

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Эффективность брентуксимаба ведотина при рецидивах/рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина и качество жизни пациентов: результаты многоцентрового наблюдательного проспективного исследования в условиях реальной клинической практики

The Efficacy of Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma and Quality of Life: Results of a Multi-Center Observational Prospective Study in the Context of Real Clinical Practice

Т.И. Ионова^{1,2}, А.А. Амдиев³, М.И. Андриевских⁴, Е.А. Барях⁵, Е.В. Васильев⁶, М.В. Волков⁷, Е.М. Володичева⁸, В.В. Иванов⁹, О.В. Каверина¹⁰, К.Д. Капланов¹¹, Т.Ю. Клиточенко¹², В.И. Куракин¹³, Д.Г. Лазарева¹⁰, О.Г. Ларионова⁷, К.В. Лепик¹⁴, И.Б. Лысенко¹⁵, В.Я. Мельниченко¹⁶, Р.И. Минуллина¹⁷, О.В. Миронов¹⁸, Е.Н. Мисюрин⁵, Н.Б. Михайлова¹⁴, Н.Е. Мочкин¹⁶, Т.П. Никитина^{1,2}, Т.С. Петрова¹⁷, Н.М. Порфирьева¹, О.А. Рукавицын¹⁹, А.А. Самойлова¹⁶, Р.Н. Сафин¹⁷, П.И. Симашова¹⁹, Е.Г. Смирнова¹⁶, Н.А. Тренина¹³, Н.В. Фадеева⁴, Г.Н. Хусаинова¹⁷, В.Л. Чанг¹⁸, Т.В. Шелехова²⁰, Д.Г. Шерстнев²⁰

TI Ionova^{1,2}, AA Amdiev³, MI Andrievskikh⁴, EA Baryakh⁵, EV Vasil'ev⁶, MV Volkov⁷, EM Volodicheva⁸, VV Ivanov⁹, OV Kaverina¹⁰, KD Kaplanov¹¹, TYu Klitochenko¹², VI Kurakin¹³, DG Lazareva¹⁰, OG Larionova⁷, KV Lepik¹⁴, IB Lysenko¹⁵, VYa Melnichenko¹⁶, RI Minullina¹⁷, OV Mironov¹⁸, EN Misyurina⁵, NB Mikhailova¹⁴, NE Mochkin¹⁶, TP Nikitina^{1,2}, TS Petrova¹⁷, NM Porfirieva¹, OA Rukavitsyn¹⁹, AA Samoilo¹⁶, RN Safin¹⁷, PI Simashova¹⁹, EG Smirnova¹⁶, NA Trenina¹³, NV Fadeeva⁴, GN Khusainova¹⁷, VL Chang¹⁸, TV Shelekhova²⁰, DG Sherstnev²⁰

¹ РОО «Международный центр исследования качества жизни», ул. Артиллерийская, д. 1, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191014

¹ Multinational Center for Quality of Life Research, 1 Artilleriiskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191014

² Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», наб. р. Фонтанки, д. 154, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198103

² Saint Petersburg State University Hospital, 154 Fontanki emb., Saint Petersburg, Russian Federation, 198103

³ ГБУЗРК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова», ул. Беспалова, д. 49А, Симферополь, Российская Федерация, 295007

³ VM Efetov Crimea Republican Clinical Oncology Dispensary, 49A Bepalova str., Simferopol, Russian Federation, 295007

⁴ ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ул. Блюхера, д. 42, Челябинск, Российская Федерация, 454087

⁴ Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine, 42 Blyukhera str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454087

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Маршала Катюкова, д. 5, Москва, Российская Федерация, 123181

⁵ Municipal Clinical Hospital No. 52, 5 Marshala Katukova str., Moscow, Russian Federation, 123181

⁶ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», ул. Партизана Железняка, д. 3А, Красноярск, Российская Федерация, 660022

⁶ Krasnoyarsk Krai Clinical Hospital, 3A Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

⁷ ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», ул. Русская, д. 59, Владивосток, Российская Федерация, 690105

⁷ Primorsky Krai Oncology Dispensary, 59 Russkaya str., Vladivostok, Russian Federation, 690105

⁸ ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», ул. Яблочкова, д. 1А, корп. 1, Тула, Российская Федерация, 300053

⁸ Tula Regional Clinical Hospital, 1A bld. 1 Yablochkova str., Tula, Russian Federation, 300053

⁹ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

⁹ VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

¹⁰ КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Змеиногорский тракт, д. 110, Барнаул, Российская Федерация, 656045

¹⁰ Altai Krai Oncology Dispensary, 110 Zmeinogorskii passage, Barnaul, Russian Federation, 656045

¹¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

¹¹ SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

¹² ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138

¹² Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, 78 Zemlyachki str., Volgograd, Russian Federation, 400138

¹³ Clinical Oncology Dispensary, 9 bld. 1 Zavertyaeva str., Omsk, Russian Federation, 644013

¹³ БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», ул. Завертяева, д. 9, корп. 1, Омск, Российская Федерация, 644013

¹⁴ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

¹⁵ ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, ул. 14-я линия, д. 63, корп. 8, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344037

¹⁶ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203

¹⁷ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан», Сибирский тракт, д. 29, корп. А, Казань, Российская Федерация, 420029

¹⁸ ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», ул. Московская, д. 29В, Тамбов, Российская Федерация, 392000

¹⁹ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Госпитальная пл., д. 3, Москва, Российская Федерация, 105229

²⁰ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ул. 53-й Стрелковой Дивизии, д. 6/9, Саратов, Российская Федерация, 410028

¹⁴ RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; Pavlov University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

¹⁵ National Medical Research Center for Oncology, 63 bld. 8 14th line str., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344037

¹⁶ NI Pirogov National Medical and Surgical Center, 70 Nizhnaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203

¹⁷ Tatarstan Republican Clinical Oncology Dispensary, 29 bld. A Sibirskii passage, Kazan, Russian Federation, 420029

¹⁸ Tambov Regional Clinical Oncology Dispensary, 29B Moskovskaya str., Tambov, Russian Federation, 392000

¹⁹ NN Burdenko Main Military Clinical Hospital, 3 Gospital'naya sq., Moscow, Russian Federation, 105229

²⁰ VI Razumovskii Saratov State Medical University, 6/9 53rd Strelkovoi Divizii str., Saratov, Russian Federation, 410028

РЕФЕРАТ

Цель. Изучение качества жизни и симптомов, оценка клинического эффекта и безопасности лечения у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина (r/r КЛХ), получающих брентуксимаб ведотин (БВ) в качестве \geq 3-й линии терапии в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В анализ включено 62 больных r/r КЛХ после второй или последующих линий противоопухолевой терапии, не являющихся кандидатами для проведения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) на момент включения в исследование, или после неудачи высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутоТГСК. Медиана возраста — 31 год, 46,8 % — женщины. Пациенты получали БВ в дозе 1,8 мг/кг в/в каждые 3 нед. Оценку клинических показателей, качества жизни и симптомов проводили до начала терапии БВ и через 3, 6, 9, 12 и 15 мес. после начала лечения. Для оценки качества жизни применяли опросник RAND SF-36, для оценки симптомов — ESAS-R.

Результаты. Объективный ответ зарегистрирован у 68,3 % больных, из них 40 % имели полный ответ. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,6 мес. (95%-й доверительный интервал 7,4–12,9 мес.). Профиль безопасности соответствовал опубликованным данным. Нежелательные явления III–IV степени тяжести выявлены у 1,6 % больных. На протяжении 15 мес. после начала лечения отмечались улучшение или стабилизация качества жизни по всем шкалам опросника RAND SF-36 (GEE, $p < 0,001$), а также уменьшение выраженности симптомов по общему баллу опросника ESAS-R (GEE, $p < 0,001$).

Заключение. В условиях реальной клинической практики подтверждена эффективность применения БВ у больных r/r КЛХ после второй или последующих линий противоопухолевой терапии либо после неудачи ВДХТ с аутоТГСК. Продemonстрирован удовлетворительный профиль переносимости БВ. Терапия БВ сопровождается улучшением качества жизни больных r/r КЛХ. Положительные изменения качества жизни и симптомов на фоне терапии БВ свидетельствуют о его эффективности и безопасности с точки зрения пациента.

