

Промежуточные результаты эффективности и безопасности комбинированного лечения брентуксимабом ведотином и бендамустином рефрактерных и рецидивных форм периферических Т-клеточных лимфом. Ретроспективное исследование

Е.Д. Пожарский^{✉1}, Н.Г. Чернова^{1,2}, Я.Г. Дарева¹, Е.А. Никитин^{2,3}, О.Д. Захаров¹, Е.Н. Мисюрина^{4,5}, Г.А. Дудина^{6,7}, Т.А. Семина⁸, В.В. Птушкин^{2,3,7,9}

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка"» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸Департамент здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В настоящее время представляется актуальным поиск новых терапевтических опций лечения рефрактерных и рецидивных (Р/Р) форм нодальных периферических Т-клеточных лимфом (нПТКЛ). Одним из оптимальных режимов терапии представляется комбинация брентуксимаба ведотина и бендамустина (BvB), каждый из препаратов продемонстрировал эффективность и приемлемый профиль безопасности при лечении Р/Р форм нПТКЛ в клинических исследованиях.

Цель. Оценить эффективность и профиль безопасности комбинации BvB при лечении Р/Р нПТКЛ, полного (ПО) и частичного ответа (ЧО), общую (ОВ) и беспрогрессивную выживаемость (БПВ).

Материалы и методы. В анализ включены 39 пациентов с Р/Р формами нПТКЛ, проходивших лечение в государственных бюджетных учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы (06.2008–08.2024). Проведена оценка эффективности (ПО, ЧО, ОВ, БПВ) и профиля безопасности комбинации BvB.

Результаты. Наилучшая эффективность отмечена при назначении режима BvB в качестве 2-й линии терапии в сравнении с 3-й и последующими линиями. Частота общего ответа (ЧОО) при назначении в качестве 2-й линии терапии составила 57,0% (n=13) случаев, ПО – 39,1% (n=9), ЧО – 8,7% (n=2). Применение режима BvB в качестве 3-й и последующих линий терапии привело к ЧОО у 5 (31,3%) пациентов, ПО – у 2 (12,5%), ЧО – у 2 (12,5%) больных. Статистически значимые различия получены по медиане БПВ пациентов, получивших режим BvB во 2, 3-ю и последующие линии терапии: 6,5 и 2,5 мес соответственно (p=0,0304). Комбинация BvB характеризовалась приемлемым профилем безопасности.

Заключение. Применение режима BvB при Р/Р формах нПТКЛ продемонстрировало высокую эффективность и оптимальный профиль безопасности. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости продолжить исследование на большей группе пациентов.

Ключевые слова: рефрактерные и рецидивные формы нодальной периферической Т-клеточной лимфомы, нодальная периферическая Т-клеточная лимфома, брентуксимаб ведотин, бендамустин

Для цитирования: Пожарский Е.Д., Чернова Н.Г., Дарева Я.Г., Никитин Е.А., Захаров О.Д., Мисюрина Е.Н., Дудина Г.А., Семина Т.А., Птушкин В.В. Промежуточные результаты эффективности и безопасности комбинированного лечения брентуксимабом ведотином и бендамустином рефрактерных и рецидивных форм периферических Т-клеточных лимфом. Ретроспективное исследование. Современная Онкология. 2024;26(3):310–316. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202987

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Пожарский Ефим Дмитриевич** – врач-гематолог Межкрупного гематологического центра ГБУЗ «ММКЦ "Коммунарка"». E-mail: edp.hema@yandex.ru; SPIN-код: 5098-2807

Чернова Наталья Геннадьевна – д-р мед. наук, зав. Межкрупным гематологическим центром ГБУЗ «ММКЦ "Коммунарка"», доц. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО; SPIN-код: 2683-1517

Дарева Янжина Галсановна – врач-гематолог Межкрупного гематологического центра ГБУЗ «ММКЦ "Коммунарка"»

✉ **Efim D. Pozharskii** – hematologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka". E-mail: edp.hema@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-4422-848X

Natalia G. Chernova – D. Sci. (Med.), Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0827-4052

Yanzhina G. Dareeva – hematologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka". ORCID: 0009-0001-8422-3345

Intermediate results of efficacy and safety of combined treatment with brentuximab vedotin and bendamustine for refractory and relapsed forms of peripheral T-cell lymphoma: A retrospective study

Efim D. Pozharskii^{✉1}, Natalia G. Chernova^{1,2}, Yanzhina G. Dareeva¹, Eugene A. Nikitin^{2,3}, Oleg D. Zakharov¹, Elena N. Misyurina^{4,5}, Galina A. Dudina^{6,7}, Tatiana A. Semina⁸, Vadim V. Ptushkin^{2,3,7,9}

¹Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow, Russia;

⁴City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia;

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁶Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

⁷Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁸Department of Healthcare of City of Moscow, Moscow, Russia;

⁹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Currently, the search for new therapeutic options for treating refractory and relapsed (R/R) forms of nodal peripheral T-cell lymphomas (nPTCL) appears relevant. One of the optimal therapy regimens appears to be the combination of brentuximab vedotin and bendamustine (BvB), each of which has demonstrated efficacy and an acceptable safety profile in the treatment of R/R forms of nPTCL in clinical studies.

Aim. To evaluate the efficacy and safety profile of the BvB combination in the treatment of R/R nPTCL, the complete response (CR) and partial response (PR) rates, overall survival (OS), and progression-free survival (PFS).

