

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 12.05.2020
Принята к печати 18.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-112-120

Использование ингибиторов контрольных точек у детей с неходжкинскими лимфомами

А.В. Козлов, И.В. Казанцев, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, А.Г. Геворгян, К.В. Лепик, Д.А. Звягинцева, М.С. Голенкова, А.Н. Швецов, О.Г. Смыкова, В.В. Байков, Ю.А. Пунанов, Е.В. Морозова, Н.Б. Михайлова, Л.С. Зубаровская, **Б.В. Афанасьев**

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

Большая часть детей с НХЛ может быть излечена с помощью терапии 1-й линии, однако у 10–25% пациентов отмечается рефрактерное или рецидивирующее течение (Р-Р). В этом случае прогноз становится неблагоприятным вне зависимости от дальнейшего современного лечения. В этой небольшой, но важной группе пациентов требуются новые подходы, в первую очередь, основанные на принципах таргетной терапии и иммунотерапии. Известно, что при неходжкинских лимфомах (НХЛ) часто наблюдается экспрессия PD-L1, а значит, применение ингибиторов контрольных точек (ИКТ) является теоретически обоснованным. Цель: провести анализ опыта использования ИКТ – ниволумаба и пембролизумаба у детей с Р-Р НХЛ. Исследование поддержано независимым этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ИКТ использовались у 8 детей с Р-Р НХЛ. Медиана возраста составила 12 (2–17) лет. Распределение по диагнозам было следующим: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ, $n = 3$), периферическая Т-клеточная лимфома (ПТКЛ, $n = 2$), диффузная В-крупноклеточная лимфома ($n = 1$), лимфобластная лимфома ($n = 2$). Медиана предшествующих линий терапии составила 3 (1–5), при этом у всех пациентов до этого использовалась, как минимум, 1 стандартная линия терапии. НХЛ протекали рефрактерно в 5 случаях, множественные рецидивы (≥ 3) отмечались у 3 человек. Все пациенты на момент назначения терапии находились в прогрессировании основного заболевания. Ниволумаб использовался в дозе 1 мг/кг ($n = 4$) или 3 мг/кг ($n = 3$) каждые 2 нед, пембролизумаб – в дозе 2 мг/кг 1 раз в 3 нед ($n = 1$). Медиана введений ИКТ составила 5,5 (2–12). У 5 человек ИКТ использовались в монотерапии, у 3 – в комбинации с цитостатиками: FLAG, гемцитабин и интратекальные триплеты ($n = 1$), брентуксимаб ведотин ($n = 1$) и бендамустин ($n = 1$). Эффективность лечения оценивалась на основании критериев LYRIC. При достижении ремиссии использовалась консолидация с помощью трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и/или лучевой терапии. При применении ИКТ ответ на терапию отмечался у 4 из 8 пациентов (полный ответ – у 2). Причем чувствительность к лечению была зарегистрирована только у пациентов с ПМВККЛ и ПТКЛ. При медиане наблюдения 368 (36–879) дней живы 5 человек, 3 остаются в длительной ремиссии. За время исследования зафиксировано только 1 клинически значимое осложнение (цитопения), которое разрешилось после назначения глюкокортикостероидов. В заключение стоит отметить, что в работе представлены одни из первых наблюдений по успешному использованию ИКТ у детей с Р-Р НХЛ. Чувствительными к проводимому лечению оказались ПМВККЛ и ПТКЛ. Данная терапия позволяет добиваться ремиссии и, возможно, излечения у детей, которые были кандидатами для проведения паллиативной терапии в соответствии со стандартными подходами.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек, ниволумаб, пембролизумаб, неходжкинские лимфомы, дети

Козлов А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 112–120.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-112-120

Контактная информация:
Козлов Андрей Вадимович,
канд. мед. наук, старший научный
сотрудник НИИ ДОГиТ
им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры
гематологии, трансфузиологии и
трансплантологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.
Адрес: 197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6–8
E-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru

The use of checkpoint inhibitors in children with non-Hodgkin lymphomas

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 12.05.2020

Accepted 18.05.2020

A.V. Kozlov, I.V. Kazantsev, T.V. Yukhta, P.S. Tolkunova, A.G. Gevorgyan, K.V. Lepik, D.A. Zvyagintseva, M.S. Golenkova, A.N. Shvetsov, O.G. Smykova, V.V. Baykov, Yu.A. Punanov, E.V. Morozova, N.B. Mikhailova, L.S. Zubarovskaya, **B.V. Afanasyev**

R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Haematology and Transplantation, I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg

The majority of children with NHL can be cured with first-line therapy but 10–25% of affected patients develop relapsed or refractory disease (R-R). The prognosis in these cases is unfavorable, no matter what form of modern treatment is adopted. New approaches to the treatment of this small, yet important, group of patients need to be introduced, including, first and foremost, targeted therapy and immunotherapy. As is known, PD-L1 is frequently expressed in non-Hodgkin lymphomas (NHL), which means that the use of checkpoint inhibitors (CPI) is theoretically justified. Objectives: to analyze the results of treatment with checkpoint inhibitors Nivolumab and Pembrolizumab in children with R-R NHL. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. We used CPIs in 8 children with R-R NHL undergoing treatment at the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation. The median age was 12 (2–17) years. The distribution of the patients by diagnosis was as follows: primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL, $n = 3$), peripheral T-cell lymphoma (PTCL, $n = 2$), diffuse large B-cell lymphoma ($n = 1$), lymphoblastic lymphoma ($n = 2$). The median number of prior lines of therapy was 3 (1–5), and all patients had received at least 1 line of standard treatment. Refractory NHL was observed in 5 cases, and 3 patients had had multiple relapses (≥ 3). All patients had progression of their primary disease at the time of prescription of the CPI therapy. Nivolumab was administered at a dose of either 1 mg/kg ($n = 4$) or 3 mg/kg ($n = 3$) every 2 weeks, Pembrolizumab – at a dose of 2 mg/kg once every 3 weeks ($n = 1$). The median number of CPI doses received by the patients was 5.5 (2–12). In 5 patients, CPIs were administered as monotherapy, in 3 – in combination with cytostatic agents: FLAG, Gemcitabine and intrathecal triples ($n = 1$), Brentuximab vedotin ($n = 1$) and Bendamustine ($n = 1$). The efficacy of the treatment was evaluated in accordance with the LYRIC criteria. Once remission was achieved, we used hematopoietic stem cell transplantation and/or radiotherapy for consolidation. Response to the CPI therapy was observed in 4 out of 8 patients (complete response – in 2 patients). Interestingly, only patients with PMBCL and PTCL responded to the treatment. At the median follow-up of 368 (36–879) days, 5 patients were alive, with three of them remaining in long-term remission. During the follow-up period, there was only 1 clinically significant complication (cytopenia) that resolved after treatment with glucocorticosteroids. Finally, we would like to point out that this paper is one of the first reports on the successful use of CPIs in children with R-R NHL. PMBCL and PTCL turned out to be responsive to the treatment. This therapy can be used to achieve remission or possibly even cure in children whose only option would be palliative care if they were treated with standard approaches.

Key words: checkpoint inhibitors, Nivolumab, Pembrolizumab, non-Hodgkin lymphomas, children

Kozlov A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 112–120.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-112-120

Лимфомы входят в число самых частых онкологических заболеваний у детей. В клинической практике обычно встречаются следующие гистологические варианты неходжкинских лимфом (НХЛ): лимфобластная лимфома (ЛБЛ) – 20–25%, анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) – 10–12%, диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ) – 10–15% и лимфома Беркитта (ЛБ) – 50–60% [1]. У детей возможны и другие морфологические подвиды, которые диагностируются крайне редко. Так, например, периферическая Т-клеточная лимфома (ПТКЛ) у детей отмечается в 1,6% случаев [2].

Большая часть пациентов может быть излечена с помощью терапии 1-й линии, но у 10–25% детей отмечается рефрактерное или рецидивирующее течение (Р-Р) НХЛ. В этом случае прогноз становится неблагоприятным вне зависимости от дальнейшего современного лечения. Редкая частота Р-Р НХЛ у детей характерна для развитых стран, в то время как в государствах с низким и средним уровнем доходов этот показатель выше. И именно в них диагностируется подавляющее большинство таких пациентов, что говорит о большей актуальности проблемы в общемировом масштабе, чем это кажется на первый взгляд [3].

Интенсивные схемы терапии 1-й линии затрудняют лечение рецидивов из-за развития химиорезистентности при НХЛ [4]. Такая же зависимость от интенсивности наблюдается и при лимфоме Ходжкина (рецидивы после АВВД лучше поддаются терапии, чем после ВЕАСОПР) [5]. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), являясь общепризнанным инструментом для консолидации ремиссии у пациентов с Р-Р НХЛ, тем не менее не способна кардинально улучшить прогноз пациентов с В-зрелоклеточными и лимфобластными НХЛ [6]. В этой небольшой, но важной группе пациентов требуются новые подходы, в первую очередь, основанные на принципах таргетной терапии и иммунотерапии.

Анти-CD20-моноклональное антитело (ритуксимаб) используется с 90-х годов XX века, поэтому можно говорить о более чем 20-летней истории таргетной терапии при НХЛ. Перспективность этого направления у детей была убедительно продемонстрирована в исследовании по лечению В-зрелоклеточных лимфом. Коллективу авторов во главе с профессором Е.В. Самочатовой, сохранив эффективность, удалось снизить токсичность программной полихимиотерапии (ПХТ) за счет добавления ритуксимаба [7]. Использование препарата во 2-й линии у ранее не получавших его детей сопровождается улучшением прогноза [8]. Другой пример – это

Correspondence:

Andrey V. Kozlov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate at R.M. Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia, 197022, Saint Petersburg, Lva Tolstogo st., 6–8 E-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru

успешное использование кризотиниба (ингибитора киназы анапластической лимфомы), позволяющее добиться полного ответа у большей части детей с Р-Р АККЛ [9, 10]. Ингибиторы контрольных точек (ИКТ) показали свою эффективность в лечении классической лимфомы Ходжкина у детей [11, 12]. В настоящее время опубликованы первые данные по использованию ИКТ при НХЛ в педиатрической практике [13]. Известно, что при НХЛ часто наблюдается экспрессия PD-L1, а значит, применение ИКТ является теоретически обоснованным [14].

Ген PD-1 был открыт в 1992 г. во время исследования апоптоза и назван в честь процесса программируемой клеточной гибели [15]. После этого потребовалось еще около 20 лет, чтобы раскрыть истинную функцию данного белка, которая заключается в ингибировании иммунной системы [16]. Ниволумаб и пембролизумаб являются антителами, блокирующими PD-1, т. е. они принципиально схожи по механизму действия.

