



С 27 по 29 октября 2018 г. состоялся 11-й Международный симпозиум по лимфоме Ходжкина в г. Кельне (Германия). Симпозиум традиционно был посвящен новым направлениям в лечении лимфомы Ходжкина.

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIA

Материалы 11-го Международного симпозиума по лимфоме Ходжкина (октябрь 2018 г., Кельн)

Е.А. Демина

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203

Получено: 1 апреля 2019 г.

Принято в печать: 22 июня 2019 г.

Для переписки: Елена Андреевна Демина, д-р мед. наук, профессор, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203; e-mail: drdemina@yandex.ru

Для цитирования: Демина Е.А. Материалы 11-го Международного симпозиума по лимфоме Ходжкина (октябрь 2018 г., Кельн). Клиническая онкогематология. 2019;12(3):350–61.

Materials of the 11th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (October, 2018; Cologne)

EA Demina

NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery, 70 Nizhnaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203

Received: April 1, 2019

Accepted: June 22, 2019

For correspondence: Prof. Elena Andreevna Demina, MD, PhD, 70 Nizhnaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203; e-mail: drdemina@yandex.ru

For citation: Demina EA. Materials of the 11th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (October, 2018; Cologne). Clinical oncohematology. 2019;12(3):350–61 (In Russ).

КЛАССИЧЕСКАЯ ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

В октябре 2018 г. в Кельне Германская группа по изучению и лечению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin lymphoma Study Group, GHSG) на 11-м Международном симпозиуме по лимфоме Ходжкина (International Symposium on Hodgkin Lymphoma, ISHL) отмечала две юбилейные даты: 80-летний юбилей основателя, в течение 30 лет бессменного руководителя GHSG профессора Фолкера Дила (Volker Diehl) (рис. 1) и 40 лет со дня основания самой группы.

Не будет преувеличением сказать, что основная часть исследований по расшифровке патогенеза и иммуногистохимической диагностике лимфомы Ходжкина (LX) сделана профессором V. Diehl (в соавторстве с H. Stein) и созданной им исследовательской группой.

Во второй половине 1960-х годов два молодых врача V. Diehl и H. Stein заинтересовались ролью вируса Эпштейна—Барр (EBV) в опухолевой трансформации лимфоцитов и природой болезни Ходжкина (лимфогранулематоза, как тогда называлось это заболевание). Результатом более чем 10-летней кропотливой работы стало определение наличия CD30-антигена на поверхности опухолевых клеток Березовского—Рид—Штернберга. Это открытие впоследствии позволило использовать CD30-антиген в иммуногистохимической диагностике болезни Ходжкина. В начале 2000-х годов это же открытие послужило основанием для реализации революционной идеи использования анти-CD30-антитела для транспортировки высокоэффективного цитостатического агента монометилауристатина E непосредственно в опухолевую клетку. Это привело к созданию инно-



Рис. 1. Выступление проф. V. Diehl на ISHL-11 в октябре 2018 г. (Кельн, Германия)

Fig. 1. Prof. V. Diehl's contribution at ISHL-11 in October, 2018 (Cologne, Germany)

вационного специфичного для этого заболевания таргетного препарата брентуксимаба ведотина.

В 1978 г. правительство Германии поддержало создание GHSg. V. Diehl был руководителем группы в течение 30 лет, вплоть до 2007 г., когда на этом посту его сменил один из первых его учеников проф. Андреас Энгерт (Andreas Engert). Работа по расшифровке природы болезни Ходжкина продолжалась. В последующие годы с использованием методики микродиссекции отдельной опухолевой клетки были показаны моноклональность клеток Березовского—Рид—Штернберга и их происхождение из элементов герминативного центра вторичных фолликулов лимфатического узла в процессе клональной экспансии, т. е. доказана В-клеточная природа болезни и ее принадлежность к В-лимфоидным опухолям. Эти исследования позволили дать этой болезни патогенетическое название «лимфома Ходжкина». За последние 40 лет была создана современная теория патогенеза ЛХ. Показано, что микроокружение опухолевой клетки является результатом неэффективного иммунного ответа, а также определена роль EBV в ряде случаев. Эти открытия в 1990-е годы позволили проф. V. Diehl охарактеризовать заболевание как химеру, имеющую черты опухоли, инфекции и воспаления.

Не меньше сделано за эти годы и в рамках клинических исследований. Во второй половине 70-х годов прошлого века основным методом лечения ЛХ в Германии, как и во многих других странах, была лучевая терапия (ЛТ) и только несколько клиник использовали полихимиотерапию по схеме COPP при распространенных стадиях. В первые годы создания GHSg исследователи столкнулись с непониманием практикующими врачами преимуществ лечения больных в рамках клинических исследований: включалось лишь 3–5 больных в год. Однако многолетние исследования GHSg доказали, что включение больных в исследовательский протокол, предполагающий строгое соблюдение режима лечения, позволяет ока-

зывать более качественную медицинскую помощь и обеспечивает более высокую эффективность лечения. В настоящее время благодаря работе GHSg лечение по протоколам получает более 80 % больных в Германии. Сегодня в исследованиях GHSg принимает участие более 400 центров Германии и других стран Европы, что позволяет набирать в них более 1200 больных в год. Все это значительно повысило эффективность лечения пациентов с ЛХ в Германии и сделало GHSg одной из ведущих исследовательских групп по изучению и лечению ЛХ в мире.

За 40 лет GHSg последовательно разработано и оценено 18 протоколов, в которые включено более 18 500 пациентов. В результате планомерно и последовательно проведенных исследований выделены прогностические факторы для выбора терапии при ЛХ, а на их основании сформированы три основные прогностические группы: ранние стадии с благоприятным и неблагоприятным прогнозом и группа распространенных стадий. Разработан международный прогностический индекс для распространенных стадий ЛХ. При ранних стадиях показано преимущество комбинированного химиолучевого лечения перед ЛТ и преимущество программы ABVD перед программой MOPP и ее модификациями. Разработана и сформулирована новая идеология ранней интенсификации терапии для распространенных стадий, доказано преимущество интенсивных программ химиотерапии (схема BEACOPPэскалированный) для этой категории пациентов. Определена оптимальная суммарная очаговая доза (СОД) для ЛТ при комбинированном химиолучевом лечении — не более 30 Гр. Это первое поколение протоколов показало, что может быть вылечено около 90 % пациентов с ранними стадиями ЛХ и более 80 % — с распространенными.

Одновременно эти исследования показали, что достигнут предел возможностей химиотерапии и дальнейшая интенсификация не приводит к повышению эффективности, но увеличивает токсичность лечения.

Достижение этих результатов вызвало оживленную дискуссию. Каким образом можно уменьшить объем терапии и тем самым снизить ее токсичность, не снижая эффективности лечения? Начинать лечение с интенсивной программы и у больных с выраженным эффектом деэскалировать терапию? Или начинать с менее интенсивной программы и у больных с недостаточным эффектом эскалировать лечение? Проф. V. Diehl очень образно охарактеризовал оба этих принципа, сравнив с богами греческой мифологии Хрономом (Chronos) и Кайросом (Kairos). Хронос — бог непрерывно и неумолимо текущего времени, на которое люди не могут повлиять. Кайрос — молодой бог, который мчится с большой скоростью, на лбу у него чуб. Кайрос был более важным богом, т. к. правил Хрономом. Однако в отличие от Хроноса Кайроса можно поймать, но только если успеть быстро схватить за чуб. Если вы опоздали, он ускользнет и вы уже не сможете его догнать и поймать, потому что затылок у него гладкий, голый. Кайрос символизирует правильный, подходящий критический момент, краткую возможность успеть принять правильное решение.

В своих протоколах последних поколений GHSg выбрала принцип Кайроса: использовать критиче-

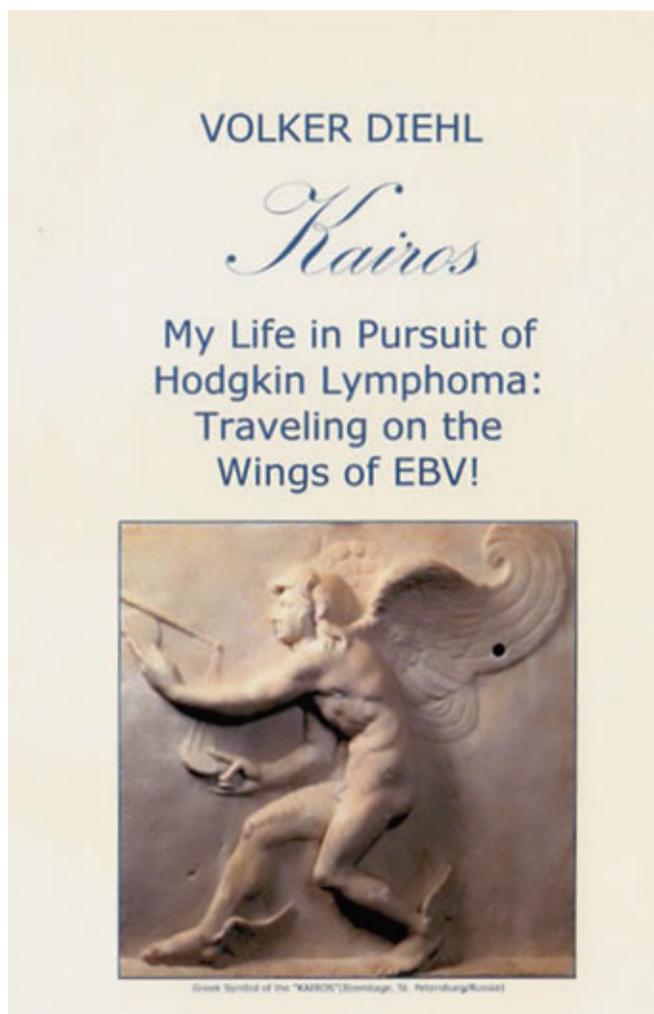


Рис. 2. Книга проф. V. Diehl «Кайрос. Моя жизнь в поисках лимфомы Ходжкина: путешествие на крыльях EBV!»