ABSTRACT

Aim. To study the quality of life and symptoms, to assess the clinical effect and treatment safety in relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma (r/r cHL) patients treated with brentuximab vedotin (BV) as \geq 3rd-line therapy in the context of real clinical practice.

Materials & Methods. The study enrolled 62 r/r cHL patients after the second- and subsequent-line chemotherapies, who are either ineligible for autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) at the time of their enrollment into the study or after the failure of high-dose chemotherapy (HDCT) with auto-HSCT. The median age was 31 years; 46.8 % of patients were women. The patients received BV 1.8 mg/kg intravenously every 3 weeks. Clinical parameters, quality of life, and symptoms were assessed prior to BV therapy and in 3, 6, 9, 12, and 15 months after therapy onset. The RAND SF-36 form was used to assess the quality of life, and the ESAS-R tool was applied to report on symptoms.

Results. Objective response was observed in 68.3 % of patients, 40 % out of them showed complete response. The median progression-free survival was 10.6 months (95% confidence interval 7.4–12.9 months). Safety profile corresponded to the published data. Adverse events of grade 3/4 were identified in 1.6 % of patients. In the period of 15 months after therapy onset, quality of life improvement or stabilization was reported based on all the scales of RAND SF-36 (GEE, $p < 0.001$), and symptom relief was shown based on ESAS-R total score (GEE, $p < 0.001$).

Conclusion. In the context of real clinical practice, BV appeared to be effective in r/r cHL patients either after the second- or subsequent-line chemotherapies or after the failure of HDCT with auto-HSCT. The study demonstrated that BV was well tolerated by the patients. BV therapy contributes to the improvement of r/r cHL patients' quality of life. Positive changes in quality of life and symptoms on BV therapy testify to its patient-assessed efficacy and safety.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, рецидивы, рефрактерная форма, брентуксимаб ведотин, качество жизни, реальная клиническая практика.

Keywords: classical Hodgkin's lymphoma, relapsed/refractory form, brentuximab vedotin, quality of life, real clinical practice.

Получено: 29 июня 2021 г.

Принято в печать: 19 ноября 2021 г.

Received: June 29, 2021

Accepted: November 19, 2021

Для переписки: Татьяна Павловна Никитина, канд. мед. наук, ул. Артиллерийская, д. 1, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191014; e-mail: qolife@mail.ru

Для цитирования: Ионова Т.И., Амдиев А.А., Андриевских М.И. и др. Эффективность брентуксимаба ведотина при рецидивах/рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина и качество жизни пациентов: результаты многоцентрового наблюдательного проспективного исследования в условиях реальной клинической практики. Клиническая онкогематология. 2022;15(1):42–53.

For correspondence: Tatyana Pavlovna Nikitina, MD, PhD, 1 Artilleryskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191014; e-mail: qolife@mail.ru

For citation: Ionova TI, Amdiev AA, Andrievskikh MI, et al. The Efficacy of Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma and Quality of Life: Results of a Multi-Center Observational Prospective Study in the Context of Real Clinical Practice. Clinical oncohematology. 2022;15(1):42–53. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-42-53

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-42-53

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время около 75 % больных классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) достигают длительной ремиссии после первой линии терапии [1, 2]. Тем не менее у 10–30 % пациентов развиваются рецидивы, у ряда больных имеет место резистентное течение заболевания. Современный стандарт лечения больных с рефрактерным и рецидивирующим течением (р/р) кЛХ — высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [3, 4]. Данный подход позволяет добиться стойкой ремиссии примерно у 50 % больных. При прогрессировании или раннем рецидиве после ВДХТ с аутоТГСК прогноз крайне неблагоприятный. Кроме того, только $1/3$ пациентов с рецидивами может быть кандидатами на ВДХТ с аутоТГСК. Помимо этого при резистентных формах кЛХ современные программы второй линии недостаточно эффективны.

В последнее время разработаны новые перспективные препараты, обладающие доказанной эффективностью и хорошей переносимостью при лечении р/р кЛХ [5, 6]. Одним из таких препаратов является брентуксимаб ведотин (БВ). Это конъюгат моноклонального антитела и противоопухолевого агента, который доставляется в опухолевые клетки, экспрессирующие антиген CD30, и вызывает их избирательный апоптоз [7]. У пациентов с кЛХ антиген CD30 экспрессируется на поверхности опухолевых клеток [8]. Эта экспрессия не зависит от стадии заболевания, предшествующей терапии и перенесенной трансплантации. В рамках клинических исследований продемонстрирована эффективность БВ для лечения больных кЛХ после неудачи (прогрессирования или раннего рецидива) ВДХТ с аутоТГСК или при неудаче не менее двух линий (режимов) предшествующей противоопухолевой терапии у больных, не являющихся кандидатами на аутоТГСК [9–11]. Имеются опубликованные данные, подтверждающие эффективность и безопасность БВ при лечении р/р кЛХ вне клини-

ческих исследований по результатам национальных программ Named-Patient Program [12–16].

Отдельно следует отметить, что при принятии решений в клинической онкогематологии необходимо учитывать соотношение риска и пользы лечения для пациента, опираясь в т. ч. на данные о его качестве жизни. В опубликованных обзорах по исследованию качества жизни у больных ЛХ обозначена важность данных о различных аспектах функционирования пациента как на этапе диагностики, так и в разные сроки лечения, в т. ч. отдаленные [17–20]. При этом подчеркивается, что многие вопросы качества жизни пациентов с ЛХ остаются неясными и нуждаются в дополнительном анализе [21]. Оценка качества жизни имеет особую актуальность у больных с р/р кЛХ. У этой категории пациентов, как правило, имеют место выраженные нарушения в разных сферах жизнедеятельности. В этой связи при разработке и внедрении в клиническую практику новых программ терапии для пациентов с р/р кЛХ важное значение имеют данные о том, как лечение влияет на качество жизни больного.

Кроме того, нельзя не обратить внимание на то, что при изучении клинической эффективности и переносимости терапии данные наблюдательных исследований в условиях реальной клинической практики служат существенным дополнением к результатам клинических исследований. Данные об эффективности лечения пациентов с р/р кЛХ, его переносимости, изменениях качества жизни и симптомов на фоне терапии, полученные в рамках таких исследований, позволяют сделать важный шаг на пути к улучшению качества медицинской помощи этой тяжелой и гетерогенной категории больных.

Что касается информации о качестве жизни пациентов с р/р кЛХ, получающих БВ, она крайне ограничена [22–24]. Более того, отсутствуют данные о влиянии терапии БВ на качество жизни и симптомы у данной категории пациентов в условиях реальной клинической практики. Для изучения изменений физического, психологического и социального функцио-

нирования, а также динамики симптомов у пациентов с р/р КЛХ на фоне терапии БВ в 2018–2020 гг. в РФ было реализовано многоцентровое наблюдательное проспективное когортное исследование «Качество жизни, симптомы и клиническая эффективность брентуксимаба ведотина у больных с рефрактерным и рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики».

Цель исследования — изучение качества жизни и симптомов у пациентов с р/р КЛХ на фоне терапии БВ, а также оценка клинического эффекта и безопасности лечения в условиях реальной клинической практики. В данной публикации представлены результаты в группе пациентов с р/р КЛХ, которым показана терапия БВ при неудаче по крайней мере двух линий (режимов) предшествующей противоопухолевой терапии (некандидаты на аутоТГСК), а также после неудачи (прогрессирования или раннего рецидива) ВДХТ с аутоТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ проведен в группе из 62 пациентов с р/р КЛХ, которые приняли участие в многоцентровом наблюдательном проспективном когортном исследовании «Качество жизни, симптомы и клиническая эффективность брентуксимаба ведотина у больных с рефрактерным и рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики». Исследование проведено в соответствии с руководством Международного общества фармакоэпидемиологии по надлежащей фармацевтической (аптечной) практике (GPP), а также в соответствии с надлежащей клинической практикой (GCP) согласно Международной конференции по гармонизации (ICH) и этическими принципами Хельсинкской декларации (версия 2000 г., русская версия — 20 сентября 2002 г.). В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с р/р КЛХ, не являющихся кандидатами для проведения аутоТГСК на момент включения в исследование, которым показана терапия БВ после второй или последующих линий либо после неудачи (прогрессирования или раннего рецидива) ВДХТ с аутоТГСК. Кроме того, включались пациенты после аутоТГСК, которым БВ назначался для консолидации ремиссии (результаты этой группы в настоящей статье не представлены). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов, участвовавших в других клинических исследованиях, а также при наличии противопоказаний для назначения БВ в соответствии с инструкцией. Включение пациентов в исследование проводилось в 17 ЛПУ РФ. Назначение терапии осуществлялось согласно одобренной инструкции по медицинскому применению БВ; препарат вводился в дозе 1,8 мг/кг в/в каждые 3 нед.