Materials and methods. The analysis included 39 patients with R/R forms of nPTCL who underwent treatment in state budgetary institutions of the Moscow Department of Health (06.2008–08.2024). The efficacy (CR, PR, OS, PFS) and safety profile of the BvB combination were evaluated.

Results. The best efficacy was noted when the BvB regimen was prescribed as a 2nd-line therapy compared to 3rd and subsequent lines. The overall response rate (ORR) when prescribed as 2nd-line therapy was 57% (n=13) of cases, CR – in 39.1% (n=9), PR – in 8.7% (n=2). The use of the BvB regimen as 3rd and subsequent lines of therapy led to ORR in 5 (31.3%) patients, CR – in 2 (12.5%), PR – in 2 (12.5%) patients. Statistically significant differences were obtained for the median PFS of patients who received the BvB regimen in the 2nd vs 3rd and subsequent lines of therapy: 6.5 and 2.5 months, respectively ($p=0.0304$). The BvB combination was characterized by an acceptable safety profile.

Conclusion. The use of the BvB regimen in R/R forms of nPTCL demonstrated high efficacy and an optimal safety profile. The obtained results indicate the need to continue the study on a larger group of patients.

Keywords: refractory and relapsed forms of nodal peripheral T-cell lymphoma, nodal peripheral T-cell lymphoma, brentuximab vedotin, bendamustine

For citation: Pozharskii ED, Chernova NG, Dareeva YaG, Nikitin EA, Zakharov OD, Misyurina EN, Dudina GA, Semina TA, Ptushkin VV. Intermediate results of efficacy and safety of combined treatment with brentuximab vedotin and bendamustine for refractory and relapsed forms of peripheral T-cell lymphoma: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):310–316. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202987

Информация об авторах / Information about the authors

Никитин Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии Московского городского гематологического центра ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина»

Захаров Олег Дмитриевич – врач-гематолог, зав. гематологическим отделением, зав. дневным стационаром по гематологическому профилю Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «ММНКЦ "Кommunarka"»

Мисюрин Елена Николаевна – канд. мед. наук, рук. гематологической службы ГБУЗ ГКБ №52, проф. каф. гематологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Дудина Галина Анатольевна – д-р мед. наук, зав. гематологическим центром ГБУЗ «ММНКЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Семина Татьяна Александровна – нач. Управления развития центров компетенции специализированной медицинской помощи Департамента здравоохранения г. Москвы

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», проф. каф. гематологии ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». SPIN-код: 8645-7188

Eugene A. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center. ORCID: 0000-0002-2490-1263

Oleg D. Zakharov – hematologist, Department Head, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka". ORCID: 0009-0000-5408-6944

Elena N. Misyurina – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital No. 52, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-2419-4850

Galina A. Dudina – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-9673-1067

Tatiana A. Semina – Department Head, Department of Healthcare of City of Moscow. ORCID: 0009-0007-6301-5516

Vadim V. Ptushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. ORCID: 0000-0002-9368-6050

Введение

Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) – это гетерогенная группа лимфопролиферативных заболеваний, субстратом которых являются зрелые посттимические Т-лимфоциты [1]. По данным крупных эпидемиологических исследований, заболеваемость ПТКЛ составляет от 10 до 15% от всех неходжкинских лимфом [2]. При нодальных ПТКЛ (нПТКЛ) преимущественно поражаются лимфатические узлы, однако очаги опухолевого поражения могут иметь любую локализацию, обуславливающую клиническую картину заболевания [3].

Согласно действующей классификации Всемирной организации здравоохранения 2017 г., нПТКЛ подразделяются на ПТКЛ, неспецифицированную (ПТКЛ, NOS), ангиоиммуннобластную Т-клеточную лимфому (АИТЛ), ПТКЛ с иммунофенотипом фолликулярных Т-хелперов, фолликулярную Т-клеточную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому с экспрессией ALK и без нее (АККЛ, ALK+ и АККЛ, ALK-), имплант-ассоциированную анапластическую крупноклеточную лимфому [4].

Отмечено, что нПТКЛ чаще развиваются у пациентов старше 60 лет, поэтому проведение противоопухолевой терапии осложняется наличием сопутствующих соматических заболеваний, развитием непереносимой гематологической (ГТ) и негематологической токсичности (нГТ), в связи с чем у большинства пациентов этой возрастной группы проведение интенсивных программ химиотерапевтического лечения, трансплантации аутологичных (ауто-ТГСК) или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) не представляется возможным [5].

Большинство ПТКЛ характеризуется неблагоприятным прогнозом за исключением анапластической крупноклеточной лимфомы, ALK-положительной (АККЛ, ALK+) [6].

Общепризнанным оптимальным подходом к терапии 1-й линии нПТКЛ остается программа СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), демонстрирующая полный ответ в 35,9–65,8% случаев, в зависимости от вида Т-клеточной лимфомы. Данная программа долгое время являлась «золотым стандартом» лечения лимфом еще до разделения их на В- и Т-клеточные варианты. Несмотря на многочисленные попытки разработать более эффективный химиотерапевтический режим (ХТ-режим), программа СНОР остается наиболее эффективной и безопасной. Однако приблизительно у 30% пациентов отмечалась рефрактерность к терапии 1-й линии [7, 8].

