

Возможности терапии рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина у детей, подростков и молодых взрослых

Контактная информация:

Пшонкин Алексей Вадимович, врач-гематолог/онколог, зав. отделением краткосрочного лечения НИИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-6570
E-mail: alexey.pshonkin@gmail.com

А.В. Пшонкин, Д.А. Евстратов, Н.В. Мякова

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

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – прогностически один из наиболее благоприятных вариантов злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. В настоящее время у большинства пациентов с ЛХ удается достичь ремиссии после первой линии терапии. И даже для тех пациентов, у которых происходит рецидив или имеет место первично-рефрактерное течение ЛХ, доступны высокоэффективные опции специфической терапии второй, третьей линий лечения. Выбор варианта лечения зависит от нескольких факторов, в том числе от времени возникновения рецидива, возраста пациента, общего его состояния и предыдущих методов лечения.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, дети, подростки, рецидив, первично-рефрактерное течение, методы лечения.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-136-143

Hodgkin's lymphoma relapses and refractory forms therapy variants in children, adolescents and young adults

Correspondence:

Alexey V. Pshonkin, MD, pediatric hematologist/oncologist, head of Outpatient Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
Tel.: +7 (495) 287-6570
E-mail: alexey.pshonkin@gmail.com

A.V. Pshonkin, D.A. Evstratov, N.V. Myakova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Hodgkin lymphoma has been studied more than any other type of lymphoma. The result of those studies has lead to rapid advances in the diagnosis and treatment of the disease. The vast majority of Hodgkin lymphoma patients can be cured after first line treatment. And even for those patients who relapse or become refractory, secondary therapies are often successful in providing another remission and cure the patient. The prescribed type of treatment for individual patients depends on several factors, such as time of relapse occurrence, the patient's age, overall health and previous therapies received.

Key words: Hodgkin's lymphoma, children, adolescents, relapse, primary refractory, methods of treatment.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – гетерогенное по своим гистологическим характеристикам злокачественное лимфопролиферативное заболевание, которое впервые было описано Томасом Ходжкиным в 1832 году.

Среди всех злокачественных лимфом на долю ЛХ приходится 10% и приблизительно 10% от всех онкологических заболеваний у детей. Среди взрослых с ЛХ преобладают мужчины, чаще они заболевают в возрасте от 20 до 29 лет. Пик заболеваемости у женщин приходится на возраст 15–34 года [1]. У детей до 5 лет ЛХ встречается очень редко, чаще развивается у подростков 15–19 лет [2].

Использование современных режимов полихимиотерапии и радиотерапии позволяет излечить более 80% пациентов с диагнозом ЛХ [3–6]. В то же время до 10–30% первичных больных при достижении полной ремиссии в последующем рецидивируют, а 5–10% остаются рефрактерны к терапии первой

линии [7]. Значительно чаще возврат заболевания наблюдается у пациентов с распространенными стадиями: при III–IV стадиях и наличии неблагоприятных прогностических факторов частота рецидивов составляет 35–40%; у пациентов с I–II стадиями – 15–20% [3, 6]. Пятилетняя смертность, обусловленная течением основного заболевания, достигает 10% при I–II стадиях ЛХ; 16% – при III стадии и 35% – при IV стадии [8].

Анализ влияния различных проявлений ЛХ на частоту рецидивов, безрецидивную (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) проводили во многих исследованиях среди взрослых пациентов. В качестве факторов, которые могут оказывать влияние на прогноз, рассматривали пол, возраст, наличие симптомов интоксикации, скорость оседания эритроцитов, гистологический вариант, показатели сывороточного альбумина и гемоглобина [9]. Большинство авторов считает, что наиболее не-

благоприятное прогностическое значение имеют продвинутые стадии заболевания в сочетании с экстранодальным поражением и/или большим массивом опухоли (*bulky diseases*) [10]. Факторы неблагоприятного прогноза, предложенные различными кооперированными группами, представлены в таблице 1. Даже при использовании современных режимов часть первичных больных оказывается резистентной к терапии, а при получении ремиссии существует риск возврата заболевания.

Для пациентов с рецидивом или рефрактерным течением ЛХ терапией второй линии является комбинация химиопрепаратов, которые не применялись при первичном лечении. Немаловажное условие выбора химиотерапии второй линии – возможность сбора периферических стволовых клеток крови, так как в дальнейшем в качестве консолидации достигнутой ремиссии проводится высокодозная химиотерапия с поддержкой стволовыми клетками – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). При таком подходе можно добиться успеха в 50–75% случаев [11]. В то же время рецидивы после аутоТГСК или отсутствие чувствительности к химиотерапии первой или второй линии – крайне неблагоприятный фактор прогноза [12].