В соответствии с протоколом исследования максимальный срок мониторинга пациента составлял

15 мес. Завершение участия пациента в исследовании происходило в случае прекращения терапии БВ вследствие прогрессирования заболевания или токсичности лечения, а также при отказе пациента от продолжения участия в исследовании. В рамках исследования оценку клинических показателей, качества жизни и симптомов проводили до начала терапии БВ и через 3, 6, 9, 12 и 15 мес. после ее начала. Не исключали из анализа данные, полученные от пациентов с прогрессированием заболевания, произошедшим в период проведения исследования.

Диагноз КЛХ устанавливали в соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. с использованием рекомендуемых методов диагностики, включая гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Клиническую стадию заболевания определяли согласно классификации Ann Arbor в модификации Cotswolds с учетом результатов ПЭТ-КТ всего тела или КТ шеи, грудной клетки, живота и таза. Противоопухолевый эффект оценивали в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST v.1.1) [25, 26]. Первичная резистентность определялась как отсутствие полной ремиссии после проведения химиотерапии первой линии или рецидив в течение 90 дней после окончания лечения в рамках первой линии терапии. Оценка нежелательных явлений (НЯ) проводили согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США, версия 4.0 (NCI CTCAE v. 4.0) [27]. Для получения информации о наличии у пациента сопутствующих заболеваний врач заполнял карту сопутствующей патологии — индекс коморбидности Чарлсон (Charlson Comorbidity Index) — до начала терапии БВ [28].

Для оценки качества жизни использовали общий опросник оценки качества жизни RAND SF-36, для оценки симптомов — обновленную версию опросника «Эдмонтонская система оценки симптомов» (Edmonton Symptom Assessment Scale-Revised, ESAS-R). Кроме того, применяли шкалу «Общая оценка изменения самочувствия пациента» (Patient Global Impression of Change, PGIC) для оценки самим пациентом изменения самочувствия в процессе лечения.

RAND SF-36 является широко распространенным общим опросником оценки качества жизни, который может использоваться как у здоровых людей, так и у пациентов с хроническими заболеваниями, в т. ч. у больных ЛХ [29, 30]. Инструмент предназначен для респондентов от 14 лет и состоит из 36 вопросов, которые формируют восемь шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ). Число вопросов в каждой из шкал опросника варьирует от 2 до 10, на каждый вопрос предлагаются различные варианты ответа. После шкалирования (перевода необработанных данных в баллы качества жизни) результаты исследования выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал. Чем выше балл по шкале опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни.

Для сравнения показателей качества жизни пациентов с условно здоровыми респондентами была сформирована группа сравнения из базы данных популяционного исследования качества жизни населения (данные Межнационального центра исследования качества жизни), соответствующая больным по полу и возрасту ($n = 70$) [31].

Опросник ESAS-R предназначен для оценки общих симптомов у больных с распространенными стадиями злокачественных новообразований [32]. Обновленная версия опросника ESAS-R позволяет оценить интенсивность девяти общих симптомов, испытываемых онкологическим больным на момент заполнения опросника: боль, усталость, сонливость, тошнота, снижение аппетита, одышка, депрессия, тревога, а также плохое самочувствие. Опросник содержит дополнительную (десятую) шкалу, которую пациент может заполнить при наличии у него симптома, связанного с заболеванием и не указанного в опроснике. Выраженность каждого симптома оценивается по цифровой оценочной шкале: 0 баллов — нет симптома; 10 баллов — симптом настолько сильно выражен, насколько можно себе представить. Кроме того, для каждого пациента можно определить общий балл выраженности симптомов, представляющий собой сумму баллов по всем симптомам опросника. Опросник ESAS-R предназначен для заполнения пациентом и позволяет быстро и надежно осуществлять идентификацию симптомов и их мониторинг в максимально удобном для пациента формате.

Шкала PGIC позволяет оценить изменение самочувствия пациента от начала текущей терапии. Шкала PGIC включает семь градаций изменения самочувствия — от 1 балла («без изменений» или «стало хуже») до 7 баллов («стало значительно лучше»).

Статистический анализ

Описательная статистика для непрерывных данных представлена в виде средних арифметических значений, стандартных отклонений, медиан, межквартильных интервалов и диапазонов; для категориальных переменных — в виде частот, процентных долей и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Характер распределения данных проанализирован с помощью теста Шапиро—Уилка. Показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и длительность ответа определялись с помощью метода Каплана—Мейера. Для сравнения показателей качества жизни в разных группах использовали парный критерий Стьюдента или критерий Манна—Уитни. Для анализа изменений качества жизни и симптомов в процессе наблюдения применяли метод «обобщенные уравнения оценки» (Generalized Estimating Equations, GEE) с учетом факторов, которые могли оказывать влияние на изучаемые показатели. В этот вид анализа включали пациентов, у которых имелись данные опросников до начала лечения и по крайней мере на одном из сроков наблюдения в процессе терапии.

Все тесты являются двусторонними, уровень статистической значимости определен как $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с помощью пакета прикладных программ SPSS 23.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В анализ включено 62 пациента с р/р кЛХ: 33 (53,2 %) мужчины и 29 (46,8 %) женщин. Медиана возраста составила 31 год (диапазон 18–67 лет). Стадия кЛХ на момент начала терапии БВ: II — у 19 (30,6 %) пациентов, III — у 12 (19,4 %), IV — у 31 (50 %). Медиана количества линий предшествующей противоопухолевой терапии в анамнезе составила 3 (диапазон 2–10). Первичная резистентность к химиотерапии констатирована у 98,4 % больных. Таким образом, исследуемая группа была представлена пациентами с неблагоприятным прогнозом. У 12 (19,4 %) пациентов ранее выполнена ВДХТ с аутоТГСК. На момент начала терапии БВ у большинства больных (66,1 %) отмечены симптомы опухолевой интоксикации (В-симптомы). Общесоматический статус по шкале ECOG у большинства пациентов (71 %) соответствовал 1 баллу; 1 больной имел отягощенный соматический статус (ECOG 3 балла). В анализируемой группе 18 (28,6 %) пациентов имели сопутствующие заболевания; медиана индекса коморбидности — 0 (диапазон 0–3). Подробная характеристика пациентов до начала терапии БВ представлена в табл. 1.

Медиана времени наблюдения пациентов в рамках исследования составила 8,2 мес. (нижний квартиль — 5,3, верхний квартиль — 14,9).

Характеристика эффективности противоопухолевого лечения

Медиана количества введений БВ составила 8 циклов (нижний квартиль — 5, верхний квартиль — 16); медиана длительности терапии БВ — 7,5 мес. (нижний квартиль — 4,2, верхний квартиль — 10,7).

Проанализирована структура лучшего ответа у тех пациентов, у кого имелась данная информация ($n = 60$). Ответ не определяли у 2 пациентов: один — умер через 1,7 мес. после начала терапии БВ по причинам, не связанным с ЛХ; другой — выбыл из-под наблюдения через 5 мес. после начала терапии БВ. Структура лучшего ответа на терапию БВ при медиане длительности наблюдения 8,2 мес. представлена на рис. 1.

Как видно на рис. 1, объективный ответ (ОО) за весь срок наблюдения достигнут/сохранен у 41 (68,3 %) из 60 пациентов, при этом полная ремиссия (ПР) зарегистрирована у 24 (40 %) из 60 пациентов, частичная ремиссия (ЧР) — у 17 (28,3 %), стабилизация заболевания — у 6 (10 %). Медиана длительности ответа у больных с ОО ($n = 41$) составила 44 нед. (95% ДИ 33–НД [не достигнут]). У 13 (21,7 %) из 60 пациентов констатировано прогрессирование заболевания при первой оценке эффекта лечения. Медиана длительности терапии у этих пациентов составила 4 мес. (диапазон 1–7 мес.).

