

Лимфома Ходжкина. Новости конференций ASCO, EHA и ASH 2020 г.

Е.А. Демина ✉

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлены наиболее интересные и перспективные исследования, продемонстрированные на крупных международных конференциях в 2020 г. Американского общества клинической онкологии, Европейской ассоциации гематологов, Американского гематологического общества. Основная задача терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ), сформулированная в последние 20 лет, – высокоэффективная терапия и высокое качество жизни, а инструментом для решения этой задачи служит позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Представленные на конференциях этого года исследования показали, что ПЭТ-адаптированные программы лечения стали основой современной терапии ЛХ. Второе не менее интересное направление, представленное на конференциях этого года, – широкое использование таргетной (брентуксимаб ведотин) и иммунотерапии (ниволумаб, пембролизумаб) в сочетании со стандартной химиотерапией не только у больных рецидивирующей/рефрактерной ЛХ, но и в 1-й линии терапии, в том числе у больных старшей возрастной группы. Сочетание брентуксимаба ведотина и иммунотерапии на всех линиях лечения ЛХ, в том числе и в качестве консолидации после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток, – еще одно направление повышения эффективности терапии у пациентов с ЛХ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, химиотерапия, иммунотерапия, брентуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб
Для цитирования: Демина Е.А. Лимфома Ходжкина. Новости конференций ASCO, EHA и ASH 2020 г. Современная онкология. 2021; 23 (1): 185–191. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200746

REVIEW

Hodgkin lymphoma. ASCO, EHA and ASH 2020 news

Elena A. Demina ✉

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

Abstract

The review shows the most interesting and promising studies presented at major international conferences of the American Society of Clinical Oncology, the European Hematology Association, and the American Society of Hematology in 2020. The main aim of the therapy for Hodgkin lymphoma (HL), which have been formulated over the past 20 years, is the highly effective therapy and high quality of life, and the main possibility to solve this task is positron emission tomography (PET). The studies presented at conferences this year have shown that PET-adapted therapy has become the basis of modern HL therapy. The second equally interesting direction presented at the conferences this year is the widespread use of targeted (brentuximab vedotin) therapy and immunotherapy (nivolumab, pembrolizumab) in combination with standard chemotherapy not only in patients with relapsed/refractory HL, but also as first-line therapy, including the patients of an elderly section. The combination of brentuximab vedotin and immunotherapy during all lines of HL treatment, as well as brentuximab vedotin and immunotherapy consolidation after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation are another direction to improve the efficacy of therapy in patients with HL.

Keywords: Hodgkin lymphoma, chemotherapy, immunotherapy, brentuximab vedotin, nivolumab, pembrolizumab

For citation: Demina EA. Hodgkin lymphoma. ASCO, EHA and ASH 2020 news. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 185–191. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200746

На крупных международных конференциях, прошедших в 2020 г., представлены результаты исследований, которые продолжили планомерно развивать идею высокоэффективной терапии с высоким качеством жизни у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), сформулированную в последние 20 лет. Ряд представленных исследований посвящен поиску группы больных, у которых возможно отказаться от лучевой терапии (ЛТ) в 1-й линии лечения с целью уменьшения числа поздних осложнений, но без снижения эффективности терапии. Кроме того, в интенсивных программах 1-й линии терапии теперь уделяется большое внимание сохранению фертильности как у женщин, так и у мужчин. Инструментом для решения этой задачи служит позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), и уже ни у кого не вызывает сомнения роль ПЭТ в коррекции лечения как в 1-й, так и во 2-й линиях терапии. Представленные на конференциях этого года исследования показали, что сейчас ПЭТ-адаптированные программы лечения стали основой современной терапии ЛХ. Вторым не менее интересным направлением,

представленным на конференциях этого года, стало все более широкое использование таргетной (брентуксимаб ведотин) и иммунотерапии (ниволумаб, пембролизумаб) в сочетании со стандартной химиотерапией (ХТ), и не только у больных рецидивирующей/рефрактерной (р/р) ЛХ, но и в 1-й линии терапии, в том числе у больных старшей возрастной группы. Сочетание брентуксимаба ведотина и иммунотерапии на всех линиях лечения ЛХ, в том числе и в качестве консолидации после высокодозной ХТ (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток (аутоТСКК), – еще одно направление повышения эффективности терапии у пациентов с ЛХ.

В этом обзоре представлены наиболее интересные и перспективные исследования, доложенные на крупных международных конференциях в 2020 г.

Первая линия терапии ЛХ

В июне 2020 г. на 25-й конференции Европейской ассоциации гематологов (European Hematology Association – EHA) P. Borch-

Информация об авторе / Information about the author

✉ Демина Елена Андреевна – д-р мед. наук, проф. каф. гематологии и клеточной терапии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», врач-онколог хирургического отделения КДЦ «Измайловский». E-mail: drdemina@yandex.ru

✉ Elena A. Demina – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov National Medical and Surgical Center. E-mail: drdemina@yandex.ru

man (abstr. S101) и в декабре на 62-й конференции Американского гематологического общества (American Society of Hematology – ASH) M. Fuchs (abstr. 2065) представили результаты многоцентрового проспективного рандомизированного ПЭТ-адаптированного исследования III фазы – протокол HD17 Германской группы по изучению ЛХ (German Hodgkin Study Group – GHSG) по лечению первичных пациентов с ранними стадиями ЛХ и неблагоприятным прогнозом [1, 2]. В этом исследовании впервые показана возможность отказа от ЛТ по результатам ПЭТ после окончания ХТ-этапа у больных ЛХ с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом. Сравнивались 2 группы больных: 1-я группа – получавшие стандартное для Германии лечение, как в протоколе HD14 GHSG (ХТ по интенсифицированной программе 2+2; 2 цикла ВЕАСОРР-эскалированный (ВЕАСОРРэск) + 2 цикла АВВД + облучение областей первичного поражения в дозе 30 Гр), и 2-я группа, в которой пациенты получали такую же ХТ, но ЛТ проводилась только больным с положительными результатами ПЭТ после окончания ХТ – значение 3–4 по критериям Deauville (DS=3–4); рис. 1.

Пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) при медиане наблюдения 46 мес не различалась в обеих группах: 97,3% в стандартной группе и 95,1% в ПЭТ-адаптированной ($p=0,12$). Гораздо более важным оказалось отсутствие различия в результатах 5-летней ВБП (5-ВБП) у пациентов с негативными результатами ПЭТ в обеих группах – отказ от ЛТ у больных ЛХ с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом, получивших интенсифицированную ХТ по программе 2+2 (2 ВЕАСОРРэск+2 АВВД), не привел к ухудшению 5-ВБП (см. таблицу). То есть отказ от ЛТ у ПЭТ-негативных больных возможен, но при более интенсивной ХТ.