Fig. 2. Prof. V. Diehl's book "Kairos. My Life in Pursuit of Hodgkin Lymphoma: Traveling on the Wings of EBV!"

ский момент, возможность правильного решения, т. е. начинать с интенсивной терапии и дескалировать ее при достижении достаточного эффекта после 2-го цикла противоопухолевого лечения. Такой выбор стал логическим продолжением применения принципа Кайроса. Результаты протоколов и многофакторный анализ большого числа рандомизированных исследований подтвердили преимущество принципа Кайроса перед принципом Хроноса, при котором начинается менее интенсивное лечение и эскалируется оно при неудаче. В последнем случае для многих больных «поймать Кайроса» — бога критического момента и правильного решения — уже не удастся; ситуацией овладевает неумолимый Хронос, и возможности врача вмешаться в течение болезни уже значительно ограничены или стремятся к нулю.

Такая многосторонняя научная и исследовательская работа требовала не только кооперации с другими клиниками и коллегами других специальностей, но и создания возможности для дискуссии по различным направлениям изучения и лечения ЛХ. 1-й Международный симпозиум по лимфоме Ходжкина (ISHL) был проведен GHSO в 1986 г. в Кельне и сразу стал крупнейшей международной площадкой

для обсуждения наиболее актуальных вопросов этиологии, патогенеза, диагностики и лечения этого заболевания. С тех пор симпозиум проводится каждые 2–3 года. В октябре 2018 г. состоялся 11-й симпозиум, на который приехало более 1100 представителей более чем из 70 стран мира.

Юбилей — это всегда повод для подведения итогов пройденного пути. Свою книгу, выпущенную к этому двойному юбилею, «Кайрос. Моя жизнь в поисках лимфомы Ходжкина: путешествие на крыльях EBV!» (рис. 2) проф. V. Diehl закончил словами: «Я очень благодарен, горд и счастлив, что с моими замечательными партнерами, друзьями, учителями и учениками я смог немного помочь превратить смертельную болезнь у молодых пациентов в излечимую почти у 95 % и помочь спасти жизнь тысячам юношей и девушек».

В истории лечения ЛХ можно выделить три больших периода: 1) период радикальной ЛТ (1950–1970), показавший принципиальную возможность излечения у больных с ранними стадиями заболевания; 2) период комбинированной цикловой химиотерапии и химиолучевого лечения (1970–1990), показавший возможность излечения и у больных с распространенными стадиями; 3) период интенсивной химиотерапии и ПЭТ-адаптированного подхода (1990–2010), показавший возможность излечения у абсолютного большинства больных и поставивший вопрос о качестве жизни излеченных пациентов.

Подведению итогов третьего периода и формированию идеологии нового направления в лечении ЛХ (таргетная и иммунотерапия) был посвящен 11-й Международный симпозиум по лимфоме Ходжкина (ISHL-11), проходивший 27–29 октября 2018 г. в Кельне (Германия).

На симпозиуме наряду с представлением результатов законченных исследований ведущие специалисты по ЛХ из различных стран и исследовательских групп на рабочих совещаниях, а также в рамках основной программы обсуждали большой круг вопросов. В первую очередь, это результаты протоколов по деэскалации первой линии терапии классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) с учетом данных позитронно-эмиссионной томографии после 2-го цикла (ПЭТ-2). Обсуждались и перспективы включения в программы лечения ЛХ как первой, так и второй линии таргетных препаратов и иммунотерапии. Уделено внимание вопросам взаимодействия опухолевой клетки Березовского—Рид—Штернберга с ее микроокружением, результатам исследования по выявлению возможных генетических особенностей, определяющих вероятность развития заболевания у родственников в педиатрической практике, а также возможному влиянию генетических особенностей на проявление токсичности лечения.

GHSO представила результаты двух протоколов по лечению кЛХ: HD16 для ранних стадий с благоприятным прогнозом и HD18 для распространенных стадий.

После публикации Andrea Gallamini в 2007 г., показавшей прогностическое значение ПЭТ-2, был инициирован целый ряд различных протоколов по коррекции терапии первой линии по результатам ПЭТ. В

2014–15 гг. были опубликованы результаты 2 крупных исследований: RAPID Национального исследовательского онкологического института Соединенного Королевства (UK-NCRI) ($n = 382$) и H10 Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) совместно с группами LYSA (Lymphoma Study Association) и FIL (Fondation Italiana Lymphomi) ($n = 392$). Изучалась возможность отказа от ЛТ у больных с полным метаболическим ответом после 2 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD. В каждом исследовании было показано небольшое, но статистически значимое ухудшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группах больных, не получавших ЛТ. Результаты этих исследований активно обсуждались на всех международных конференциях, но проведенный в 2015 г. метаанализ доказал, что в этой группе ПЭТ-2 не может выделить ту часть пациентов, у которых можно отказаться от облучения зон исходного поражения без снижения эффективности терапии. Результаты еще одного аналогичного исследования, выполненного GHSg (протокол HD16), были представлены на ISHL-11.

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Ранние стадии

Протокол HD16 GHSg. Руководитель GHSg проф. A. Engert в своем докладе представил результаты клинического протокола HD16, в который было включено 1150 пациентов с ранними стадиями КЛХ и благоприятным прогнозом. Пациентов рандомизировали на две группы, всем выполняли ПЭТ-исследование до начала лечения и после 2-го цикла ABVD. В контрольной группе все пациенты после 2 циклов ABVD получали облучение зон исходного поражения независимо от результатов ПЭТ. В исследовательской группе ЛТ проводилась только у больных с положительными результатами ПЭТ-2, а больные с полным метаболическим ответом ЛТ не получали. В ПЭТ-2-отрицательной группе при медиане наблюдения 47 мес. 5-летняя ВБП у больных, получавших ЛТ, составила 93,4 %, а в группе без ЛТ — лишь 86,1 % ($p = 0,040$). Общая выживаемость (ОВ) при той же медиане наблюдения не различалась в группах с ЛТ и без таковой. В группе пациентов с полным метаболическим ответом по результатам ПЭТ-2, не получавших консолидирующей ЛТ, было в 2 раза больше случаев с неудачами лечения (9,7 vs 4,6 %), в т. ч. с прогрессированием заболевания (0,3 vs 0 %), ранними (3,0 vs 0,6 %) и поздними рецидивами (6,3 vs 4,0 %). Рецидивы в зонах исходного поражения чаще возникали у больных, не получавших ЛТ (8,7 vs 2,1 %). Рецидивы вне зоны исходного поражения не зависели от ЛТ — 4,7 vs 3,7 % соответственно. Авторы подтверждают сделанный ранее EORTC/LYSA/FIL вывод, что отказ от ЛТ в рамках стандартного комбинированного лечения ранних стадий КЛХ приводит к ухудшению контроля над опухолью, в т. ч. у ПЭТ-2-отрицательных пациентов.

Дополнительный анализ данных протокола H10 EORTC/LYSA/FIL в группе ПЭТ-2-отрицательных

больных. Выводы GHSg о частоте и локализации рецидивов подтвердил дополнительный анализ неудач лечения в опубликованном ранее протоколе H10 (EORTC/LYSA/FIL) по лечению ранних стадий КЛХ, который представила V. Facciadori. Значение этого анализа заключается в том, что он проведен в группе ПЭТ-2-отрицательных больных. У пациентов с ранними стадиями и полным метаболическим ответом после 2 циклов ABVD рецидивы развивались чаще после одной химиотерапии, чем после комбинированного химиолучевого лечения. У ПЭТ-отрицательных больных после комбинированного лечения частота ранних и поздних рецидивов была одинаковой в обеих прогностических группах: 0,4 vs 0,5 % в группах с благоприятным прогнозом и 2,7 vs 2,9 % — с неблагоприятным. Однако у ПЭТ-отрицательных больных, получавших только химиотерапию, чаще возникали ранние рецидивы (в первые 2 года), чем поздние: у больных с благоприятным прогнозом — 8,8 vs 4,2 %, с неблагоприятным — 8,9 vs 1,1 % соответственно. У ПЭТ-отрицательных больных, не получающих консолидирующей ЛТ, рецидивы локализуются преимущественно в исходно пораженной и необлученной зоне: 73 % у пациентов с благоприятным прогнозом и 67 % — с неблагоприятным.