1-летняя ВБП от начала терапии БВ в данной группе пациентов составила 46,1 % (95% ДИ 32,9–59,3 %) (рис. 2). Медиана ВБП — 10,6 мес. (95% ДИ 7,4–12,9 мес.). Показатели ВБП через 3, 6, 9 и 15 мес. в указанной подгруппе были 90,3 (95% ДИ 83,0–97,7 %), 70,5 (95% ДИ 59,0–80,0 %), 54,2 (95% ДИ 41,4–НД) и 43,8 % (95% ДИ 30,6–57,0 %) соответственно.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, лет	
Среднее (стандартное отклонение)	32,8 (11,2)
Медиана	31
Межквартильный интервал	25–37
Диапазон	18–67
Соотношение мужчин/женщин, <i>n</i> (%)	33 (53,2)/29 (46,8)
Общесоматический статус по шкале ECOG, <i>n</i> (%)	
0 баллов	7 (11,3)
1 балл	44 (71,0)
2 балла	10 (16,1)
3 балла	1 (1,6)
Гистологический вариант КЛХ, <i>n</i> (%)	
Нодулярный склероз	39 (63,0)
Смешанно-клеточный вариант	18 (29,0)
Лимфоидное истощение	2 (3,2)
Лимфоидное преобладание	3 (4,8)
Стадия заболевания по Ann Arbor, <i>n</i> (%)	
II	19 (30,6)
III	12 (19,4)
IV	31 (50,0)
Наличие В-симптомов, <i>n</i> (%)	
Нет	21 (33,9)
Есть	41 (66,1)
Медиана (диапазон) линий предшествующей противоопухолевой терапии, <i>n</i>	
	3 (2–10)
Первичная резистентность к химиотерапии, <i>n</i> (%)*	
	61 (98,4)
Предшествующая лучевая терапия, <i>n</i> (%)*	
	27 (45,8)
АутоТГСК, <i>n</i> (%)	
	12 (19,4)
Ответ на последнюю предшествующую терапию, <i>n</i> (%)	
Частичная ремиссия	4 (6,5)
Стабилизация	1 (1,6)
Прогрессирование болезни	43 (69,4)
Рецидив	14 (22,5)
Наличие сопутствующих заболеваний, <i>n</i> (%)	
	18 (28,6)

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; КЛХ — классическая лимфома Ходжкина.

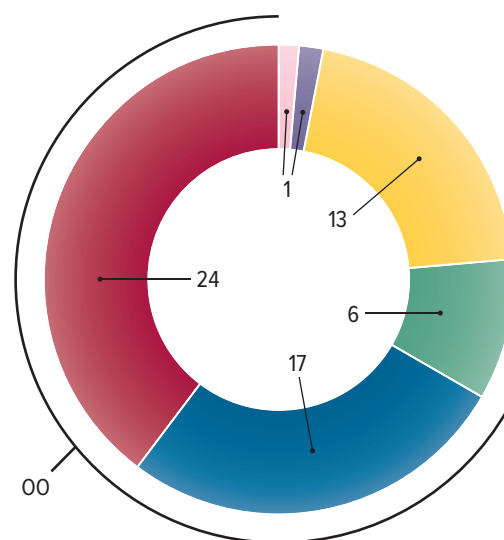
*Из числа пациентов, у которых имелась анализируемая информация.

Анализ безопасности лечения

Данные о токсических эффектах БВ представлены в табл. 2. Информация о частоте НЯ, возникших на любом сроке в процессе терапии БВ, дана согласно степени тяжести НЯ по шкале СТСАЕ v4.0. Частота всех НЯ составила 46,8 %. НЯ имели место у 29 из 62 пациентов.

Наиболее частым НЯ оказалась периферическая сенсорная нейропатия (29 %). Распространенными НЯ были периферическая моторная нейропатия (17,7 %), слабость (17,7 %), усталость (14,5 %) и артралгия/миалгия (14,5 %). Большинство НЯ имело временный, нестойкий характер и разрешалось в ходе терапии. Терапия НЯ проводилась у 19 из 29 больных.

Тяжелые НЯ (III–IV степени) выявлены у 1 пациентки через 2 мес. после начала терапии БВ на фоне миелотоксического агранулоцитоза, не связанного с БВ. У больной развилась картина сепсиса, септи-



■ PR ■ C3 ■ ранний летальный исход
■ ЧР ■ ПЗ ■ выбывание из-под наблюдения

Рис. 1. Структура лучшего ответа на терапию брентуксимабом ведотином по критериям RECIST v.1.1 у пациентов с рецидивами/рефрактерным течением КЛХ

ОО — объективный ответ; ПЗ — прогрессирование заболевания; PR — полная ремиссия; C3 — стабилизация заболевания; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 1. The best response to brentuximab vedotin therapy in terms of RECIST v.1.1 in relapsed/refractory cHL patients

ОО — objective response; ПЗ — disease progression; PR — complete remission; C3 — stable disease; ЧР — partial remission.

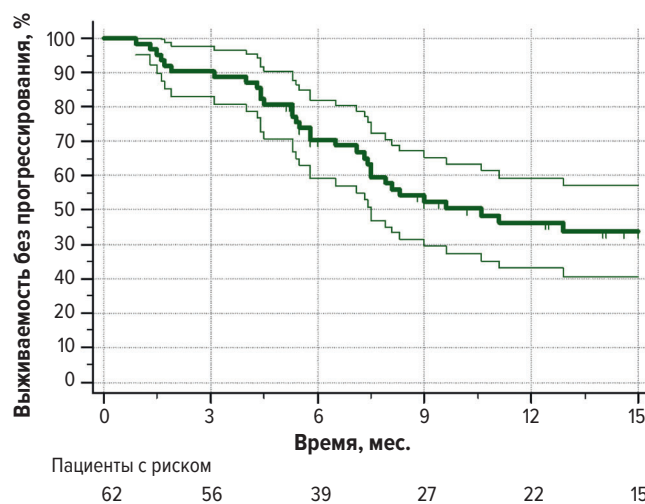


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования с 95% ДИ у пациентов с рецидивами/рефрактерным течением КЛХ от начала терапии брентуксимабом ведотином

Fig. 2. Progression-free survival with 95% CI in relapsed/refractory cHL patients from the onset of BV therapy

ческого шока на фоне инвазивного аспергиллеза, острой дыхательной недостаточности с переводом на искусственную вентиляцию легких. Данные НЯ расценивались как серьезные. Помимо указанных серьезных НЯ у пациентки также отмечались другие НЯ: алопеция II степени и уменьшение массы тела I степени тяжести. Терапия БВ была отложена в связи

Таблица 2. Нежелательные явления в процессе терапии брентуксимабом ведотином

НЯ	Все	I–II степени	III–IV степени*
Любое	29 (46,8 %)	29 (46,8 %)	1 (1,6 %)
Периферическая сенсорная нейропатия	18 (29,0 %)	18 (29,0 %)	—
Слабость	11 (17,7 %)	10 (16,1 %)	1 (1,6 %)
Периферическая моторная нейропатия	11 (17,7 %)	11 (17,7 %)	—
Усталость	9 (14,5 %)	8 (12,9 %)	1 (1,6 %)
Артралгия/миалгия	9 (14,5 %)	9 (14,5 %)	—
Повышение АСТ	7 (11,3 %)	7 (11,3 %)	—
Повышение АЛТ	7 (11,3 %)	7 (11,3 %)	—
Головная боль	6 (9,7 %)	6 (9,7 %)	—
Уменьшение массы тела	5 (8,1 %)	5 (8,1 %)	—
Нейтропения	5 (8,1 %)	4 (6,5 %)	1 (1,6 %)
Тошнота	5 (8,1 %)	5 (8,1 %)	—
Кожный зуд	4 (6,5 %)	4 (6,5 %)	—
Кожная сыпь	3 (4,8 %)	3 (4,8 %)	—
Анемия	3 (4,8 %)	2 (3,2 %)	1 (1,6 %)
Тромбоцитопения	3 (4,8 %)	2 (3,2 %)	1 (1,6 %)
Головокружение	3 (4,8 %)	3 (4,8 %)	—
Лихорадка	3 (4,8 %)	2 (3,2 %)	1 (1,6 %)
Алопеция	2 (3,2 %)	2 (3,2 %)	—
Гепатотоксичность	2 (3,2 %)	2 (3,2 %)	—
Боль в животе	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)	—
Инфузионная реакция	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)	—
Легочная токсичность	1 (1,6 %)	—	1 (1,6 %)
Одышка	1 (1,6 %)	—	1 (1,6 %)
Кашель	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)	—
Рвота	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)	—
Гипергликемия	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)	—
Другое (галлюцинации, психомоторное возбуждение)	1 (1,6 %)	—	1 (1,6 %)
Сепсис, инвазивный аспергиллез	1 (1,6 %)	—	1 (1,6 %)

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; НЯ — нежелательное явление.