Дополнительный анализ, проведенный в этом исследовании, показал, что прогностическое значение для ВБП имеет только DS=4 ($p<0,001$). Пациентов с таким значением ПЭТ всего 16%, и, следовательно, только эта небольшая группа больных ЛХ с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом будет нуждаться в дополнительной ЛТ при ХТ-программе 2+2 (2 ВЕАСОРРэск+2 АВВД). По результатам данного исследования такая программа принята в качестве стандартной терапии для этой группы больных ЛХ в Германии.

Результаты еще одного интересного варианта отказа от ЛТ по результатам ПЭТ при ранних стадиях опубликованы S. Park и соавт. в начале 2020 г. [3]. Исследование небольшое, пилотное II фазы, включившее всего 41 больного со всеми ранними стадиями ЛХ без массивного поражения средостения. Исследователи из Северной Каролины у больных с любыми ранними стадиями классической ЛХ (кЛХ) предлагают заменить лучевую консолидацию после ХТ по схеме АВВД на 6 введений брентуксимаба ведотина (BV); рис. 2.

Из 40 больных, получивших подлежащий оценке объем терапии, ПЭТ-негативный ответ после консолидации BV достигнут у 37 больных, и лучевая консолидация после брентуксимаба потребовалась только 2 больным. При медиане наблюдения 47 мес 3-летняя общая выживаемость (ОВ) и 3-летняя ВБП во всей группе больных достигла 97%, а ВБП – 92%. В группе с полным метаболическим ответом 3-летняя ОВ и 3-летняя ВБП составили 100% (рис. 3).

D. Straus на 62-й конференции ASH представил более подробный анализ и 5-летние результаты рандомизированного сравнительного исследования III фазы для больных с распространенными стадиями кЛХ по протоколу ECHELON-1, в котором в схеме АВВД блеомицин заменен на BV: А+АВД vs АВВД [4]. Представленные результаты показали, что программа А+АВД с увеличением длительности наблюдения с 2 до 5 лет увеличивает свое преимущество перед программой АВВД по 5-ВБП (различие достигло $p=0,002$ вместо

$p=0,023$ при 2-летнем наблюдении). К тому же, при более длительном наблюдении проявилось статистически значимое преимущество и при III стадии кЛХ ($p=0,017$). Эти новые данные 5-летнего наблюдения в исследовании ECHELON-1 открывают перспективы для регистрации расширенного показания для схемы А+АВД как в Европе, так и в России.

Дополнительный анализ показал, что преимущество программы А+АВД перед АВВД увеличивается с увеличением длительности наблюдения и для больных с полным метаболическим ответом после 2 циклов ХТ, статистическое различие ВБП – $p=0,004$. Однако для пациентов с ПЭТ-2-положительным ответом продолжение лечения как по схеме АВВД, так и по схеме А+АВД малоперспективно, и для этих больных требуется интенсификация терапии (рис. 4).

Кроме анализа выживаемости проведен анализ влияния брентуксимаба на фертильность у мужчин и женщин. После лечения беременность возникла в 150 случаях (у женщин, участвовавших в протоколе, или у партнерш мужчин – участников протокола). Беременность сохраняется или дети родились живыми в 82 (92%) из 89 случаев у получавших А+АВД и в 52 (85%) из 61 случая у получавших АВВД. Нет ни одного случая мертворожденных детей ни в одной из групп. Таким образом, показано, что брентуксимаб ведотин не влияет негативно на фертильность, течение беременности и здоровье детей, родившихся после лечения.

Первые сообщения об успешном применении брентуксимаба ведотина в 1-й линии терапии в монорежиме или в сочетании с химиопрепаратами и иммунотерапией у пациентов с кЛХ старшей возрастной группы сделаны более 5 лет тому назад. В декабре 2020 г. на 62-й конференции ASH С. Yasenchak привел результаты анализа выживаемости больных старше 60 лет, получавших BV в монорежиме или в сочетании с дакарбазином, или бендамустином, или ниволюмабом [5]. На рис. 5 представлены все исследуемые режимы и схема их применения. Непосредственная эффективность всех режимов высокая: частота общих ответов составила 92–100%, частота полных ремиссий – 68–88%, но в группе, в которой лечение проводилось сочетанием BV с бендамустином, у 60% пациентов пришлось прервать лечение из-за нежелательных явлений, связанных с терапией (см. рис. 5). Авторы делают вывод, что пациенты старшей возрастной группы с кЛХ и множественными сопутствующими заболеваниями имеют очень высокие показатели непосредственного ответа и значимое улучшение ВБП при монотерапии BV или в сочетании с другими агентами, а также лучшую переносимость по сравнению со стандартной комби-

Рис. 1. Схема лечения по протоколу HD17 GHSG (адаптировано [1, 2]).

Fig. 1. The scheme of treatment in the GHSG HD17 protocol (adapted from [1, 2]).

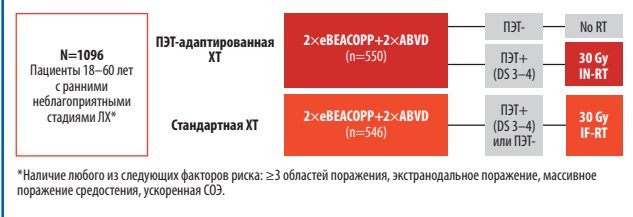
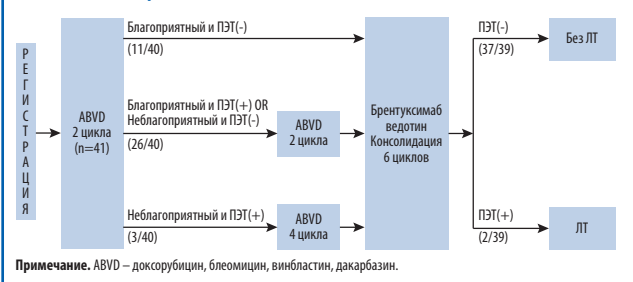


Рис. 2. Схема лечения больных с любыми ранними стадиями кЛХ по схеме АВВД с последующей консолидацией 6 введениями брентуксимаба ведотина (адаптировано [3]).

Fig. 2. The scheme of treatment of patients with any early-stage classical Hodgkin lymphoma (cHL) using ABVD scheme, followed by 6 injections of brentuximab vedotin consolidation (adapted from [3]).



