



Современные подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина: обзор литературы и собственные данные

Н.С. Цаплина, Т.Т. Валиев✉, Г.Д. Петрова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Совершенствование протоколов диагностики и лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) позволило перевести это злокачественное новообразование из категории фатального в высококурабельное заболевание. Современные программы терапии позволяют достичь показателей многолетней выживаемости 80–97% даже при поздних (III–IV) стадиях ЛХ и наличии неблагоприятных факторов прогноза. Тем не менее рецидивы и рефрактерные формы (р/р) ЛХ регистрируются у 8–30% больных в зависимости от выбранной схемы лечения, прогностических факторов и сопутствующей патологии. Схемы полихимиотерапии 2-й линии (ViGePP и ICE) являются общепринятой платформой для лечения р/р ЛХ у детей, но результаты 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) не превышают 70–75%. С целью повышения показателей БРВ больных с р/р ЛХ в качестве комбинаторных партнеров к схемам ViGePP и ICE используется конъюгат моноклонального антитела с лекарственным препаратом (брентуксимаб ведотин), ингибиторы иммунных контрольных точек (ниволумаб), клеточные (трансплантация ауто-/аллогенных гемопоэтических стволовых клеток) и генно-инженерные (CAR-T) препараты. В настоящей работе представлен литературный и собственный опыт лечения р/р ЛХ. Показано, что включение брентуксимаба ведотина в схему ViGePP позволило повысить 3-летнюю БРВ до 83±11,2%.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, рецидивы, рефрактерные формы, полихимиотерапия, брентуксимаб ведотин

Для цитирования: Цаплина Н.С., Валиев Т.Т., Петрова Г.Д., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Современные подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина: обзор литературы и собственные данные. Современная Онкология. 2022;24(3):319–324.

DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201816

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Modern approaches in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma treatment: literature review and own experience

Natalia S. Tsaplina, Timur T. Valiev✉, Galina D. Petrova, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva
Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

An advance of Hodgkin lymphoma (HL) diagnostic and treatment protocols promoted between fatal and high-curative disease. Modern treatment programs can reach many-year survival rate in 80–97% even in patients with advanced (III–IV) HL stages and unfavorable prognostic factors presence. Nevertheless, relapses and refractory (r/r) HL appears in 8–30% patients and depend on treatment scheme, prognostic factors and comorbidity. Second-line therapy (ViGePP and ICE) is a common platform for r/r HL treatment in pediatric patients, but results of 3-year relapse-free survival (RFS) not to exceed 70–75%. For increase RFS rate in patients with r/r HL as combinatorial partners to schemes ViGePP and ICE add monoclonal antibodies (brentuximab vedotine) and immune checkpoint inhibitors (nivolumab), cell (auto-/allogenic stem cell transplantation) and genetically engineered (CAR-T) products. In the current issue literature and own experience in r/r HL treatment presented. It is showed, that inclusion a brentuximab vedotine in ViGePP scheme increased 3-year RFS up to 83±11.2%.

Keywords: Hodgkin lymphoma, relapse, refractory, polychemotherapy, brentuximab vedotine

For citation: Tsaplina NS, Valiev TT, Petrova GD, Kirgizov KI, Varfolomeeva SR. Modern approaches in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma treatment: literature review and own experience. Journal of Modern Oncology. 2022;24(3):319–324. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201816

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Валиев Тимур Теймуразович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов №1) Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

Цаплина Наталия Сергеевна – канд. мед. наук, врач – детский онколог отд-ния онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов №1) Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: natalia_kulichkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3511-357X

Петрова Галина Дмитриевна – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. отд-нием трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: galina_petrova@bk.ru; ORCID: 0000-0003-4207-2822

Киргизов Кирилл Игоревич – канд. мед. наук, зам. дир. по научной и образовательной работе Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: k.kirgizov@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-2945-284X

✉ **Timur T. Valiev** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

Natalia S. Tsaplina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: natalia_kulichkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3511-357X

Galina D. Petrova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: galina_petrova@bk.ru; ORCID: 0000-0003-4207-2822

Kirill I. Kirgizov – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: k.kirgizov@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-2945-284X

Введение

Современные программы химиолучевого лечения позволяют добиться выздоровления у подавляющего числа больных с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). Показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) при применении рискадаптированных схем терапии приближаются к 95% даже при поздних (III–IV) стадиях [1–7]. Это стало возможным благодаря использованию дифференцированных по интенсивности схем лечения больных с ранними (I–II) и поздними стадиями, улучшению морфо-иммунологической диагностики, внедрению оценки метаболической активности опухоли с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), интенсификации цитотоксической химиотерапии для пациентов с распространенными стадиями и медленным ответом на лечение.