* Имеется ≥ 1 НЯ III–IV степени.

с серьезным НЯ, которое разрешилось в дальнейшем. Однако у пациентки развился рецидив ЛХ через 3 мес. после начала терапии БВ, и она завершила участие в исследовании. Таким образом, частота тяжелых НЯ составила 1,6 % от общего числа больных (1/62).

Показатели качества жизни, симптомы и удовлетворенность лечением

Анализ изменений качества жизни в процессе лечения БВ проводили путем сравнения показателей в разные сроки наблюдения в сопоставлении с исходными значениями. Для характеристики качества жизни пациентов с р/р КЛХ до начала терапии БВ выполнено сравнение с соответствующими показателями у условно здоровых респондентов. Установлено, что исходные показатели качества жизни у больных р/р КЛХ по всем шкалам опросника SF-36 были существенно ниже, чем у условно здоровых

респондентов ($p < 0,001$). Как правило, у пациентов отмечалось нарушение ролевого физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования, физического функционирования и жизнеспособности. По сравнению с группой условно здоровых респондентов, соответствующей группе больных по полу и возрасту, значения показателей у последних по этим шкалам были ниже на 58, 32, 28 и 24 балла соответственно. Анализ изменений качества жизни после начала терапии БВ проведен с использованием метода «обобщенные уравнения оценки» (GEE) с учетом возможного влияния пола, возраста и исходного качества жизни. На рис. 3 представлены скорректированные средние показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36 у пациентов до начала терапии БВ и в разные сроки наблюдения.

В целом у пациентов, которые продолжали участие в исследовании и находились на мониторинге, имела место выраженная положительная динамика качества жизни по всем шкалам опросника RAND SF-36 (для шкал ФФ, РФФ, Б, Ж, СФ, РЭФ и ПЗ на всех сроках исследования по сравнению с исходным значением, $p < 0,001$; для шкалы ОЗ — через 3 и 6 мес. после начала терапии, $p < 0,05$). Как видно на рис. 3, улучшение показателей по всем шкалам отмечено уже через 3 мес. после начала лечения. В дальнейшем у тех пациентов, которые продолжали участие в исследовании, не обнаружено существенного снижения показателей ни по одной из шкал качества жизни. У пациентов, которых наблюдали в течение 15 мес. после начала лечения ($n = 19$), улучшение качества жизни было статистически значимым по всем шкалам опросника RAND SF-36 ($p < 0,001$), кроме шкалы общего здоровья. Самое выраженное улучшение было по шкалам ролевого физического и ролевого эмоционального функционирования. Важно отметить, что у больных, которые участвовали в исследовании не менее 12 мес. ($n = 22$), показатели качества жизни по всем шкалам, кроме общего здоровья, оказались сопоставимыми с соответствующими показателями у условно здоровых респондентов.

Анализ частоты и оценка тяжести симптомов у больных р/р КЛХ до начала терапии БВ и в разные сроки наблюдения выполнены на основании данных опросника ESAS-R, позволяющего оценивать выраженность характерных для опухолевых заболеваний симптомов. До начала лечения БВ все больные испытывали симптомы (100 %). В анализ симптомов, отражающих качество жизни пациентов с КЛХ, симптомы опухолевой интоксикации (лихорадка, ночная потливость, похудение) не включались. Следует отметить, что у большинства больных (88,5 %) имелись симптомы с выраженностью 4 балла и выше (существенно выраженные симптомы); 54,1 % пациентов испытывали пять и более существенно выраженных симптомов. Среди симптомов, выраженность которых была 7 баллов и более, чаще встречались усталость, снижение аппетита, плохое самочувствие, тревога и депрессия. Такие симптомы с выраженностью 7 баллов и более имели соответственно 35, 32,8, 29,5, 26,2 и 24,6 % пациентов от числа испытывающих данный симптом. Все указанные в опроснике симптомы

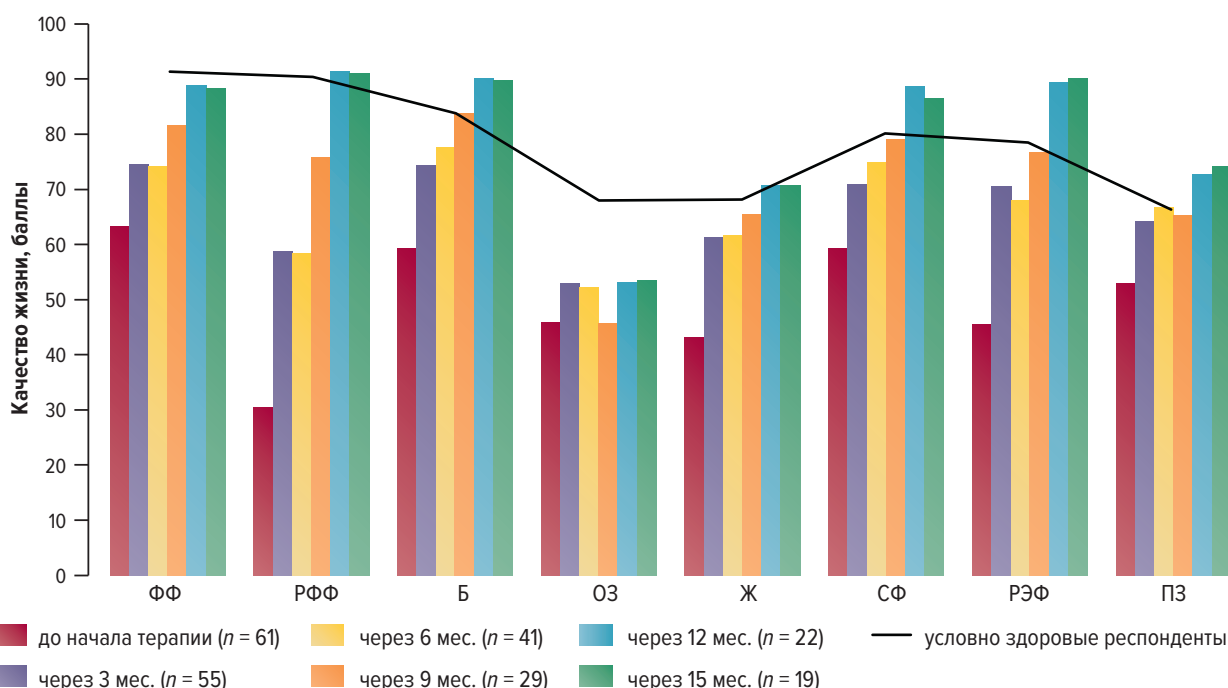


Рис. 3. Скорректированные средние показатели качества жизни по опроснику RAND SF-36 у пациентов с рецидивами/рефрактерным течением кЛХ до начала терапии брентуксимабом ведотином и в разные сроки наблюдения

Б — боль; Ж — жизнеспособность; ОЗ — общее здоровье; ПЗ — психическое здоровье; РФФ — ролевое физическое функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; СФ — социальное функционирование; ФФ — физическое функционирование.

Fig. 3. Adjusted mean quality of life scores according to RAND SF-36 in relapsed/refractory cHL patients prior to brentuximab vedotin therapy and during different follow-up periods

Б — pain; Ж — vitality; ОЗ — general health; ПЗ — mental health; РФФ — role-physical functioning; РЭФ — role-emotional functioning; СФ — social functioning; ФФ — physical functioning.

(10/10) встречались у 26,2 % больных. Общий балл выраженности симптомов по опроснику ESAS-R до начала терапии БВ в среднем составил $37,0 \pm 18,9$.

Анализ изменений выраженности симптомов после начала терапии БВ проведен с учетом исходного уровня симптомов методом GEE. Скорректированные средние показатели общего балла выраженности симптомов по опроснику ESAS-R до начала терапии БВ и в разные сроки наблюдения представлены на рис. 4.