Пятилетняя ВБП у 598 ПЭТ-негативных пациентов, получавших лечение по протоколу HD17 GHSG (адаптировано [1, 2]) Five-year progression-free survival (PFS) in 598 PET-negative patients treated with HD17 GHSG protocol (adapted from [1, 2])	
ПЭТ-адаптированная ХТ (N=323)	Стандартная ХТ (N=275)
95,9%	97,7%

Рис. 3. ОБ и ВБП у больных с ранними стадиями КЛХ, получивших консолидацию брентуксимабом ведотином (адаптировано [3]).
Fig. 3. Overall survival (OS) and PFS in patients with early-stage cHL consolidated with brentuximab vedotin (adapted from [3]).

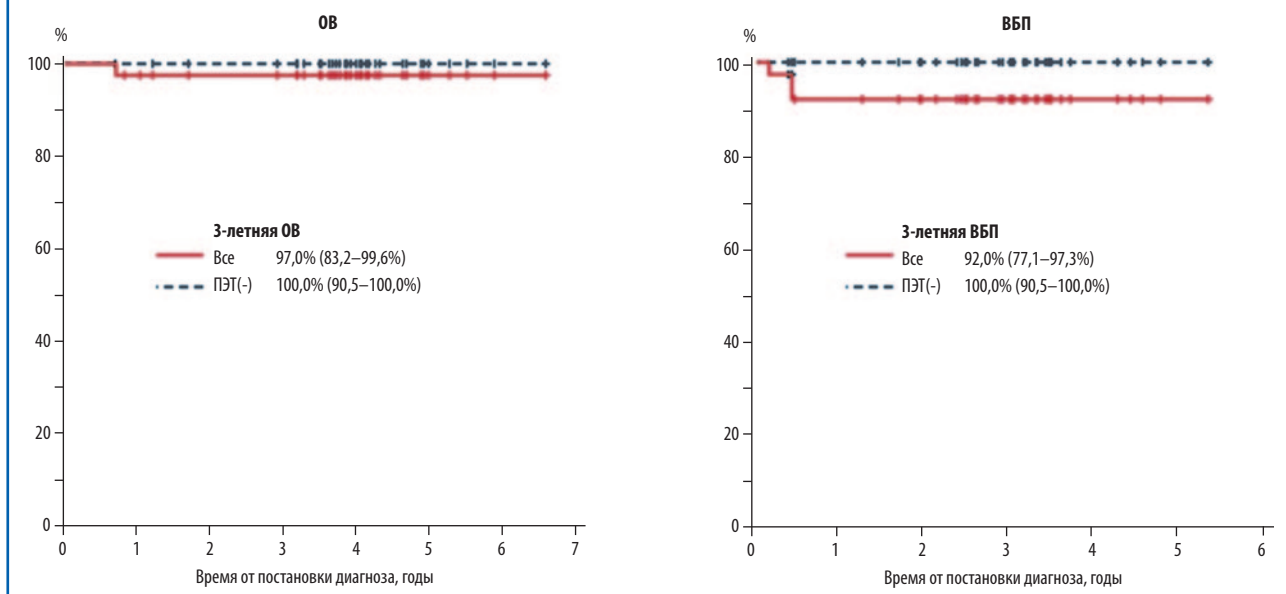


Рис. 4. Пятилетняя ВБП больных с распространенными стадиями КЛХ, получивших лечение по протоколу ECHOLON-1 в зависимости от результатов ПЭТ-2 (адаптировано [4]).
Fig. 4. The 5-year PFS in patients with advanced-stages cHL received treatment in the ECHOLON-1 study depending on the results of PET-2 (adapted from [4]).

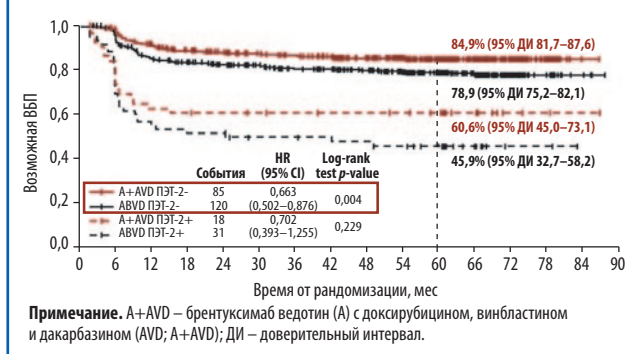
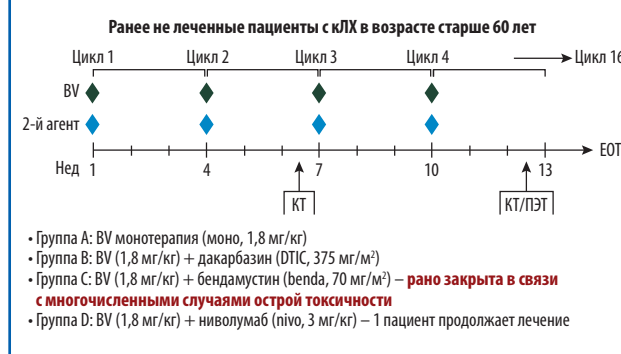


Рис. 5. Режимы применения брентуксимаба ведотина в монорежиме и в комбинации с химиопрепаратами и иммунотерапией у пациентов с КЛХ в старшей возрастной группе (адаптировано [5]).
Fig. 5. The regimen of brentuximab vedotin application as alone or in combination with chemotherapy and immunotherapy in patients with cHL of an elderly section (adapted from [5]).



нированной ХТ. Медиана ОБ при монотерапии BV превысила 6 лет, а BV + nivo или BV+DTIC (дакарбазин) оказались наиболее разумными вариантами комбинированного лечения для этой группы пациентов (рис. 6).

На сочетание BV с ниволумабом (BV + nivo) возлагались большие надежды после публикации A. Neggerai соавт., в которой эта схема использовалась у пациентов с p/r КЛХ в качестве терапии спасения перед ВДХТ с аутоТСКК: ВБП на 6 мес составила 89%, а на 21 мес – 82% [6, 7]. Однако, как следует из рис. 6, б, при использовании этого сочетания без консолидирующей терапии 2-летняя ВБП (2-ВБП) снижается ниже 70%, что недостаточно для терапии 1-й линии КЛХ у молодых больных. Возможно, последующие исследования предоставят более обнадеживающие результаты.