Распространенные стадии

Протокол HD18 GHSg. В своем докладе P. Borchmann представил результаты расширенного анализа клинического протокола HD16 GHSg, в который с мая 2008 г. по июль 2014 г. набрали 2101 больного с распространенными стадиями КЛХ из 137 клиник. В анализ включено 1945 пациентов. Всем больным проводились 2 цикла полихимиотерапии по схеме BEACOPPэскалированный (BEACOPPэск), ПЭТ-исследование выполнялось после 2-го цикла.

До 2011 г. стандартом лечения больных с распространенными стадиями КЛХ в GHSg было 8 циклов BEACOPPэск, а с 2011 г., после публикации результатов протокола HD15 — 6 циклов BEACOPPэск. В связи с этим в стандартной линии больные до 2011 г. получали 8 циклов BEACOPPэск, а с 2011 г. — 6 циклов. Пациентов с положительными результатами ПЭТ-2 ($n = 434$) рандомизировали на две группы: продолжение стандартной терапии — еще 6 циклов по схеме BEACOPPэск (всего 8 циклов) или 6 циклов R-BEACOPPэск (суммарно тоже 8 циклов). В схеме R-BEACOPPэск в день 0 вводился ритуксимаб в стандартной дозе. ЛТ проводилась только на остаточную опухоль 2,5 см и более у больных с положительными результатами ПЭТ после окончания лечения. Медиана наблюдения составила 66 мес. В обеих группах 5-летняя ВБП оказалась одинаково высокой — 89,7 и 88,1 % ($p = 0,46$), а 5-летняя ОВ — 96,4 и 93,9 % ($p = 0,25$) соответственно (рис. 3).

В своих выводах в этой части исследования P. Borchmann и соавт. подчеркнули, что начало лечения КЛХ с интенсивной программы BEACOPPэск и продолжение терапии по этой программе при положительных результатах ПЭТ-2 позволяют получить 3-летнюю ВБП > 90 %. Однако добавление ритуксимаба оказалось неэффективным. Другой вывод:

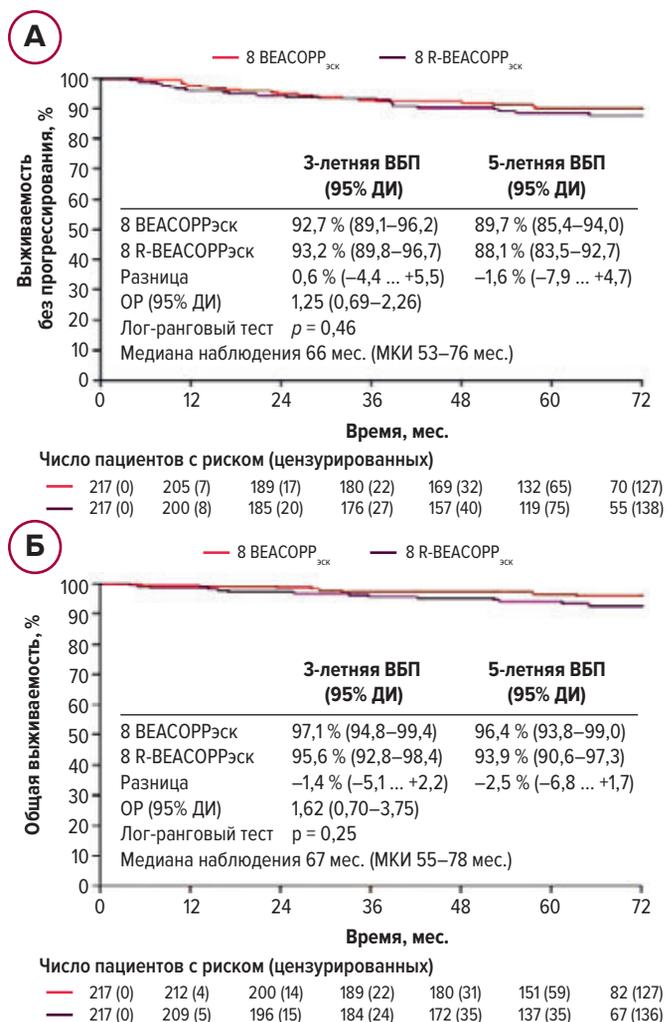


Рис. 3. (А) Выживаемость без прогрессирования и (Б) общая выживаемость больных с распространенными стадиями КЛХ и ПЭТ-2-положительными результатами, получивших 8 циклов BEACOPP_{эск} или 8 циклов R-BEACOPP_{эск} (адаптировано из: Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet. 2017;390(10114):2790–802. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32134-7.)

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ВБП — выживаемость без прогрессирования; МКИ — межквартильный интервал; ОБ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков.

Fig. 3. (A) Progression-free survival and (B) overall survival of patients with advanced stages of cHL and PET-2-positive results after 8 cycles of BEACOPP_{эск} or 8 cycles of R-BEACOPP_{эск} (adapted from: Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet. 2017;390(10114):2790–802. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32134-7.)

95% ДИ — 95% confidence interval; ВБП — progression-free survival; МКИ — interquartile range; ОБ — overall survival; ОР — hazard ratio.

ПЭТ-исследование после 2-го цикла химиотерапии не позволяет выделить группу больных с очень плохим прогнозом.

У больных с полным метаболическим ответом после 2 циклов BEACOPP_{эск} (ПЭТ-2-отрицательные пациенты, $n = 1005$) проводилась рандомизация на две линии: стандартная терапия — еще 4–6 циклов BEACOPP_{эск} или сокращенная программа — только 2 консолидирующих цикла BEACOPP_{эск} (всего

Ключевые предпосылки:

- ☑ ПЭТ-КТ играет все более важную роль в диагностике и стадировании КЛХ, а также в коррекции терапии у пациентов с распространенными стадиями заболевания (настоятельно рекомендуется).
- ☑ Лечение КЛХ адаптировано к стадии заболевания: критерии, определяющие раннюю, промежуточную и распространенную стадии, не только включают клиническую стадию в соответствии с классификацией Ann Arbor, но и учитывают наличие или отсутствие факторов риска.
- ☑ ЛТ на зоны исходного поражения рекомендуется как целевой объем в случае облучения с целью консолидации (настоятельно рекомендуется).
- ☑ Пациентам с КЛХ в возрасте до 60 лет с рецидивами следует назначать ВДХТ с аутоТГСК. Предварительно они должны получить терапию «спасения» — 2 цикла ДНАР.
- ☑ Пациенты с высоким риском рецидива и, по крайней мере, с двумя факторами риска должны получать консолидирующую химиотерапию (двойная трансплантация и/или брентуксимаб ведотин) или консолидацию ЛТ.
- ☑ Второй рецидив после применения брентуксимаба ведотина следует лечить с использованием ингибиторов PD-1 (ниволумаб или пембролизумаб).
- ☑ Во время лечения настоятельно не рекомендуется вводить эритропоэтин.
- ☑ Благоприятный прогноз КЛХ подразумевает, что наблюдение за пациентом очень важно для выявления и лечения поздних осложнений.

Рекомендуемая терапия:

- ✓ Ранние стадии
2 цикла ABVD + ЛТ на зоны исходного поражения (СОД 20 Гр)
- ✓ Промежуточные стадии
2 цикла BEACOPP_{эск} + 2 цикла ABVD + ЛТ на зоны исходного поражения (СОД 30 Гр)
- ✓ Распространенные стадии



Рис. 4. Обновленные германские доказательные рекомендации по диагностике, терапии и наблюдению за взрослыми пациентами с лимфомой Ходжкина (адаптировано из постера P079: Jakob T, Follman M, Borchmann P, et al. German evidence-based guideline update on diagnosis, therapy and follow-up of adult Hodgkin lymphoma patients.)

аутоТГСК — трансплантация аутологических гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; КЛХ — классическая лимфома Ходжкина; ЛТ — лучевая терапия; ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная компьютерная томография; СОД — суммарная очаговая доза.

Fig. 4. German evidence-based guideline update on diagnosis, therapy and follow-up of adult Hodgkin's lymphoma patients (adapted from P079 poster: Jakob T, Follman M, Borchmann P, et al. German evidence-based guideline update on diagnosis, therapy and follow-up of adult Hodgkin lymphoma patients.)

аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ВДХТ — high-dose chemotherapy; КЛХ — classic Hodgkin's lymphoma; ЛТ — radiation therapy; ПЭТ-КТ — positron emission computer tomography; СОД — total radiation dose.

4 цикла). Для контроля над болезнью у пациентов с распространенными стадиями КЛХ и полным метаболическим ответом после 2 циклов BEACOPPэск сокращенная программа, включавшая 2 консолидирующих цикла (всего 4 цикла), оказалась достаточной: 5-летняя ВБП составила 91,2 %. Аналогичный результат (91,8 %) зафиксирован в группе пациентов, получивших 6–8 циклов химиотерапии.

Новые рекомендации GHSG по терапии первой линии КЛХ представлены в **постере P079 «German evidence-based guideline update on diagnosis, therapy and follow-up of adult Hodgkin Lymphoma patients» (Jakob T, Follman M, Borchmann P, et al.)** (рис. 4).

В течение двух последних десятилетий мы были свидетелями дискуссии между GHSG и представителями других исследовательских групп (EORTC, LYSA, FIL) о преимуществах и недостатках лечения КЛХ по схеме ABVD (принцип Хроноса) и BEACOPPэск (принцип Кайроса). На ISHL-11 **О. Casasnovas** (Франция) представил результаты **протокола AHL 2011**. Изучались возможности деэскалации терапии по результатам ПЭТ-2. Результаты исследования подтвердили мнение GHSG о преимуществе начала с интенсивной терапии по схеме BEACOPPэск и последующей деэскалации лечения при достижении полного метаболического ответа после 2 циклов химиотерапии. Отдаленные результаты оказались идентичными таковым протокола HD18 GHSG. Результаты этого протокола были представлены впервые и вызвали большой интерес.

В исследование было включено 823 больных КЛХ. Всем больным выполнялось стадирование по ПЭТ. В дальнейшем ПЭТ-исследование проводилось после 2-го и 4-го циклов химиотерапии. Дизайн протокола заключался в следующем. Больных рандомизировали на две группы: стандартную ($n = 413$) и исследовательскую (ПЭТ-2-адаптированную; $n = 410$). В стандартной группе все пациенты получали 6 циклов химиотерапии по схеме BEACOPPэск независимо от результатов ПЭТ. В ПЭТ-2-адаптированной группе терапия корректировалась по результатам ПЭТ после 2-го цикла BEACOPPэск. Пациенты, у которых сохранялась метаболическая активность опухолевой ткани, продолжали лечение по схеме BEACOPPэск — еще 2 цикла. При достижении полного метаболического ответа после 4-го цикла они получали 2 консолидирующих цикла BEACOPPэск (всего 6 циклов). Больные с полным метаболическим ответом после 2 циклов BEACOPPэск продолжали лечение по схеме ABVD — 4 цикла. Все пациенты с положительными результатами ПЭТ после 4-го цикла прекращали лечение по протоколу; их переводили на терапию «спасения» по схемам второй линии с последующей консолидацией высокодозной химиотерапией (ВДХТ) под защитой трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). В ПЭТ-2-адаптированной группе полный метаболический ответ был достигнут у 84 % больных, все они получили только 2 цикла BEACOPPэск и 4 цикла ABVD. При медиане наблюдения 50,4 мес. 5-летняя ВБП оказалась одинаковой и составила 85,7 % в ПЭТ-2-адаптированной группе и 87,4 % — в стандартной. Во всей группе ($n = 823$) ВБП достигла 90,9 % при ПЭТ-2-отрицательном ответе и лишь 75,4 % — при ПЭТ-2-положительном. ОВ не

различалась в стандартной и ПЭТ-2-адаптированной группах — 96,4 и 95,2 % соответственно. По сравнению с группой больных, получавших стандартную терапию, в ПЭТ-2-адаптированной группе была меньше гематологическая токсичность III степени и выше (анемия 11 vs 2 %, лейкопения 85 vs 74 %, тромбоцитопения 44 vs 15 % соответственно) и частота серьезных нежелательных явлений (45 vs 28 %). У женщин в ПЭТ-2-адаптированной группе отмечено лучшее сохранение фертильности: беременность наступила у 28 (6,8 %) пациенток в стандартной группе и у 45 (11 %) — в ПЭТ-2-адаптированной ($p = 0,036$).

Авторы делают вывод, что результаты ПЭТ после 2 циклов BEACOPPэск могут быть использованы для безопасной коррекции последующей терапии.

После обсуждения результатов этих протоколов ведущие сессию (модераторы, председатели) задали аудитории вопрос: каким теперь будет выбор тактики лечения распространенных стадий КЛХ при возможности использования ПЭТ после 2 циклов химиотерапии? И впервые аудитория проголосовала абсолютным большинством (80 vs 20 %) за принцип Кайроса — начало интенсивной терапии с последующей деэскалацией при ПЭТ-2 полном метаболическом ответе. Таким образом, сегодня ПЭТ стала инструментом, позволяющим выделить группу больных, у которых возможна деэскалация лечения или нуждающихся в эскалации терапии.

Значение Deauville 3 при ПЭТ-исследовании после 2 циклов химиотерапии следует считать положительным или отрицательным? До последнего времени оставался дискуссионным вопрос об оценке интенсивности накопления фтордезоксиглюкозы, меченной фтором-18 (^{18}F -ФДГ), в опухолевой ткани по шкале Deauville. При ПЭТ-2 значение Deauville, равное 3, следует считать отрицательным или положительным результатом? GHSG в протоколах HD16 (1150 больных КЛХ с ранними стадиями и благоприятным прогнозом) и HD18 (1945 больных КЛХ с распространенными стадиями) оценила отдаленные результаты лечения в зависимости от результатов ПЭТ-2 в соответствии со шкалой Deauville.

В протоколе HD16 5-летняя ВБП при значениях Deauville 1–2 и 3 оказалась абсолютно одинаковой — 93,2 и 92,8 % соответственно ($p = 0,64$), но при значении Deauville, равном 4, 5-летняя ВБП была значительно ниже и составила 80,9 % ($p = 0,0007$).

Аналогичные результаты были получены при оценке 5-летней ВБП в протоколе HD18. Если ПЭТ-2 со значением Deauville, равным 3, считать положительным и больных разделить на две группы (со значениями Deauville 1–2 и 3–4), то различий в 5-летней ВБП не выявляется — 92,2 и 92,0 % соответственно ($p = 0,8$). Однако, если ПЭТ-2 со значением Deauville, равным 3, считать отрицательным и больных разделить на две группы (со значениями Deauville 1–3 и 4), то различие в 5-летней ВБП становится статистически значимым — 94,2 vs 87,6 % ($p = 0,002$).

Авторы делают вывод, что отрицательное прогностическое значение при ПЭТ-2 имеет только степень накопления радиофармпрепарата, равная Deauville 4. Этот вывод имеет большое практическое значение. Сегодня ЛТ при распространенных стадиях КЛХ про-

водится только на зоны с положительными результатами ПЭТ. На рабочем совещании, посвященном роли ПЭТ в коррекции терапии КЛХ, было обращено внимание аудитории на тот факт, что если значение Deauville 3 считать положительным, то облучению будет подвергаться большее число больных — до 30 %. В то же время реальная необходимость в облучении возникнет лишь у 12 % пациентов, если положительным считать значение Deauville, равное 4 (протокол HD18).

При лечении распространенных стадий КЛХ GHSG также представила данные по прогностическому значению общего метаболического объема (MTV — metabolic tumor value) при выполнении ПЭТ с целью стадирования заболевания. Было показано значение MTV для прогнозирования раннего ответа на терапию (ПЭТ-2), но большего влияния этого фактора на отдаленные результаты (ВБП и ОВ), чем ПЭТ-2, не отмечено (Mettler J, et al. Abstract P-086).

С.-А. Voltin и соавт. (GHSG) в своем постере **P074 «Accuracy of PET-based bone marrow assessment in patients with Hodgkin lymphoma: Results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18»** представили анализ данных 832 больных, получавших лечение по протоколам HD16, HD17 и HD18, которым до начала лечения выполнены ПЭТ-исследования с целью стадирования и биопсия костного мозга с пересмотром всех данных в референс-центре. Поражение костного мозга обнаружено у 20 больных и не обнаружено у 812. При ПЭТ не выявлено изменений в костном мозге у 703 больных, результаты ПЭТ оказались положительными у 129. При биопсии установлено поражение костного мозга только у 1 из 702 ПЭТ-отрицательных больных и подтверждено поражение у 19 из 110 ПЭТ-положительных больных. Таким образом, чувствительность ПЭТ для выявления специфического поражения костного мозга составила 95 %, а специфичность — 86,5 %. Отрицательное значение ПЭТ было высокоинформативно и составило 99,9 %, а положительное значение ПЭТ — лишь 14,7 %. Авторы делают следующие важные выводы:

- стадирующая ПЭТ позволяет выявить большее число больных с очаговым поражением костного мозга;
- при биопсии костного мозга предположительно недооценивается фактическая частота поражения костного мозга;
- ПЭТ может успешно использоваться для исключения поражения костного мозга при КЛХ;
- биопсию костного мозга следует выполнять только у тех пациентов, у которых поражение костного мозга приводит к изменению стадии.