Как видно на рис. 4, у пациентов, которые продолжали участие в исследовании и находились на мониторинге, общий балл выраженности симптомов уменьшался, что свидетельствовало об их снижении. Уменьшение выраженности симптомов отмечено уже через 3 мес. после начала лечения: скорректированный средний общий балл выраженности симптомов до начала терапии БВ составил 36,6 vs 21,8 через 3 мес. (GEE, $p < 0,001$). В дальнейшем у тех пациентов, которые продолжали участие в исследовании, выраженность симптомов также была меньше по сравнению с ее исходным уровнем (GEE, $p < 0,001$).

Дополнительно проанализировали распределение больных согласно изменению симптомов в разные сроки терапии БВ по сравнению с исходной выраженностью симптомов (рис. 5). В ранний срок после начала терапии, а именно через 3 мес., у большинства включенных в анализ пациентов ($n = 54$) выраженность симптомов уменьшалась или оставалась на прежнем уровне (рис. 5, А). Согласно динамике общего балла выраженности симптомов по

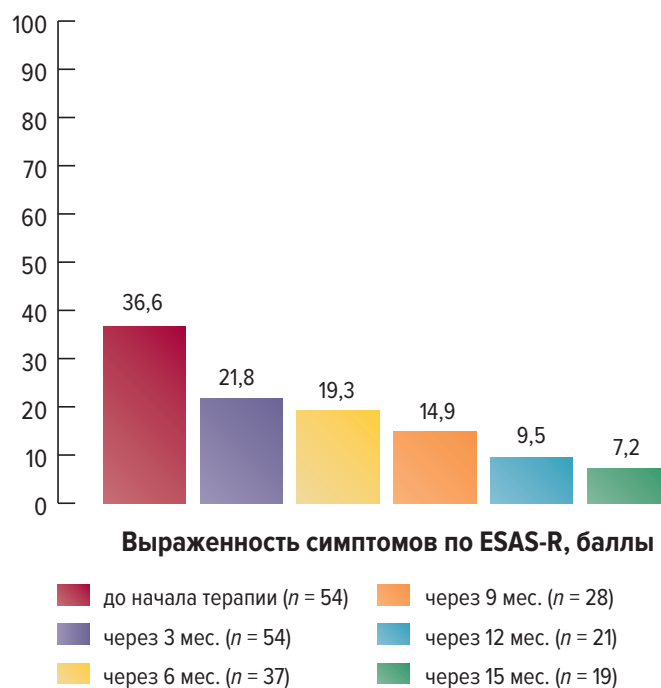


Рис. 4. Скорректированные средние показатели общего балла выраженности симптомов по опроснику ESAS-R у пациентов с рецидивами/рефрактерным течением кЛХ до начала терапии брентуксимабом ведотином и в разные сроки наблюдения

Fig. 4. Adjusted mean total symptom scores according to ESAS-R in relapsed/refractory cHL patients prior to brentuximab vedotin therapy and during different follow-up periods

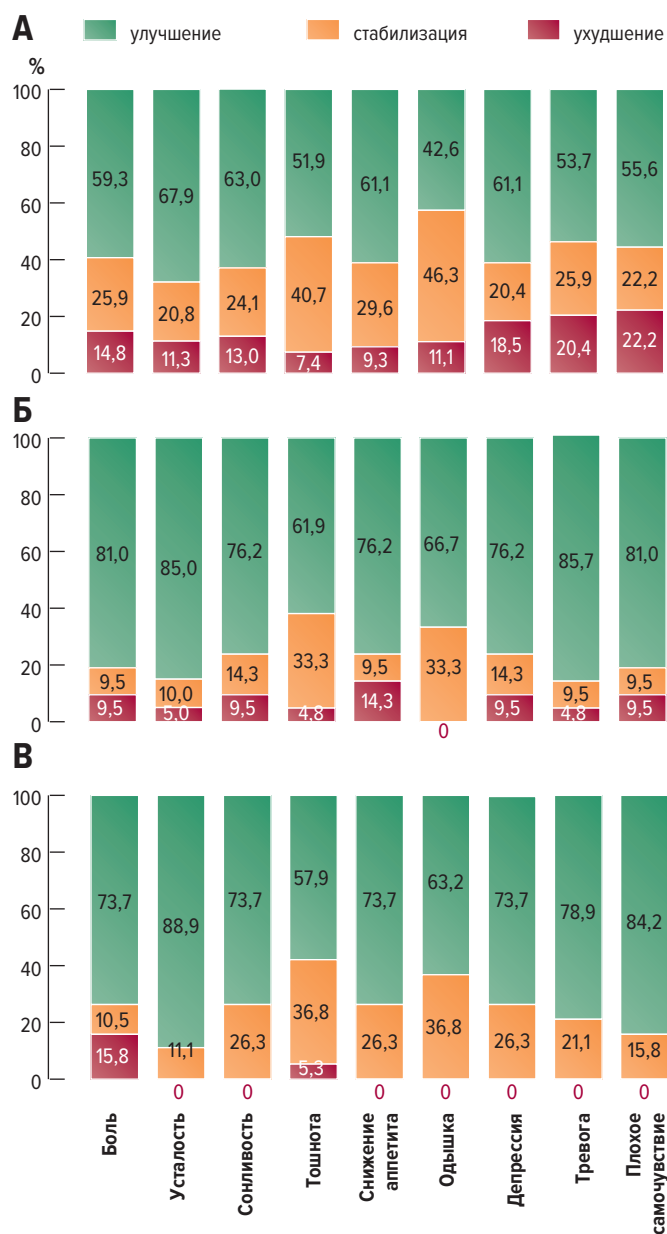


Рис. 5. Распределение пациентов с рецидивами/рефрактерным течением КЛХ согласно динамике симптомов через (А) 3, (Б) 12 и (В) 15 мес. после начала лечения брентуксимабом ведотином по сравнению с их исходной выраженностью по опроснику ESAS-R

Fig. 5. Distribution of relapsed/refractory cHL patients according to symptom dynamics in (A) 3, (B) 12, and (C) 15 months after the onset of brentuximab vedotin therapy compared to the baseline symptom severity according to ESAS-R

ESAS-R, у 75,9 % пациентов симптомы уменьшились, у 5,6 % — выраженность симптомов не изменилась, у 18,5 % — симптомы нарастают.

Через 12 мес. у большинства пациентов (90,5 %) из числа тех, кто продолжал наблюдаться в рамках исследования ($n = 21$), снизился общий балл выраженности симптомов по ESAS-R по сравнению с исходным уровнем; большинство симптомов стало менее выраженным. Через 15 мес. у всех пациентов, которые находились на мониторинге ($n = 19$), снизился общий балл по ESAS-R. Выявленность большинства симптомов уменьшилась или осталась неизменной по сравнению с исходным уровнем. Иными словами, в процессе терапии БВ у большинства пациентов происходило уменьшение выраженности симптомов.