Исследование АНЛ 2011 французской группы LYSA по деэскалации 1-й линии терапии по данным ПЭТ у пациентов с распространенными стадиями КЛХ представило 5-летние отдаленные результаты [8]. В исследовании сравнивалась группа больных с распространенными стадиями КЛХ, получивших стандартное лечение 6 циклами ВЕАСОРРэск, с группой больных, у которых применялась ПЭТ-адаптированная стратегия: при негативных результатах ПЭТ после 2 циклов ВЕАСОРРэск консолидация проводилась 4 циклами АВВД, а пациенты с положительными результатами ПЭТ продолжали получать ВЕАСОРРэск до 6 циклов. При увеличении медианы наблюдения до 67 мес различия в 5-ВБП между группами не выявлено

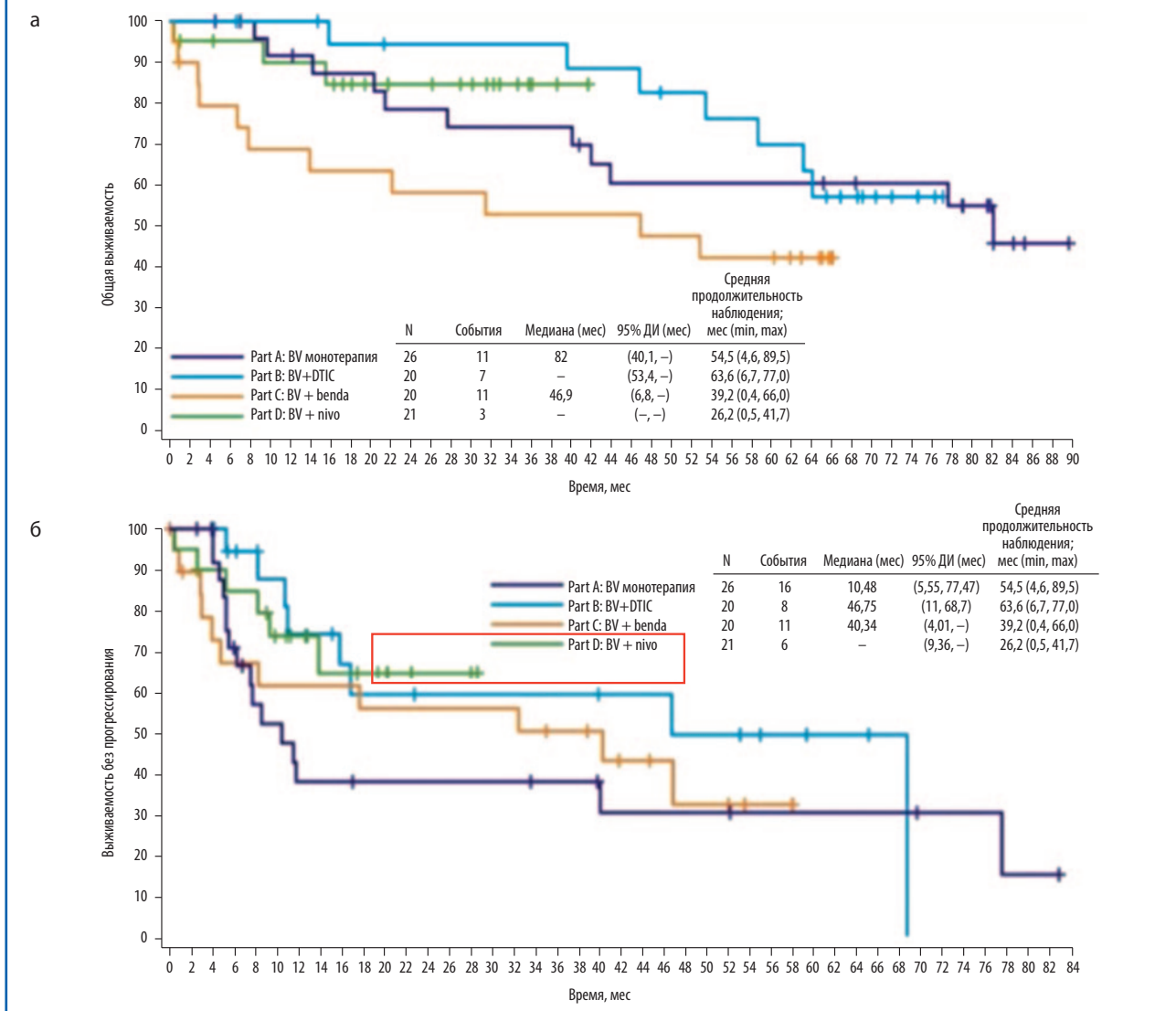
(87,5% против 86,7% соответственно). Полный метаболический ответ после 2 циклов ВЕАСОРРэск достигнут у 86% пациентов, и 5-ВБП у них составила 92,3% (рис. 7).

Пациенты, не достигшие ПЭТ-негативной ремиссии после 2 циклов ВЕАСОРРэск, получили все 6 циклов интенсивной терапии. У 8% пациентов полный метаболический ответ достигнут после 4-го цикла ХТ, и 5-ВБП у этих больных составила 75,5%, но у 6% больных полный метаболический ответ не достигнут и после 4 циклов ВЕАСОРРэск, и в этой группе 5-ВБП оказалась самой низкой – 46,5% (см. рис. 7).

Как и в большинстве современных исследований, проведен анализ фертильности у мужчин и у женщин. У женщин число беременностей после окончания лечения оказалось одинаковым: 37 в группе со стандартной терапией и 39 – в ПЭТ-адаптированной. Однако отцами после лечения стали лишь 7 пациентов в группе со стандартной терапией и 22 – в ПЭТ-адаптированной группе (p=0,004). У женщин риск преждевременной недостаточности яичников связан с возрастом и с общей дозой алкилирующих агентов и был меньше у пациенток, получивших ПЭТ-адаптированную терапию (p<0,001). Риск низкого резерва яичников связан с кумулятивной дозой этопозида >5 г (p=0,04), но не с группой исследования.

У мужчин средние исходные уровни фолликулостимулирующего гормона одинаковы в обеих группах, тяжелая олигоспермия до лечения выявлялась соответственно у 19 и 23% в стандартной и ПЭТ-адаптированной группах. ХТ резко снизи-

Рис. 6. ОБ (а) и ВБП (б) пациентов с кЛХ старшей возрастной группы, получивших в 1-й линии терапии BV в монорежиме или в сочетании с дакарбазином, бендамустином или ниволумабом (адаптировано [5]).
Fig. 6. OS (a) and PFS (b) of patients with CLH of the older age group who received BV in the 1st line of therapy alone or in combination with dacarbazine, bendamustine or nivolumab (adapted [5]).



ла количество сперматозоидов в обеих группах, но восстановление происходило чаще и раньше в ПЭТ-адаптированной группе: тяжелая олигоспермия сохранялась в течение 4–5 лет у 93% против 50% при стандартной и ПЭТ-адаптированной терапии соответственно. Этот анализ показал, что как у мужчин, так и у женщин фертильность лучше сохраняется при ПЭТ-адаптированной терапии.