Однако примерно в 5–10% случаев ЛХ оказывается рефрактерной к полихимиотерапии (ПХТ) 1-й линии, а у 8–30% больных после достижения полной ремиссии развивается рецидив заболевания. Вероятность развития рецидива зависит от точности оценки распространенности опухолевого процесса (стадии), наличия факторов неблагоприятного прогноза и выбора схемы терапии (протокола). В связи с интенсификацией методов терапии 1-й линии поздних стадий ЛХ лечение возникающих рецидивов становится еще более сложной задачей. Поэтому появляется необходимость поиска новых методов противоопухолевого лечения, включая таргетную и клеточную терапию для рецидивов и рефрактерных форм (р/р) ЛХ.

Стандартом терапии 2-й линии при р/р ЛХ являются гемцитабин/карбоплатин-содержащие схемы ПХТ с последующей высокодозной ПХТ с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [8–11]. Тем не менее даже после проведения высокодозной ПХТ с ауто-ТГСК число р/р достигает 50% [9, 12, 13]. В 1990-х годах иницированы клинические исследования, направленные на улучшение выживаемости после ауто-ТГСК при р/р ЛХ. Показано, что новые режимы ПХТ не способствовали существенному повышению эффективности терапии р/р ЛХ, но включение таргетных препаратов (конъюгата анти-CD30 моноклонального антитела и лекарственного препарата – брентуксимаба ведотина – BV, ингибитора контрольных иммунных точек ниволумаба) в программы противоопухолевого лечения оказалось многообещающим [14, 15].

Улучшение выживаемости после ауто-ТГСК при ЛХ: стратегия консолидирующей терапии

Несмотря на способы оптимизации терапии перед ауто-ТГСК с целью достижения ПЭТ-негативного статуса, у ряда пациентов происходит рецидив заболевания (особенно при сохранении ПЭТ-позитивного статуса). Использование консолидации после ауто-ТГСК, даже при отсутствии остаточной опухоли, может предотвратить или отсрочить рецидив/прогрессирование. Проспективные и ретроспективные исследования продемонстрировали улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) у пациентов с фолликулярной лимфомой, которые получали ритуксимаб после ауто-ТГСК [16, 17]. Эти исследования показали, что поддерживающая терапия играет роль в отношении минимальной резидуальной болезни, приводящей к рецидиву. Рандомизированное исследование S. Le Gouill и соавт. продемонстрировало улучшение БРВ и ОВ у пациентов с лимфомой из клеток мантлийной зоны, получавших консолидацию после ауто-ТГСК ритуксимабом в течение 3 лет [18]. Полученные результаты по целесообразности проведения поддерживающей терапии таргетными препаратами после ауто-ТГСК при неходжкинских лимфомах (НХЛ) активно рассматри-

ваются и при ЛХ [18]. Новые таргетные препараты, которые могут быть использованы на посттрансплантационном этапе либо при р/р ЛХ, представлены в табл. 1.

Несмотря на большое число таргетных препаратов, потенциально многообещающих при лечении р/р ЛХ, ряд моноклональных антител оказался неэффективным. Так, анти-CD25 моноклональное антитело в рамках клинического исследования оказалось неэффективным при лечении больных с р/р ЛХ. Алемтузумаб (анти-CD52) не показал противоопухолевой активности при лечении р/р ЛХ в режиме монотерапии. Продолжается анализ противоопухолевой активности анти-интерлейкина-13, анти-LAG-3 (релатлимаб).

BV в режиме консолидации ремиссии

Терапия консолидации назначается больным с лимфомами с полным противоопухолевым ответом (ПО), но имеющим высокий риск рецидива. Поэтому оптимальная консолидирующая терапия должна иметь низкий профиль токсичности, который не влияет на гематологическое и иммунологическое восстановление после ауто-ТГСК. BV обладает меньшей токсичностью по сравнению с традиционной цитотоксической химиотерапией, поэтому может быть идеальным препаратом консолидации ремиссии при ЛХ.

Значение BV в качестве терапии консолидации после ауто-ТГСК у пациентов с высоким риском рецидива ЛХ изучено в III фазе исследования AETHERA. Пациенты, включенные в исследование (n=329), имели один из следующих факторов риска рецидива: первично-рефрактерное течение ЛХ (т.е. отсутствие ПО после 1-й линии химиотерапии), рецидив ЛХ с длительностью первой ремиссии менее 12 мес или экстранодальное поражение перед ауто-ТГСК. БРВ в группе больных, получавших BV, составила 42,9%, тогда как при отсутствии BV – 24,1% (медиана наблюдения – 30 мес) [15]. При анализе БРВ в течение более длительного периода времени показано, что БРВ оказалась существенно выше у пациентов, получавших BV и имевших больше факторов риска перед ауто-ТГСК: ранний рецидив (менее 12 мес), первично-резистентное течение, отсутствие полной ремиссии перед ауто-ТГСК, экстранодальное поражение или В-симптомы при рецидиве. В исследовании AETHERA при проведении консолидирующей терапии BV у 56% пациентов отмечалась токсичность 3–4-й степени; в 67% случаев развивалась периферическая нейропатия, но у 90% больных она либо полностью разрешилась, либо существенно уменьшилась в течение 5 лет наблюдения [29].