Цель данной работы: провести анализ опыта использования ИКТ – ниволумаба и пембролизумаба у детей с Р-Р НХЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ИКТ использовались у 8 детей с Р-Р НХЛ, при этом у пациента с экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой, назальный тип (ЭНКТЛ) было проведено 2 отдельных полноценных курса терапии, включавших ниволумаб. Исследование поддержано независимым этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (протокол №225). Работа проводилась в течение 3 лет (03.2017–03.2020). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Медиана возраста составила 12 (2–17) лет. Распределение по диагнозам было следующим: ПМВККЛ ($n = 3$), ПТКЛ ($n = 2$), ДВККЛ ($n = 1$), ЛБЛ ($n = 2$). В соответствии с Международной педиатрической классификацией НХЛ, в дебюте заболевания были диагностированы II ($n = 2$), III ($n = 3$) и IV ($n = 3$) стадии, перед назначением ИКТ у всех пациентов были продвинутые стадии [17]. Большая опухолевая масса на момент иммунотерапии (“bulky”) зарегистрирована у 5 человек, экстранодальные поражения – у 3 (пациент №2 – центральная нервная система (ЦНС) и яичко, пациент №5 – легкие, пациент №7 – кожа и костный мозг). Основная часть пациентов были мужского пола ($n = 7$). Медиана предшествующих линий терапии составила 3 (1–5), при этом у всех пациентов до этого использовалась, как минимум, 1 стандартная линия терапии. В анамнезе лучевая терапия (ЛТ) была у 2 человек, аутологичная ТГСК (ауто-ТГСК) проводилась также 2 пациентам.

НХЛ протекали рефрактерно в 5 случаях, множественные рецидивы (≥ 3) отмечались у 3 человек.

Все пациенты на момент назначения терапии находились в прогрессировании основного заболевания. Ниволумаб использовался в дозе 1 мг/кг ($n = 4$) или 3 мг/кг ($n = 3$) каждые 2 нед, пембролизумаб в дозе 2 мг/кг 1 раз в 3 нед ($n = 1$). Медиана введений ИКТ составила 5,5 (2–12). У 5 человек ИКТ использовались в монотерапии, у 3 – в комбинации с цитостатиками: FLAG, гемцитабин и интратекальные триплеты ($n = 1$), брентуксимаб ведотин ($n = 1$) и бендамустин ($n = 1$). Эффективность лечения оценивалась на основании критериев LYRIC, специально разработанных для оценки ответа на иммунотерапию [18]. Их принципиальным отличием является наличие категории неопределенного ответа, под которым подразумевается возможность псевдопрогрессирования. Это позволяет продолжить лечение до достижения лучшего ответа даже в том случае, если по стандартным критериям пациенту следовало бы прекратить терапию. Проведение повторных визуализационных методов исследования или биопсии дает возможность со временем определиться с истинным ответом. В случае поражения ЦНС и костного мозга для оценки эффективности проводились цитологические исследования ликвора и костного мозга.

При достижении ремиссии использовалась консолидация с помощью ТГСК и/или ЛТ. Всего выполнены 3 ауто-ТГСК (режим кондиционирования ВеЕАМ) и 2 аллогенные ТГСК (алло-ТГСК). При алло-ТГСК в качестве режима кондиционирования использовались флударабин + треосульфат (пациент №2, гаплогенная ТГСК (гаплогенная ТГСК)) и флударабин + бендамустин (пациент №3, неродственная алло-ТГСК), профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводилась с помощью посттрансплантационного циклофосфана и ингибиторов кальциневрина. ЛТ была назначена пациенту №5 в суммарной очаговой дозе 20 Гр на область средостения.

Для оценки вероятности ответа у пациентов №5 и №6 исследовался уровень экспрессии PD-L1 ($< 1\%$) в опухоли. Экспрессия PD-L1 измерялась с помощью иммуногистохимического исследования на парафиновых срезах.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы EZR (Easy R). Для расчета выживаемости использовался метод Каплана–Майера. Расчет кумулятивной частоты рецидива/прогрессирования основного заболевания проводился с учетом влияния конкурирующих рисков.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При применении ИКТ ответ на терапию отмечался у 4 из 8 пациентов: ПО – у 2 и ЧО – у 2 (таблица 2).

Далее приведены более подробные описания пациентов.

У пациента №2 отмечалось рефрактерное течение ЭНТКЛ. Первая линия терапии оказалась неэффективной. В качестве попытки индукции ремиссии была выбрана схема FLAG в комбинации с ниволумабом, что привело к достижению 1-й полной ремиссии. В дальнейшем проводилась поддерживающая комбинированная терапия (ниволумаб 3 мг/кг в 1-й и 15-й дни + гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни 21-дневного цикла + интратекальные триплеты) и последующая консолидация ремиссии с использованием ауто-ТГСК. Несмотря на это, был диагностирован ранний рецидив заболевания с поражением ЦНС (парез лицевого нерва справа и появление опухолевых клеток в ликворе по данным цитологического и иммунофенотипического исследований). Тем не менее удалось достичь 2-й полной ремиссии после возобновления ниволумаба и интратекальных триплетов, после чего была проведена гапло-ТГСК. В настоящий момент пациент жив, ремиссия заболевания сохраняется около 2 лет.

Пациент №3 с ПМВККЛ не ответил на 1-ю линию терапии. После 2 блоков R-ICE была получена полная метаболическая ремиссия по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, и проведена ауто-ТГСК, после 2-й линии последовал ранний рецидив. Третья линия терапии брентуксимабом ведотином дала только кратковременный эффект в виде ЧО. На фоне монотерапии ниволумабом 3 мг/кг/сут удалось получить ПО и провести неродственную алло-ТГСК. Однако пациент умер из-за инфекционных осложнений в раннем периоде после трансплантации.