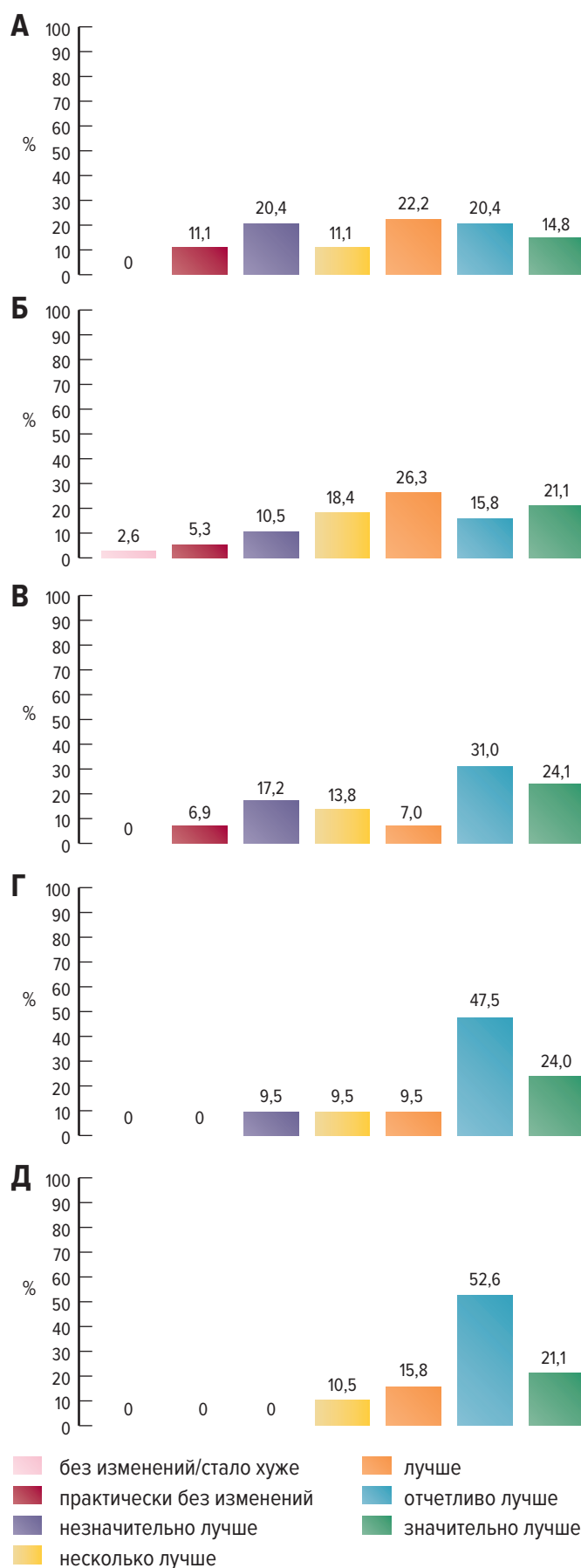


Рис. 6. Распределение пациентов с рецидивами/рефрактерным течением КЛХ согласно динамике самочувствия по шкале PGIC через (А) 3, (Б) 6, (В) 9, (Г) 12 и (Д) 15 мес. после начала терапии брентуксимабом ведотином

Fig. 6. Distribution of relapsed/refractory cHL patients according to well-being dynamics according to PGIC in (A) 3, (B) 6, (C) 9, (D) 12, and (E) 15 months after the onset of brentuximab vedotin therapy

Кроме того, выполнен анализ данных по шкале общей оценки изменения самочувствия пациентом (шкала PGIC) через 3, 6, 9, 12 и 15 мес. после начала терапии БВ. Распределение пациентов согласно изменению самочувствия в разные сроки терапии БВ представлено на рис. 6.

Как видно на рис. 6, подавляющее число больных (88,9 %) отметили улучшение самочувствия через 3 мес. лечения. Через 6 и 9 мес. те пациенты, которые оставались под наблюдением, в большинстве случаев указывали на улучшение своего самочувствия — 92,1 и 93,1 % соответственно. Через 12 и 15 мес. после начала терапии почти у всех больных, которые продолжали оставаться в исследовании, отмечены существенные положительные изменения в самочувствии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время появились новые возможности лечения больных КЛХ при развитии рецидива и рефрактерных формах заболевания. В современных условиях при оценке нового метода лечения помимо определения его клинической эффективности и безопасности представляется целесообразным учет мнения пациента с использованием методов оценки качества жизни. Кроме того, при изучении возможностей нового метода лечения важным в дополнение к результатам клинических исследований является получение информации о его эффективности в условиях клинической практики.

В рамках данного многоцентрового наблюдательного исследования, проведенного в Российской Федерации, выполнена комплексная оценка эффективности БВ в качестве 3-й и последующих линий терапии у больных р/р КЛХ, не являющихся кандидатами на аутоТГСК, а также после неудачи ВДХТ с аутоТГСК. Анализ включал определение показателей клинического ответа, ВБП и безопасности терапии, а также изучение изменения показателей качества жизни и спектра симптомов у больных на фоне лечения. Обратим внимание, что в исследование включали всех пациентов, которым назначался БВ в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению данного препарата и согласно принятой в ЛПУ клинической практике. Решение о начале лекарственной терапии основывалось только на медицинских показаниях и решении врача. Назначение БВ не зависело от решения включить пациента в данную наблюдательную программу. Таким образом, представленные результаты были получены в условиях реальной клинической практики.

Согласно результатам нашего исследования, частота достижения ОО при терапии БВ составила 68,3 %, при этом частота ПР — 40 %, ЧР — 28,3 %. Медиана длительности ОО — 11 мес., медиана ВБП — 10,6 мес. В целом эти показатели высокие и сопоставимы с результатами, полученными в базисном исследовании [33, 34], в клиническом исследовании III фазы KEYNOTE-204 [35] и исследованиях в условиях реальной клинической практики [12–16, 36]. Имеющиеся отличия в показателях можно объяснить тем, что пациенты, участвовавшие в этих исследованиях,

имели различный анамнез схем предшествующего противоопухолевого лечения и характеризовались разным прогнозом.

Что касается безопасности терапии, мы продемонстрировали удовлетворительный профиль переносимости БВ. Данные по безопасности терапии БВ в целом соответствуют имеющимся опубликованным результатам [37]. Так же как и в клинических исследованиях, среди наиболее частых НЯ были периферическая сенсорная нейропатия и слабость. Доля больных, имеющих НЯ III–IV степени, составила 1,6 %. В нашем исследовании серьезные НЯ выявлены у 1 пациентки и послужили причиной временной отмены терапии БВ.

Особого внимания в рамках нашего исследования заслуживают данные об изменении качества жизни и симптомов у больных р/р КЛХ на фоне терапии БВ. Впервые в условиях реальной клинической практики проведен полноформатный анализ результатов лечения БВ при р/р КЛХ на основании информации, полученной напрямую от пациентов. Важно подчеркнуть, что качество жизни больных КЛХ, включенных в данное исследование, на момент начала терапии БВ было низким. На основании оценок, данных пациентами, продемонстрировано значительное нарушение качества жизни и наличие существенно выраженных симптомов до начала терапии БВ. Сравнение показателей качества жизни у больных р/р КЛХ и у условно здоровых респондентов не входило в задачи основного исследования и было проведено дополнительно для характеристики пациентов с точки зрения их функционирования перед началом терапии БВ. Согласно полученным данным, качество жизни больных по всем шкалам было существенно ниже, чем у условно здоровых респондентов ($p < 0,001$). В большей степени у больных р/р КЛХ по сравнению с условно здоровыми респондентами выражено нарушение ролевого физического и ролевого эмоционального функционирования ($p < 0,001$). В целом полученные в нашем исследовании результаты соответствуют данным других работ, демонстрирующих серьезные нарушения качества жизни у больных КЛХ при рецидивах и рефрактерных формах заболевания [17].

Важно отметить, что в процессе терапии БВ у больных р/р КЛХ выявлена существенная положительная динамика качества жизни. Полученные результаты подтверждают немногочисленные литературные данные о том, что на фоне терапии БВ происходит устойчивое улучшение физического, эмоционального и психосоциального функционирования пациентов [11, 37]. Отдельно подчеркнем, что в нашем исследовании выполнен детальный и полный анализ мнений пациентов с применением стандартизованных опросников качества жизни и симптомов на основании современных методологических рекомендаций по оценке качества жизни у онкогематологических больных [21]. Изменения показателей качества жизни и симптомов в процессе терапии оценивали с учетом исходного качества жизни, пола и возраста пациентов. Улучшение или стабилизация качества жизни в процессе терапии БВ установлены по всем аспектам функционирования: физическому, психологическому и социальному ($p < 0,001$). Причем положи-

тельные изменения зарегистрированы как в процессе терапии, так и во время наблюдения после ее завершения в случае высокой эффективности лечения. Кроме того, при терапии БВ выявлено статистически значимое уменьшение выраженности всех симптомов ($p < 0,001$). Примечательно, что во время терапии БВ увеличивалась доля больных, у которых происходило уменьшение выраженности симптомов. Положительная динамика качества жизни и симптомов в процессе лечения БВ подтверждена результатами общей оценки изменения самочувствия. Подавляющее число больных р/р кЛХ отметили улучшение самочувствия на фоне терапии БВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты данного исследования позволили в условиях реальной клинической практики комплексно оценить эффективность БВ у больных р/р кЛХ, не являющихся кандидатами для проведения аутоТГСК на момент включения в исследование и имеющих показания к применению БВ после второй или последующих линий терапии. Показатели клинической эффективности и переносимости БВ в целом согласуются с опубликованными данными международных клинических исследований и данных зарубежных наблюдательных программ в условиях реальной клинической практики. Полученные данные об изменении качества жизни и спектра симптомов на фоне терапии БВ демонстрируют его эффективность с точки зрения пациента и свидетельствуют о положительном влиянии лечения на физическое, психологическое и социальное функционирование у этой сложной категории больных. Результаты проведенного исследования служат наглядной иллюстрацией важности учета мнения пациента при оценке преимуществ и рисков новых подходов к лечению больных р/р кЛХ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено Межнациональным центром исследования качества жизни (спонсор исследования) при финансовой поддержке компании ООО «Такеда Фармасьютикалс».