Результаты исследования AETHERA отражены в рекомендациях по лечению ЛХ, разработанных European Society for Medical Oncology (ESMO) и National Comprehensive Cancer Network (NCCN), и рекомендациях по поддерживающей терапии лимфом после ауто-ТГСК, разработанных совместной группой экспертов American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) и EBMT [10, 11, 30]. ESMO рекомендует консолидацию с помощью BV после ауто-ТГСК пациентам, имеющим один и более из следующих факторов риска: первично-рефрактерное течение, ранний рецидив заболевания после окончания первичной терапии (<12 мес) и экстранодальное поражение во время рецидива, без уточнения продолжительности консолидирующей терапии [11]. NCCN рекомендует BV в течение 1 года для пациентов с высоким риском рецидива, определенным 2 и более из следующих факторов риска: продолжительность ремиссии менее 12 мес, экстранодальное поражение, ПЭТ-позитивный статус на момент трансплантации, В-симптомы и/или более 1 линии предшествовавшей терапии [10]. ASBMT, CIBMTR

Информация об авторах / Information about the authors

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна – д-р мед. наук, проф., дир. Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; ORCID: 0000-0001-6131-1783

Svetlana R. Varfolomeeva – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; ORCID: 0000-0001-6131-1783

Таблица 1. Таргетные и клеточные технологии в лечении р/р ЛХ Table 1. Targeted and cellular technologies in the treatment of relapsed and refractory forms (RR) of Hodgkin lymphoma (HL)			
Таргетный/клеточный агент	Показания	Эффективность	Безопасность
Ингибиторы гистондеацетилазы			
Панобиностат	Терапия консолидации после ауто-ТГСК у пациентов с ЛХ высокой группы риска (n=27)	Исследование досрочно прекращено из-за низких темпов включения пациентов, поэтому эффективность не оценивалась	НЯ 3 и 4-й степени – 65%. Наиболее часто: нейтропения (27%), тромбоцитопения (15%), диарея, рвота, усталость (12%)
Моноклональные антитела, конъюгаты моноклональных антител и ингибиторы контрольных точек			
Ниволумаб (анти-PD-1; монотерапия) фаза II CheckMate 205 (NCT02181738) [19]	р/р ЛХ после ауто-ТГСК и BV	Общий уровень ответа – 69%	Частота НЯ 3 и 4-й степени была низкой
Пембролизумаб (анти-PD-1; монотерапия); NCT02362997 [20]	Терапия консолидации после ауто-ТГСК у пациентов с р/р ЛХ, которые достигли ПО или ЧО (n=31)	БРВ через 18 мес – 82%	НЯ 2-й степени и выше – 80%
		ОВ через 18 мес – 100%	НЯ 3/4 степени – 30%
BV – III фаза исследования AETHERA (NCT01100502)	Терапия консолидации после ауто-ТГСК у пациентов с ЛХ высокой группы риска (n=165)	2-летняя БРВ – 63%	Токичность 3 и 4-й степени – 16%
		5-летняя БРВ – 59%	Периферическая нейропатия – 67%
Камиданлумаб теизин	р/р ЛХ (n=26)	Общий уровень ответа – 81%	Частота НЯ 3 и 4-й степени – 62%
		ПО – 50%	
Галиксимаб (анти-CD80), II фаза CALGB 50602 (NCT00516217) [21]	р/р ЛХ, в среднем после 3 линий химиотерапии (n=29)	Общий уровень ответа – 10,3%	Токсичность 3 и 4-й степени минимальная
Лукатумумаб (анти-CD40), Ia/II фаза исследования (NCT00670592) [22]	р/р ЛХ (n=37)	Общий уровень ответа – 10,3%	НЯ 3 и 4-й степени – 65%
Биспецифические антитела			
AFM13 (анти-CD30/CD16a; монотерапия), I фаза исследования завершена; II фаза продолжается (NCT02321592) [23]	Пациенты, получившие большой объем предшествовавшего лечения по поводу р/р ЛХ (n=28)	Общий уровень ответа – 11,5%	НЯ 3 и 4-й степени – 29%
AFM13 (анти-CD30/CD16a плюс пембролизумаб), Ib фаза исследования KEYNOTE-206 (NCT02665650) [24]	р/р ЛХ после неудачи терапии BV (n=30)	Общий уровень ответа – 88%	НЯ 3 и 4-й степени, включая реакции, связанные с введением препарата, – 13%
		ПО – 46%	
		6-месячная БРВ – 77%	
CAR-T-клетки			
Anti-CD30, RELY-30, I фаза исследования (NCT02917083) [25]	р/р ЛХ, в среднем после 5 курсов химиотерапии (n=14)	ПО – 77%	Н/д
Ib/II фаза исследования [26]	р/р ЛХ, в среднем после 7 курсов химиотерапии (n=22)	ПО – 53%	Н/д
I фаза исследования эффективности CAR-T-клеток (NCT02259556) [27]	Пациенты, получившие большой объем предшествовавшего лечения по поводу р/р ЛХ (n=18)	Общий уровень ответа – 39%	НЯ 3 и 4-й степени у 11,1% пациентов
Anti-LMP1/2, I фаза исследования (NCT00671164) [28]	р/р ЛХ и НХЛ (n=25)	Общий уровень ответа – 39%	Н/д
		ПО – 2%	
		2-летняя БСВ – 50%	
Примечание. Н/д – нет данных, НЯ – нежелательное явление.			