Пациенты №4 и №5 с ПМВККЛ имели схожее рефрактерное течение заболевания с поражением средостения, у обоих не наблюдалось ответа как на 1-ю, так и на 2-ю линию терапии. У этих детей назначение иммунотерапии привело к достижению ЧО. Последующее проведение ауто-ТГСК в качестве консолидации ремиссии (оба пациента) и ЛТ (пациент №5) позволило добиться достижения ПО. Оба пациента живы и в ремиссии в течение длительного периода наблюдения (таблица 1). На рисунках 1 и 2 представлены результаты компьютерной томографии пациента №5 до и после лечения на основе ИКТ.

Среди не ответивших на ИКТ 2 пациента умерли из-за прогрессии (пациенты №1 и №6). Один ребенок (ПТКЛ неуточненная) находится на этапе паллиативной терапии. Пациенту с В-ЛБЛ была проведена повторная гапло-ТГСК на фоне активного заболевания, что привело к достижению ремиссии, сохраняющейся на момент написания статьи в течение полугода.

Детей с неопределенным ответом не было. При медиане наблюдения 368 (36–879) дней живы

5 человек, 3 остаются в ремиссии. Долгосрочные общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) при расчете по методу Каплана–Майера составили 64% и 30% соответственно (рисунки 3 и 4). Кумулятивная частота развития рецидива/прогрессирования в течение года оказалась 56%. За время наблюдения было зарегистрировано только 1 клинически значимое осложнение (цитопения), развившееся у пациента №4 на фоне монотерапии ниволумабом. Осложнение разрешилось после назначения глюкокортикостероидов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нарушение тайминга, необоснованное снижение доз ПХТ и неоправданно большой объем хирургического вмешательства вместо проведения диагностической биопсии при НХЛ ухудшают прогноз пациентов, в том числе за счет развития большего числа Р-Р форм [19]. Ко всем известным к настоящему времени способам терапии НХЛ (ПХТ, таргетная терапия, иммунотерапия, ТГСК) может развиваться резистентность. Можно говорить об определенной закономерности и неизбежности этого феномена при использовании любых подходов к лечению и в будущем. Механизмы развития резистентности очень разнообразны. К ним относят клональную эволюцию опухоли, наличие резистентных стволовых клеток лимфомы, различные внутриклеточные и внеклеточные механизмы (например, экспрессия PD-L1, что позволяет уходить от иммунного надзора) и др. [20]. Результатом активного поиска ученых в направлении таргетной терапии явилось появление целого ряда перспективных препаратов, таких как ибрутиниб (ингибитор тирозинкиназы Брутона), инотузумаб озогамин (конъюгат антитело-лекарственное средство с CD22-направленным действием), блинатумаб (биспецифический активатор Т-клеток) и венетоклак (ингибитор антиапоптозного белка BCL-2). Также разработка CAR-T-клеточной терапии, в основе которой лежит конструирование лимфоцитов, специфичных к опухолевым антигенам конкретного пациента [3, 21]. Все перечисленные методы индивидуализированной терапии обладают потенциалом изменить прогноз при Р-Р НХЛ в будущем.

В отличие от терапии 1-й линии, общепризнанных стандартов по проведению дальнейшего лечения Р-Р НХЛ у детей не существует, в первую очередь, из-за низкой эффективности предлагаемых методов. Публикаций на эту тему немного. В основном имеются небольшие исследования, главные из которых приведены в таблице 3. Появление таргетных препаратов позволило улучшить прогноз при Р-Р АККЛ у детей, тем не менее при других вариантах Р-Р НХЛ даже

Таблица 1
Характеристика пациентов

Table 1
Characteristics of patients

№ пациента Patient number	Гистология Histology	Возраст, годы Age, years	Стадия заболевания Disease stage	Предыдущая терапия Previous therapy	ИКТ CPI	Доза ИКТ, мг/кг Dose of CPI, mg/kg	Количество курсов Number of courses	Ответ на терапию Response to treatment	ТГСК HSCT	Дни Days	Статус Status
1	Т-ЛБЛ T-LBL	6	II	BFM-NHL 98, FLAG, неларабин, бендамустин, гапло-ТГСК BFM-NHL 98, FLAG, Nelarabine, Bendamustine, haplo- HSCT	Ниволюмаб Nivolumab	3	3	НО NR	Нет No	36	Умер, прогрессия Died (progressive disease)
2	ПТКЛ (ЭНКТЛ) PTCL (ENKTL)	7	IV	SMILE, FLAG + ниволюмаб, гемцитабин + ниволюмаб, ауто- ТГСК SMILE, FLAG + Nivolumab, Gemcitabine + Nivolumab, auto-HSCT	Ниволюмаб, Триплет Nivolumab, Triplet	3	8	ПО CR	Алло Allo	693	Жив, ремиссия Alive (remission)
3	ПМВККЛ PMBCL	17	II	В-НХЛ-2004М, R-ICE, ауто-ТГСК, брентуксимаб B-NHL 2004M, R-ICE, auto-HSCT, Brentuximab	Ниволюмаб Nivolumab	3	12	ПО CR	Алло Allo	257	Умер, ремиссия Died (remission)
4	ПМВККЛ PMBCL	14	IV	В-НХЛ-2004М, R-ICE B-NHL 2004M, R-ICE	Ниволюмаб Nivolumab	2	5	ЧО PR	Ауто Auto	879	Жив, ремиссия Alive (remission)
5	ПМВККЛ PMBCL	12	III	В-НХЛ 2010М, DHAP B-NHL 2010M, DHAP	Ниволюмаб, адцетрис Nivolumab, Adcetris	1	6	ЧО PR	Ауто Auto	505	Жив, ремиссия Alive (remission)
6	ДВККЛ DLBCL	17	III	В-NHL BFM 2004, R-ICE, ЛТ, ауто-ТГСК B-NHL BFM 2004, R-ICE, RT, auto-HSCT	Ниволюмаб, Бендамустин Nivolumab, Bendamustine	1	2	НО NR	Нет No	121	Умер, прогрессия Died (progressive disease)
7	В-ЛБЛ B-LBL	2	III	EURO-LB 2002, FLAG, гапло-ТГСК, BFM-REZ 2002 EURO-LB 2002, FLAG, haplo-HSCT, BFM-REZ 2002	Ниволюмаб Nivolumab	1	4	НО NR	Нет No	328	Жив, прогрессия Alive (progressive disease)
8	ПТКЛ (неуточ- ненная) PTCL-NOS (not otherwise specified)	15	III	ALCL1999, флударабин + винбластин + доксорубицин, ICE ALCL1999, Fludarabine + Vinblastine + Doxorubicin, ICE	Пембролизумаб Pembrolizumab	2	2	НО NR	Нет No	63	Жив, прогрессия Alive (progressive disease)