Новые препараты в первой линии терапии КЛХ

За последние два десятилетия в клиническую практику при лечении КЛХ внедрено несколько принципиально новых препаратов: брентуксимаб ведотин (brentuximab vedotin — BV) — таргетный препарат, представляющий собой конъюгат CD30-антитела с агентом антимиотического действия

монометилауристатином E; препараты, активирующие противоопухолевый ответ организма, — ингибиторы контрольных точек анти-PD-1-антитела (ниволумаб и пембролизумаб), а также бендамустин, сочетающий в себе свойства алкилирующего агента и антимиотолита (за счет наличия пуриновых колец). Брентуксимаб ведотин и ингибиторы PD-1 оказались настолько эффективными при лечении рецидивов КЛХ, что очень быстро были инициированы исследования по включению этих препаратов в первую линию терапии КЛХ с целью повысить эффективность терапии и снизить ее токсичность, в первую очередь пульмональную, связанную с использованием блеомицина. Результаты нескольких исследований были представлены на ISHL-11.

Брентуксимаб ведотин (Адцетрис)

Схема А+AVD с заменой блеомицина на брентуксимаб ведотин (Адцетрис) в «золотом стандарте» схеме АВVD показала свое преимущество в рандомизированном исследовании ESHELON-1 (первая публикация в 2017 г.): 2-летняя ВБП 82,1 vs 77,2 % ($p = 0,035$). На ISHL-11 **J. Radford** представил дополнительные данные по анализу этого протокола, подтверждающие преимущество включения брентуксимаба ведотина в первую линию терапии для лечения распространенных стадий КЛХ. Наибольшее преимущество схемы А+AVD перед АВVD было выявлено при лечении IV стадии КЛХ: 2-летняя ВБП 82,0 vs 75,3 % ($p = 0,023$). Кроме того, в группе, получавшей лечение по схеме А+AVD, на 33 % реже возникала необходимость в проведении второй линии терапии: у 66 из 662 vs 99 из 659 больных при проведении терапии по схеме АВVD, а также в выполнении ВДХТ — у 36 vs 54. Кроме того, число больных, умерших во время лечения или в период последующего наблюдения (медиана 24,1 мес.), было также больше в группе, получавшей лечение по схеме АВVD, — 13 vs 9, причем структура смертности резко различалась. В группе терапии по схеме АВVD причиной смерти у большинства больных (11 из 13) была пульмональная токсичность, но в группе, получавшей лечение по схеме А+AVD, от пульмональной токсичности не умер ни один больной, а 7 из 9 больных умерли от осложнений, связанных с нейтропенией.

V. Andre представил окончательные результаты **рандомизированного протокола BREACH** для больных с ранними стадиями КЛХ и неблагоприятным прогнозом ($n = 160$). Сравнивалась терапия по схеме А+AVD (4 цикла) и схеме АВVD (4 цикла). Консолидирующая ЛТ (СОД 30 Гр) на зоны исходного поражения проводилась всем больным. При медиане наблюдения 25,3 мес. различий в 2-летней ВБП не выявлено (97,2 vs 91,3 %), так же как и в ОВ. Однако в группе пациентов, получавших лечение по схеме А+AVD, чаще отмечался полный метаболический ответ по результатам ПЭТ-2, чем в группе получавших АВVD: 82,3 vs 75,4 %. Авторы делают вывод о необходимости более длительного наблюдения для ответа на вопрос, улучшает ли замена блеомицина на брентуксимаб ведотин в схеме АВVD показатели ВБП и ОВ.

Впечатляющие результаты по **включению брентуксимаба ведотина в первую линию терапии КЛХ у больных старшей возрастной группы** предста-

вили американские исследователи (**Evance AM, et al. Постер P071**). Использование стандартных программ первой линии, включая схему ABVD, у этой категории больных сопровождается целым рядом трудностей, связанных с низкой эффективностью и повышенной токсичностью, и даже токсической летальностью, вызванной множественными сопутствующими заболеваниями. В многоцентровое исследование было включено 48 больных старше 60 лет, причем 48 % были старше 70 лет и 17 % — старше 80 лет. Медиана индекса CIRS-G была 7 (диапазон 1–20). Поскольку именно в этой возрастной группе наиболее высока летальная пульмонологическая токсичность, связанная с блеомицином, этот препарат был исключен из программы лечения. Программа терапии состояла из 3 этапов:

- 1) 2 введения брентуксимаба ведотина в монорежиме с интервалом 3 нед.;
- 2) затем 6 циклов химиотерапии по схеме AVD;
- 3) на третьем этапе консолидирующая терапия — 4 введения брентуксимаба ведотина в монорежиме каждые 3 нед.

После первого этапа (2 введения брентуксимаба ведотина) общий ответ (ОО) составил 82 %, а число полных ремиссий (ПР) — 36 %. После 3 циклов AVD частота ОО возросла до 98 %, а ПР составила 76 %. После окончания 2-го этапа (6 циклов AVD) ОО был 95 %, ПР — 90 %. После окончания всей программы лечения ОО оставался 95 %, а частота ПР достигла 93 %. Еще более впечатляющими были отдаленные результаты: 2-летняя ОВ — 93 %, ВБП — 84 %, а бессобытийная выживаемость — 80 %. Отдаленные результаты лечения по всем параметрам были хуже у больных с высоким индексом CIRS-G (≥ 10). Токсичность III–IV степени не превышала 10 %, за исключением нейтропении (44 % больных), а пульмональная токсичность отмечена лишь у 1 (2 %) пациента.

Ингибиторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб)

Не менее впечатляющими оказались предварительные результаты использования ниволумаба и пембролизумаба в первой линии терапии КЛХ.

S. Ansell в своем докладе (S114) представил предварительные результаты исследования II фазы **CheckMate 205, cohort D первой линии терапии у больных с распространенными стадиями (IIb, III, IV) КЛХ**. Лечение состоит из двух этапов: на первом проводится 4 введения ниволумаба в монорежиме каждые 2 нед., а на втором — 6 циклов химиотерапии по схеме AVD + ниволумаб (N-AVD), в которых ниволумаб вводится в те же дни, что и AVD (всего 12 введений). ЛТ не входит в программу лечения. Ко времени предоставления данных закончено лечение и могут быть оценены данные у 51 пациента, медиана наблюдения составила 11,1 мес.

По оценке исследовательского центра после первого этапа ОО составил 51 %, ПР по результатам ПЭТ-КТ достигнута у 18 % больных. После 2 циклов N-AVD эти показатели составили 90 и 51 % соответственно. После окончания терапии ОО был 84 %, а ПР — 67 %. При минимальной длительности наблюдения 9,4 мес. ВБП на 9 мес. составила 92 %. Переносимость лечения была удовлетворительной. Нежелательные явления III–IV степени, потребовавшие

прекращения лечения, отмечались у 1 больного (фебрильная нейтропения), у другого имел место иммуноопосредованный гепатит, для купирования которого потребовались высокие дозы кортикостероидов. Авторы делают вывод, что эта программа может стать многообещающей альтернативой существующим многокомпонентным схемам.

Аналогичную программу лечения в исследовании II фазы для больных с впервые выявленной КЛХ с распространенными стадиями и ранними стадиями с неблагоприятным прогнозом представила другая группа американских исследователей (**Allen PB, et al. Phase 2 of pembrolizumab followed by AVD for frontline treatment of classical Hodgkin lymphoma (cHL): interim results. Poster P105**). Лечение начинается с 3 введений пембролизумаба в монорежиме, а затем больные получают 4 или 6 циклов полихимиотерапии по схеме AVD в зависимости от прогностической группы. ЛТ также не входит в программу лечения. На конференции в устном докладе и в постере были представлены первые промежуточные результаты. После окончания первого этапа (пембролизумаб в монорежиме) у 6 из 15 больных был достигнут полный метаболический ответ. У всех больных констатировано уменьшение опухоли.