и EBMT рекомендуют проведение консолидации после ауто-ТГСК с BV в течение максимум 16 циклов каждые 3 нед в дозе 1,8 мг/кг, или до неприемлемой токсичности, или рецидива заболевания (в зависимости от того, что происходит первым) для пациентов, не получавших BV ранее и имеющих 1 или несколько факторов высокого риска, как определено исследованием AETHERA [30]. Не рекомендуется применение BV в качестве консолидации после ауто-ТГСК у пациентов с анамнестически рефрактерным к BV течением ЛХ.

Роль тандемной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при лечении р/р ЛХ

В качестве консолидации достигнутого эффекта у пациентов высокого риска неудачи однократной ауто-ТГСК изучается роль тандемной ТГСК, которая представляет собой метод клеточной терапии, когда в течение 6 мес проводятся 2 трансплантации. Это может быть ауто-/ауто- или ауто-/аллогенная ТГСК. Оценка целесообразности проведения тандемной ТГСК у пациентов с ЛХ высокой группы риска (первично-рефрактерное течение и/или 2 из следующих факторов при 1-м рецидиве: время развития рецидива менее 12 мес, боль-

шая опухолевая масса на момент рецидива и рецидив в ранее облученных местах) стала целью II фазы исследования, проведенного Lymphoma Study Association (LYSA) and the Société Française de Greffe de Moelle (SFGM) [31]. В группе высокого риска 5-летняя БРВ составила 46%, что было значительно выше предыдущего результата, составившего лишь 30%. ОВ оказалась 57%. Среди пациентов группы промежуточного риска 10-летние БРВ и ОВ составили 64 и 70% соответственно [32].

В 2018 г. Southwest Oncology Group опубликовала результаты II фазы исследования по оценке эффективности тандемной ТГСК у 98 пациентов с первично-рефрактерным течением и рецидивами ЛХ [32]: 2-летняя и 5-летняя БРВ составили 63 и 55%, 2-летняя и 5-летняя ОВ – 91 и 84% соответственно. Похожие результаты получены в другом многоцентровом исследовании: 2-летняя БРВ и ОВ составили 71 и 85% соответственно [33].

Ретроспективный анализ пациентов с первично-рефрактерным течением и рецидивами ЛХ, которым проведена тандемная ТГСК в период с января 2004 по декабрь 2015 г., выполненный Lymphoma Working Party of the EBMT, показал, что тандемная ТГСК может быть эффективной в группе

пациентов высокого риска [34]. Так, 3-летняя БРВ после тандемной ТГСК составила 53%, ОВ – 72%, тем не менее у 34% развился рецидив заболевания и 13% погибли вне рецидива от осложнений терапии и прогрессирования ЛХ.

Проведенные клинические исследования показывают, что тандемная ТГСК может иметь место в лечении р/р ЛХ, но следует уточнить и дополнить показания для данного метода лечения с учетом доступности таргетных препаратов.

Важным прогностическим фактором при лечении р/р ЛХ служит статус ремиссии перед ТГСК. Пациенты с ПО, полученным после терапии 2-й линии перед ауто-ТГСК, имеют существенно более высокие показатели выживаемости по сравнению с пациентами с частичным ответом (ЧО) или без ответа на проведенное лечение. Так, бессобытийная выживаемость (БСВ) у пациентов с ПО перед ауто-ТГСК составила 60%, тогда как при отсутствии ПО – 19%, БРВ – 62 и 23% и ОВ – 66 и 17% соответственно ($p < 0,001$) [35]. Эти результаты воспроизведены в другом исследовании, обобщившем опыт терапии р/р ЛХ за 20-летний период времени. При достижении ПО, ЧО или в случае рефрактерного течения заболевания на момент ауто-ТГСК 5-летняя ОВ составила 79, 59 и 17% соответственно ($p < 0,0001$). Соответствующие 5-летние показатели БРВ составили 69, 44 и 14% ($p < 0,0001$) [36]. При ПЭТ-негативном статусе на момент ауто-ТГСК результаты БСВ оказались 80%, тогда как при ПЭТ-позитивном – 29% [37].

С учетом большого объема предшествовавшего лечения одной из задач современной противоопухолевой терапии 2-й линии является достижение ПЭТ-негативного результата с минимальной токсичностью, что возможно благодаря включению ВВ и ниволумаба в программы терапии 2-й линии перед ауто-ТГСК [38].