Примечание. Т-ЛБЛ – Т-клеточная ЛБЛ; В-ЛБЛ – В-клеточная ЛБЛ; НО – нет ответа, ЧО – частичный ответ, ПО – полный ответ, триплет – интраклеточные триплеты.

Notes. T-LBL – T-cell lymphoblastic lymphoma; PTCL (ENKTL) – peripheral T-cell lymphoma (extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type); PMBCL – primary mediastinal large B-cell lymphoma; DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; B-LBL – B-cell lymphoblastic lymphoma; PTCL-NOS – peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified; RT – radiation therapy; CPI – checkpoint inhibitors; NR – no response; PR – partial response; CR – complete response; triplet – intrathecal triples

применение современной иммунотерапии пока не привело к значимому увеличению выживаемости. Известно, что принципиальным моментом для выполнения ТГСК является наличие полной ремиссии. Поэтому поиск новых методов индукции ремиссии при Р-Р НХЛ позволит также повысить и эффективность трансплантации. Появляются публикации, авторам которых удалось за счет оптимального сочетания таргетной терапии и ТГСК добиться высокой выживаемости при Т-клеточных Р-Р НХЛ у взрослых, что позволяет в настоящее время надеяться на успех в лечении этой группы пациентов [22].

Таблица 2
Ответ пациентов на ИКТ

Table 2
Response to CPI

Параметр Parameter	Все пациенты All patients (n = 8)	Монотерапия Monotherapy (n = 5)	Комбинированная терапия Combination therapy (n = 3)
Общий ответ Overall response	4	2	2
ПО CR	2	1	1
ЧО PR	2	1	1

Рисунок 1
Компьютерная томография органов грудной клетки (пациент №5 до иммунотерапии)

Figure 1
Computed tomography of the thorax (patient number 5 before immunotherapy)



Рисунок 2
Компьютерная томография органов грудной клетки (пациент №5 после комбинированной терапии – ниволумаб + брентуксимаб ведотин)

Figure 2
Computed tomography of the thorax (patient number 5 after combination therapy: Nivolumab + Brentuximab vedotin)



В настоящее время ауто-ТГСК и алло-ТГСК являются общепризнанными стандартами лечения Р-Р НХЛ у достигших ремиссии пациентов. Хотя существует точка зрения, что ТГСК у детей с Р-Р НХЛ может не иметь принципиальных преимуществ перед ПХТ [8]. Действительно, в отличие от взрослых, в педиатрии отсутствуют рандомизированные исследования, которые бы убедительно ответили на этот вопрос. В первую очередь, это связано с небольшим числом пациентов и сложностью проведения такого рода работ. Самая крупная публикация по Р-Р НХЛ и роли ауто-ТГСК и алло-ТГСК включает 395 детей. После проведения ауто-ТГСК и алло-ТГСК ОВ была значительно выше (55%) по сравнению с пациентами без ТГСК (9%). Но важным недостатком являлся

