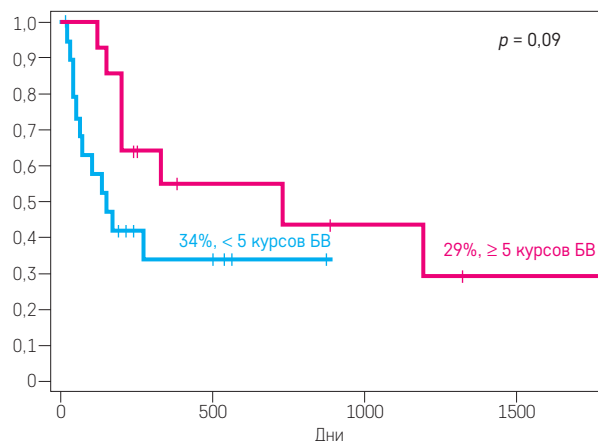
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Достигнутый после назначения БВ общий ответ (71%) соответствует продемонстрированным ранее результатам [9, 13]. Несмотря на отсутствие статистически достоверной разницы в частоте достижения ремиссии в группах моно- и комбинированной терапии (63 и 83% соответственно), все же отмечена тенденция к более высокой эффективности при сочетании БВ с другими препаратами. С учетом имеющихся на сегодняшний день опубликованных данных можно предположить, что комбинация БВ с цитостатиками и/или иммунотерапией позволяет добиваться лучших результатов, чем при монотерапии [11, 18, 19]. Субоптимальные долгосрочные ОВ и ВБП (51 и 24% соответственно) объясняются предлеченностью пациентов (медиана линий терапии – 4) и в целом воспроизводят уже опубликованные результаты на прогностически сопоставимых группах у взрослых [13–15]. Отметим, что достижение ремиссии у этих пациентов – уже терапевтический успех, позволяющий подготовиться к ТГСК. Известно, что если монотерапия БВ является завершающим этапом лечения, то приблизительно у 10% пациентов с Р-Р ЛХ удастся получить длительные ремиссии и, возможно, излечение [13].

В нашей работе у одной пациентки после комбинированного лечения (БВ и ниволумаб) и без последующей консолидации ТГСК сохраняется ремиссия в течение 1 года. Прогрессия после терапии БВ развивается с медианой 144,5 дня, что позволяет значительно увеличить продолжительность жизни и сохранить ее качество. Консолидация достигнутого после БВ

Рисунок 6

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от количества курсов брентуксимаба ведотина



эффекта с помощью ауто- или алло-ТГСК позволяет добиться долгосрочной ВБП, равной 32 и 48% соответственно. Сегодня одно из самых частых показаний для использования БВ – это подготовка к ТГСК [16, 17]. В представленной работе мы также стремились закрепить достигнутый после БВ эффект с помощью ТГСК: у 5 пациентов консолидацию ремиссии проводили лучевой терапией. В литературе имеется небольшое число публикаций, посвященных лучевой терапии после БВ [25]. Тем не менее с учетом высокого риска прогрессии, несомненной эффективности лучевой терапии при ЛХ и локальности поражения у некоторых пациентов мы использовали данный подход. Еще одним важным моментом для выбора этого метода было его отсутствие в анамнезе пациента.

Несмотря на гипотетическую важность, не удалось проследить влияние на прогноз таких факторов, как стадия заболевания, размер опухолевой массы, В-симптомы, наличие экстранодальных поражений, количество предшествующих линий терапии, ауто-ТГСК в анамнезе, возраст, количество введений БВ, осложнения. Возможно, это связано с относительно небольшим количеством пациентов, а также «перекрытием» всех вышеперечисленных факторов резистентностью ЛХ. Невысокая медиана введений БВ ($n = 4$) объясняется тем, что в случае достижения ремиссии пациентов как можно быстрее переводили на консолидирующую терапию, либо лечение прекращали из-за отсутствия ответа. На прогноз пациентов не влияло количество введений адцетриса, что подтверждает целесообразность раннего проведения ТГСК в случае достижения ответа.