Из-за того что ЛХ – редкое и в большинстве случаев излечимое заболевание, исследование новых препаратов для ее лечения развивалось достаточно медленно. Еще медленнее идет внедрение новых лекарств в детскую практику [13]. По мере развития знаний в области биологии, патологии и иммунологии при ЛХ появилась возможность находить терапевтические мишени и разрабатывать новые препараты, которые должны быть не только эффективны, но и менее токсичны. Особенно это актуально для пациентов детского и молодого возраста.

В данной статье представлен обзор некоторых современных подходов к терапии рефрактерных форм ЛХ и роли новых таргетных препаратов.

Аутологичная ТГСК

Лечение рефрактерного или рецидивирующего заболевания включает в себя индукционную химиотерапию с несколькими химиотерапевтическими средствами, которые обычно не используют в начальной терапии (например, гемцитабин, винорелбин, карбоплатин/цисплатин, ифосфамид), а затем высокодозную химиотерапию с введением аутологичных стволовых клеток. В исследовании SD-HD-86 было установлено, что терапия второй линии IEP (ифосфамид, этопозид, преднизолон) эффективна для пациентов, рецидивировавших после стандартной терапии. Высокодозная терапия с поддержкой стволовыми клетками появилась в 1990-х годах для первично-рефрактерных пациентов и ранних рецидивов [11].

По данным ретроспективных, проспективных и рандомизированных исследований у взрослых и детей, эффективность аутоТГСК при рефрактерных формах ЛХ составляет от 50 до 75%. Выживаемость без прогрессии статистически чаще повышается при применении высокодозной ХТ с аутоТГСК, чем при стандартной химиотерапии у пациентов, рецидивировавших или рефрактерных к первой линии терапии [14].

Результаты, полученные в этих исследованиях, послужили основанием для того, чтобы в большинстве ведущих клиник высокодозная химиотерапия стала «золотым стандартом» лечения у пациентов с рецидивами и первично-рефрактерным течением ЛХ. Стандарт кондиционирования при этом – схема BEAM (кармустин [BiCNU], этопозид, цитарабин и мелфалан), а перед этим пациенты получают терапию второй линии – обычно два цикла DHAP (дексаметазон, цитарабин, цисплатин), IEP, IGEV (ифосфамид, гемцитабин, винбластин). Кармустин с успехом может быть заменен на бендамустин, тиотепу или ломустин [15, 16]. В настоящее время разработано большое количество курсов химиотерапии, которые с успехом

Таблица 1
Факторы неблагоприятного прогноза

Кооперированные группы	EORTC	GHSG	NCIC/ECOG
Факторы неблагоприятного прогноза	Массивное поражение средостения – МТИ $\geq 0,35$	Массивное поражение средостения – МТИ $\geq 0,35$	Возраст ≥ 40 лет
	Поражение лимфатических узлов > 3 областей	Поражение лимфатических узлов > 3 областей	Гистологический вариант: смешанно-клеточный или лимфоидное истощение
	СОЗ ≥ 50 мм/ч при стадии А СОЗ ≥ 30 мм/ч при стадии В	СОЗ ≥ 50 мм/ч при стадии А СОЗ ≥ 30 мм/ч при стадии В	СОЗ ≥ 50 мм/ч
	Возраст ≥ 50 лет	Экстранодальное поражение	Поражение лимфатических узлов ≥ 4 областей

Примечание: **EORTC** (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) – Европейская организация по исследованию и лечению рака, **GHSG** (German Hodgkin's lymphoma Study Group) – Германская группа по изучению ЛХ; **NCIC/ECOG** (National Cancer Institute of Canada и Eastern Cooperative Oncology Group) – Национальный институт Канады по изучению рака и восточная кооперативная группа; **МТИ** – медиастинально-торакальный индекс – это отношение максимальной ширины тени средостения к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте (уровень Th₆ – Th₁₀ позвонков) на стандартных прямых рентгенограммах.

могут применяться при лечении рецидивов и резистентных форм ЛХ (табл. 2).

Режимы полихимиотерапии, разработанные на основе гемцитабина, ифосфамида, хорошо переносятся больными; негематологическая токсичность III–IV степени отмечается крайне редко; нейтропения и тромбоцитопения III–IV степени становится осложнением не более чем у одной трети пациентов, при этом ее длительность не превышает нескольких дней. Данные режимы отличаются не только хорошей переносимостью, но и не оказывают отрицательного влияния на последующий сбор аутологичных периферических стволовых клеток (табл. 3).