Еще одно интересное исследование II фазы NIVANL Trial по поиску оптимальной терапии 1-й линии для ранних стадий с неблагоприятным прогнозом кЛХ представила GHSG [9]. В этом исследовании в схеме ABVD блеомицин заменен на ниволумаб, т.е. иммунотерапия используется уже в 1-й линии лечения кЛХ. Предложено 2 алгоритма терапии: в 1-м блеомицин заменен на ниволумаб во всех циклах ХТ с 1-го введения (55 больных), а во 2-м (54 больных) лечение начинается с 4 введений ниволумаба в такой же дозе и ритме, как в 1-м алгоритме, затем к ниволумабу добавляется ХТ по схеме AVD, всего 2 цикла (4 введения), и заканчивается лечение 2 циклами AVD. ЛТ на области исходного поражения получают все больные (рис. 8).

После окончания всей программы лечения прогрессирование констатировано у 1 больного, у 101 пациента подтвержден полный метаболический ответ и у 7 – частичная ремиссия. При медиане наблюдения 24 мес все пациенты живы – ОБ 100%, ВБП составила 100% при 1-м алгоритме и 98% – при 2-м. Опыт использования иммунотерапии в онкологии,

когда наступление полного ответа отложено во времени, изменил наше представление о времени принятия решения о смене терапии. Эта тенденция реализовалась и в данном исследовании: в течение года наблюдения без какой-либо дополнительной терапии у всех 7 пациентов с частичной ремиссией констатирована полная ремиссия (рис. 9).

Вторая линия терапии ЛХ

Использование таргетной и иммунотерапии открыло новые возможности в лечении рецидивов и рефрактерных форм (р/р) кЛХ, а оценка эффективности «терапии спасения» по результатам ПЭТ перед высокодозным этапом позволила выделить группу больных, для которых высокодозная консолидация обеспечивает высокую эффективность. Добавление BV к стандартным ХТ-программам 2-й линии существенно увеличило частоту полного метаболического ответа перед высокодозной терапией и повысило 2-ВБП, что продемонстрировали на 60-й конференции ASH A. Hagenbeek и соавт. на примере схемы BV-DHAP [10].

В декабре 2020 г. на 62-й конференции ASH R. Lynch и соавт. представили окончательные результаты другого исследования I/II фазы по применению дозоинтенсивного брентуксимаба в сочетании с ХТ по схеме ICE [11]. Дизайн исследования представлен на рис. 10. Лечение по протоколу начали 43 больных р/р кЛХ, из них большинство – 64% – с первично-рефрактерным течением заболевания. После двух 21-дневных

Рис. 7. ВБП у больных с распространенными стадиями КЛХ, получивших ПЭТ-адаптированную терапию в исследовании AHL 2011 французской группы LYSA (адаптировано [8]).
Fig. 7. PFS in patients with advanced-stages cHL received PET-adapted therapy in the French LYSA AHL 2011 study (adapted from [8]).

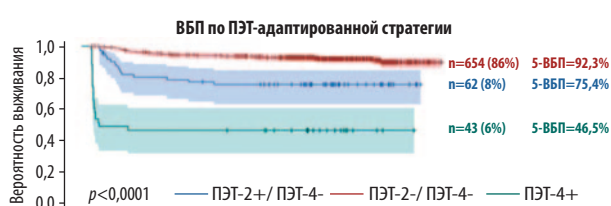


Рис. 8. Алгоритм терапии в исследовании NIVAHЛ. «RE» – ПЭТ-контроль (адаптировано [9]).
Fig. 8. Therapy algorithm in the NIVAHЛ study. "RE" – PET control (adapted from [9]).

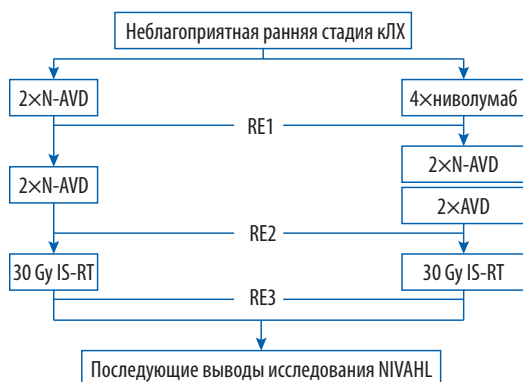
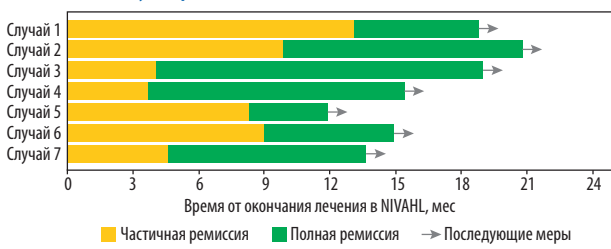


Рис. 9. Статус 7 пациентов с частичной ремиссией после окончания лечения в исследовании NIVAHЛ (адаптировано [9]).
Fig. 9. The status of 7 patients with partial remission after the end of treatment in the NIVAHЛ study (adapted from [9]).



циклов полный метаболический ответ достигнут у большинства (32 из 43) пациентов, только 8 пациентов с частичной ремиссией или со стабилизацией получили дополнительную ХТ.

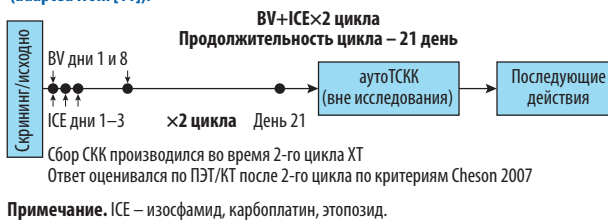
Высокодозный этап выполнен у 37 (86%) пациентов, и частота общего ответа у всех больных составила 91% при 74% полных ремиссий, а в группе первично-резистентных пациентов – 86 и 68% соответственно. Рецидив развился только у 4 больных, выполнивших ВДХТ с аутоТСКК. При медиане наблюдения 26,5 мес 2-ВБП во всей группе составила 82%, а 2-летняя ОВ – 98% (рис. 11).

У больных с рецидивами 2-ВБП превысила 90%, а у первично-рефрактерных достигла 75% (рис. 12).

Авторы подчеркивают, что при сопоставимой с ранее используемыми программами «терапии спасения» эффективностью и переносимостью режим дозоинтенсивный BV+ICE выполняется в более короткие сроки, что делает его более перспективным.

Однако для введения в широкую клиническую практику программ терапии спасения, включающих брентуксимаб ведотин в комбинации со стандартными режимами полихимиотерапии, необходимо проведение клинических исследований III фазы. В настоящее время только комбинация брентуксимаба ведотина в сочетании с ниволумабом введена в клинические рекомендации NCCN version 2.2021 (January 19, 2021)

Рис. 10. Дизайн исследования дозоинтенсивный BV+ICE (адаптировано [11]).
Fig. 10. The design of the study concerning dose-intensive BV+ICE regimen (adapted from [11]).