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Т.И. Ионова, Т.П. Никитина.
Сбор данных: А.А. Амдиев, М.И. Андриевских, Е.А. Барях, Е.В. Васильев, Е.М. Володичева, В.В. Иванов, О.В. Каверина, Т.Ю. Клиточенко, О.Г. Ларионова, К.В. Лепик, И.Б. Лысенко, Р.И. Мишулина, Н.Е. Мочкин, Т.С. Петрова, А.А. Самойлова, Р.Н. Сафин, П.И. Симашова,

Е.Г. Смирнова, Н.А. Тренина, Г.Н. Хусаинова, В.Л. Чанг, Д.Г. Шерстнев.

Обработка данных: Н.М. Порфирьева, Т.П. Никитина.
Предоставление материалов исследования: М.В. Волков, К.Д. Капланов, В.И. Куракин, Д.Г. Лазарева, В.Я. Мельниченко, О.В. Миронов, Е.Н. Мисюрин, Т.П. Никитина, Н.Б. Михайлова, О.А. Рукавицын, Н.В. Фадеева, Т.В. Шелехова.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. М.: Ремедиум, 2018. 72 с.
[Demina EA. Rukovodstvo po lecheniyu limfomy Khodzhhkina. (Guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma.) Moscow: Remedium Publ.; 2018. 72 p. (In Russ)]
2. Engert A, Younes A. Hematologic malignancies: Hodgkin lymphoma (2nd ed.). A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics. Berlin Heidelberg: Springer; 2015. 437 p. doi: 10.1007/978-3-319-12505-3.
3. Canellos G, Anderson J, Propert K, et al. Chemotherapy of Advanced Hodgkin's Disease with MOPP, ABVD, or MOPP Alternating with ABVD. N Engl J Med. 1992;327(21):1478–84. doi: 10.1056/nejm19921193272102.
4. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6):CD009411. doi: 10.1002/14651858.CD009411.pub2.
5. Демина Е.А. Brentuxимаб ведотин: новые возможности лечения рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина. Клиническая онкогематология. 2016;9(4):398–405. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-398-405.
[Demina EA. Brentuximab Vedotin: New Possibilities for Treatment of Relapses and Refractory Hodgkin's Lymphomas. Clinical oncohematology. 2016;9(4):398–405. doi: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-398-405. (In Russ)]
6. Yi J, Kim S, Kim W. Brentuximab vedotin: clinical updates and practical guidance. Blood Res. 2017;52(4):243–53. doi: 10.5045/br.2017.52.4.243.
7. Gravanis I, Tzoganis K, Hennik P, et al. The European Medicines Agency Review of Brentuximab Vedotin (Adcetris) for the Treatment of Adult Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. Oncologist. 2015;21(1):102–9. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0276.
8. Younes A, Bartlett N, Leonard J, et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas. N Engl J Med. 2010;363(19):1812–21. doi: 10.1056/nejmoa1002965.
9. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. 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. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410.
10. Forero-Torres A, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab Vedotin in Transplant-Naive Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Analysis of Two Phase I Studies. Oncologist. 2012;17(8):1073–80. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0133.
11. Chen R, Gopal A, Smith S, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2016;128(12):1562–6. doi: 10.1182/blood-2016-02-699850.
12. Zinzani P, Corradini P, Gianni A, et al. Brentuximab Vedotin in CD30-Positive Lymphomas: A SIE, SIES, and GITMO Position Paper. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(9):507–13. doi: 10.1016/j.clml.2015.06.008.
13. Rothe A, Sasse S, Goergen H, et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience. Blood. 2012;120(7):1470–2. doi: 10.1182/blood-2012-05-430918.
14. Gibb A, Jones C, Bloor A, et al. Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. Haematologica. 2012;98(4):611–4. doi: 10.3324/haematol.2012.069393.
15. Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, et al. Brentuximab vedotin as single agent in refractory or relapsed CD30-positive Hodgkin lymphoma: the French name patient program experience in 241 patients. Haematologica. 2014;99(1):498.
16. Zinzani P, Viviani S, Anastasia A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. Haematologica. 2013;98(8):1232–6. doi: 10.3324/haematol.2012.083048.
17. Linendoll N, Saunders T, Burns R, et al. Health-related quality of life in Hodgkin lymphoma: a systematic review. Health Qual Life Outcomes. 2016;14(1):114. doi: 10.1186/s12955-016-0515-6.
18. Kreissl S, Muller H, Goergen H, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Hodgkin Lymphoma: A Longitudinal Analysis of the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2020;38(25):2839–48. doi: 10.1200/jco.19.03160.

19. Parsons S. Longitudinal Assessment of Health-Related Quality of Life Among Survivors of Hodgkin Lymphoma: It Is About Time! *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2821–3. doi: 10.1200/jco.20.01585.
20. Pophali P, Larson M, Rosenthal A, et al. The association of health behaviors with quality of life in lymphoma survivors. *Leuk Lymphoma*. 2020;62(2):271–80. doi: 10.1080/10428194.2020.1830389.
21. Novik A, Salek S, Ionova T. Guidelines. Patient-reported outcomes in. Genoa: Forum service editore, 2012. Available from: <https://ehaweb.org/assets/Uploads/EHA-Guideline-libro.pdf> (accessed 24.06.2021).
22. Chen R, Bartlett N, Brice P, et al. Patient-reported outcomes of brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma. *Onco Targets Ther*. 2016;9:2027–34. doi: 10.2147/ott.s96175.
23. Ramsey S, Nademanee A, Masszi T, et al. Quality of life results from a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation following autologous haematopoietic stem cell transplant for persons with Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2016;175(5):860–7. doi: 10.1111/bjh.14316.
24. Parker C, Woods B, Eaton J, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous stem cell transplant: a cost-effectiveness analysis in Scotland. *J Med Econ*. 2016;20(1):8–18. doi: 10.1080/13696998.2016.1219358.
25. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
26. Moghbel M, Kostakoglu L, Zukotynski K, et al. Response Assessment Criteria and Their Applications in Lymphoma: Part 1. *J Nucl Med*. 2016;57(6):928–35. doi: 10.2967/jnumed.115.166280.
27. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 4) Version 4.0. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf (accessed 24.06.2021).
28. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
29. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. RAND Corporation, 1995. Available from: www.rand.org (accessed 24.06.2021).
30. Mols F, Aaronson N, Vingerhoets A, et al. Quality of life among long-term non-Hodgkin lymphoma survivors. *Cancer*. 2007;109(8):1659–67. doi: 10.1002/cncr.22581.
31. Новик А.А., Ионова Т.И., Гандек Б. и др. Показатели качества жизни населения Санкт-Петербурга. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2003;8:14–26.
- [Novik AA, Ionova TI, Gandel B, et al. Quality of life indicators for Saint Petersburg citizens. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni*. 2003;8:14–26. (In Russ)]
32. Bruera E, Kuehn N, Miller M, et al. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): A Simple Method for the Assessment of Palliative Care Patients. *J Palliat Care*. 1991;7(2):6–9. doi: 10.1177/082585979100700202.
33. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-Year Survival Data Demonstrating Durable Responses From a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2016;4(2 Suppl 1):6.
34. Gopal A, Chen R, Smith S, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125(8):1236–43. doi: 10.1182/blood-2014-08-595801.
35. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):512–24. doi: 10.1016/s1470-2045(21)00005-x.
36. Gandolfi L, Pellegrini C, Casadei B, et al. Long-Term Responders After Brentuximab Vedotin: Single-Center Experience on Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma Patients. *Oncologist*. 2016;21(12):1436–41. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0112.
37. Donato E, Fernandez-Zarzo M, Hueso J, de la Rubia J. Brentuximab vedotin in Hodgkin lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: an evidence-based review. *Onco Targets Ther*. 2018;11:4583–90. doi: 10.2147/ott.s141053.