Рисунок 3
ОВ пациентов после ИКТ

Figure 3
Overall survival after CPI therapy

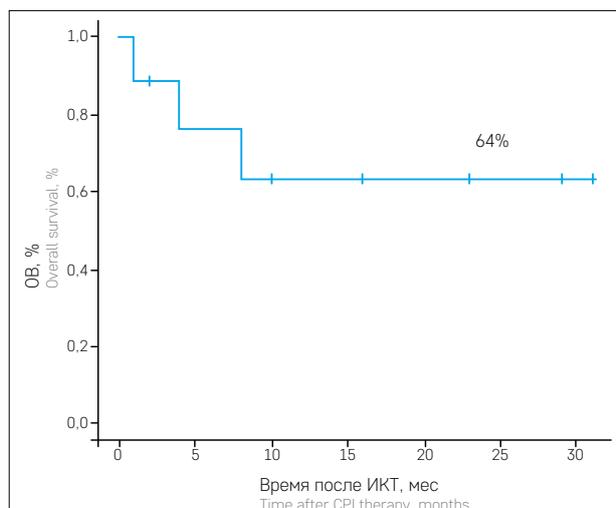


Рисунок 4
ВБП после ИКТ

Figure 4
Progression-free survival after CPI therapy

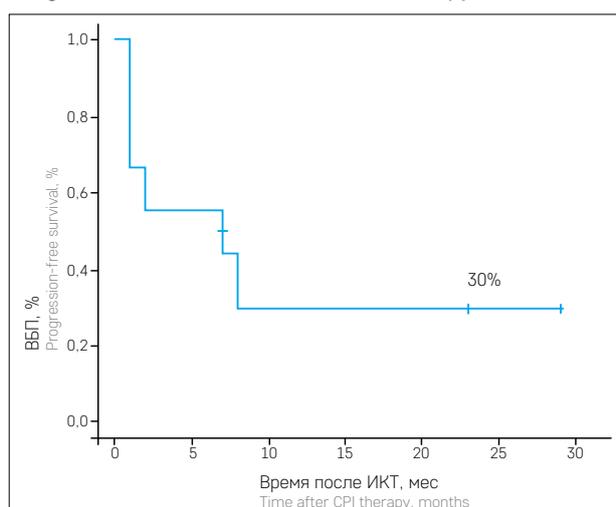
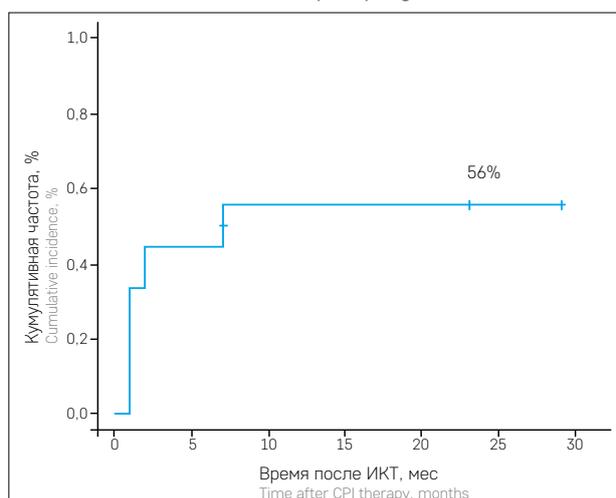


Рисунок 5
Кумулятивная частота развития рецидива/прогрессирования

Figure 5
Cumulative incidence of relapse/progression



дизайн исследования, в котором большая часть пациентов в группе без ТГСК были вне ремиссии либо имели противопоказания для данной процедуры. Таким образом, эти группы не могут быть сравнимы в связи с наличием пациентов с заведомо более благоприятным прогнозом в трансплантированной когорте [22]. Затрудняют анализ литературы разные схемы 1-й и 2-й линий терапии, отличия в использованных режимах кондиционирования и возможные расовые генетические различия [28]. Несмотря на все высказанные выше объективные сомнения, все же будет ошибкой не проводить ауто-ТГСК и алло-ТГСК детям с Р-Р НХЛ при достижении ремиссии, по крайней мере, для этого нужны веские клинические основания

Таблица 3
Результаты лечения детей с Р-Р НХЛ

Table 3
Treatment results in children with relapsed or refractory disease non-Hodgkin lymphomas (NHL)

Автор, год	Гистология НХЛ Histological type of NHL	Число пациентов Number of patients	Долгосрочная ОВ, % Long-term overall survival, %
Т.Т. Валиев, 2018 [23] T.T. Valiev, 2018 [23]	Все All	27	29
B. Burkhardt, 2018 [22]	Все All	241	9; ТГСК(-)
	Все All	154	55; ТГСК(+)
W. Woessmann, 2011 [24]	АККЛ ALCL	74	57
K. Michaux, 2016 [25]	ЛБЛ LBL	23	8,7
B. Burkhardt, 2009 [26]	ЛБЛ LBL	34	14
T. Osumi, 2016 [8]	В-зрелоклеточные лимфомы Mature B-cell lymphomas	33	48,5
C. Rigaud, 2019 [6]	В-зрелоклеточные лимфомы Mature B-cell lymphomas	33	36,4
M. Cairo, 2018 [27]	В-зрелоклеточные лимфомы Mature B-cell lymphomas	104	22,3

Примечание. ТГСК(-) – без трансплантации костного мозга, ТГСК(+)
– с трансплантацией костного мозга.
Notes. LBL – lymphoblastic lymphoma; ALCL – anaplastic large cell lymphoma; HSCT(-)
– without bone marrow transplantation; HSCT(+)
– with bone marrow transplantation

Таблица 4
Применение ИКТ при НХЛ

Table 4
The use of CPIs in NHL

Автор, год	Препарат	Число пациентов, n	Ответ, % (гистология)	ВБП
K.L. Davis, 2020 [13]	Ниволумаб	10 (дети)	10% (ПМВККЛ)	N/A
B. Georger, 2020 [11]	Пембролизумаб	2 (дети)	0	N/A
A. Armand, 2019 [34]	Пембролизумаб	53 (взрослые)	45% (ПМВККЛ)	38%
P.L. Zinzani, 2017 [33]	Пембролизумаб	17 (взрослые)	41% (ПМВККЛ)	N/A
X. Li, 2018 [35]	Пембролизумаб	7 (взрослые и дети)	57% (ЭНТКЛ)	N/A

Примечание. N/A – неприменимо.
Notes. N/A – not applicable

и врачебная смелость. В настоящее время появились данные, что проведение ауто-ТГСК при Р-Р НХЛ также целесообразно и в качестве 3-й линии терапии [29].