Осложнения, наблюдавшиеся у пациентов, встречались относительно редко (18% случаев) и соответствовали опубликованным ранее результатам [13, 26]. Наиболее частым побочным эффектом была полинейропатия, которая полностью разрешилась у всех пациентов. Остальные осложнения носили инфекционный или аллергический характер. Самым

серьезным побочным эффектом был анафилактический шок у одного пациента, который успешно купировали назначением глюкокортикостероидов. Развитие данного побочного эффекта не послужило основанием для отмены препарата, дальнейшие введения проводили с премедикацией. Большая часть пациентов получала терапию на основе БВ амбулаторно, что подтверждает низкий профиль токсичности этого препарата у детей и подростков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия на основе БВ эффективна у детей и подростков с рецидивирующим и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина и позволяет добиться ремиссии более чем у 70% пациентов. Долгосрочная ВБП остается субоптимальной (24%), однако с учетом предпочтительности результаты можно считать удовлетворительными. В случае достижения ответа на БВ необходимо проведение консолидации с использованием ТГСК. Схемы лечения, основанные на БВ, обладают низкой токсичностью, позволяющей проводить терапию амбулаторно у значительной части пациентов.

Благодарность

Авторы выражают признательность благотворительным фондам «Подари жизнь» и «Новая жизнь» за помощь в приобретении брентуксимаба ведотина.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kozlov A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4072-601X>
Kazantzev I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3818-6213>
lukhta T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5979-9182>
Tolkunova P.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2296-0358>
Gevorgian A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>
Lepik K.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4056-050X>
Borzenkova E.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1454-8045>
Zaljalov Yu.R. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3881-4486>
Botina A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5991-0066>
Baikov V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9191-5091>
Morozova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9605-485X>
Mikhailova N.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2913-047X>
Zubarovskaya L.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
Afanasyev B.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Литература

- Harris R.E., Termuhlen A.M., Smith L.M., Lynch J., Henry M.M., Perkins S.L., et al. Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Children with Refractory or Relapsed Lymphoma: Results of Children's Oncology Group Study A5962. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011 Feb; 17 (2): 249–58.
- Schellong G., Dorff W., Claviez A., Körholz D., Mann G., Scheel-Walter H.G., et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6181–9.
- Giulino-Roth L., O'Donohue T., Chen Z., Trippett T.M., Klein E., Kernan N.A., et al. Outcome of children and adolescents with relapsed Hodgkin lymphoma treated with high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Leuk Lymphoma* 2017 Nov; 29: 1–10.
- Satwani P., Ahn K.W., Carreras J., Abdel-Azim H., Cairo M.S., Cashen A., et al. A prognostic model predicting autologous transplantation outcomes in children, adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 1416–23.
- Куличкина Н.С., Беляева Е.С., Менткевич Г.Л., Бояршинов В.К., Левашов А.С., Глеков И.В., Попа А.В. Лечение рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина у детей. *Клиническая онкогематология* 2016; 9 (1): 13–21.
- Kobos R., Terry W. Advances in therapies for non-Hodgkin lymphoma in children. *ASH Education Book* 2015 Dec 5; 1: 522–8.
- Leoncini L., Ambrosio M.R., Lazzi S., Rocca B.J., Tosi P. CD30 expression in lymphoid neoplasms: from diagnostic marker to target of therapy. *DCTH* 2013; 4: 279–300.
- Katz J., Janik J.E., Younes A. Brentuximab Vedotin. *Clinical Cancer Research* 2011; 17 (20): 6428–36.
- Мякова Н.В., Евстратов Д.А., Абрамов Д.С., Коновалов Д.М., Пшонкин А.В., Литвинов Д.В. Применение брентуксимаба ведотина у детей и подростков с лимфомой Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомой – обзор литературы и собственные наблюдения. *Онкогематология* 2016; 11: 8–14.
- Locatelli F., Mauz-Koerholz C., Neville K., Llort A., Beishuizen A., Daw S., et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Haematol* 2018 Oct; 5 (10): e450–e461. Doi: 10.1016/S2352-3026(18)30153-4
- Cole P.D., McCarten K.M., Pei Q., Spira M., Metzger M.L., Drachtman R.A., et al. Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1221): a Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018 Sep; 19 (9): 1229–38. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30426-1. Epub 2018 Aug 16
- Gulati N., Boulad F., Cancio M.I., Curran K.J., Jackson K., Kernan N., et al. Brentuximab Vedotin Plus Bendamustine