Добавление к ХТ-режиму СНОР препарата этопозид положительно отразилось на долгосрочных результатах общей выживаемости (ОВ). По данным исследования D. Sibon и соавт., 3-летняя ОВ в группе пациентов, получивших химиотерапию (ХТ) по программе СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, этопозид, преднизолон), составила 91% [9]. По данным Y. Maeda и соавт., 3-летняя ОВ пациентов моложе 60 лет, получивших программу СНОР, составила 75,4%, но в группе пациентов старше 60 лет показатель ОВ не улучшился вследствие увеличения частоты развития ГТ и нГТ, в том числе тяжелых инфекционных осложнений [10].

В отличие от В-клеточных лимфом, международный прогностический индекс (IPI), характеризующийся возрастом пациента, активностью лактатдегидрогеназы, количеством экстра nodальных очагов, стадией по Ann Arbor и оценкой общего состояния пациента по шкале Восточной кооперативной группы исследования рака (The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status Scale), имеет сомнительную корреляцию с эффективностью лечения ПТКЛ. Например, по данным N. Schmitz и соавт., 3-летняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) и ОВ пациентов, получивших терапию 1-й линии по программе СНОР с низким IPI (0–1 балл), составили 58,2 и 73,1% соответственно [11]. Таким образом, IPI не характеризуется высокой достоверностью в прогнозировании эффективности терапии. Вероятно, для рассматриваемой группы пациентов существуют более значимые прогностические факторы [11, 12].

При достижении на позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) полного метаболического ответа, согласно Российским клиническим рекомендациям, рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (NCCN), необходимо рассматривать возможность выполнения консолидирующей высокодозной ХТ с последующей ауто-ТГСК. Однако эффективность и целесообразность использования данной опции у рассматриваемой группы пациентов дискуссионна [7].

Приблизительно у 70% пациентов в первые 2–3 года после завершения терапии 1-й линии по СНОР-подобным программам отмечается развитие рецидива заболевания [8].

Вторая и последующие линии терапии на сегодняшний день не стандартизированы и носят рекомендательный характер – итоговый выбор протокола лечения остается на усмотрение лечащего врача. Безусловно, на выбор программы влияет соматический статус пациента, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, возможность выполнения трансплантации аутологичных и/или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Согласно Российским клиническим рекомендациям в качестве терапии 2-й и последующих линий показано проведение терапии брентуксимабом ведотином в монорежиме или в сочетании с ХТ-режиму DНАР (дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин), ESHAP (этопозид, метилпреднизолон, высокодозный цитарабин, цисплатин), GDP (гемцитабин, дексаметазон и цисплатин), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид). Данные протоколы характеризуются сравнительно невысоким уровнем эффективности, в то же время достаточно высокой ГТ и нГТ, что приводит к невозможности их проведения у большинства пациентов с ПТКЛ.

Согласно рекомендациям NCCN в качестве альтернативы интенсивным ХТ-режимам предлагается применение брентуксимаба ведотина в монорежиме и бендамустина в монорежиме. Эффективность применения бендамустина в монорежиме при рефрактерных и рецидивных формах (Р/Р) ПТКЛ продемонстрирована в проспективном многоцентровом исследовании BENTLY, по результатам которого частота общего ответа (ЧОО) составила 50%, частота полного ответа (ПО) – 28%, частичного ответа (ЧО) – 22%. Тромбоцитопения 3–4-й степени, нейтропения и инфекционные осложнения зарегистрированы в 24, 53 и 34% случаев соответственно [13].

Эффективность и безопасность анти-CD30-агента – брентуксимаба ведотина в монорежиме проанализирована у молодых пациентов с Р/Р течением АККЛ, ALK+ и АККЛ, ALK- в международном клиническом исследовании (КИ), ЧОО составила 86%, частота ПО – 66%, прогрессирование наблюдалось у 3% пациентов [14]. Эффективность терапии брентуксимабом ведотином в монорежиме также оценена в качестве терапии 2-й линии при ПТКЛ, АИТЛ и ПТКЛ NOS. Для 34 пациентов ЧОО составила 41%, ПО наблюдался в 24%, ЧО – в 18% случаев. Профиль безопасности был приемлемым и характеризовался развитием нейтропении 3-й степени, полинейропатии и гиперкалиемии [15].

В рекомендациях NCCN в качестве терапии 2-й и последующих линий рассматривается применение комбинации брентуксимаба ведотина и бендамустина (BvB). В литературе присутствуют единичные сообщения о применении этой комбинации. Например, в работе R. Aubrais и соавт. отмечена высокая эффективность режима BvB для 82 пациентов с Р/Р формами нПТКЛ. ЧОО составила 68%, ПО получен у 49% пациентов. Средняя продолжительность ответа составила 15,4 мес для пациентов с полным ответом. БПВ и ОВ составили 8,3 и 26,3 мес соответственно. Примечательно, что у 24 (31%) пациентов продолжительность ответа составила более 1 года [16].

В настоящее время в Российских клинических рекомендациях комбинация BvB отсутствует. Однако, принимая во внимание результаты исследования эффективности и профиля безопасности применения комбинации брентуксимаба ведотина и бендамустина в монорежиме в 2 многоцентровых рандомизированных исследованиях, проведенных среди пациентов старшей возрастной группы, данные единичных

исследований по эффективности и безопасности применения комбинации этих препаратов, представляется целесообразным и актуальным определить эффективность и профиль безопасности комбинации BvB при лечении российских пациентов с Р/Р формами ПТКЛ [13, 15].