Новые опции терапии р/р ЛХ

После подтверждения эффективности ВВ на этапе консолидации в посттрансплантационном периоде при ЛХ клинические исследования инициировали оценку эффективности других противоопухолевых агентов. Новые методы лечения, включая моноклональные антитела, биспецифические антитела и Т-клетки, модифицированные химерным антигенным рецептором (CAR-T-клетки), исследуются при р/р ЛХ и НХЛ и могут быть опцией для проведения консолидации после ауто-ТГСК.

Камиданлумаб тезирин (Cami-T или ADCT-301) представляет собой конъюгат антитела к CD25 и токсина димера пирролобензодиазепина. На 59-м ежегодном конгрессе Американского общества гематологов (ASH) представлены промежуточные результаты I фазы открытого исследования с повышением дозы камиданлумаба тезирин при р/р ЛХ и НХЛ. Среди пациентов, включенных в исследование на момент оценки данных, общий уровень ответа составил 81% при использовании препарата в дозе 45 мг/кг, в том числе частота ПО оказалась 50%. Нежелательные побочные эффекты 3–4-й степени были зарегистрированы у 62% пациентов [39].

Ингибиторы гистондеацетилазы. Панобиностат исследован в качестве консолидирующей терапии для пациентов с ЛХ в исследовании III фазы, которое было прекращено из-за недостаточных темпов набора пациентов (зарегистрирован 41 из 367 запланированных пациентов), поэтому эффективность официально не оценивалась. Нежелательные явления (НЯ) 3 и 4-й степени отмечены у 65% пациентов, среди них нейтропения – 27%, тромбоцитопения – 15%, диарея, рвота, усталость – 12% [40].

Ниволумаб. Генетические aberrации с вовлечением локуса 9p24.1 встречаются в абсолютном большинстве случаев классической ЛХ (кЛХ) [11]. Данные изменения приводят к гиперэкспрессии лигандов (PD-L1, PD-L2) рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) на поверхности опухолевых клеток. При межклеточном взаимодействии PD-L1 и PD-L2 подавляют активацию Т-клеток посредством связывания с PD-1 на их поверхности. Ниволумаб – гуманизированное антитело к рецептору PD-1, блокирует сигнальный путь PD-1, предотвращая ингибирование

Т-клеток, что приводит к реализации противоопухолевого иммунного ответа [13]. Эффективность ниволумаба продемонстрирована в клиническом исследовании I фазы (NCT01592370), в котором с помощью монотерапии удалось достичь объективного ответа у 87% пациентов с р/р кЛХ [13], что подтверждено в исследовании II фазы CheckMate 205 (NCT02181738) [41]. В многоцентровом исследовании CheckMate 205 продемонстрированы результаты лечения 243 пациентов с р/р кЛХ, которым проведена ауто-ТГСК. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от наличия или отсутствия терапии ВВ в анамнезе: группа А – без терапии ВВ, В – ВВ применялся после ауто-ТГСК, группа С – ВВ вводился до и/или после ауто-ТГСК. При медиане наблюдения 18 мес 1-летняя ОВ составила 92%, общий ответ в общей группе больных – 69% (от 65 до 73% в каждой когорте), без значимых различий между когортами [41].

В настоящее время информация об эффективности и безопасности ниволумаба вне клинических исследований ограничена. В одном сообщении о результатах применения ниволумаба в реальной клинической практике у пациентов с р/р кЛХ ($n=82$) продемонстрированы данные, схожие с результатами клинического исследования II фазы (общий ответ – 64%, ОВ – 22%) с крайне ограниченным периодом наблюдения 7 мес [42]. Отсутствуют публикации о длительном опыте применения ниволумаба у взрослых с резистентной и рецидивирующей кЛХ.

В РФ в ретроспективном исследовании, выполненном на базе НИИ ДООГТ им. Р.М. Горбачевой и включавшем 101 взрослого больного с р/р кЛХ, проведен анализ эффективности и безопасности препарата ниволумаб. В анализ включены больные старше 18 лет, получившие ниволумаб в монорежиме после рецидива или отсутствия эффекта после 2-й и более линий стандартной химиотерапии. Анализ также включал пациентов, получивших ниволумаб после алло-ТГСК. Полученные результаты согласуются с международными. Так, объективный ответ на терапию согласно критериям LYRIC (Критерии ответа на иммунотерапию для злокачественных лимфом), Lymphoma Response to Immunomodulatory therapy (Lifera) зарегистрирован у 64% пациентов: ПО – у 32 (31,6%), ЧО – у 33 (32,7%). Стабилизация как лучший ответ зарегистрирована у 5 (4,9%) пациентов. У 10 (9,8%) больных, несмотря на проводимое лечение, отмечено прогрессирование заболевания по данным контрольной ПЭТ/КТ. Неопределенный ответ по критериям LYRIC наблюдался в 21 (20,6%) случае. На момент анализа медиана наблюдения составила 25 мес (3–31 мес), 2-летняя ОВ – 96%. У больных исследуемой группы 2-летняя выживаемость без прогрессирования составила 40,6% [43].