В целом рефрактерное течение заболевания сопровождается худшим прогнозом по сравнению с рецидивирующим [23]. Однако у пациентов с ЛБ ситуация обратная. Рефрактерные пациенты, у которых сохранена чувствительность к ПХТ 1-й линии (достижение ЧО), имеют сопоставимый, или даже лучший прогноз, чем у рецидивировавших пациентов [8]. Гистологический тип опухоли оказывает влияние на прогноз. Так, дети с Р-Р ДВККЛ и АККЛ имеют больше шансов на выздоровление по сравнению с пациентами с ЛБ и ЛБЛ [30–32].

В представленной работе анализируется одноцентровой опыт применения ИКТ у детей с Р-Р НХЛ. Было показано, что пациенты с некоторыми вариантами НХЛ (ПМВККЛ и ЭНТКЛ) могут быть чувствительны к данной терапии (ответ достигнут у 4 детей). Двое пациентов получали ИКТ в комбинированной терапии, что ставит под сомнение большой вклад иммунотерапии в этих случаях. У 2 пациентов (№3 и №4) ответ был получен на монотерапию, что, несомненно, связано с ИКТ. Принципиальная возможность успешного использования ниволумаба у детей с ПМВККЛ была недавно продемонстрирована в крупном многоцентровом исследовании, в котором у 1 из 3 пациентов с ПМВККЛ был получен ответ на ниволумаб [13]. Во взрослой практике другой препарат – пембролизумаб – уже доказал свою эффективность при ПМВККЛ. С 2018 г. препарат рекомендован FDA у детей и взрослых для использования при данной нозологии в случае неэффективности 2 линий терапии и более [33, 34]. Наличие в нашей работе пациента с ЭНТКЛ, дважды ответившего на комбинированную терапию с ниволумабом, согласуется с имеющимися в литературе данными у взрослых [35].

Недостатком представленного исследования является отсутствие обследования всех опухолевых образцов на PD-L1. Обследованы только 2 пациента, не ответившие на терапию, у которых экспрессии PD-L1 не было. В то же время известно, что именно

при ЭНКТЛ и ПМВККЛ часто встречается экспрессия этих молекул в опухоли, что и объясняет чувствительность к ИКТ [14].

Выводы

В заключение стоит отметить, что в работе представлены одни из первых наблюдений по успешному использованию ИКТ у детей с Р-Р НХЛ. Чувствительными к проводимому лечению оказались ПМВККЛ и ПТКЛ (ЭНКТЛ). Данная терапия позволила добиться ремиссии и, возможно, излечения у детей, которые были кандидатами для проведения паллиативной терапии в соответствии со стандартными подходами.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kozlov A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4072-601X>
Kazantsev I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3818-6213>
Yukhta T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5979-9182>
Tolkunova P.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2296-0358>
Gevorgyan A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>
Lepik K.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4056-050X>
Golenkova M.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8227-8257>
Zvyagintseva D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>
Baykov V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>
Punanov Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>
Morozova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9605-485X>
Zubarovskaya L.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
Afanasyev B.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Литература

- Minard-Colin V., Brugières L., Reiter A., Cairo M.S., Gross T.G., Woessmann W., et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 2963–74. DOI:10.1200/JCO.2014.59.5827
- Windsor R., Stiller C., Webb D. Peripheral T-cell lymphoma in childhood: population-based experience in the United Kingdom over 20 years. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (4): 784–7.
- Moleti M.L., Testi A.M., Foà R. Treatment of relapsed/refractory paediatric aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2020. [published online ahead of print, 2020 Mar 6]. DOI:10.1111/bjh.16461
- Woessmann W. How to treat children and adolescents with relapsed non-Hodgkin lymphoma? *Hematol Oncol* 2013; 31 (Suppl 1): 64–8.
- Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A., Brusamolino E., Levis A., Bonfante V., et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. *N Engl J Med* 2011; 365 (3): 203–12. DOI: 10.1056/NEJMoa1100340
- Rigaud C., Auperin A., Jourdain A., Haouy S., Couec M.L., Aladjidi N., et al. Outcome of relapse in children and adolescents with B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature acute leukemia: A report from the French LMB study. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (9): e27873. DOI: 10.1002/pbc.27873
- Maschan A., Myakova N., Aleinikova O., Abugova Y., Ponomareva N., Belogurova M., et al. Rituximab and reduced-intensity chemotherapy in children and adolescents with mature B-cell lymphoma: interim results for 231 patients enrolled in the second Russian-Belorussian multicentre study B-NHL-2010M. *Br J Haematol* 2019; 186 (3): 477–83. DOI: 10.1111/bjh.15944
- Osumi T., Mori T., Fujita N., Saito A.M., Nakazawa A., Tsurusawa M., et al. Relapsed/refractory Pediatric B-cell non-Hodgkin Lymphoma Treated With Rituximab Combination Therapy: A Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (10): 1794–9. DOI: 10.1002/pbc.26105
- Mossé Y.P., Voss S.D., Lim M.S., Rolland D., Minard C.G., Fox E., et al. Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2017; 35 (28): 3215–21. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.4830
- Шелихова Л.Н., Фоминых В.В., Абрамов Д.С., Мякова Н.В., Масчан М.А., Масчан А.А. Применение кризотиниба при рефрактерных формах ALK-положительных лимфом. *Терапевтический архив* 2017; 89 (7): 51–6.
- Geoerger B., Kang H.J., Yalon-Oren M., Marshall L.V., Vezina C., Pappo A., et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (1): 121–33.
- Kozlov A.V., Kazantsev I.V., Lukhta T.V., Tolkunova P.S., Gevorgyan A.G., Malorodov A.V., et al. Nivolumab in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Cellular Therapy and Transplantation* 2019; 8 (4): 41–8.
- Davis K.L., Fox E., Merchant M.S., Reid J.M., Kudgus R.A., Liu X., et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (4): 541–50. DOI:10.1016/s1470-2045(20)30023-1
- Лепик К.В. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом. *Клиническая онкогематология* 2018; 11 (4): 303–12.
- Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992; 11 (11): 3887–95.
- Honjo T – Nobel Lecture. *NobelPrize.org*. Nobel Media AB 2019. Fri. 19 Jul 2019.
- Rosolen A., Perkins S.L., Pinkerton C.R., Guillerman G.R., Sandlund J.T., Reiter A., et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol* 2015; 33 (18): 2112–8.
- Cheson B.D., Ansell S., Schwartz L., Gordon L.I., Advani R., Jacene H.A. Refinement of the Lugano classification response criteria for lymphoma in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016; 128: 2489–96.
- Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С., Беляева Е.С., Куличкина Н.С., Курдюков Б.В. и др. Неходжкинские лимфомы у детей:

- 25 лет терапии. Клиническая онкогематология 2016; 9 (4): 420–37.
20. Klener P., Klanova M. Drug Resistance in Non-Hodgkin Lymphomas. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (6): 2081. DOI:10.3390/ijms21062081
 21. Burke A., Beishuizen A., Bhojwani D., Burkhardt B., Minard-Colin V., Norris R., et al. Ibrutinib + chemoimmunotherapy (cit) for relapsed/refractory mature b-cell non-hodgkin lymphoma (b-nhl) in children (sparkle trial): initial safety, pk, and efficacy. *Hematol Oncol* 2019; 37: 57–9 (abstract 27).
 22. Burkhardt B., Pillon M., Taj M., Garnier N., Minard V., Hazar V., et al. Role of HST in children and adolescents with refractory or relapsed NHL. *Br Jf Haematol* 2018; 82 (Suppl 1): 24 (abstract 30).
 23. Валиев Т.Т. Клиническая характеристика и результаты терапии рецидивов/рефрактерных форм неходжкинских лимфом у детей: обзор литературы и анализ собственных данных. *Онкогематология* 2018; 13 (2): 21–31.
 24. Woessmann W., Zimmermann M., Lenhard M., Burkhardt B., Rossig C., Kremens B., et al. Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type first-line therapy: a BFM-group study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (22): 3065–71. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8417.
 25. Michaux K., Bergeron C., Gandemer V., Mechinaud F., Uyttebroeck A., Bertrand Y.; SFCE and the EORTC children leukemia group. Relapsed or Refractory Lymphoblastic Lymphoma in Children: Results and Analysis of 23 Patients in the EORTC 58951 and the LMT96 Protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (7): 1214–21. DOI: 10.1002/psc.25990
 26. Burkhardt B., Reiter A., Landmann E., Lang P., Lassay L., Lakomek M., et al. Poor Outcome for Children and Adolescents With Progressive Disease or Relapse of Lymphoblastic Lymphoma: A Report From the Berlin-Frankfurt-Muenster Group. *J Clin Oncol* 2009; 27 (20): 3363–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.3367
 27. Cairo M., Auperin A., Perkins S.L., Pinkerton R., Harrison L., Goldman S., et al. Overall survival of children and adolescents with mature B cell non-Hodgkin lymphoma who had refractory or relapsed disease during or after treatment with FAB/LMB 96: a report from the FAB/LMB 96 study group. *Br J Haematol* 2018; 182: 859–69.
 28. Sekimizu M., Mori T., Kikuchi A., Mitsui T., Sunami S., Kobayashi R., et al. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in children and adolescents with mature Bcell non-Hodgkin lymphoma: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (7): 1294–6.
 29. Van Den Neste E., Schmitz N., Mounier N., Gill D., Linch D., Trneny M., et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (1): 51–7. DOI:10.1038/bmt.2015.213
 30. Jourdain A., Auperin A., Minard-Colin V., Aladjidi N., Zsiros J., Coze C., et al. Outcome and prognostic factors of relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukemia treated in 3 consecutive prospective lymphomes Malins B protocols. Study of the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant. *Haematologica* 2015; 100 (6): 810–7.
 31. Абрамов Д.С., Мякова Н.В. ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома: диагностика, клинические проявления, лечение (обзор литературы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2015; 14 (2): 12–9.
 32. Gross T.G., Hale G.A., He W., Camitta W.B., Sanders J.E., Cairo M.S., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 223–30.
 33. Zinzani P.L., Ribrag V., Moskowitz C.H., Michot J.M., Kuruville J., Balakumaran A., et al. M Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2017; 130 (3): 267–70.
 34. Armand A., Rodig S., Melnichenko V., Thieblemont C., Bouabdallah K., Tumyan G., et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37 (34): 3291–9.
 35. Li X., Cheng Y., Zhang M., Yan J., Li L., Fu X., et al. Activity of pembrolizumab in relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma. *J Hematol Oncol* 2018; 11 (1): 15. DOI:10.1186/s13045-018-0559-7