Цель исследования – оценить эффективность и профиль безопасности комбинации BvB при лечении Р/Р нПТКЛ, ЧОО, ПО и ЧО, ОВ и БПВ.

Задачи:

- оценить эффективность и профиль безопасности комбинации BvB при лечении нПТКЛ в рамках 2-й линии терапии;
- исследовать эффективность и профиль безопасности режима BvB при терапии нПТКЛ в качестве 3-й и последующих линий терапии.

Материалы и методы

Исследование проведено ретроспективно, изучена медицинская документация пациентов с нПТКЛ, проходивших лечение в государственных бюджетных учреждениях департамента здравоохранения г. Москвы с июня 2008 по август 2024 г. Диагноз нПТКЛ в каждом случае верифицирован на основании морфологического (гистологического и иммуногистохимического) исследования биоптата опухоли. Экспрессию CD30 на опухолевых клетках оценивали при помощи мышиных моноклональных антител посредством реагента CD30 Roche Ventana, клон Ber-H2. Распространенность опухолевого процесса определяли согласно Клинической классификации Ann Arbor (1971 г.) перед началом ХТ [17].

Пациенты с Р/Р течением нПТКЛ получали комбинированную программу BvB. Курс терапии предполагал введение брентуксимаба ведотина в дозе 1,8 мг/кг веса в 1-й день, бендамустина 90 мг/м² во 2 и 3-й дни, следующий курс начинался на 22-й день от начала предшествующего.

Лечение предполагало проведение 6 курсов комбинированной терапии BvB, при прогрессировании заболевания или развитии непереносимой токсичности терапия прекращалась.

Эффективность противоопухолевого лечения оценивалась после 2, 4 и 6 курсов на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии и ПЭТ, совмещенной с компьютерной томографией, оценку проводили по шкале Deauville [18].

БПВ рассчитывалась от даты начала терапии BvB до даты регистрации прогрессирования заболевания, смерти пациента или последнего наблюдения. ОВ определялась от даты начала терапии BvB до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины.

Статистическая обработка результатов и аналитические расчеты осуществлены с помощью статистического пакета GraphPad Prism 9.5.1 и программного обеспечения StatSoft Statistica 12.5.192.7. При оценке данных применены стандартные методы описательной статистики, частотного, корреляционного и дисперсного анализа. В событийном анализе использовалась оценка выживаемости методом Каплана–Мейера.

Статистическую значимость отличия кривых выживаемости для различных групп вычисляли с использованием log-rank (Mantel–Cox test) критерия. Для сравнительной оценки прогностической мощности различных факторов применен показатель относительного риска (hazard ratio).

В рамках проведенного исследования для подсчета данных о профиле безопасности терапии использованы критерии Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0).

Результаты

В исследование включены 39 пациентов. Медиана возраста составила 59 (24–82) лет (табл. 1). Соотношение мужчин и женщин было практически равным: 20 (51,0%) и 19 (49,0%) соответственно. Пациенты проходили лечение в городских московских центрах: в ГБУЗ «ММКЦ "Коммунарка"» – 15 (38,0%), в ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина» – 21 (54,0%), в ГБУЗ ГКБ №52 – 1 (3,0%), в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» – 2 (5,0%).

Клинико-лабораторные данные пациентов, вошедших в исследование, представлены в табл. 1. АИТЛ явилась наиболее

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Характеристика	Абс.	%
Число пациентов	39	100
Возраст, лет		
Медиана	59	–
Диапазон	24–82	–
Старше 65	10	26,0
Младше 65	29	74,0
Пол		
Мужчины	20	51,0
Женщины	19	49,0
Гистологический диагноз		
АИТЛ	21	54,0
ПТКЛ, NOS	11	28,0
АККЛ, ALK-	7	18,0
Стадия		
I–II	8	21,0
III–IV	31	79,0
IPi		
Низкий	10	26,0
Низкий промежуточный	19	49,0
Высокий промежуточный	8	21,0
Высокий	2	5,0
Экспрессия CD30		
Позитивно	22	56,0
Негативно	10	26,0
Данные отсутствуют	7	18,0

распространенным гистологическим подтипом нПТКЛ – в 21 (54,0%) случае, ПТКЛ, NOS – в 11 (28,0%), АККЛ, ALK-диагностирована у 7 (18,0%) пациентов.

У большинства пациентов, вошедших в исследование, наблюдался распространенный опухолевый процесс: III–IV стадии – в 31 (79,0%), I–II стадии – в 8 (21,0%) случаях.

Низкий промежуточный IPi выявлен у большинства пациентов – у 19 (49,0%), низкий – у 10 (26,0%) пациентов, высокий промежуточный – у 8 (21,0%) и высокий – у 2 (5%).

Экспрессия CD30 на опухолевых клетках отмечена в 22 (56,0%) случаях, в 10 (26,0%) экспрессия не выявлялась, данные по экспрессии CD30 отсутствовали у 7 (18,0%) пациентов.

Медиана числа предшествующих режимов лечения составила 3 (1–5). Рефрактерность к предшествующим режимам лечения отмечена у 17 (44,0%) пациентов, ранние рецидивы – у 14 (36,0%), поздние рецидивы – у 8 (21,0%). Большинство больных в качестве терапии 1-й линии получили СНОР-подобные программы – 33 (84,6%), также в качестве терапии 1-й линии применяли ХТ-режимы ОЛЛ-2009, RAITL-2017, ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон) [19]. Одному пациенту до назначения противорецидивной терапии по программе BvB выполнили высокодозную ХТ с последующей ауто-ТГСК в качестве консолидации ПЭТ/КТ-негативной ремиссии после СНОР-подобной терапии.