Пембролизумаб является гуманизированным анти-PD-1 моноклональным антителом, которое также исследуется у пациентов с рецидивами ЛХ на этапе консолидации после ауто-ТГСК [44]. В исследовании II фазы KEYNOTE-087 пембролизумаб у пациентов с р/р кЛХ позволил достичь общего уровня ответа в 72% с медианой наблюдения 27,6 мес [45]. Активность пембролизумаба также оценивается в продолжающемся многокогортном исследовании II фазы у пациентов с р/р кЛХ, которые достигли ПО или ЧО после химиотерапии 2-й линии [20]; в отличие от исследования AETHERA пациенты должны были достичь ПО, ЧО или стабилизации после противорецидивной химиотерапии [29]. БРВ в течение 18 мес составила 82% для оцениваемых пациентов; частота ОВ через 18 мес составила 100%.

Другие моноклональные антитела. В дополнение к PD-1 другие исследуемые мишени для лечения больных с р/р кЛХ включают CD80, CD40, интерлейкин-13, LAG-3, TRAIL, CD25 и CD52. Предварительные результаты по применению анти-CD80 (галиксимаба) и анти-CD40 (лукадумумаба) моноклональных антител не очень многообещающие, с общим ответом около 10–14% [21, 22]. Антитела против CD25 оказались неэффективными в лечении р/р кЛХ [46].

Биспецифические антитела. Биспецифическое антитело AFM13 нацелено на CD30 и CD138 для рекрутирования естественных клеток-киллеров при CD30-позитивных злокачественных

ственных новообразованиях. Опыт применения AFM13 в режиме монотерапии у 26 пациентов с р/р кЛХ после интенсивной химиотерапии показал, что вероятность ответа на лечение составляет 11,5–23%. Профиль безопасности препарата AFM13 был приемлемым [23]. Исследование II фазы KEYNOTE-206, сочетавшее AFM13 с пембролизумабом, показало значительное повышение частоты ответов на терапию при использовании двух препаратов – до 88%, что также оказалось выше, чем применение пембролизумаба в режиме монотерапии [24].

CAR-T-клетки. Генетически модифицированные T-клетки, нацеленные на такие мишени при кЛХ, как CD30, CD123 и белки вируса Эпштейна–Барр, находятся на стадии разработки, но уже единичные сообщения об использовании CAR-T-клеток для лечения р/р кЛХ свидетельствуют об их противоопухолевых эффектах. В США и Китае исследовали генетически модифицированные аутологичные T-клетки, экспрессирующие CD30-специфический CAR у пациентов с р/р кЛХ. Частота общих ответов составляла 39–67% [25–27]. На основе этих обнадеживающих результатов планируется проведение II фазы клинического исследования (NCT04268706). CAR-T-клеточная терапия, направленная на латентный мембранный белок 1 антигена вируса Эпштейна–Барр (LMP1) и LMP2, также показала обнадеживающие результаты: общий уровень ответа – 62%, ПО у 52% пациентов с р/р кЛХ [27, 28].

Результаты лечения р/р ЛХ в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

С июня 2003 по июнь 2022 г. 46 больным (медиана возраста 11,9±2,1 года) с рецидивами (24 пациента) и рефрактерными формами (22 пациента) ЛХ проведена терапия по одной из следующих схем: ICE (n=14, 30%) или ViGePP (n=15, 33%). При недостаточном (менее 70%) сокращении опухоли после 2 курсов терапии 7 (15%) больным проводилась смена схемы лечения (с ICE на ViGePP либо с ViGePP на ICE).

Непосредственная эффективность лечения (оцениваемая по объему сокращения опухоли) была существенно выше у больных, получавших химиотерапию на основе курсов ViGePP, чем ICE, независимо от статуса болезни (р/р), при этом чаще ПО отмечен у больных с рецидивами ЛХ, у которых терапия 1-й линии включала лучевую терапию.

С 2018 г. в стандартную схему химиотерапии 2-й линии включен BV в дозе 1,8 мг/кг (6 введений), таким образом, лечение по схеме ViGePP+BV получили 10 (21%) пациентов: 3 (30%) – с ранними рецидивами, 2 (20%) – поздними и 5 (50%) – с рефрактерными формами ЛХ.

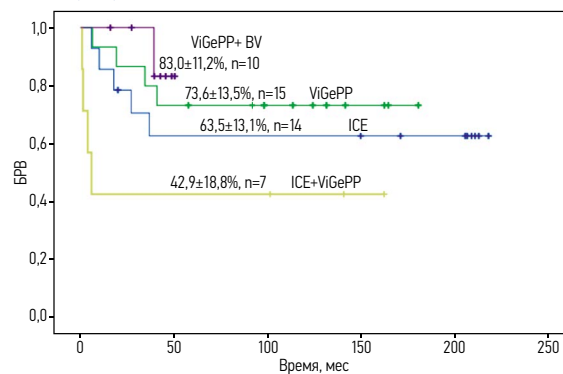
Наиболее высокие показатели 3-летней БРВ получены в группе больных, которым проводилась терапия по схеме ViGePP+BV, – 83±11,2% (рис. 1).