Высокая эффективность современной терапии первой линии при КЛХ предполагает выздоровление, т. е. прогнозируемую длительность жизни больных, аналогичную таковой у здоровых сверстников. В сочетании с молодым возрастом большинства пациентов социальная реабилитация выздоровевших становится все более актуальной. В связи с этим представляет интерес исследование группы EORTC-LYSA, посвященное возможности социальной адаптации больных КЛХ после первой линии терапии (**постер P034 «Returning to school or work after Hodgkin lymphoma: An EORTC-LYSA cross-sectional study»**). В исследование было включено 2037 больных КЛХ, получавших лечение в период с 1964 по 2004 г., а также 9 пациентов из международных исследовательских протоколов. В период первичной диагностики КЛХ все больные работали или учились. Авторы отмечают, что 52 % учащихся и 77 % работающих пациентов прервали учебу или работу на время лечения, однако в течение 2 лет после окончания терапии к продолжению обучения возвращается 92 % пациентов и 86 % — к работе. Возраст, пол, страна проживания, тип полей при ЛТ и химиотерапия не оказывали влияния на сроки возвращения к прерванной учебе. Женщины чаще прерывали работу на время лечения и после его окончания реже возвращались к работе, в то время как пациенты с более высоким уровнем образования были менее склонны к прерыванию работы. В течение 1-го года после окончания лечения чаще возвращались к прерванной деятельности пациенты с короткой длительностью лечения: 8–12 vs ≥ 24 нед. (рис. 5).

ВТОРАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА — ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ И РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ

Современным стандартом лечения рецидивов после первой линии терапии КЛХ и резистентных форм

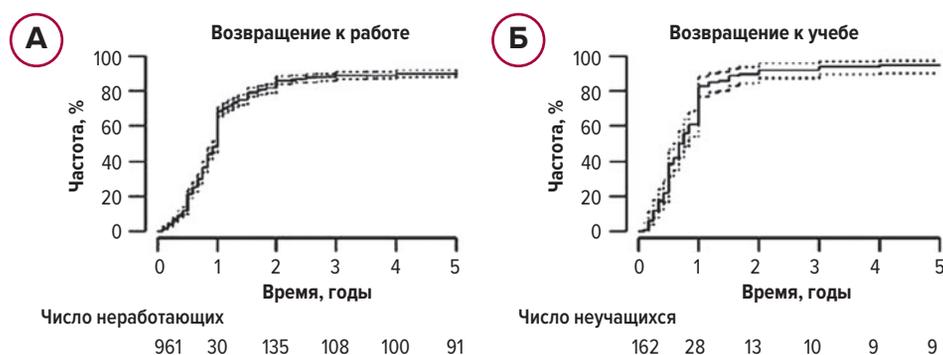


Рис. 5. Частота возвращения к (А) работе или (Б) учебе после окончания лечения больных КЛХ (адаптировано из постера P034: Maraldo MV, Kicinski M, van der Kaaij MAE, et al. P034 (0021) Returning to school or work after Hodgkin lymphoma: An EORTC-LYSA cross-sectional study. HemaSphere. 2018;2(Suppl 3):16–17. doi: 10.1097/01.hs9.0000547886.12255.ae.)

Fig. 5. Rates of work (A) and education (B) resumption after cHL treatment (adapted from P034 poster: Maraldo MV, Kicinski M, van der Kaaij MAE, et al. P034 (0021) Returning to school or work after Hodgkin lymphoma: An EORTC-LYSA cross-sectional study. HemaSphere. 2018;2(Suppl 3):16–17. doi: 10.1097/01.hs9.0000547886.12255.ae.)

Какой режим реиндукции/терапии «спасения» вы применяете?



1. ESHAP	14 %
2. ICE	14 %
3. IGEV	14 %
4. DHAP	14 %
5. Бендамустин	14 %
6. GVD	14 %
7. Другой	14 %

Рис. 6. Голосование аудитории ISHL-11 по вопросу: «Какой режим реиндукции/терапии «спасения» вы применяете?»

DHAP — дексаметазон в высоких дозах, цитарабин, цисплатин; ESHAP — этопозид, метилпреднизолон, цитарабин, цисплатин; GVD — гемцитабин, винорелбин, доксорубин; ICE — ифосфамид, карбоплатин, этопозид; IGEV — ифосфамид, гемцитабин, винорелбин.

Fig. 6. ISHL-11 audience's vote on "Which re-induction/salvage regimen would you use in this situation?"

DHAP — high-dose dexamethasone, cytarabine, cisplatin; ESHAP — etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin; GVD — gemcitabine, vinorelbine, doxorubicin; ICE — ifosfamide, carboplatin, etoposide; IGEV — ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine.

опухоль является терапия «спасения» (схемы второй линии) с последующей консолидацией ВДХТ под защитой аутоТГСК. Задача терапии «спасения» заключается в выявлении химиочувствительности опухоли и достижении максимального эффекта (желательно полного метаболического ответа) перед высокодозным этапом. Выраженность ответа на терапию «спасения» определяет длительность последующей ремиссии и ОВ. Число схем химиотерапии второй линии достаточно велико, и ОО достигает 70–80 %, но частота ПР колеблется лишь от 20 до 50 %. Дискуссия о преимуществе и недостатках каждой из схем ведется на протяжении последних двух десятилетий, но консенсуса так и не найдено. Неожиданным и весьма показательным для подтверждения этого тезиса стало голосование аудитории по вопросу: «Какой режим реиндукции/терапии «спасения» вы применяете?».

Аудитории были предложены все основные режимы, и совершенно неожиданно оказалось, что предпочтение не было отдано ни одной схеме: все режимы в мировой практике используются с одинаковой частотой (рис. 6).

Новые препараты во второй линии терапии КЛХ

Брентуксимаб ведотин (Адцетрис)

Обзорная лекция **R. Advani** из Stanford University «Novel Agents in First Line Salvage» была посвящена итогам и перспективам ВДХТ при рецидивах и рефрактерных формах КЛХ. R. Advani обратила внимание аудитории на новое направление терапии «спасения» (исследования I–II фазы), когда она начинается с монотерапии брентуксимабом ведотином (до 4 введений). При достижении полного метаболического ответа (около 30 % больных) проводится высокодозный этап. Дополнительная химиотерапия по общепринятым схемам (ICE, ESHAP, DHAP, бендамустин) с брентуксимабом ведотином или без него проводится только больным с частичной ремиссией (ЧР) или стабилизацией заболевания. По аналогичному алгоритму начат ряд исследований с включением в терапию «спасения» ингибиторов PD-1. В сводной таблице R. Advani показала, что добавление брентуксимаба ведотина к любой из этих схем позволяет достичь полного метаболического ответа перед высокодозным этапом у 70–80 % больных (табл. 1). Число больных как в опубликованных, так и представленных на симпозиуме исследованиях пока не превышает 100, а длительность наблюдения составляет около 2 лет. Следует отметить, что ВВП на этот срок наблюдения во всех исследованиях превысила 70 % по сравнению с 50 % при использовании этих же режимов без брентуксимаба ведотина.

Результаты одного из этих исследований II фазы BRaVE представил **A. Hagenbeek** в своем докладе «Transplant BRaVE: combining brentuximab vedotin with DHAP as salvage treatment in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: a phase 2 study in 61 patients». В этом исследовании всем больным до начала лечения выполнялась ПЭТ-КТ. Лечение начиналось с 2 циклов химиотерапии по схеме BV+DHAP, выполнялась кон-

Таблица 1. Эффективность первой линии терапии «спасения» с включением брентуксимаба ведотина (адаптировано из лекции R. Advani «Novel Agents in First Line Salvage» на ISHL-11)

Режим	Число больных	ПЭТ-КТ-негативность перед ТГСК	ВБП
BV-ESHAP	66	70 %	71 % 3-летняя
BV-Benda	55	74 %	63 % 2-летняя
BV-ICE	16	69 %	Не оценено
BV-DHAP	61	79 %	76 % 2-летняя
BV → ICE	66	73 %	79 % 3-летняя
BV → терапия «спасения»	37	73 %	72 % на 18 мес.

трольная КТ. При констатации уменьшения опухоли проводился сбор стволовых клеток крови (аферез), а затем выполняли еще 1 цикл BV+DHAP и контрольное ПЭТ-КТ-исследование. Всем больным, достигшим ПР или ЧР, проводили высокодозный этап. После 3 циклов BV+DHAP общий метаболический ответ (ПР + ЧР) составил 87 %, частота полного метаболического ответа — 79 %. После высокодозного этапа частота полного метаболического ответа по данным ПЭТ-КТ увеличилась до 85 %. При медиане наблюдения 21 мес. 2-летняя ВБП оказалась высокой и составила 76 %, а ОВ достигла 92 %. Такая высокая эффективность не отмечалась при использовании программ предыдущего поколения, поэтому авторы сделали вывод, что необходимо более длительное наблюдение и планирование рандомизированных исследований для решения ряда вопросов: может ли такая программа стать новым стандартом второй линии терапии КЛХ, а также сохранится ли такой высокий уровень показателей ОВ и ВБП при более длительном наблюдении?