Демографические и клинические характеристики пациентов на момент начала применения режима BvB представлены в табл. 1.

В рамках исследования большинство пациентов получили курсы BvB в качестве терапии 2-й линии – 23 (69,0%), тогда как в 3-й линии комбинированный режим проведен у 5 (13,0%) пациентов, в 4-й линии – у 6 (15,0%), в 5-й линии – у 1 (3,0%). Медиана количества циклов составила 4 (при диапазоне 1–6), 14 (35,8%) пациентов получили менее 3 курсов ХТ, 26 (66,7%) – менее 5 курсов, 13 (33,3%) – более 4 курсов ХТ.

Результат терапии оценен у 39 пациентов, оценка ответа проводилась отдельно для группы пациентов, которые получили комбинацию BvB в качестве терапии 2-й линии, и для тех, у кого использована терапия BvB в качестве 3-й и последующих линий. ЧОО на терапии BvB во 2-й линии составила 56,5% (n=13), из них ПО наблюдался в 39,1% (n=9) случаев,

Таблица 2. Эффективность комбинированного режима BvB
Table 2. Efficacy of the combined regimen of brentuximab vedotin and bendamustine (BvB)

Ответ на терапию	2-я линия, абс.	%, ДИ	≥3-й линии, абс.	%, ДИ
ЧОО	13	56,5 (34–76)	5	31,25 (11–58)
ПО	9	39,1 (19–61)	2	12,5 (1–38)
ЧО	2	8,7 (1–28)	2	12,5 (1–38)
Стабилизация	2	8,7 (1–28)	1	6,25 (0–30)
Прогрессирование	6	26,1 (10–48)	9	56,25 (29–80)
Смерть	4	17,4 (4–38)	2	12,5 (1–38)
Всего	23		16	

Примечание. ДИ – доверительный интервал 95%

ЧО – в 8,7% (n=2), стабилизация – в 8,7% (n=2), прогрессирование – в 26,1% (n=6), летальный исход произошел до оценки эффекта в 17,4% (n=3) случаях. При использовании режима BvB в качестве терапии 3-й и последующих линий ЧОО составила 31,3% (n=5), ПО наблюдался у 2 (12,5%) пациентов, ЧО – у 2 (12,5%), стабилизация – у 1 (6,3%) пациента, прогрессирование заболевания отмечено у 9 (56,2%), 2 (12,5%) пациента умерли до проведения оценки противоопухолевого эффекта вследствие инфекционных осложнений.

Эффективность комбинированного режима BvB приведена в табл. 2, где 3, 4, 5-я линии определены как «≥3».

Медиана БПВ и ОВ в общей группе пациентов, получивших комбинацию BvB в качестве любой линии терапии, составила 4,4 и 12 мес соответственно (рис. 1 и 2).

Далее проведена оценка БПВ и ОВ отдельно для групп пациентов, которые получили комбинацию BvB в качестве терапии 2-й линии и для тех, у кого использована терапия BvB в качестве 3-й и последующих линий. Получены статистически значимые отличия в показателях БПВ: так, медиана БПВ составила 6,5 и 2,5 мес соответственно и была больше в группе пациентов, получивших курс BvB в качестве терапии 2-й линии (рис. 3).

Статистически значимых различий не получено для ОВ, медиана ОВ была сопоставима в обеих группах – 12,4 и 11,6 мес соответственно (рис. 4).

При оценке профиля безопасности нежелательные явления (НЯ) любой степени отмечены у всех 39 пациентов (ITT), вошедших в исследование (табл. 3 и 4).

У пациентов, получивших режим BvB во 2-й линии терапии, отмечено развитие ГТ 1-й степени у 9 (39,1%) человек, 2-й степени – у 8 (34,8%), 3-й степени – у 8 (34,8%) и 4-й степени – у 4 (17,4%). Развитие нейтропении наблюдалось в 9 (39,1%) случаях, анемия и тромбоцитопения – у 6 пациентов (26,1%); рис. 5.

В этой группе пациентов нГТ зафиксирована в 23 (100%) случаях: 1-й степени – у 3 (13,0%), 2-й степени – у 5 (21,7%), 3-й степени – у 5 (21,7%), 4-й степени – у 3 (13,0%), 5-й степени – у 3 (13,0%). Среди НЯ преобладали инфекционные осложнения – в 7 (30,0%) случаях зарегистрированы инфекционные осложнения 3–4-й степени. В 1 (4,4%) случае обнаружена острая печеночная недостаточность и в 1 (4,4%) случае – острая почечная недостаточность. У 2 (8,7%) участников исследования зафиксирован летальный исход по причине заболевания новой коронавирусной инфекцией, 1 (4,4%) – летальный исход вследствие развития септического шока с полиорганной недостаточностью (рис. 6).

У получивших режим BvB в 3-ю и последующие линии терапии отмечено развитие ГТ 1-й степени у 6 (37,5%) пациентов, 2-й степени – у 9 (56,3%), 3-й степени – у 7 (43,8%) и 4-й степени – у 2 (12,5%) больных. Нейтропения диагностирована в 6 (37,5%) случаях, анемия и тромбоцитопения – в 4 (25,0%) и 2 (12,5%) случаях соответственно (см. рис. 5).