Оптимально проведение двух курсов индукционной терапии; увеличение количества курсов с целью увеличения шанса на достижение ремиссии нецелесообразно. При недостаточной эффективности режима целесообразна его замена на альтернативный. Проведение менее двух циклов индукционной терапии недостаточно и может сопровождаться ухудшением результатов аутоТГСК [17].

Основной фактор, влияющий на успех, – химиочувствительность опухоли и наличие ремиссии перед аутоТГСК, включая отсутствие В-симптомов и ПЭТ-негативность. Что касается токсичности аутоТГСК, то пациенты, получившие до нее более двух

линий химиотерапии, входят в группу риска по развитию осложнений [18].

Отсутствие ответа на химиотерапию второй линии, предшествующую аутоТГСК, – основной негативный фактор, влияющий на снижение выживаемости – как общей, так и бессобытийной. Так, по данным моноцентрового исследования в группе из 66 детей с рефрактерной/рецидивной ЛХ, различия в EFS у пациентов с ремиссией до аутоТГСК или без ремиссии составили 72 и 19% соответственно ($p < 0,001$) [19].

ПЭТ/КТ – стандарт диагностики и стадирования ЛХ, но кроме этого, промежуточный ответ, по данным ПЭТ/КТ (подтверждение ремиссии после индукционной терапии, перед ТГСК), – это основной прогностический фактор, влияющий на безрецидивную выживаемость после аутоТГСК. С помощью промежуточной оценки ПЭТ можно выделить группу пациентов, которые требуют дополнительной предтрансплантационной или упреждающей посттрансплантационной инновационной терапии [20, 21]. Негативная ПЭТ/КТ перед аутоТГСК – благоприятный фактор. У таких пациентов 3-летняя бессобытийная выживаемость достигает 82%; при ПЭТ/КТ-положительном результате – 41% ($p = 0,02$). Существует тренд в отношении 3-летней ОВ: 91% – при ПЭТ-негативности и 64% – при ПЭТ-положительности ($p = 0,08$). В мультива-

Таблица 2

Эффективность различных режимов стандартной химиотерапии, использующихся для лечения рецидивов и резистентных форм лимфомы Ходжкина

Режим	Автор, год	n	Эффективность ПР/ЧР/общий ответ, %	Смертность от токсичности, %
DexaBEAM	Scmitz N., 2002	144	27/54/81	5
GDP	Baetz T., 2003	23	17/52/69	0
DHAP	Josting A., 2002	102	23/64/87	0
ICE	Moskowitz C.H., 2001	65	26/59/85	0
GVD	Barlett N.L., 2007	91	19/51/70	0
IEV	Proctor S.J., 2003	51	76/8/84	0
IV	Bonfante V., 2001	157	45/38/83	0
IGEV	Santoro A., 2007	91	53/27/81	0
ASHAP	Rodriguez J., 1999	59	34/36/70	0
ESHAP	Aparicio J., 1999	22	40/33/73	0

Таблица 3

Возможность получения аутологичных периферических стволовых клеток после различных индукционных режимов

Режим	Автор, год	Количество больных	Успешный сбор АПСК, %
DHAP	Josting A., 2002	102	96
ICE	Moskowitz C.H., 2001	65	86
IGEV	Santoro A., 2007	91	99
GDP	Kuruville J., 2006	34	97

риантном анализе ПЭТ/КТ перед аутоТГСК показала свое независимое прогностическое значение: *hazard ratio* (HR) – 3,2; *confidence interval* (CI) – 1,1–9,0 ($p = 0,03$) [22].

Ученые Стэнфордского университета выделили прогностические факторы для исхода аутоТГСК у педиатрических пациентов с ЛХ. При общем результате выживаемости 65% негативное влияние оказывали экстранодальное поражение в момент рецидива и наличие медиастинальных масс к моменту ТГСК [23].

Тандемную аутоТГСК проводили в некоторых клиниках, в настоящее время она стандартно не рекомендуется.

В отношении использования аутоТГСК у пациентов с первым поздним рецидивом существует более сдержанная позиция, обусловленная относительно благоприятным прогнозом этих больных вне зависимости от варианта лечения. Проведение стандартной терапии второй линии позволяет добиться 40–55% долговременной ОВ, однако зачастую излечения пациентов с поздними рецидивами не происходит, и длительная ОВ достигается за счет последовательного применения различных режимов второй линии при развитии очередного рецидива [24].