Терапия, основанная на 4 курсах ViGePP, оказалась эффективнее, чем лечение, основанное на 4 курсах ICE. Так, БРВ больных, получивших 4 курса ViGePP, составила 73,6±13,5%, средняя продолжительность наблюдения – 117,7±17,5 мес, ICE – 63,5±13,1%, средняя продолжительность наблюдения – 137,1±25 мес, ICE со сменой на ViGePP и наоборот – 42,9±18,8%, средняя продолжительность наблюдения – 62,2±27,8 мес; $p=0,07$ (см. рис. 1).

С января 2018 по июнь 2022 г. в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» 10 пациентам с р/р ЛХ проведена терапия по схеме ViGePP с включением таргетного препарата BV. Пациентам с поздними рецидивами и ПО (ПЭТ-негативным статусом) после 4 курсов ViGePP+BV проводится еще 2 дополнительных введения BV (общее число введений BV – 6), и на этом программа лечения завершается. При ранних р/р ЛХ проводится 4 курса ViGePP+BV с последующей высокодозной химиотерапией и ауто-ТГСК и лучевой терапией на зоны рецидива в суммарной очаговой дозе 20 Гр. В посттрансплантационном периоде также проводятся 2 дополнительных введения BV (общее число введений BV – 6). В случаях ПЭТ-позитивного статуса (более 3 баллов по шкале Deauville) после 4 курсов ViGePP+BV выполняется биопсия,

Рис. 1. БРВ детей с р/р ЛХ в зависимости от схемы противорецидивной терапии ($p=0,16$): ViGePP (n=15); ICE (n=14); ICE со сменой на ViGePP и наоборот (n=7); ViGePP+BV (n=10).

Fig. 1. RFS of children with RR HL by the regimen of antirelapsed therapy ($p=0,16$): ViGePP (n=15); ICE (n=14); ICE switched to ViGePP and vice versa (n=7); ViGePP+BV (n=10).



и при морфологически подтвержденной ЛХ дальнейшее лечение может включать схему ICE, ниволумаб, пембролизумаб, CAR-T-клетки.

Рекомендованный подход позволил получить ответ на лечение у всех 100% (n=10) больных, терапия которым проводилась по схеме ViGePP+BV. ПО – у 7 (70%), ЧО – 3 (30%). БРВ составила 83±11,2% при средней продолжительности наблюдения 46,2±1,8 мес.

Заключение

Несмотря на выдающиеся успехи в терапии первичных больных ЛХ с возможностью достижения выздоровления у 97,7±1,3%, результаты лечения р/р ЛХ нуждаются в дальнейшем улучшении. Схемы ПХТ 2-й линии (ViGePP и ICE) позволяют получить многолетнюю БРВ у 73,6±13,5 и 63,5±13,1% пациентов соответственно. С целью оптимизации подходов в лечении р/р ЛХ применяются высокочувствительные и специфичные методы оценки эффекта проводимого противоопухолевого лечения (ПЭТ/КТ и ПЭТ-МРТ), изучаются иммунобиологические особенности клеток Березовского–Рид–Штернберга и микроокружения. Благодаря достижениям молекулярной биологии и иммунологии опухолевой клетки определены таргетные мишени для противоопухолевого действия – антиген CD30, PD-1, а также создаются клеточные продукты, обладающие противоопухолевыми эффектами (CAR-T). Включение моноклональных антител (BV) в программы ПХТ 2-й линии (ViGePP+BV) позволило повысить показатели ОВ больных с р/р ЛХ до 83±11,2%.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