Примечание. ICE – изосфамид, карбоплатин, этопозид.

Рис. 11. Двухлетняя ВБП (а) и 2-летняя ОВ (б) у пациентов с р/р КЛХ, получивших «терапию спасения» по схеме дозоинтенсивный BV+ICE с последующей ВДХТ и аутоТСКК (адаптировано [11]).
Fig. 11. The 2-year PFS (a) and 2-year OS (b) in patients with relapsed/refractory (R/R) cHL received "rescue therapy" using dose-intensive BV+ICE regimen followed by high-dose chemotherapy (HDCT) and autologous stem cell transplantation (auto-SCT) (adapted from [11]).

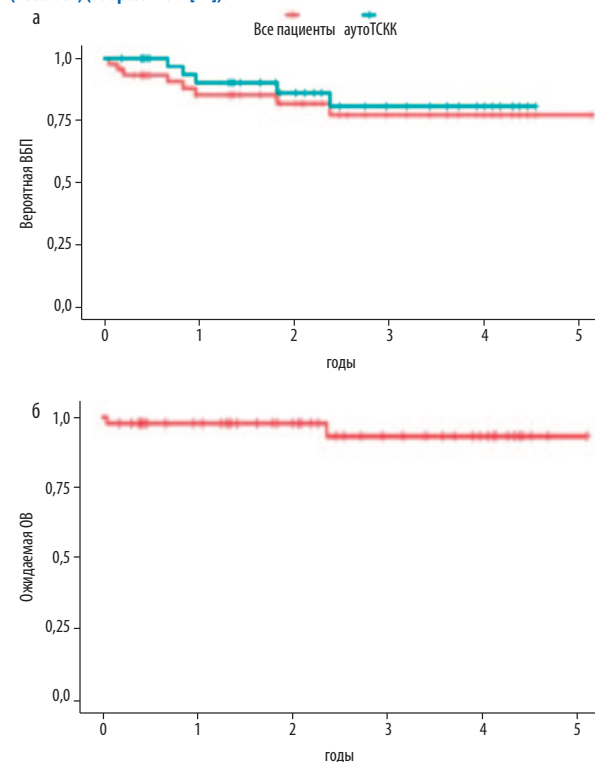
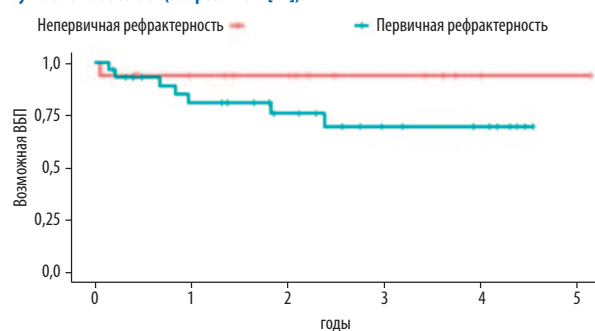
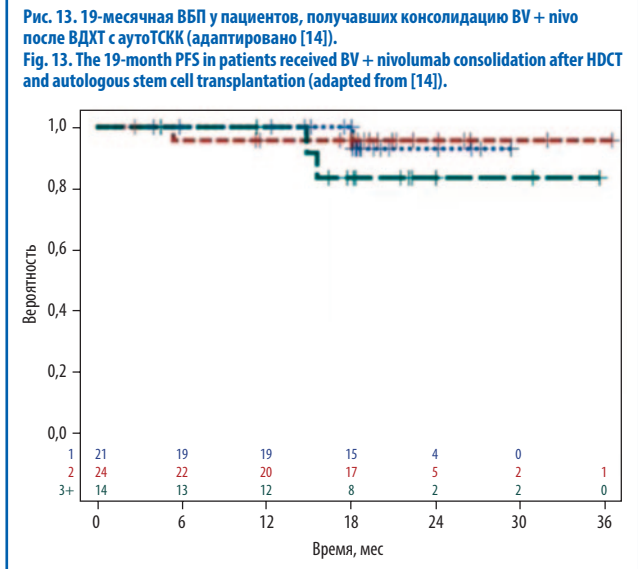


Рис. 12. Двухлетняя ВБП у пациентов с рефрактерной (голубая линия) и рецидивирующей (красная линия) КЛХ, получивших «терапию спасения» по схеме дозоинтенсивный BV+ICE с последующей ВДХТ и аутоТСКК (адаптировано [11]).
Fig. 12. The 2-year PFS in patients with refractory (blue line) and relapsed (red line) cHL, received "rescue therapy" using dose-intensive BV+ICE regimen followed by HDCT and auto-SCT (adapted from [11]).



в качестве «терапии спасения» перед ВДХТ с аутоТСКК на основании публикации А. Неггега и соавт. [6].

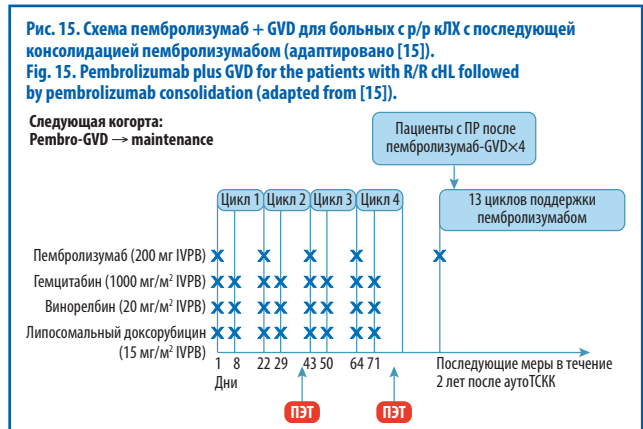
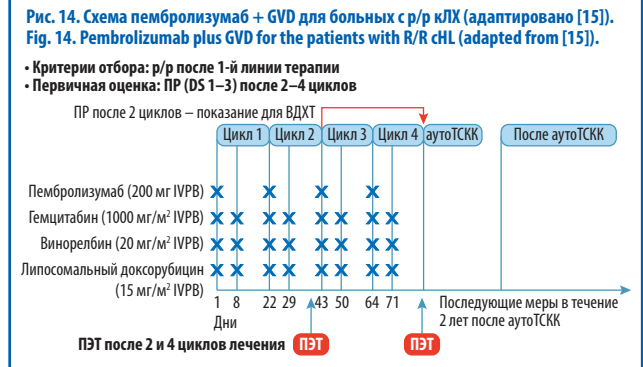
В последние годы новые программы «терапии спасения» с последующей ВДХТ с аутоТСКК при КЛХ демонстрируют