- Is an Effective Salvage Regimen for Pediatric Patients with Relapsed Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2017; 130: 5172.
13. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E., Ansell S.M., Rosenblatt J.D., Savage K.J., 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): 2183–9.
14. Zinzani P.L., Viviani S., Anastasia A., Vitolo U., Luminari S., Zaja F., et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *Haematologica* 2013 Aug; 98 (8): 1232–6. Doi: 10.3324/haematol.2012.083048 Epub 2013 May 3
15. Gibb A., Jones C., Bloor A., Kulkarni S., Illidge T., Linton K., Radford J. Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica* 2013 Apr; 98 (4): 611–4. Doi: 10.3324/haematol.2012.069393 Epub 2012 Oct 12.
16. Cassaday R.D., Fromm J., Cowan A.J., Libby E.B. III, Philip M., Behnia S., et al. Safety and Activity of Brentuximab Vedotin (BV) Plus Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide (ICE) for Relapsed/Refractory (Rel/Ref) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL): Initial Results of a Phase I/II Trial. *Blood* 2016; 128: 1834.
17. Michallet A.S., Guillermin Y., Deau B., Lebras L., Harel S., Amorin S., et al. Sequential combination of gemcitabine, vinorelbine, pegylated liposomal doxorubicin and brentuximab as a bridge regimen to transplant in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 2015 Jul; 100 (7): e269–71. Doi: 10.3324/haematol.2015.124784 Epub 2015 Apr 3.
18. LaCasce A.S., Gregory B.R., Sawas A., Caimi P., Agura E., Matous J., et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018 Jul 5; 132 (1): 40–8. Doi: 10.1182/blood-2017-11-815183 Epub 2018 Apr 27.
19. Herrera A.F., Moskowitz A.J., Bartlett N.L., Vose J.M., Ramchandren R., Feldman T.A., et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018 Mar 15; 131 (11): 1183–94.
20. Moskowitz C.H., Nademanee A., Maszsi T., Agura E., Holowiecki J., Abidi M.H., et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2015 May 9; 385 (9980), 1853–62.
21. Bazarbachi A., Boumendil A., Finel H., Mohty M., Castagna L., Blaise D., et al. Brentuximab vedotin for recurrent Hodgkin lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Cancer* 2019; 125 (1): 90–8
22. Михайлова Н.Б., Борзенкова Е.С., Иванова М.О., Кондакова Е.В., Попова М.О., Моисеев И.С. и др. Эффективность и безопасность брентуксимаба как препарата "спасения" для подготовки к алло-ТГСК больных cd30+ лимфопрлиферативными заболеваниями. *Гематология и трансфузиология* 2014; 59, S1: 105.
23. Bazarbachi A., Boumendil A., Finel H., Mohty M., Castagna L., Peggs K.S., et al. Brentuximab vedotin prior to allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Br J Haematol* 2018 Apr; 181 (1): 86–96.
24. Tsirigotis P., Danylesko I., Gkirkas K., Shem-Tov N., Yerushalmi R., Stamouli M., et al. Brentuximab vedotin in combination with or without donor lymphocyte infusion for patients with Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016 Oct; 51 (10): 1313–7.
25. Dozzo M., Zaja F., Volpetti S., Sperotto A., Magli A., Fanin R. Brentuximab vedotin in combination with extended field radiotherapy as salvage treatment for primary refractory Hodgkin lymphoma. *American Journal of Hematology* 2015; 90 (4): E73.
26. Pro B., Advani R, Brice P., et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2017; 130 (25): 2709–17.
27. Smith S.M., Burns L.J., van Besien K., Lerademacher J., He W., Fenske T.S., et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31 (25): 3100–9.
28. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E., et al. Recommendations for Initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3059–68. [PMC free article] [PubMed].