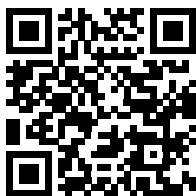
Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lim SH, Johnson PWM. Optimizing therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131:1679-88.
- Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:116-32.
- Armitage JO. Early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363:653-62.
- Iannitto E, Minardi V, Gobbi PG, et al. Response-guided ABVD chemotherapy plus involved-field radiation therapy for intermediate-stage Hodgkin lymphoma in the pre-positron emission tomography era: a Gruppo Italiano Studio Linfomi (GISL) prospective trial. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:138-44.
- Merli F, Luminari S, Gobbi PG, et al. Longterm results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2016;34:1175-81.
- Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2018;390:2790-802.
- Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20:202-15.
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333:1540-5.
- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. 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.
- NCCN (2019). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines®) for Hodgkin lymphoma V.2.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf. Accessed: 01.10.2019.
- Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv19-29.
- Kaloyannidis P, Hertzberg M, Webb K, et al. Brentuximab vedotin for the treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2019;188:540-9.
- Kewalramani T, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:673-9.
- Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, openlabel, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:284-92.
- Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018;132:2639-42.
- Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;31:1624-30.
- Bourcier J, Gastinne T, Leux C, et al. Rituximab maintenance after autologous stem cell transplantation prolongs response duration in non-naïve rituximab follicular lymphoma patients: a single institution experience. *Ann Hematol*. 2016;95:1287-93.
- Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1250-60.
- Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin's 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;36(14):1428-39. DOI:10.1200/JCO.2017.76.0793
- Armand P, Chen YB, Redd RA, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2019;134:22-9.
- Smith SM, Schoder H, Johnson JL, et al. The anti-CD80 primatized monoclonal antibody, galiximab, is welltolerated but has limited activity in relapsed Hodgkin lymphoma: cancer and Leukemia Group B 50602 (Alliance). *Leuk Lymphoma*. 2013;54:1405-10.
- Fanale M, Assouline S, Kuruwilla J, et al. Phase IA/II, multicentre, open-label study of the CD40 antagonistic monoclonal antibody lcatatumumab in adult patients with advanced nonHodgkin or Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2014;164:258-65.
- Rothe A, Sasse S, Topp MS, et al. A phase 1 study of the bispecific anti-CD30/CD16A antibody construct AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125:4024-31.
- Ansell SM, Bartlett NL, Chen RW, et al. Investigating safety and preliminary efficacy of AFM13 plus pembrolizumab in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *Hematol Oncol*. 2019;37:128.
- Ramos CA, Torrano V, Bilgi M, et al. CD30- chimeric antigen receptor (CAR) T cells for therapy of Hodgkin Lymphoma (HL). *Hematol Oncol*. 2019;37:119.
- Grover NS, Park SI, Ivanova A, et al. A phase Ib/II study of anti-CD30 chimeric antigen receptor T cells for relapsed/ refractory CD30+ lymphomas. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:83.
- Wang CM, Wu ZQ, Wang Y, et al. Autologous T cells expressing CD30 chimeric antigen receptors for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: an open-label phase I trial. *Clin Cancer Res*. 2017;23:1156-66.
- Bollard CM, Gottschalk S, Torrano V, et al. Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic T lymphocytes targeting Epstein-Barr virus latent membrane proteins. *J Clin Oncol*. 2014;32:798-808.
- Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stemcell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385:1853-62.
- Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med*. 2012;209(6):1201-17. DOI:10.1084/jem.20112741
- Morschhauser F, Brice P, Ferme C, et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol*. 2008;26:5980-7.
- Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M, et al. Single or tandem autologous stem-cell transplantation for firstrelapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. *Haematologica*. 2016;101:474-81.
- Deau B, Amorim S, Perrot A, et al. Tandem haematopoietic stem cell transplantation for high risk relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a LYSA study. *Br J Haematol*. 2018;181:341-9.
- Bento L, Boumendil A, Fine H, et al. S1622 tandem autologous-reduced intensity allogeneic stem cell transplantation in high-risk relapsed Hodgkin lymphoma: a retrospective study of the LWP-EBMT. *HemaSphere*. 2019;3:749-50.
- Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, et al. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 2004;124:645-52.
- Sirohi B, Cunningham D, Powles R, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19:1312-9.
- Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, noncross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;119:1665-70.
- Moskowitz C. Novel agents and strategies in transplant-eligible patients with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016:331-8.
- Hamadani M, Collins GP, Samaniego F, et al. Phase 1 study of Adct-301 (camidanlumab tesirine), a novel pyrrolizidine-based antibody drug conjugate, in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):928.
- Von Tresckow B, Morschhauser F, Szer J, et al. Panobinostat consolidation in patients with Hodgkin lymphoma at risk for relapse after high dose chemotherapy and autologous stem cell transplant: final results after early trial discontinuation. *Leuk Lymphoma*. 2017;58:222-5.
- Lancet JE, Rapoport AP, Brasacchio R, et al. Autotransplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease: long-term follow-up and analysis of prognostic factors. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:265-71.
- Sweetenham JW, Carella AM, Taghipour G, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lymphoma Working Party. *J Clin Oncol*. 1999;17:3101-9.
- Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Кондакова Е.В., и др. Эффективность и безопасность ниволумаба в лечении рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомы Ходжкина: опыт ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. *Онкогематология*. 2018;13(4):17-26 [Lepik KV, Mikhailova NB, Kondakova EV, et al. Effektivnost' i bezopasnost' nivolumaba v lechenii retsidiviruiushchei i refrakternoi klassicheskoi limfomy Khodzhdzina: opyt PSPbGMU im. akad. I.P. Pavlova. *Onkogematologiya*. 2018;13(4):17-26 (in Russian)].
- European Medicines Agency. Keytruda. Summary of product characteristics. 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf. Accessed: 01.01.2020.
- Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year followup of KEYNOTE-087. *Blood*. 2019;134:1144-53.
- Engert A, Diehl V, Schnell R, et al. A phase-I study of an anti-CD25 ricin A-chain immunotoxin (RFT5-SMPT-dgA) in patients with refractory Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89:403-10.



Статья поступила в редакцию /
The article received: 18.07.2022
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 04.10.2022

OMNIDOCTOR.RU