Выявлено, что нГТ в этой группе пациентов зарегистрирована в 16 (100%) случаях: 1-й степени – в 2 (12,5%), 2-й степени – в 6 (37,5%), 3-й степени – в 10 (62,5%), 4-й степени – в 4 (25,0%), 5-й степени – в 5 (31,3%).

К основной группе НЯ в 3-й и последующих линиях терапии, в рамках которых использовался режим BvB, также

Рис. 1. БПВ при использовании BvB для всей выборки пациентов.
Fig. 1. Progression-free survival with the BvB regimen for the overall patient sample.

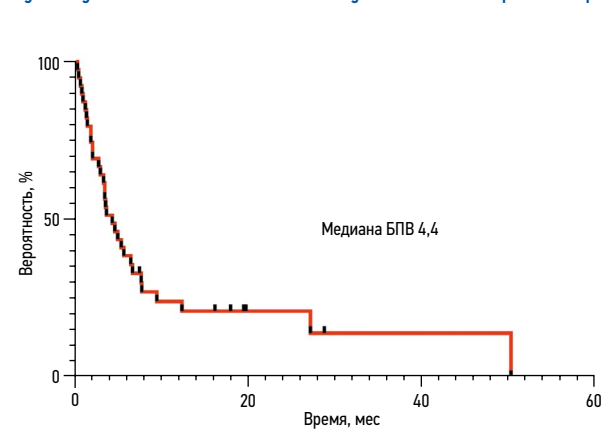


Рис. 2. ОВ при использовании BvB для всей выборки пациентов.
Fig. 2. Overall survival with the BvB regimen for the overall patient sample.

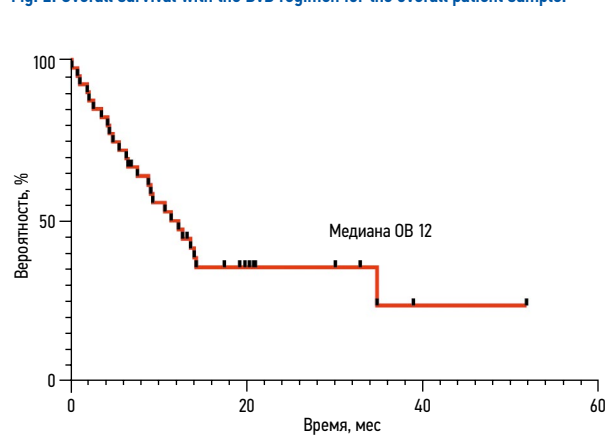
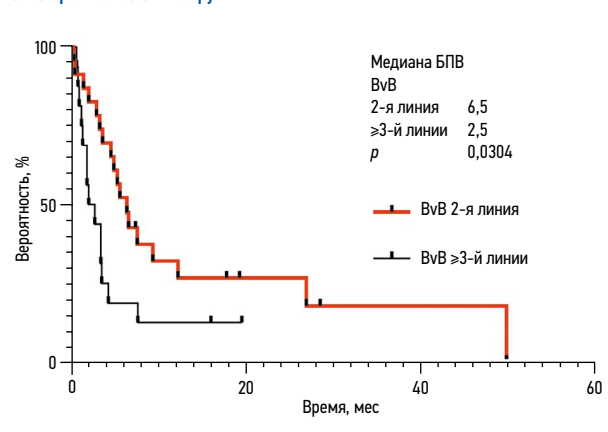


Рис. 3. БПВ при использовании BvB для 2, 3-й и последующих линий терапии.
Fig. 3. Progression-free survival with the BvB regimen for 2nd, 3rd and subsequent lines of therapy.



можно отнести инфекционные осложнения – 9 (56,0%) случаев. Зарегистрированы по 1 (6,3%) случаю: полиорганная недостаточность, острый коронарный синдром, гидроперикардит, лекарственный гепатит и тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Смерть 4 (25,0%) пациентов зафиксирована на ранних этапах терапии до проведения оценки противоопухолевого эффекта. В 2 (12,5%) случаях летальный исход развился вследствие заболевания новой коронавирусной инфекцией, в 1 (6,3%) случае – в связи с пневмонией, ассоциированной с иными возбудителями, в 1 (6,3%) случае смерть пациента наступила вследствие развития септического шока

Рис. 4. ОВ при использовании BvB для 2, 3-й и последующих линий терапии.
Fig. 4. Overall survival with the BvB regimen for 2nd, 3rd and subsequent lines of therapy.

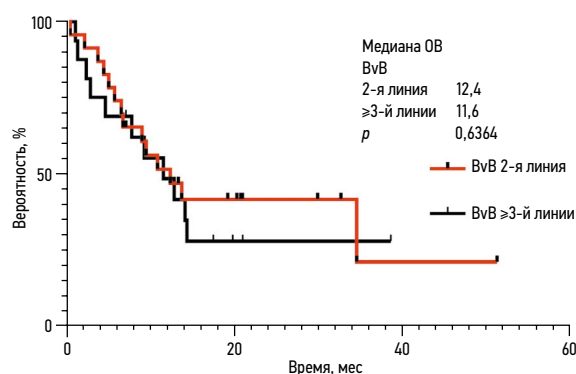


Рис. 5. ГТ при использовании режима BvB.
Fig. 5. Hematological toxicity with the BvB regimen.