C. Moskowitz в своем сообщении «**Five-Year Progression-Free Survival Outcomes From a Pivotal Phase 3 Study of Consolidative Brentuximab Vedotin After Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Hodgkin Lymphoma at Risk of Relapse or Progression (AETHERA)**» представил анализ рандомизированного исследования AETHERA по изучению эффективности консолидирующей терапии брентуксимабом ведотином после выполнения ВДХТ с аутоТГСК. Анализ показал, что и при увеличении длительности наблюдения, достаточной для оценки 5-летней ВБП, в группе больных, получавших брентуксимаб ведотин, медиана до прогрессирования не достигнута, в то время как в группе получавших плацебо она составила 15,8 мес.; 5-летняя ВБП — 59 и 41 % соответственно. Медиана до прогрессирования в группе больных, получавших плацебо, снижается до 9,7 мес. при наличии 2 и более факторов риска и до 6,3 мес. при числе факторов 3 и более. По поводу следующего рецидива противоопухолевое лечение проведено соответственно у 32 % больных, получавших брентуксимаб ведотин, и у 54 % получавших плацебо ($p = 0,0001$), в т. ч. аллоТГСК выполнена у 17 и 31 пациента. Кроме того, проявления наиболее частого нежелательного явления — периферической полинейропатии — уменьшились у 90 % больных и полностью исчезли у 73 %. Все больные остаются под наблюдением, и в соответствии с планом протокола ОВ в группах будет оценена в 2020 г.

Ингибиторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб)

Другой класс новых препаратов, представляющих новое направление в лечении онкологических заболеваний — иммунотерапию, — ингибиторы PD-1 ниволумаб и пембролизумаб. Результаты исследования II фазы по эффективности ниволумаба у больных со множественными рецидивами и резистентным течением КЛХ уже были представлены на Международной конференции по злокачественным лимфомам в 2017 г. В 2018 г. на ISHL-11 **P.L. Zinzani, R. Chen, P. Armand и соавт.** в своем **постере P107 «Pembrolizumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Updated Efficacy and Safety Analysis of the Phase 2 KEYNOTE-87 Study»** представили результаты исследования II фазы KEYNOTE-87 по применению пембролизумаба (гуманизированное рекомбинантное анти-PD-1-антитело) в трех когортах больных КЛХ ($n = 210$):

- 1) при рецидивах/резистентности после ВДХТ с аутоТГСК и последующего лечения брентуксимабом ведотином;
- 2) у больных не кандидатах на ВДХТ с аутоТГСК после неудачи терапии «спасения» и неудачи лечения брентуксимабом ведотином;
- 3) при рецидивах/резистентности после ВДХТ с аутоТГСК у не получавших лечения брентуксимабом ведотином.

В целом ОО составил 71,9 % (76,8, 66,7 и 73,3 % в группах соответственно), частота ПР — 27,6 % (26,1, 25,9 и 37,1 % соответственно). При медиане наблюдения 27,4 мес. медиана до прогрессирования составила по группам 16,4, 11,1 и 19,4 мес. соответственно, но 2-летняя ОВ достигла 90,9 % (92,5, 90,6 и 89,4 % в группах соответственно). Непосредственные и отдаленные результаты оказались сопоставимыми с опубликованными ранее данными терапии ниволумабом в аналогичных клинических группах больных с рецидивами/резистентным течением КЛХ.

Ингибиторы PD-1 показали высокую эффективность у больных с рецидивами/рефрактерным течением КЛХ после ВДХТ с аутоТГСК. Однако следующий рецидив или прогрессирование заболевания наступают у большинства больных в течение года. Поэтому неизбежно возникает вопрос о консолидации достигнутого эффекта. Впечатляющие результаты 2-летних ОВ, ВБП с низким риском рецидивов после аллоТГСК у больных с рецидивами/рефрактерным течением КЛХ, получавших лечение ниволумабом, представила франко-итальянская группа в устном докладе и реферате **L. Castagna, M. Magagnoli, R. Mazza и соавт. «T028 (0163) Allogeneic Stem Cell Transplantation (Allo-SCT) for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Patients Treated with Nivolumab Is Associated with an Unprecedented Low Relapse Rate»**. С ноября 2014 г. по декабрь 2016 г. в исследование было включено 37 больных, получавших ниволумаб до достижения ПР, ЧР или прогрессирования. ВДХТ с аутоТГСК в анамнезе была у 89 % больных, а терапия брентуксимабом ведотином — у 86 %, рефрактерное течение отмечалось у 81 % пациентов. Лечение ниволумабом индуцировало ПР у 13 (35 %) больных, ЧР — у 3 (8 %), прогрессирование констатировано у 21 (35 %) пациентов. АллоТГСК была выполнена у 14

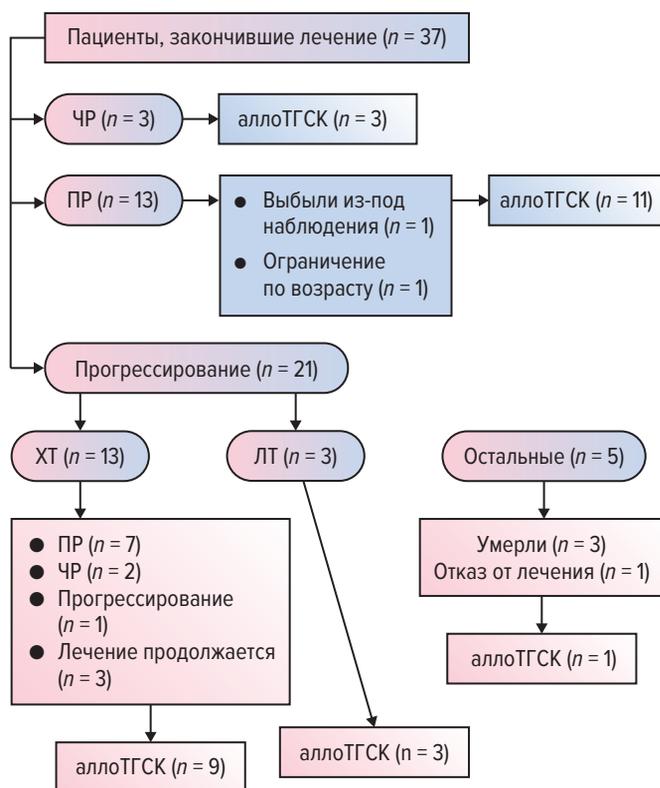


Рис. 7. Возможность выполнения аллотГСК у больных с рецидивами/рефрактерным течением кЛХ, получавших терапию ниволумабом (адаптировано из лекции L. Castagna и соавт. на ISHL-11)

аллотГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ЛТ — лучевая терапия; ПР — полная ремиссия; ХТ — химиотерапия; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 7. Feasibility of allo-HSCT in patients with relapsed/refractory cHL after nivolumab treatment (adapted from the lecture of L. Castagna et al. at ISHL-11)

аллотГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ЛТ — radiation therapy; ПР — complete remission; ХТ — chemotherapy; ЧР — partial remission.

из 16 больных, достигших ПР/ЧР (1 больной выбыл из-под наблюдения на этапе лечения ниволумабом, и 1 больному аллотГСК не выполнена по возрастному критерию). Наиболее интересными оказались результаты в группе больных кЛХ с прогрессированием на фоне лечения ниволумабом. Из 21 больного с прогрессированием 13 получили дополнительно химиотерапию и у 9, достигших ПР или ЧР, выполнена аллотГСК. У 1 пациента констатировано дальнейшее прогрессирование, 3 — продолжают получать химиотерапию. Таким образом, из 10 оцененных больных чувствительность к химиотерапии сохранилась у 9. ЛТ проведена 3 больным, и всем выполнена аллотГСК. Из остальных 5 больных аллотГСК выполнена у 1, другой больной отказался и 3 — умерли (рис. 7).

Всего аллотГСК выполнена у 27 из 37 больных. У больных с аллотГСК 2-летняя ОВ составила 74 %, 2-летняя ВВП — 75 %, кумулятивный риск рецидивов на 2 года составил лишь 3,8 %.

Авторы подчеркивают, что аллотГСК после применения ниволумаба или ниволумаба с последующей химиотерапией связана с беспрецедентно низкой частотой рецидивов и сопровождается управляемой токсичностью. Авторы **делают вывод, что ингиби-**

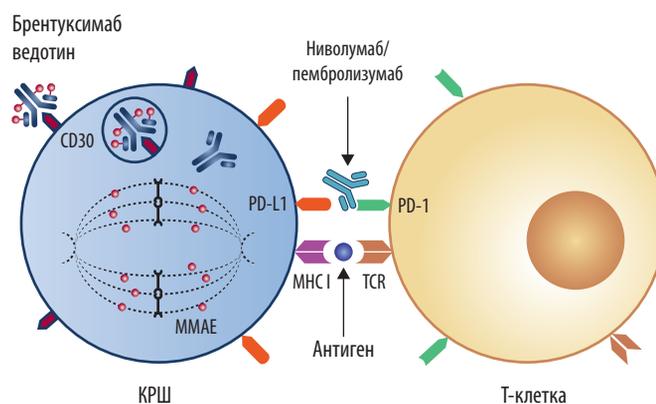


Рис. 8. Механизмы действия брентуксимаба ведотина и анти-PD-1-антител. Брентуксимаб ведотин связывается с антигеном CD30 на поверхности КРШ и проникает в клетку посредством эндоцитоза. Далее цитотоксический агент MMAE освобождается от связи с моноклональным антителом к CD30 и блокирует митоз. Анти-PD-1-антитела (ниволумаб и пембролизумаб) связываются с рецептором PD-1 на поверхности Т-клеток и блокируют сигнал, опосредованный через контрольную точку PD-L1/PD-1, приводя к реактивации цитотоксической функции Т-клеток против КРШ (адаптировано из: Wang Y, et al. Advances in CD30- and PD-1-targeted therapies for classical Hodgkin lymphoma. J Hematol Oncol. 2018;11:57. doi: 10.1186/s13045-018-0601-9.)