все более высокую эффективность. Однако по-прежнему остается группа больных, для которых этот метод лечения оказывается недостаточным. Использование BV в качестве консолидации после ВДХТ с аутоТСКК у больных кЛХ (рандомизированный протокол AETHERA) показало возможность увеличения ВБП, особенно у больных с 2 и более неблагоприятными прогностическими факторами по сравнению с больными, получавшими плацебо [12]. Аналогичные результаты показаны в небольшом исследовании, в котором в качестве консолидирующей терапии использовался пембролизумаб [13]. В декабре на 62-й конференции ASH A. Neerга представил результаты небольшого пилотного исследования, в котором в качестве консолидации после ВДХТ с аутоТСКК использовано сочетание BV (1,8 мг/кг) с ниволумабом (3 мг/кг) каждый 21 день, всего 8 циклов [14]. Из 59 больных кЛХ после ВДХТ с аутоТСКК полная ремиссия не констатирована только у 6 пациентов, но у 5 из них достигнута впоследствии после консолидации BV + nivo. При медиане наблюдения 18 мес 19-месячная ОВ во всей группе составила 98%, 19-месячная ВБП – 92%. Рецидив констатирован только у 3 пациентов, и 1 пациент умер от пневмонии, не связанной с лечением. При анализе 19-месячная ВБП этот показатель для пациентов с 1 фактором риска составил 93%, с 2 факторами риска – 96% и с 3 факторами – 86% (рис. 13). Эти результаты на представленных сроках наблюдения оказались выше, чем при консолидации BV в монорежиме или пембролизумабом в монорежиме на тех же сроках. Полностью 8 циклов консолидации получили только 49% пациентов, полностью 8 введений одного из препаратов получили 76%, и 24% больных прервали лечение ранее 8 циклов. Только 6 (10%) из 59 пациентов прервали лечение в связи с нежелательными явлениями.

Наверное, самое интересное и неожиданное сообщение сделано А. Moskowit, которая представила исследование II фазы для 2-й линии терапии у больных с р/р кЛХ [15]. В качестве терапии 2-й линии в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center разработана схема пембролизумаб + GVD (гемцитабин, винорелбин, липосомальный доксорубин); рис. 14. Программа включала 4 цикла пембролизумаб + GVD. Эффект терапии оценивался по результатам ПЭТ после каждых 2 циклов. Если после 2-го цикла констатировался полный метаболический ответ, сразу проводилась ВДХТ с аутоТСКК, а при недостаточном ответе проводилось еще 2 цикла пембролизумаб + GVD. Достаточный для оценки эффекта объем терапии получили 37 пациентов с р/р кЛХ. После 2 циклов пембролизумаба + GVD полная ремиссия (ПР) достигнута у 34 (92%) и частичная ремиссия – у 3 (8%). ВДХТ с аутоТСКК после 2 циклов пембролизумаб + GVD проведена у 29 больных.

Дополнительно 2 цикла пембролизумаб + GVD получили 6 пациентов. ВДХТ с аутоТСКК выполнена у 35 больных. Всего ПР достигнута у 35 (95%) из 37 больных. При медиане



наблюдения 11,2 мес (от 0,95 до 24 мес) не констатировано ни одного прогрессирования. Нежелательные явления 3-й степени, связанные с лечением на этапе проведения терапии по схеме пембролизумаб + GVD, выявлены у 10 больных (повышение уровня трансаминаз – у 4, нейтропения – у 3, мукозиты полости рта – у 2, сыпь – у 1).

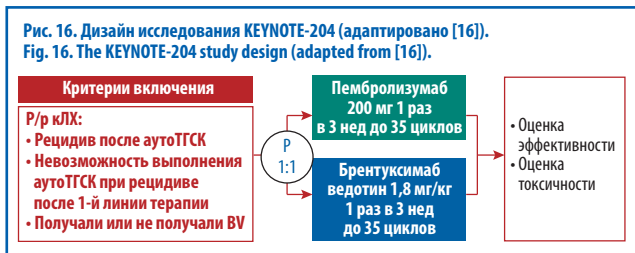
Авторы делают вывод, что терапия 2-й линии пембролизумаб + GVD представляет собой высокоэффективный и хорошо переносимый режим для пациентов с р/р кЛХ, который эффективен в качестве предтрансплантационной терапии перед ВДХТ с аутоТСКК.

Далее авторы делают неожиданное предложение: для пациентов, которые достигли полного ответа после 4 циклов пембролизумаб + GVD, вместо ВДХТ с аутоТСКК проводить 13 циклов консолидации пембролизумабом (рис. 15).

Может быть, действительно удастся выделить группу больных с р/р кЛХ, которых будет возможно вылечить менее токсичной терапией и отказаться от ВДХТ?

Несмотря на то, что в последнее десятилетие эффективность терапии 2-й линии для больных кЛХ удалось значительно улучшить, тем не менее остается достаточно большая группа больных с рецидивами после ВДХТ и группа пациентов – не кандидатов на ВДХТ с аутоТСКК. Существующие возможности для лечения этой категории пациентов весьма ограничены и недостаточно эффективны. В мае 2020 г. на Ежегодном собрании Американского общества клинической онкологии 2020 (American Society of Clinical Oncology Annual Meeting – ASCO) и в декабре 2020 г. на 62-й конференции ASH представлены результаты протокола KEYNOTE-204 по сравнению эффективности пембролизумаба (151 пациент) в монорежиме и брентуксимаба ведотина (153 пациента) в монорежиме у больных с р/р кЛХ [16–18]. В исследование включены больные с рецидивом после ВДХТ с аутоТСКК и больные с р/р кЛХ после 1-й линии терапии – не кандидаты на ВДХТ. В исследование включались пациенты, как получавшие ранее брентуксимаб ведотин, так и не получавшие его. Рандомизация проводилась по принципу 1:1. Дизайн исследования представлен на рис. 16.

При медиане наблюдения 24,7 мес различие выявлено только по общему объективному ответу, который составил 65,6%

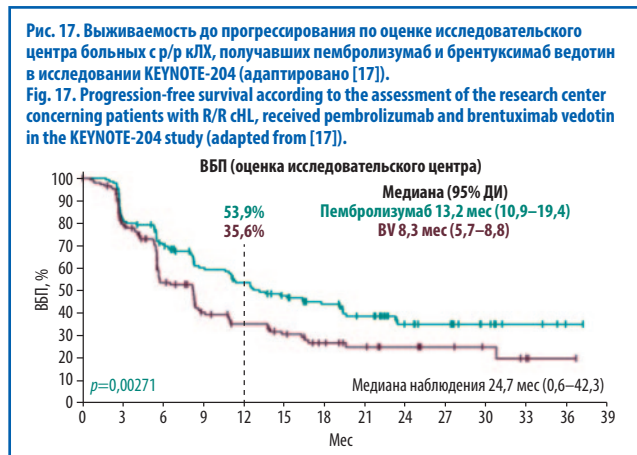


для пембролизумаба и 54,2% для брентуксимаба ведотина ($p=0,0225$) и продолжительности ответа – 20,7 и 13,8 мес соответственно. Однако частота полных ремиссий не различалась: 24,5 и 24,2% для пембролизумаба и брентуксимаба соответственно.

При медиане наблюдения 24,7 мес медиана до прогрессирования составила 13,2 мес для пембролизумаба и 8,3 мес для BV, $p=0,00271$ (рис. 17). При сравнительном подгрупповом анализе выявлено преимущество пембролизумаба как у больных с рецидивом после ВДХТ с аутоТГСК, так и у больных – не кандидатов на ВДХТ, у пациентов как с рефрактерным течением кЛХ, так и при ранних рецидивах до 12 мес и при рецидивах после 12 мес, а также как у больных, получавших BV, так и у больных, не получавших BV.

Дополнительный сравнительный анализ качества жизни по шкале EORTC QLQ-C30 scale в исследовании KEYNOTE-204 при проведении терапии пембролизумабом и BV представил P. Zinzani на 62-м конгрессе ASH [18]. Этот анализ показал, что на терапии пембролизумабом раньше и более стабильно уменьшается выраженность таких симптомов, снижающих качество жизни, как симптомы интоксикации (лихорадка, ночная потливость и потеря массы тела), а также усталость и боли, связанные с течением заболевания.

На основании исследования KEYNOTE-204 15 октября 2020 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрило расширенные показания для пембролизумаба у взрослых пациентов с р/р кЛХ [19]:



- для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной кЛХ;
- для лечения детей с рефрактерной кЛХ или кЛХ, которая рецидивировала после 2 или более линий терапии.

Таким образом, уже сегодня мы имеем целый спектр новых перспективных направлений в лечении кЛХ. Идет активный поиск места и последовательности для применения новых классов препаратов (таргетных и иммунотерапии) у пациентов с кЛХ. Продолжается поиск сочетаний таргетной и иммунотерапии и их возможных сочетаний с классической ХТ и ЛТ на всех этапах лечения. Новые подходы позволят решить задачи не только повышения эффективности терапии, но и сохранения высокого качества жизни как на этапе проведения лечения, так и в последующей жизни пациентов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. Borchmann P. Positron emission tomography guided omission of radiotherapy in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD17 trial by the GHSG. *EHA 25th*; p1; abstr. S101.
2. Fuchs M, Plitischow A, Kobe C, et al. Prognostic Impact of PET after 2 Cycles of Escalated Beacopp Plus 2 Cycles of ABVD on Progression Free Survival in Early Unfavorable Hodgkin Lymphoma within the Phase 3 GHSG HD17 Trial. *ASH 62th 2020*; poster 2065.
3. Park SI, Shea TC, Olajide O, et al. ABVD followed by BV consolidation in risk-stratified patients with limited-stage Hodgkin lymphoma. *Blood Advances* 2020; 4 (11): 2548–55. DOI: 10.1182/bloodadvances.202001871
4. Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Patients with Previously Untreated, Stage III/IV Classical Hodgkin Lymphoma: 5-Year Update of the ECHELON-1 Study. *ASH 62th 2020*; poster 2973.
5. Yassenchak CA, Bordonari R, Patel-Dannelly D, et al. Frontline Brentuximab Vedotin As Monotherapy or in Combination for Older Hodgkin Lymphoma Patients. *ASH 62th 2020*; poster 471.
6. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018; 131: 1183–94.
7. Herrera A, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Brentuximab Vedotin in Combination with Nivolumab in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Follow-up Results from the Phase 1/2 Study Presented at the 11th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL); October 27–29 2018; Cologne, Germany; abstr. 0005.
8. Casasnovas O, Racape J, Dechene J, et al. PET-Guided Strategy Improves the Safety of Beacopp-Based Treatment in Advanced Hodgkin Lymphoma: Prolonged Follow-up of the Lysa AHL 2011 Phase 3 Study. *ASH 62th 2020*; poster 475.
9. Bröckelmann PJ, Goergen H, Keller U, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Extended Follow-up from the GHSG Phase II Nivahl Trial. *ASH 62th 2020*; poster 1153.
10. Hogenbeek A, Zijlstra JM, Platel WJ, et al. Combining brentuximab vedotin with DHAP as salvage treatment in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC transplant BraVe study. *Blood* 2018; 132 (Suppl. 1): abstr. 2923. DOI: 10.1182/blood-2018-99-112235
11. Lynch RC, Cassaday RD, Smith SD, et al. Dose-Dense Brentuximab Vedotin Plus Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide (ICE) Is Highly Active for Second Line Treatment in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Phase I/II Study. *ASH 62th 2020*; poster 2964.
12. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, 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. *Lancet* 2015; 385 (9980): 1853–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9
13. Armand P, Chen Y-B, Redd RA, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood* 2019; 134 (1): 22–9. DOI: 10.1182/blood.2019000215
14. Herrera AF, Chen L, Nieto Y, et al. Consolidation with Nivolumab and Brentuximab Vedotin after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with High-Risk Hodgkin Lymphoma. *ASH 62th 2020*; poster 472.
15. Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H, et al. Phase II Study of Pembrolizumab Plus GVD As Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *ASH 62th 2020*; poster 470.
16. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. KEYNOTE-204: Randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab (pembro) versus brentuximab vedotin (BV) in relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma (R/R cHL). *ASCO 2020*; abstr. 8005. *J Clin Oncol* 2020; 38 (15): 8005. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8005
17. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. Effect of Pembrolizumab (Pembro) Monotherapy Versus Brentuximab Vedotin (BV) on Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (R/R cHL): Exploratory Analysis of the Randomized, Phase 3 Keynote-204 Study By Prior Lines of Therapy. *ASH 62th 2020*; poster 1158.
18. Zinzani PL, Ramchandren R, Santoro A, et al. Effect of Pembrolizumab Monotherapy Versus Brentuximab Vedotin (BV) on Symptoms Associated with Health-Related Quality of Life (HRQL) in Relapsed/Refractory (R/R) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) in the Randomized, Phase 3, Keynote-204 Study. *ASH 62th 2020*; abstr. 374.
19. FDA Approves Expanded Indication for Merck's Keytruda (pembrolizumab) in Adult Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (cHL). Accessed: 15.01.2021.

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2021
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021