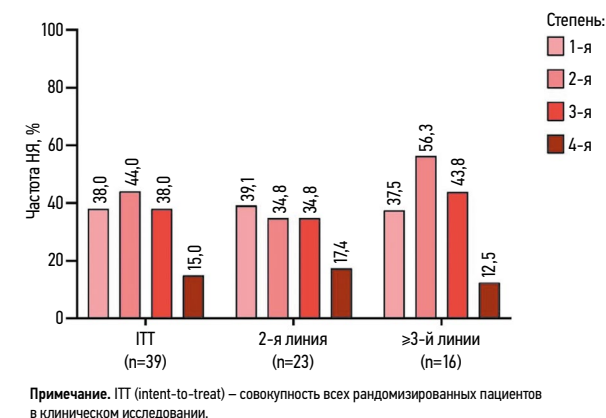


Таблица 3. ГТ режима BvB
Table 3. Hematological toxicity of the BvB regimen

НЯ	2-я линия, абс.	%	≥3-й линии, абс.	%
1-я степень	9	39,1	6	37,5
2-я степень	8	34,8	9	56,3
3-я степень	8	34,8	7	43,8
4-я степень	4	17,4	2	12,5
Анемия	6	26,1	4	25,0
Нейтропения	9	39,1	6	37,5
Тромбоцитопения	6	26,1	2	12,5

Таблица 4. нГТ режима BvB
Table 4. Non-hematological toxicity of the BvB regimen

НЯ, степень	2-я линия, абс.	%	≥3-й линии, абс.	%
1-я	3	13,0	2	13,0
2-я	5	22,0	6	38,0
3-я	5	22,0	10	63,0
4-я	3	13,0	4	25,0
5-я	3	13,0	5	31,0

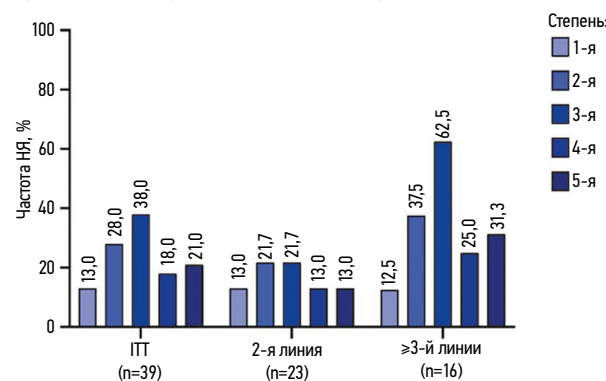
с полиорганной недостаточностью, в 1 (6,3%) – в результате острого нарушения мозгового кровообращения (см. рис. 6).

Обсуждение

Лечение пациентов с Р/Р течением нПТКЛ представляет существенные трудности, что обусловлено, с одной стороны, крайне низкой эффективностью имеющихся в текущий момент химиотерапевтических схем, с другой – невозможностью проведения интенсивных программ лечения, включая ауто-ТГСК и алло-ТГСК. В исследовании V. Мак и соавт. продемонстрированы крайне драматичные результаты ОВ и БПВ пациентов с ПТКЛ после неудачи в терапии 1-й линии [20].

Безусловно, в последние годы проведено большое количество КИ, которые демонстрировали эффективность новых химиотерапевтических агентов в монорежиме или в комбинации с ХТ. Однако в дальнейшем без выполнения ауто-ТГСК и/или алло-ТГСК практически во всех случаях следовал рецидив заболевания [20]. Тем не менее достижение даже краткосрочной ремиссии позволяет провести ауто-ТГСК или алло-ТГСК с консолидирующей целью. В настоящее время имеются КИ, демонстрирующие неоспоримую роль ауто-ТГСК и/или алло-ТГСК в излечении пациентов с Р/Р течением нПТКЛ [5].

Рис. 6. нГТ при использовании режима BvB.
Fig. 6. Non-hematological toxicity with the BvB regimen.



Несомненно, лечение пациентов с Р/Р течением нПТКЛ подразумевает глобальные финансовые и трудовые затраты. В современных условиях необходимо соотносить уровень затрат и вероятность излечения пациента. Очевидно, что терапия 2-й и последующих линий ПТКЛ должна быть стандартизирована. С нашей точки зрения, каждый пациент с Р/Р течением нПТКЛ должен рассматриваться в качестве кандидата для выполнения ауто-ТГСК и/или алло-ТГСК. При невозможности их проведения необходимо выбирать для лечения больных с Р/Р течением нПТКЛ наименее токсичные варианты терапии, но вместе с тем позволяющие максимально продлить жизнь пациента при сохранении ее качества.

В настоящей статье нами представлены предварительные результаты эффективности и безопасности комбинированного лечения BvB Р/Р форм нПТКЛ. Несмотря на небольшое число пациентов, уже видны преимущества использования комбинации BvB в качестве терапии 2-й линии. Получена достаточно высокая ЧОО, ПО и ЧО для Р/Р форм ПТКЛ с приемлемым профилем безопасности. Кроме того, обнадеживает продолжительность БПВ, медиана БПВ 6,5 мес, что позволяет подготовить пациента к проведению ауто-ТГСК или алло-ТГСК.

В то же время важно отметить, что для пациентов с Р/Р формами нПТКЛ, получивших комбинированную терапию BvB в качестве 3-й и последующих линий терапии, эффективность рассматриваемого режима значительно ниже в сравнении с результатами такового для 2-й линии. Тем не менее показатели ОВ для режима BvB не характеризуются существенными различиями в зависимости от очередности применения режима.