К сожалению, химиотерапия второй линии у пациентов с рецидивами ЛХ не всегда достаточно эффективна. Для взрослых пациентов идентифицированы некоторые факторы, прогнозирующие риск и исход рецидива. Среди неблагоприятных факторов – срок рецидива менее 1 года, лучевая терапия при первичном лечении, гипоальбуминемия, анемия, возраст более 45 лет, лимфопения [25, 26]. При рецидивах ЛХ у детей прогностических факторов гораздо меньше. Немецкая группа GPOH-HD показала, что на исход прежде всего влияет срок рецидива. Кроме того, для решения вопроса о последующей лучевой терапии должна учитываться локализация рецидива – произошел он в облученной или в необлученной зоне.

Прогноз больных, не ответивших ремиссией на высокодозную химиотерапию с аутоТГСК или рецидивами после аутоТГСК, остается неудовлетворительным. Несмотря на то, что у части больных заболевание удается контролировать при помощи различных режимов терапии, данное лечение носит явно паллиативный характер. Проведение аллогенной ТГСК позволяет добиться длительной ремиссии у части пациентов, не излеченных в результате аутоТГСК [17].

Аллогенная ТГСК

Применение аллоТГСК показано прежде всего в тех случаях, когда пациенты рецидивировали после аутоТГСК. Эффект «трансплантат против опухоли» хорошо продемонстрирован и при инфузии донорских лимфоцитов после ТГСК. Кроме того, показанием к проведению аллогенной трансплантации может стать первичная химиорезистентность опухоли [27–29]. Однако проведение аллоТГСК у пациентов с ЛХ часто сопряжено с тяжелыми токсическими осложнениями, гораздо более серьезными, чем после аутоТГСК, – реакцией «трансплантат против хозяина» и инфекциями. Особенно часто эти осложнения возникают при миелоаблативном кондиционировании. В последнее время все больше исследователей склоняются к ис-

пользованию режимов кондиционирования сниженной интенсивности – менее токсичных, но не менее эффективных [30, 31]. Основные факторы, негативно влияющие на выживаемость, – тяжелое состояние пациента, активная химиорезистентная опухоль до ТГСК, ранние сроки рецидива после аутоТГСК. В отношении выбора донора в последнее время все больше данных в пользу гаплоидентичной ТГСК. Например, в работе *L.M. Burroughs и соавт.* [32] в группе из 90 пациентов при кондиционировании со сниженной интенсивностью (TOT – 2 Гр или флюдара – 30 мг/м/сут) оптимальные результаты 2-летней ОВ и БРВ были достигнуты именно при гаплоидентичном доноре – 58 и 51% соответственно (при родственной ТГСК – 53 и 23%; при неродственной – 51 и 29%). Кроме того, риск развития рецидива был гораздо ниже при гаплоТГСК (40%) по сравнению с родственной и неродственной ТГСК (56 и 63% соответственно; $p < 0,03$). Частота развития острой III–IV степени и экстенсивной хронической РТПХ при гаплоТГСК составила 11 и 35% (при аллоТГСК от родственного или неродственного донора – 16 и 60%).

Вопрос о проведении донорской трансплантации может быть рассмотрен в тех случаях, когда у пациентов с прогностически неблагоприятным рецидивом или первичной резистентностью удалось добиться противоопухолевого эффекта (частичная ремиссия или полная ремиссия) в результате проведения терапии второй линии при невозможности получения необходимого количества аутологичного гемопоэтического материала.

Небольшое количество трансплантационных центров в России, отсутствие национального банка доноров костного мозга, высокая стоимость еще более усложняют проведение аллогенных трансплантаций. В связи с этим крайне привлекательным выглядит применение новых препаратов с различными механизмами действия, позволяющими преодолевать химиорезистентность опухоли.

Брентуксимаб ведотин. Экспрессия CD30 клетками Рид–Штернберга представляет собой прекрасную мишень для терапии моноклональными антителами [33, 34]. Первое поколение нативных анти-CD30 антител оказалось, однако, неэффективным, возможно, из-за плохой связи с антигеном и/или особенностями эффекторной клетки [35]. Следующим шагом было связывание анти-CD30 антитела с синтетическим антимикротубулиновым агентом монометилауристатином E (MMAE) и образование конъюгата – иммунотоксина брентуксимаба ведотина [36].

Во второй фазе клинических исследований 102 пациента, рецидивировавших после аутоТГСК, получали брентуксимаб ведотин в дозе 1,8 мг/кг, 1 раз

в 3 нед. Общий уровень ответа составил 75%, полная ремиссия достигнута у 34% пациентов; у 94% сократился объем опухоли, и медиана выживаемости до прогрессирования составила 5,6 мес.; 89% пациентов пережили 12 мес. Среди пациентов, полностью ответивших на брентуксимаб ведотин, 3-летняя ОВ и БРВ составили 73 и 58% соответственно; 12 из них не получали аллоТГСК в качестве консолидирующей терапии. Побочные эффекты были незначительны – в основном периферическая нейропатия [37]. В настоящее время рекомендуется оценивать эффект препарата после 4 введений, а вопрос о дальнейшем его применении решать на основании полученного ответа. При полном ответе пациент получает аллоТГСК, а в случае невозможности ее проведения продолжает терапию брентуксимабом ведотином до 16 курсов.

Эти данные послужили поводом регистрации брентуксимаба ведотина для лечения взрослых пациентов с рефрактерной или рецидивной ЛХ с последующей аутоТГСК или пациентов, рефрактерных после нескольких линий терапии и аутоТГСК.

Еще одно исследование третьей фазы (AETHERA) продемонстрировало, что применение брентуксимаба ведотина после аутоТГСК у пациентов с факторами риска улучшает их выживаемость. К таким неблагоприятным факторам риска относятся отсутствие ремиссии перед аутоТГСК, очень ранний рецидив или первично-рефрактерное течение, экстранодальное вовлечение. У этих пациентов после применения брентуксимаба ведотина в консолидации 3-летняя ОВ повысилась до 80%. На данный момент нет исследований, подтверждающих преимущество того или иного подхода; требуется дальнейшее их изучение, в том числе возможности применения этого препарата в первой линии терапии и при рецидиве после аллоТГСК [38].

Бендамустин

Бендамустин – алкилирующий агент, обладающий уникальным многогранным механизмом действия. По сравнению с другими алкилирующими агентами бендамустин вызывает более массивное и длительное повреждение ДНК, приводя к «катастрофе» митотического цикла и апоптозу клетки [39]. С 1960-х годов бендамустин применяли у пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами, хроническим лимфолейкозом и ЛХ. В исследованиях второй фазы у пациентов с рецидивными и рефрактерными формами ЛХ его применяли в дозе 120 мг/м² в 1-й и 2-й дни 28-дневного цикла – всего до 6 циклов. При проявлениях гематологической токсичности и удлинении перерывов дозу снижали до 100–70 мг/м². Среди других проявлений токсичности были незначительные тошнота и недомогание. Общий уровень ответа среди

36 пациентов составил 53%, что свидетельствует о бендамустине как о хорошей терапевтической опции для пациентов с рефрактерной и рецидивной ЛХ перед консолидирующим курсом ТГСК [40].

Учитывая результаты, полученные при применении и брентуксимаба ведотина и бендамустина, возможным эффективным вариантом терапии является их совместное применение. Такие протоколы уже существуют для рецидивных форм ЛХ: сочетание бендамустина в дозе 90 мг/м², 1–2 дня, и брентуксимаба ведотина – 1,8 мг/кг, 1 день в 3-недельном цикле. Уровень достижения полной ремиссии при этой комбинации составил 82%, а общий ответ – 94% [41].

Панобиностат

Панобиностат – это ингибитор гистон-деацетилаз (HDACi), который приводит к нарушениям генетической транскрипции, выживания клеток, ангиогенеза, а также к формированию противоопухолевого иммунитета и в конечном счете к гибели злокачественной клетки. В большом исследовании 2-й фазы панобиностат назначали в дозе 40 мг 3 раза в неделю, 3 недели, 129 предлеченным пациентам с рефрактерной ЛХ, среди которых были пациенты с рецидивами после аллоТГСК. После каждого двух циклов оценивали эффективность лечения [42]. Уменьшение объема опухоли было отмечено в 74% случаев; 23% пациентов имели частичный и 4% – полный ответ. Медиана выживаемости без прогрессии составила 6,1 мес. Среди побочных эффектов наиболее выраженными были тромбоцитопения, анемия, нейтропения.

С учетом синергизма ингибиторов HDAC и других агентов проводятся исследования комбинаций панобиностата с химиопрепаратами, моноклональными антителами, ингибиторами малых молекул.

Эверолимус

Сигнальный путь PI3K/mTOR (*phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin*) – один из наиболее aberrантно активированных при злокачественных заболеваниях, что делает его привлекательной мишенью для новых препаратов. Эверолимус действует в основном на комплекс mTOR, который активирован при ЛХ. Кроме воздействия на клетку Рид–Штернберга, эверолимус ингибирует сигналы и продукцию цитокинов опухолевого микроокружения [43]. Проведено исследование, в котором 19 пациентов с рефрактерной ЛХ, в том числе 84% из них после аутоТГСК, получали эверолимус в дозе 10 мг/сут. Общий уровень ответа составил 47%; медиана до прогрессирования – 7,2 мес. [44]. Возможно, сочетание нескольких ингибиторов сигнальных путей клеток Рид–Штернберга и реактивного микроокружения сможет увеличить длительность ответа на терапию.

Леналидомид

Леналидомид – иммуномодулирующий агент с несколькими механизмами действия: прямая индукция апоптоза опухолевой клетки, антиангиогенный эффект, модуляция NK-клеток и Т-лимфоцитов [45]. В исследовании у 38 пациентов с рецидивной ЛХ, в том числе после ТГСК, получавших 25 мг леналидомида в сутки в течение 21 дня 28-дневного цикла; общий уровень ответа составил 17% с одной полной ремиссией; общий ответ – 34%. В другой работе среди 14 пациентов общий уровень ответа составил 64%, но медиана до прогрессирования – только 3,2 мес. [46]. Эффективность леналидомида в комбинации с другими препаратами требует дальнейших исследований.

Анти-PD-1 антитела

Иммунная система играет критическую роль в контроле и борьбе со злокачественными опухолями, а иммунный ответ, опосредованный Т-лимфоцитами, регулируется через сложный и тонкий баланс ингибиторных точек и активирующих сигналов [47]. *Programmed death-1* (PD-1) – один из основных иммунных *checkpoint*-рецепторов, который, связываясь со своим лигандом – *programmed death-ligand-1* (PD-L1), определяет снижение функции эффекторных Т-клеток, поддерживая устойчивость опухоли к иммунным механизмам. Блокада этого пути с помощью анти-PD-1 или анти-PD-L1 антител позволяет Т-клеткам проявлять свои функции и уничтожать опухолевые клетки. Гены, кодирующие лиганды PD-L1 и PD-L2, – результат хромосомной амплификации 9p24.1, рекуррентной генетической аномалии при варианте нодулярного склероза ЛХ. Ампликон 9p24.1 также включает JAK2, и активность JAK-STAT далее индуцирует транскрипцию PD-L1 лиганда.

Ниволумаб – полностью человеческое моноклональное IgG4 антитело, направленное против PD-1 [48]. В исследовании 1-й фазы этот препарат применяли у 23 пациентов с рефрактерной ЛХ, большинство из которых получало более трех линий терапии, включая брентуксимаб ведотин и аутоТГСК. У 18 (78%) из 23 пациентов были отмечены побочные явления на введение этого препарата; у 5 (22%) – тяжелые. В течение 6 мес. уровень выживаемости без прогрессии достиг 86% с клиническим улуч-

шением и хорошим уровнем ответа у большинства больных.

Еще один анти-PD-1 препарат – гуманизированное IgG4 антитело пембролизумаб – исследовали в когорте из 29 пациентов с рефрактерными формами ЛХ после нескольких линий терапии, включая брентуксимаб ведотин и аутоТГСК. У 65% пациентов был отмечен ответ на терапию в течение 3 месяцев; побочные явления – у 20% пациентов [49].

Таким образом, PD-1 ингибиторы представляют собой хорошую терапевтическую опцию для рефрактерных форм ЛХ, однако их применение требует дальнейшего изучения на больших когортах пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациентов с рефрактерной и рецидивной ЛХ стандартом терапии по-прежнему остается аутоТГСК. Залог успеха ее проведения – достижение ремиссии до ТГСК и снижение токсичности терапии. Однако не все пациенты могут получить вторую и последующие ремиссии с помощью только химиотерапии второй линии. Возможной опцией для них является применение таргетных препаратов, действующих на различные патогенетические механизмы развития ЛХ. Возможность комбинировать все эти подходы может стать решающей в успешной борьбе с резистентными формами ЛХ.

На сегодняшний день не так много исследовательских протоколов проводятся у пациентов детского возраста с рефрактерной ЛХ. С одной стороны, это объясняется хорошими результатами терапии первой линии, а с другой – в целом замедленным внедрением в педиатрическую практику новых препаратов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

А.В. Пшонкин <http://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Н.В. Мякова <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

1. European age-standardised rates calculated by the Statistical Information Team at Cancer Research UK, 2011 using data from GLOBOCAN, IARC, version 1.2.
2. Ries L.A.G., Harkins D., Krapcho M., Mariotto A., Miller B.A., Feuer E.J., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2006.
3. Duggan D.B., Petroni G.R., Johnson J.L., Glick J.H., Fisher R.I., Connors J.M., et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: a report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003; 21 (4): 607–14.
4. Connors J.M., Klimo P., Adams G., Burns B.F., Cooper I., Meyer R.M., et al.

- Treatment of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy: comparison of MOPP/ABV hybrid regimen with alternating courses of MOPP and ABVD – A report from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1997; 15 (4): 1638–45.
5. Körholz D., Claviez A., Hasenclever D., Kluge R., Hirsch W., Kamprad F., et al. The concept of the GPOH-HD 2003 therapy study for pediatric Hodgkin's disease: evolution in the tradition of the DAL/GPOH studies. *Klin Padiatr* 2004; 216 (3): 150–6.
 6. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M., Lathan B., Paulus U., Hasenclever D., et al. Standard and increased-dose BEA-COPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348 (24): 2386–95.
 7. Cavalli F.G. Hodgkin's disease: treatment of relapsed disease. *Annals of Oncology* 2002; 13 (suppl 4): 159–62.
 8. Keegan T.H., Clarke C.A., Chang E.T., Shema S.J., Glaser S.L. Disparities in survival after Hodgkin lymphoma: a population-based study. *Cancer Causes Control* 2009; 20, (10): 1881–92.
 9. Gobbi P.G., Cavalli C., Federico M., Bertolino D., Di Prisco U.A., Rossi A., et al. Hodgkin disease prognosis: a directly predictive equation. *Lancet* 1988; 1 (8587): 675–9.
 10. Colonna P., Jais J.P., Desablens B., Harousseau J.L., Briere J., Boasson M., Lemevel A., et al. Mediastinal tumor size and response to chemotherapy are the only prognostic factors in supradiaphragmatic Hodgkin disease treated by ABVD plus radiotherapy ten years results of the Paris Ouest France 81/12 trial, including 262 patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1928–35.
 11. Schellong G., Dörffel W., Claviez A., Körholz D., Mann G., Scheel-Walter H.-G., et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol* 2005; 23 (25): 6181–9.
 12. Arai S., Fanale M., de Vos S., Engert A., Illidge T., Borchmann P., Younes A., et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leukemia & Lymphoma* 2013; 54 (11): 2531–3.
 13. Buglio D., Geordakis G., Younes A. Novel small-molecule therapy for Hodgkin lymphoma. *Exp Rev Anticancer therapy* 2007; 7 (5): 735–40.
 14. Rancea M., Monsef I., von Tresckow B., Engert A., Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD009411.
 15. Visani G., Malerba L., Stefani P., Capria S., Galieni P., Gaudio F., et al. BEAM (bendamustin, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood* 2011; 118 (12): 3419–25.
 16. Tombleson R.L., Green M.R., Fancher K.M. Putting caution in TEAM: high-dose chemotherapy with autologous HSCT for primary central nervous system lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2012; 47 (10): 1383–4.
 17. Жуков Н.В. Использование высокодозной химиотерапии с трансплантацией клеток предшественников гемопоэза для лечения больных с неблагоприятным течением лимфомы Ходжкина / Дисс. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук. 2015.
 18. Cocorocchio E., Peccatori F., Vanazzi A., Piperno G., Calabrese L., Botteri E., et al. High-dose chemotherapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma patients: a reappraisal of prognostic factors. *Hematol Oncol* 2013; 31: 34–40.
 19. Hazar V., Kesik V., Aksoylar S., Karakucuk M., Ozturk G., Kupesiz A., et al. Outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Transplant* 2015; 19 (7): 745–52.
 20. Palmer J., Goggins T., Broadwater G., Chao N., Horwitz M., Beaven A., et al. Early post transplant (F-18) 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography does not predict outcome for patients undergoing auto-SCT in non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46 (6): 847–51.
 21. Akhtar S., Al-Sugair A.S., Abouzied M., Alkadhi Y., Dingle M., Abdelsalam M., et al. Pre-transplant FDG-PET-based survival model in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: outcome after high-dose chemotherapy and auto-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (12): 1530–6.
 22. Smeltzer J.P., Cashen A.F., Zhang Q., Homb A., Dehdashti F., Abboud C.N., et al. Prognostic Significance of FDG-PET in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma Treated with Standard Salvage Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2011; 17 (11): 1646–52.
 23. Phillip M., Garfin M.P., Link S.S., Donaldson R.H., Advani S.L.-F., Sandhya K., et al. Improved outcomes after autologous bone marrow transplantation for children with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: twenty years experience at a single institution. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (2): 326–34.
 24. Жуков Н.В. Первичное резистентное течение и рецидивы лимфомы Ходжкина. Предотвратимые потери при «самом излечимом» гемобластозе. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015; 2 (2): 60–71.
 25. Josting A., Franklin J., May M., Koch P., Beykirch M.K., Heinz J., et al. New prognostic score, based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 221–30.
 26. Bierman P.J., Lynch J.C., Bociek R.G., Whalen V.L., Kessinger A., Vose J.M., et al. The International Prognostic factors project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2002; 13: 1270–7.
 27. Perales M.A., Ceberio I., Armand P., Burns L.J., Chen R., Cole P.D., et al.

- Role of cytotoxic therapy with hematopoietic cell transplantation in the treatment of Hodgkin lymphoma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015; 21 (6): 971–83.
28. Thomson K.J., Peggs K.S., Smith P., Cavet J., Hunter A., Parker A., et al. Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 41 (9): 765–70.
 29. Castagna L., Sarina B., Todisco E., Magagnoli M., Balzarotti M., Bramanti S., et al. Allogeneic stem cell transplantation compared with chemotherapy for poor-risk Hodgkin lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009; 15 (4): 432–38.
 30. Sureda A., Robinson S., Canals C., Carella A.M., Boogaerts M.A., Caballero D., et al. Reduced -intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26 (3): 455–62.
 31. Passweg J.R., Baldomero H., Gratwohl A., Bregni M., Cesaro S., Dreger P., et al. The EBMT activity survey: 1990–2010. *Bone Marrow Transplantation* 2012; 47 (7): 906–23.
 32. Burroughs L.M., O'Donnell P.V., Sandmaier B.M., Storer B.E., Luznik L., Symons H.J., et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008; 14 (11): 1279–87.
 33. Younes A., Carbone A. CD30/CD30 ligand and CD40/CD40 ligand in malignant lymphoid disorders. *Int J Biol Markers* 1999; 14 (3): 135–43.
 34. Younes A., Aggarwall B.B. Clinical implications of the tumor necrosis factor family in benign and malignant hematologic disorders. *Cancer* 2003; 98 (3): 458–67.
 35. Ansell S.M., Horwitz S.M., Engert A., Dad Khan K., Lin T., Strair R., et al. Phase I/II study of an anti-CD30 monoclonal antibody (MDX-060) in Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (19): 2764–9.
 36. Ofazoglu E., Kissler K.M., Sievers E.L., Grewal I.S., Gerber H.-P. Combination of the anti-CD30-austatin-E antibody drug conjugate (SGN-35) with chemotherapy improves antitumor activity in Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 142 (1): 69–73.
 37. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30 (18): 2183–9.
 38. Moskowitz C.H., Nademanee A., Maszsi T., Agura E., Holowiecki J., Abidi M.H., et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385 (9980): 1853–62.
 39. Семенова А.А. Бендамустин в терапии неходжкинских лимфом. *Современная онкология*, 2012; 2: 10–12.
 40. Moskowitz A.J., Hamlin P.A., Perales M.-A., Gerecitano J., Horwitz S.M., Matasar M.J., et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31 (4): 456–60.
 41. Kalac M., Lue J.K., Lichtenstein E., Turenne I., Rojas C., Amengual J.E., et al. Brentuximab vedotin and bendamustine produce high complete response rates in patients with chemotherapy refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2016. doi:10.1111/bjh.14449.
 42. Younes A., Sureda A., Ben-Yehuda D., Zinzani P.L., Ong T.-C., Miles Prince H., et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30 (18): 2197–03.
 43. Guarini A., Minoia C., Giannoccaro M., Rana A., Iacobazzi A., Lapietra A., et al. mTOR as a target of everolimus in refractory/relapsed Hodgkin Lymphoma. *Cur Med Chem* 2012; 19 (7): 945–54.
 44. Johnston P.B., Inwards D.J., Colgan J.P., LaPlant B.R., Kabat B.F., Habermann T.M., et al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2010; 85 (5): 320–4.
 45. Ramchandren R. Advances in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *The Oncologist* 2012; 17 (3): 367–76.
 46. Boll B., Fuchs M., Reiners K.S., Engert A., Borchmann P. Lenalidomide in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010; 116: abstr 2828.
 47. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Rev Cancer* 2012; 12 (4): 252–64.
 48. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I., Halwani A., Scott E.C., Gutierrez M., et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *New Engl J Med* 2015; 372 (4): 311–9.
 49. Moskowitz C.H., Ribrag V., Michot J.M. PD-1 Blockade with the monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: preliminary results from a Phase 1B study (KEYNOTE-013). *Blood* 2014; 124 (21): 290.