MHC I — главный комплекс гистосовместимости I типа; MMAE — монометилауристатин E; TCR — Т-клеточный рецептор; КРШ — клетка Рид—Штернберга.

Fig. 8. Mechanisms of action of brentuximab vedotin and anti-PD-1 antibodies. Brentuximab vedotin binds to CD30 on the HRS cell surface and gets internalized into the cell via endocytosis. The cytotoxic MMAE then gets cleaved from the anti-CD30 antibody and interrupts mitosis. The anti-PD-1 antibodies nivolumab and pembrolizumab bind to PD-1 on T-cells and block the PD-L1/PD-1-mediated immune checkpoint signaling, allowing reactivation of T-cells that exert cytotoxic function against HRS cells (adapted from: Wang Y, et al. Advances in CD30- and PD-1-targeted therapies for classical Hodgkin lymphoma. J Hematol Oncol. 2018;11:57. doi: 10.1186/s13045-018-0601-9.)

MHC I — major histocompatibility complex type I; MMAE — monomethyl auristatin E; TCR — T-cell receptor; КРШ — Reed-Sternberg cell.

торы PD-1 определяют смену парадигмы в лечении рецидивов и рефрактерной кЛХ.

Появление двух новых высокоэффективных препаратов с принципиально различными механизмами действия не могло не привести к идее объединить их в одной программе лечения (рис. 8). На предыдущем 10-м ISHL в 2016 г. были представлены предварительные непосредственные результаты исследования I-II фазы с использованием комбинации ниволумаба и брентуксимаба ведотина в качестве терапии «спасения» перед проведением ВДХТ с аутоТГСК у 62 больных с рецидивами/резистентным течением кЛХ. После 4 введений брентуксимаба ведотина (1,8 мг/кг) и ниволумаба (3 мг/кг) каждый 21 день частота ОО составила 80 %, ПЭТ-отрицательных ПР — 61 %. На ISHL-11 в докладе и реферате 0005 «Brentuximab Vedotin in Combination with Nivolumab in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Follow-up Results from the Phase 1/2 Study» A. Herrera, A. Moskowitz, N.L. Burlett и соавт. представили предварительные отдаленные результаты. Схема протокола лечения отражена на рис. 9.

В соответствии с протоколом 4 цикла брентуксимаба + ниволумаба проведены и оценены у 59 больных. Сразу после 4 циклов ВДХТ с аутоТГСК выполнена у

42 больных, т. к. достигнута ПР или ЧР. В связи с недостаточным эффектом дополнительная терапия «спасения» проведена 17 больным, 14 из них выполнена ВДХТ с аутоТГСК. Всего высокодозный этап применен у 56 больных. При медиане наблюдения 21,8 мес. ВБП на 21 мес. во всей группе была высокой и составила 82 %, а в группе больных, у которых высокодозный этап выполнен сразу после циклов брентуксимаба ведотина с ниволумабом, — 97 %. ВБП была также 97 % в группе больных с рецидивами, но лишь 65 % у больных с рефрактерным течением КЛХ. ОВ на срок медианы наблюдения также оказалась очень высокой (95 %) и составила 98 % в группе больных, не получавших дополнительной терапии «спасения» vs 87 % в группе больных с дополнительной терапией.

Наряду с выводами о высокой эффективности предложенной программы и высоком прогностическом значении степени ответа перед высокодозным этапом авторы подчеркивают, что сочетание брентуксимаба ведотина с ниволумабом — это «многообещающий режим спасения без традиционной химиотерапии, заслуживающий дальнейшего изучения».

Это сообщение было одним из ключевых, показавшим новые тенденции и новые возможности в лечении КЛХ.

Почти сразу за докладом А. Herrera было сообщение J.W. Friedberg, C.A. Yasenchak, G.D. Amato и соавт. (преферат 0153 «Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin plus nivolumab in patients with Hodgkin lymphoma aged ≥ 60 »). Авторы использовали сочетание брентуксимаба ведотина и ниволумаба у 11 впервые диагностированных больных старше 60 лет (медиана 71,5 года, диапазон 60–83 года). Доложены первые предварительные результаты при медиане наблюдения 8 мес. (диапазон 2,5–12 мес.): ОО составил 82 %, ПР — 55 %. Авторы отмечают высокую эффективность, хорошую переносимость и обратимую токсичность программы, что указывает на перспективность такой терапии у больных старшей возрастной группы.

Идею об уменьшении химиотерапевтической нагрузки на основе риск-адаптированной стратегии и включения ингибиторов PD-1 как в программы первой линии терапии, так и при лечении рецидивов/резистентных форм КЛХ у части больных вплоть до отказа от ВДХТ с аутоТГСК продолжил развивать P. Borchmann в своем докладе «PD-1 blockade current and future aspects of cHL therapy».

Основные положения доклада:

1. Ингибиторы PD-1 при рецидивах/рефрактерном течении КЛХ:

- высокоэффективны и их эффективность не зависит от предшествующей лекарственной противоопухолевой терапии, включая применение брентуксимаба ведотина, и полученного ответа;
- медиана ВБП во всей группе пациентов, получавших лечение ингибиторами PD-1 при рецидивах/рефрактерном течении КЛХ, составляет около 13 мес.; длительная ремиссия наблюдается в основном у пациентов, отве-

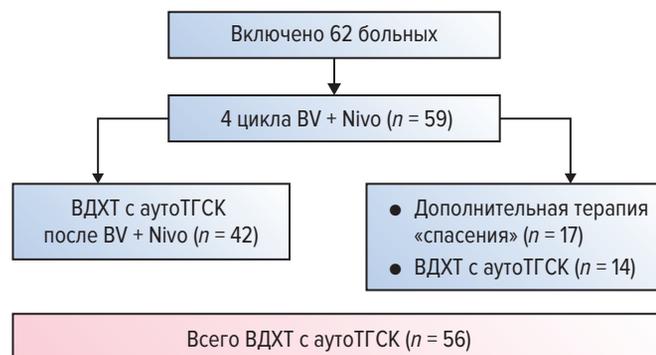


Рис. 9. Схема протокола терапии «спасения», включающая брентуксимаб ведотин + ниволумаб (адаптировано из лекции А. Herrera и соавт. на ISHL-11)

BV — брентуксимаб ведотин; Nivo — ниволумаб; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия.

Fig. 9. Salvage therapy protocol including brentuximab vedotin + nivolumab (adapted from the lecture of A. Herrera et al. at ISHL-11)

BV — brentuximab vedotin; Nivo — nivolumab; аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ВДХТ — high-dose chemotherapy.

тивших на лечение. Что дальше? Комбинирование методов терапии?

- переносимость удовлетворительная (нет летальности, связанной с терапией), улучшают качество жизни пациентов.
2. Место ингибиторов PD-1 во второй линии терапии у кандидатов на ТГСК окончательно не определено (BV + ВДХТ или BV + программы терапии «спасения» без ВДХТ?).
 3. Роль ингибиторов PD-1 в первой линии терапии КЛХ должна быть исследована посредством:
 - их применения в комбинации со схемой AVD, что позволит изучить возможный синергизм препаратов;
 - отбора пациентов без факторов риска, что, возможно, позволит избежать химиотерапии.

Прошедший в октябре 2018 г. ISHL-11 подвел итоги последнего этапа в лечении КЛХ — этапа интенсификации терапии, показав пределы возможности этого направления. Появление в последние 20 лет принципиально новых классов препаратов — таргетных и ингибиторов контрольных точек — наряду с новыми методами оценки эффективности лечения, основанными на степени метаболического ответа, определили новое направление терапии этого заболевания. Поиску эффективных сочетаний новых воздействий на опухоль, основанных на целевой доставке лекарственных средств в опухолевую клетку, активизации противоопухолевого ответа иммунной системы больного и коррекции терапии по результату метаболического ответа было посвящено большинство сообщений. Представленные на симпозиуме предварительные результаты фактически определили «дорожную карту» по поиску новых возможностей терапии КЛХ на предстоящее десятилетие.