Комбинированный режим BvB при применении во 2-й и последующих линиях терапии характеризуется приемлемым профилем безопасности. При применении во 2-й линии терапии рассматриваемого протокола отмечена более низкая частота ГТ и нГТ, в том числе развитие инфекционных осложнений было более редким.

Таким образом, использование протокола VvB для лечения пациентов с Р/Р формами nПТКЛ является актуальным, поскольку характеризуется высокой эффективностью, приемлемым профилем безопасности, возможностью применения у пациентов старшей возрастной группы и выполнением в условиях учреждения городского здравоохранения. В дальнейшем необходимо расширение выборки пациентов в рамках настоящего КИ.

Значимой также представляется перспектива проведения ауто-ТГСК или алло-ТГСК с целью консолидации ремиссии у пациентов с Р/Р nПТКЛ. Длительный период БПВ в условиях использования режима VvB представляет собой возможность подготовки пациента к трансплантации.

Заключение

Использование режима VvB при Р/Р формах nПТКЛ продемонстрировало высокую эффективность и оптимальный профиль безопасности во 2-й линии ХТ. В результате исследования продемонстрированы высокие показатели БПВ, ЧОО, ПО и ЧО. В условиях высокой безрецидивной выживаемости пациентов, использовавших протокол VvB, существует возможность их подготовки к последующей ауто-ТГСК или алло-ТГСК.

Значимой представляется более высокая эффективность режима VvB при применении в качестве 2-й линии терапии в сравнении с 3-й и последующими линиями. Кроме того, применение режима VvB в качестве 3-й и последующих линий терапии сопряжено с существенным повышением частоты встречаемости и тяжести НЯ в рамках ГТ и нГТ. Таким образом, комбинированный режим VvB, проводимый на базе учреждений городского здравоохранения, демонстрирует высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности, что позволяет продолжить настоящее исследование на большей группе пациентов, эта терапевтическая опция может быть рекомендована к включению в клинические рекомендации по лечению nПТКЛ.

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. Е.Д. Пожарский, Н.Г. Чернова, В.В. Птушкин: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи; Я.Г. Дарева, Е.А. Никитин, О.Д. Захаров, Е.Н. Мисюрина, Г.А. Дудина, Т.А. Семина: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. E.D. Pozharskii, N.G. Chernova, V.V. Ptushkin — study concept and design development, study data provision, data analysis and interpretation, writing the manuscript, final approval of the manuscript; Ya.G. Dareeva, E.A. Nikitin, O.D. Zakharov, E.N. Misyurina, G.A. Dudina, T.A. Semina — study data provision, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

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

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(6):443-59. DOI:10.3322/caac.21357
2. Siaghani PJ, Wong JT, Chan J, et al. Epidemiology and pathology of T- and NK-cell lymphomas. *Cancer Treat Res.* 2019;176:1-29. DOI:10.1007/978-3-319-99716-2_1
3. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol.* 2004;15(10):1467-75. DOI:10.1093/annonc/mdh392
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90. DOI:10.1182/blood-2016-01-643569
5. Park SI, Horwitz SM, Foss FM, et al. The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: Report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study. *Cancer.* 2019;125(9):1507-17. DOI:10.1002/cncr.31861
6. Schmitz N, de Leval L. How I manage peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma: current practice and a glimpse into the future. *Br J Haematol.* 2017;176(6):851-66. DOI:10.1111/bjh.14473
7. Du J, Yu D, Han X, et al. Comparison of allogeneic stem cell transplant and autologous stem cell transplant in refractory or relapsed peripheral T-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e219807. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.9807
8. Stuver R, Moskowitz AJ. Therapeutic advances in relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma. *Cancers (Basel).* 2023;15(3):589. DOI:10.3390/cancers15030589
9. Sibon D, Fournier M, Briere J, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3939-46. DOI:10.1200/JCO.2012.42.2345
10. Maeda Y, Nishimori H, Yoshida I, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707. *Haematologica.* 2017;102(12):2097-103. DOI:10.3324/haematol.2017.167742
11. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood.* 2010;116(18):3418-25. DOI:10.1182/blood-2010-02-270785
12. Lee YP, Yoon SE, Cho J, et al. Comprehensive comparison of international prognostic indexes for follicular helper T-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2022;101(7):1535-43. DOI:10.1007/s00277-022-04805-y
13. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(1):104-10. DOI:10.1200/JCO.2012.43.7285
14. 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. DOI:10.1182/blood-2017-05-780049
15. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood.* 2014;123(20):3095-100. DOI:10.1182/blood-2013-12-542142
16. Aubrais R, Bouabdallah K, Chartier L, et al. Salvage therapy with brentuximab-vedotin and bendamustine for patients with R/R PTCL: A retrospective study from the LYSA group. *Blood Adv.* 2023;7(19):5733-42. DOI:10.1182/bloodadvances.2022008524
17. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, 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. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800
18. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(8):1257-60. DOI:10.1080/10428190903040048
19. Горенкова Л.Г., Чернова Н.Г., Звонков Е.Е. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. Е.Н. Паровичниковой. М.: Практика, 2024 [Gorenkova LG, Chernova NG, Zvonkov EE. Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevaniy sistemy krovi. Pod red. EN Parovichnikovoi. Moscow: Praktika, 2024 (in Russian)].
20. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol.* 2013;31(16):1970-6. DOI:10.1200/JCO.2012.44.7524

Статья поступила в редакцию /

The article received: 14.09.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU