

Таблица 1. Различные режимы терапии «спасения» у пациентов с лимфомой Ходжкина с рецидивом или рефрактерным течением

Режим химиотерапии	Кол-во пациентов	Полный ответ на лечение (%), ДИ 95 %	Частичный ответ на лечение (%), ДИ 95 %	Общий ответ на лечение (%), ДИ 95 %	Смерть от токсичности
Dexa-Beam ¹⁴	144	27, 20-34	54, 46-62	81, 75-87	5
Mini-BEAM ³¹	55	49, 35-63	33, 21-47	82, 69-91	2
ICE ²⁰	65	26, 16-39	59, 46-71	85, 74-92	0
DHAP (dose-dense) ²¹	102	21, 13-29	68, 59-77	89, 83-95	0
GDP ²⁹	23	17,5-39	52, 31-73	69, 47-87	0
IGEV ³⁰	91	54	27.5	81.3	0

DexaBEAM (дексаметазон, кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан); mini-BEAM (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан); ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид); DHAP (дексаметазон, высокодозный ага-С [=цитарабин], цисплатин); GDP (гемцитабин, винорельбин, пегилированный липосомальный доксорубин); IGEV (ифосфамид, преднизолон, гемцитабин, винорельбин)

немецкой научно-исследовательской группой по изучению ЛХ (German Hodgkin Study Group GHSG) и Европейским обществом по трансплантации костного мозга (European Bone Marrow Transplantation — EBMT) [14]. В обоих исследованиях продемонстрировано превосходство в бессобытийной выживаемости и выживаемости, свободной от неудач лечения (Freedom From Treatment Failure — FTF) в группе ВДХТ с аутоТКМ в сравнении с только ВДХТ, однако в них не было показано значительных различий в общей выживаемости (ОВ), что, очевидно, связано с небольшой выборкой пациентов. В исследовании BNLI трехлетняя бессобытийная выживаемость в группе с аутоТКМ составила 53% против 10% (p=0.005), и 55% против 34% (p=0.019) в исследовании HD-R1. Мета-анализ обоих исследований был выполнен Кохрановской группой по изучению онкогематологических заболеваний (Cochrane Group for Hematological Malignancies — CHMG) с медианой наблюдения 34 мес. для BNLI-исследования и 83 мес. для HD-R1 [15]. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) была значительно выше у пациентов, получивших ВДХТ с аутоТКМ (отношение рисков [ОР] 0.55; 95% доверительный интервал [ДИ] 0.35–0.86, p = 0.009).

ВДХТ с аутоТКМ в настоящее время широко применяются во всем мире как стандарт лечения пациентов с ЛХ после рецидива или химиорезистентности. Назначение 2-3 курсов химиотерапии до ВДХТ с аутоТКМ — необходимый этап лечения, целью которого является уменьшение опухолевой массы. Ответ на лечение до проведения ВДХТ с аутоТКМ считается важным прогностическим показателем, влияющим как на безрецидивную выживаемость (БРВ), так и на ОВ пациентов [16-17]. После завершения исследования HD-R1 было очевидно, что стандартом лечения рецидива должен был стать режим химиотерапии Dexa-Beam, однако в связи с высокой токсичностью и низкой мобилизационной

активностью данная схема в настоящее время практически не используется [18-19].

Ввиду малого количества проведенных проспективных рандомизированных клинических исследований, «золотого» стандарта терапии «спасения», по-прежнему, нет. Идеальный режим должен индуцировать высокую частоту ответов на лечение, обладать адекватным профилем как гематологической, так и негематологической токсичности, а также обладать высокой мобилизационной активностью для сбора аутологических стволовых клеток крови (табл. 1, 2).

Таблица 2. Результаты сбора аутологических стволовых клеток крови в зависимости от режима химиотерапии

Режим химиотерапии	Кол-во пациентов	Успешный сбор (%)
Mini-BEAM ³²	34	82
ICE ³³	66	86
DHAP ³⁴	105	97
GDP ³²	34	97
IGEV ³⁰	79	99
ESHAP ³⁵	78	97

mini-BEAM (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан); ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид); DHAP (дексаметазон, высокодозный ага-С [=цитарабин], цисплатин); GDP (гемцитабин, винорельбин, пегилированный липосомальный доксорубин); IGEV (ифосфамид, преднизолон, гемцитабин, винорельбин); ESHAP (этопозид, метилпреднизолон, высокодозный ага-С [=цитарабин], цисплатин).

В США стандартом лечения рецидива или рефрактерного течения ЛХ считается 2 курса по схеме ICE (5 g/m² ифосфамид, АUC 5 карбоплатин, 300 mg/m² этопозид) [20], в то время как в Европе GHSG и EBMT отдают предпочтение режиму DHAP (160 mg дексаметазон, 4000 mg/m² высокодозный ага-С [=цитарабин], 100 mg/m² цисплатин) или ESHAP (160mg/m² этопозид, 2000 mg метилпреднизолон, 2000 mg/m² высокодозный ага-С [=цитарабин], 100 mg/m² цисплатин) [21-22]. Показатели выживаемости в группах пациентов, получавших ICE, DHAP и ESHAP, во многих исследованиях практически сопоставимы [23-25], в других — демонстри-

руется преимущество того или иного режима [26-27].

Оптимальная длительность цикла химиотерапии не была проанализирована в проспективных исследованиях, тем не менее, недавно опубликованный ретроспективный анализ GHSG показал преимущество режима ДНАР с укороченным интервалом между введениями (dose-dense), что достоверно влияет как на показатели ВБП, так и на ОВ [28]. Таким образом, терапия «спасения» должна быть назначена в максимально укороченные сроки в случаях, когда это представляется возможным.

Режимы химиотерапии с применением гемцитабина, ифосфамида, винорельбина (GDP, IGEV) были изучены, как альтернативный подход в терапии «спасения» и продемонстрировали свою безопасность и хорошую переносимость [29-30].

Брентуксимаб Ведотин как терапия «спасения»

Брентуксимаб ведотин (БВ) — конъюгат моноклонального анти-CD30 антитела, доставляющий монометилауристатин Е (ММАЕ) в опухолевую клетку (рис. 1). Механизм действия заключается в связывании анти-CD30 антитела с CD30 рецепторами на поверхности клеток Березовского-Рид-Штейнберга, в результате чего конъюгат поступает в клетку и перемещается к лизосомам. В лизосомах ММАЕ высвобождается вследствие разрушения линкера. В клетке ММАЕ ингибирует полимеризацию тубулина, что блокирует переход клетки из фазы G2 в фазу М клеточного цикла, вызывая, таким образом, апоптоз опухолевой клетки [36].

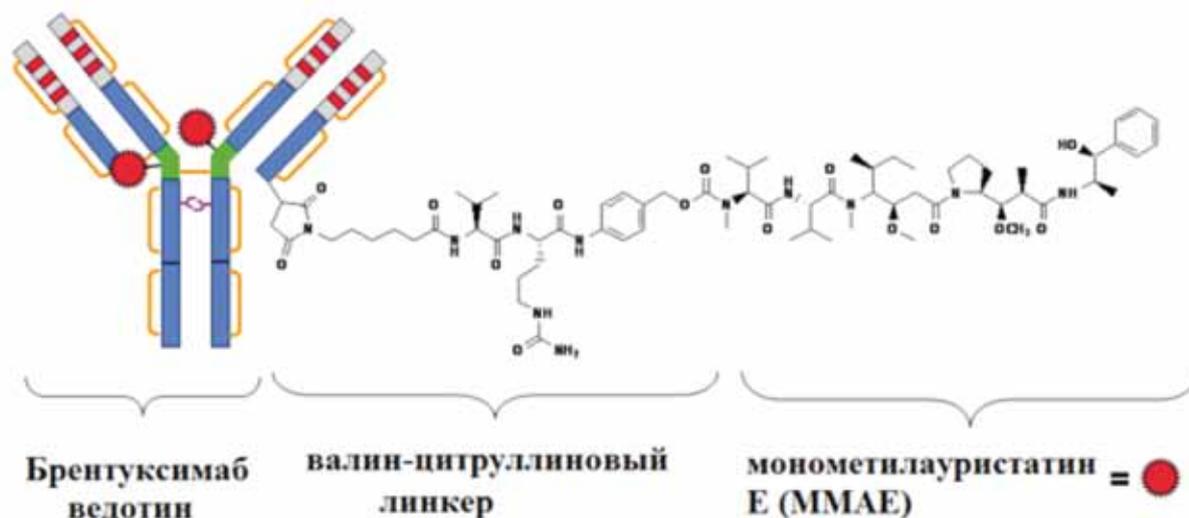
В 2015 г. было опубликовано 4 исследования с применением БВ как в монорежиме, так и в комбинации с химиотерапией для лечения рецидиви-

рующей или рефрактерной ЛХ [37-40]. БВ показал свою эффективность с частотой объективных ответов более 75% и частотой полных ответов на лечение 43% случаев. Учитывая минимальную гематологическую токсичность, БВ является перспективной опцией лечения у пациентов с рецидивом, не получавших трансплантацию.

Два исследования подтвердили эффективность монотерапии БВ с общей частотой ответов > 80%, тем не менее, частота полных ответов на лечение составила лишь <40% [37-38]. Последующее добавление химиотерапии на основе платины увеличило частоту полных ответов до > 80%. В трех небольших клинических исследованиях комбинаций БВ с бендамустином, ICE или ESHAP полный ПЭТ негативный ответ был достигнут в 75-90% случаев [39-40]. Примечательно, что у всех пациентов, у которых удалось достичь полного ответа на лечение, независимо, была ли это монотерапия БВ, БВ с последующей химиотерапией или БВ в комбинации с химиотерапией, наблюдалась идентичная ВБП после аутоТКМ — >80%. В настоящее время существует несколько эффективных схем терапии «спасения». К сожалению, оценка эффективности того или иного режима основаны лишь на ретроспективных данных. Поэтому в каждом центре по-прежнему существует свой стандарт лечения рецидива, выбранный с учетом предшествующего опыта, показаний или противопоказаний для конкретного пациента, возможностей лекарственного лечения.

Прогностические факторы у пациентов с рецидивами и резистентным течением ЛХ

В табл. 3 представлен анализ неблагоприятных прогностических факторов для пациентов,



Источник: http://www.discoverymedicine.com/AlainBeck/2010/10/16/files/2010/10/discovery_medicine_beck_no53_figure_2c.png

Рис. 1. Брентуксимаб ведотин: схема, формула белкового линкера и монометилауристатин Е

получивших ВДХТ с аутоТКМ по поводу рецидивов и резистентных форм ЛХ [16, 20, 24, 31, 41-46]. Первое проспективное исследование, выполненное группой GHSG, включило в себя сведения о 206 пациентах с резистентной ЛХ (прогрессирование во время 1 линии терапии или через 3 мес. после окончания лечения) [41]. С помощью мультивариантного анализа были идентифицированы следующие неблагоприятные факторы: плохой общесоматический статус на момент диагностики рецидива (Eastern Cooperative Oncology Group score > 0), возраст >50 лет и неудача в достижении длительной ремиссии после 1 линии терапии. Второе исследование проанализировало результаты лечения 422 пациентов с рецидивом ЛХ [24]. Мультивариантный анализ выявил следующие факторы, влияющие на показатели ОБ: анемия (гемоглобин < 120 г/л у мужчин, <105 г/л у женщин), распространенная стадия заболевания (III-IV) и рецидив, возникший менее, чем через 12 мес. Также были обнаружены и другие прогностические факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом: экстранодальное поражение,

В-симптомы и наличие большой опухолевой массы на момент рецидива [18].

Данные, представленные в табл. 3, демонстрируют, что время до прогрессирования после 1 линии, распространенная стадия заболевания и плохой общесоматический статус являются наиболее объективными показателями неблагоприятного прогноза. При этом время до прогрессирования представляется самым значительным показателем: ОБ в когорте пациентов с резистентным течением заболевания составляет 26% в сравнении с 46% у пациентов с ранним рецидивом (от 3 до 12 мес.) и 71% для поздних рецидивов (более 12 мес.) [41,47]. Оценка неблагоприятных факторов прогноза имеет важное значение для идентификации группы пациентов, нуждающихся в последующей консолидации после проведенной ВДХТ с аутоТКМ.

ПЭТ-адаптированная терапия

Крайне важной представляется промежуточная оценка ответа на лечение после терапии «спасения» до аутоТКМ. Moscowitz AJ и другие

Таблица 3. Неблагоприятные прогностические факторы при рецидивирующей или рефрактерной лимфоме Ходжкина

Группа пациентов	Фактор
Рецидив	Время до прогрессирования < 1 года ^{20, 24, 43-44} Стадия III-IV ^{20, 24, 44, 48} Анемия ²⁴ В-симптомы ^{20, 44} Плохой соматический статус ⁴³
Рефрактерное течение	Плохой соматический статус ^{24, 43} возраст >50 ²⁴ Отсутствие длительной ремиссии ²⁴ В-симптомы ²⁰ Стадия III-IV ^{20, 42}
АутоТКМ	Нелеченный рецидив ⁴³ Ответ на химиотерапию ⁴⁸ Низкий уровень сывороточного альбумина ⁴⁵ Анемия ⁴⁵ Возраст ⁴⁵ Лимфоцитопения ⁴⁵ В-симптомы ⁴⁶ Экстранодальное поражение ⁴⁶ Время до прогрессирования < 1 года ⁴⁶ Статус болезни при аутоТКМ ⁴² Рецидив в области предшествующей ЛТ ⁴²

АутоТКМ-аутологичная трансплантация костного мозга, ЛТ-лучевая терапия. Kuruvilla et.al, Blood 2011

Таблица 4. Высокодозная химиотерапия используемая с аутоТКМ при рецидивирующей или рефрактерной ЛХ

Режим	Количество пациентов	Ранняя смертность, ассоциированная с лечением (%)	ОБ (%)
BEAM ¹⁴	58	1/56 (2)	44/61
CBV ⁵⁴	128	3/26 (8)	ОБ-4:45
CBVP ⁴⁶	68	5/68 (7)	n/a
VP-16/MEL ⁴²	73	3/73 (4)	n/a
BEAM ⁵³	101	n/a	71
облучение всего тела с VP-16/CY ⁵²	22	2/22 (9)	81
CCV ⁵¹	59	5/59 (8)	ОБ-3:57

BEAM (BCNU, этопозид, Ага-С, и мелфалан); CBV (циклофосфамид, BCNU, VP-16); CBVP (циклофосфамид, BCNU, VP-16, и цисплатин); MEL-мелфалан, CY-циклофосфан, CCV (циклофосфамид, ломустин, VP16); ОБ общая выживаемость. Kuruvilla et.al, Blood 2011

установили, что химиочувствительность к проведенной терапии должна определяться посредством ПЭТ [72]. Несмотря на то, что данные КТ могут показывать уменьшение размеров опухоли, ПЭТ-позитивные результаты до начала аутоТКМ являются неблагоприятным фактором, и ВБП в данной подгруппе составляет всего 30%.

Интерпретация результатов ПЭТ должна проводиться так же, как и при первичной диагностике ЛХ по шкале Deuville: 1-3 по Deuville считаются негативными, 4-5-позитивными. С целью достижения полного ответа до начала ВДХТ с аутоТКМ, ПЭТ также помогает решить вопрос о необходимости проведения дополнительных курсов лечения, либо назначении поддерживающей терапии после трансплантации [73]. К сожалению, не все пациенты с ПЭТ-негативными результатами после терапии «спасения» обладают одинаковыми показателями выживаемости. Это связано, прежде всего, с наличием или отсутствием экстранодального поражения на момент рецидива заболевания. Частота выздоровления при экстранодальном поражении после аутоТКМ составляет всего 67% в сравнении с 90% при его отсутствии.

ВДХТ с аутоТКМ

Так же, как и при терапии «спасения», количество исследований, сравнивающих виды ВДХТ, ограничено, тем не менее, в настоящее время существует множество различных схем и режимов дозирования. Токсичность и противоопухолевый эффект также различаются, что может быть связано, как и с механизмом действия цитостатиков, их комбинациями, так и характеристиками пациентов. Всего лишь два рандомизированных исследования было выполнено у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением ЛХ с использованием ВДХТ ВЕАМ (BCNU, этопозид, Ага-С, и мелфалан) [14, 53]. Также были инициированы исследования с оценкой эффективности таких высокодозных схем, как СВV (циклофосфамид, BCNU, VP-16) [54], СВVP (циклофосфамид, BCNU, VP-16, и цисплатин) [46], этопозид и мелфалан [42], монотерапия высокодозным мелфаланом [50], ССV (циклофосфамид, ломустин, VP16) [51] и облучение всего тела с VP-16 в сочетании с карбоплатином и циклофосфамидом [52]. Оптимальная схема должна обладать как низкой негематологической токсичностью, так и доказанным противоопухолевым эффектом. Учитывая, что рандомизированные исследования были проведены только с ВДХТ ВЕАМ с аутоТКМ, данный режим в настоящее время является стандартом. В табл. 4 представлен обзор различных режимов ВДХТ, используемых с аутоТКМ.

Поддерживающая терапия после аутоТКМ

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании III фазы AETHERA [55] продемонстрировано улучшение показателей ВБП при назначении поддерживающей терапии БВ через 30-45 дней после аутоТКМ у пациентов с ЛХ с высоким риском прогрессирования. Были определены следующие факторы риска рецидива: наличие резистентной формы заболевания, рецидив менее чем через 12 мес. или наличие экстранодального поражения на момент начала терапии «спасения». Трехлетняя ВБП при терапии БВ составила 60% против 30% у пациентов, получавших плацебо.

Рецидив после аутоТКМ

Химиотерапия и радиотерапия пациентов с рецидивом после аутоТКМ в большинстве случаев носит паллиативный характер. До эры БВ 70-80% пациентов при рецидиве после аутоТКМ умирали в течение первых пяти лет [56-57]. В 2011 году в США одобрили применение БВ при рецидиве ЛХ после аутоТКМ или двух предшествующих линий терапии [9] на основе исследования II фазы с включением 102 пациентов, которые получали БВ в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 недели, суммарно 16 циклов. Общая частота ответов наблюдалась в 75% наблюдений (34% с полным ответом). Медиана ОВ и ВБП составила 22,4 мес. и 5,6 мес. соответственно. Недавно опубликованы результаты 5-летнего наблюдения пациентов с рецидивом после аутоТКМ, получивших лечение БВ. ОВ составила 41%, ВБП — 22%. ОВ у пациентов с полным ответом на терапию БВ достигла 64% а ВБП — 52%. Пациентам, имевшим совместимого донора, была проведена аллоТКМ [62].

Для увеличения показателей полного ответа, ВБП и ОВ в настоящее время проводятся клинические исследования комбинаций БВ с другими агентами, такими как: моцетинонотом, ингибитором гистондеацетилазы (NCT02429375) и эверолимусом, ингибитором mTOR (NCT02254239, NCT01022996). АллоТКМ, как консолидация после достижения ремиссии с применением БВ, может быть опцией у молодых пациентов с хорошим общим соматическим статусом [10-11, 62].

Для пациентов, уже получивших аутоТКМ и БВ, существует несколько терапевтических подходов, в том числе с использованием новых агентов (Табл.5). Выбор метода должен быть основан на желаемых результатах, например, длительный контроль над болезнью или достижение максимально полного ответа до аллоТКМ. Также важно учитывать общесоматический статус,

сопутствующие заболевания, наличие симптомов, возраст и предпочтения пациента. Опции включают в себя наблюдение за пациентами при отсутствии симптомов болезни, лучевая терапия при местном рецидиве, монокимioterapia, полихимиотерапия, иммунотерапия или участие в клинических исследованиях [58].

Лучевая терапия при местном рецидиве после аутоТКМ может отсрочить необходимость в проведении химиотерапии. Эффективность монотерапии такими препаратами, как гемцитабин, этопозид, винорельбин, винбластин, липосомальный доксорубин и бендамустин варьирует от 30% до 72% [59-61]. В частности, бендамустин в дозе 120 мг/м² в 1 и 2 дни лечения каждые 28 недель в исследовании с участием 26 пациентов с рецидивом после аутоТКМ индуцировал 57% общих ответов на терапию (38% с полным ответом на лечение) [59].

Таблица 5. Новые терапевтические агенты в лечении лимфомы Ходжкина, рецидивирующей после аутоТКМ

Препарат	N пациентов	после аутоТКМ	Ответ (%)	ВБП
Брентуксимаб 9	102	102	ОВ 75 ПО 34 ЧО 41	5.6 мес
Ниволумаб 12	23	18	ОВ 87 ПО 17 ЧО 70	24-нед-86%
Пембролизумаб 63	15	10	ОВ 53 ПО 20 ЧО 33	п/а
Ленадидомид 64	36	31	ОВ 19 ПО 3 ЧО 16	6 месяцев
Бендамустин 59	34	26	ОВ 53 ПО 33 ЧО 20	5.2 месяца
Панобиностат 65	129	129	ОВ 27 ПО 4 ЧО 23	6.1 месяц
Липосомальный доксорубин 60	47	31	ОВ 72 ПО 51 ЧО 21	п/а

аутоТКМ аутологичная трансплантация костного мозга, N количество, ОВ общая выживаемость, ВБВ выживаемость без прогрессирования, ЧО частичный ответ, ПО полный ответ, п/а не известно

Иммунотерапия, в частности, ингибиторы программируемой клеточной гибели (PD-1 ингибиторы), являются эффективной опцией у пациентов с рецидивом после аутоТКМ. Клетки Рид-Штейнберга экспрессируют высокий уровень PD1 лигандов (PD-L1) и путем взаимодействия с PD-1 позитивными эффекторными клетками, опухолевый клон может таким образом избегать иммунного ответа [58]. Амплификация 9p24.1 хромосомы — периодически встречающаяся генетическая аномалия при ЛХ с нодулярным склерозом. Ген, кодирующий PD-L1, является ключевым при данной амплификации. Кроме того, вирус Эпштейн-Бар, обнаруживаемый в не-

которых случаях при классической ЛХ, также увеличивает экспрессию PD-L1 [58].

Ansell et al. опубликовали результаты Ib фазы лечения Ниволумабом у 23 пациентов с классической ЛХ (включающих 18 пациентов, получавших БВ, и 18 с рецидивом после аутоТКМ). Ниволумаб вводился каждые 2 недели до прогрессирования заболевания или в течение 2 лет [12]. Общий ответ на лечение достиг 87%, частота полного ответа составила 17%, ВБП к 24 неделе была 86%. Наблюдались следующие нежелательные явления 3 степени: панкреатит, пневмонит, стоматит, колит, тромбоцитопения и лейкопения. Во II фазу исследования Ниволумаба были включены уже 80 пациентов с рецидивом после аутоТКМ. Общая частота ответов составила 66%, полный ответ на лечение — 9% [66].

Исследование Ib фазы другого анти-PD1 ингибитора пембролизумаба у 31 пациента с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ, получавших БВ, продемонстрировало общую частоту ответов 65% с полным ответом в 16% случаев [67]. II фаза (KEYNOTE-087) включила пациентов с рецидивом как после БВ, так и после аутоТКМ с частотой общего ответа на лечение у 69% с полным ответом у 22,4% [68].

Роль аллоТКМ при ЛХ

АллоТКМ от HLA-идентичного сиблинга или неродственного совместимого донора представляет собой перспективную опцию в лечении молодых пациентов с химиочувствительной опухолью. Использование режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью позволило уменьшить показатели смертности, ассоциированной с лечением, хотя частота рецидивов у данных пациентов, по-прежнему, высока. В ретроспективном исследовании EBMT 168 пациентов с ЛХ получили химиотерапию со сниженной интенсивностью (Reduced Intensity Conditioning — RIC) или миелоаблативный режим кондиционирования. Хотя смертность, ассоциированная с лечением, была гораздо выше в группе с миелоаблативным режимом, 5-летняя ВБП и ОВ была идентичная в обеих группах. (ВБП: 18% RIC против 20% миелоаблативный режим; ОВ: 28% RIC против 22% соответственно) [69].

Несмотря на то, что тип донора (родственный или неродственный) не влияет на прогноз заболевания, ретроспективное исследование 90 пациентов с рецидивом или рефрактерным течением ЛХ, получивших режим химиотерапии со сниженной интенсивностью с аллоТКМ, продемонстрировало преимущество в ВБП и более низкие показатели смертности, ассоциированной с лечением. Частота возникновения хронической

и острой реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) была сопоставима при гаплоидентичной ТКМ с ТКМ с совместимыми родственными и неродственными донорами [70]. В поддержку гаплоидентичной ТКМ также выступает исследование Raiola и др., в которое были включены 26 пациентов с рецидивом после аутоТКМ и получивших гаплоидентичную ТКМ с неаблативным режимом кондиционирования и профилактикой РТПХ с использованием высокодозного циклофосфана [71]. Смертность, ассоциированная с лечением, зарегистрирована в 4% случаев, развитие острой РТПХ II-IV степени и хронической РТПХ была зафиксирована в 24% и 8% соответственно.

Таким образом, аллоТКМ для лечения пациентов с рецидивом после аутоТКМ может быть выполнена тщательно отобранной группе пациентов с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, типа донора, химиочувствительности и риска развития РТПХ.

Выводы

АутоТКМ по-прежнему является стандартом у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением ЛХ, позволяя достичь длительной ремиссии в половине случаев. Пациенты с прогрессированием после аутоТКМ имеют крайне неблагоприятный прогноз. В эру БВ показатели как ВБП, так и ОВ, значительно улучшились за счет использования данного препарата не только как терапии «спасения», но и в поддерживающем режиме у пациентов с неблагоприятными факторами риска. Новые агенты как в монорежиме, так и в комбинациях также демонстрируют перспективные направления развития в лечении ЛХ. Иммунотерапия, в частности использование препаратов Ниволумаб и Пембролизумаб уже показали свою эффективность у пациентов с ЛХ как в пре-, так и в посттрансплантационном периоде. Аллогенная трансплантация также может быть рассмотрена как терапия выбора у группы тщательно отобранных молодых пациентов с хорошим соматическим статусом. Таким образом, лечение пациентов с ЛХ с рецидивом или рефрактерным течением заболевания все чаще перестает носить паллиативный характер благодаря эволюции лекарственного лечения и разработке новых терапевтических подходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R.L. Miller K.D. Jemal A. Cancer Statistics 2016 // *CA Cancer J. Clin.* — 2016. — Vol. 66. — P. 7–30.
2. Engert A., Diehl V., Franklin J. et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 stud // *Clin Oncol.* — 2009. — Vol. 27(27). — P. 4548.
3. Engert A., Plutschow A., Eich H.T. et al. Reduced treatment intensity in patients with early stage Hodgkin's lymphoma // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363(7). — P. 640-652.
4. von Tresckow B., Plutschow A., Fuchs M. et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German hodgkin study group HD14 trial // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 30(9). — P. 907-913.
5. Connors J.M., Jurczak W., Straus D.J., Alekseev S. et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma // *N. Engl. J. Med.* - 2017.
6. Engert A., Plutschow A., Eich H.T. et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. SON // *Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363(7). — P. 640.
7. von Tresckow B., Engert A. The role of autologous transplantation in Hodgkin lymphoma // *Curr. Hematol. Malign. Rep.* — 2011. — Vol. 6(3). — P. 172-179.
8. Morschhauser F., Brice P., Ferme C. et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26(36). — P. 5980-5987.
9. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. 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. — Vol. 30(18). — P. 2183-2189.
10. Tim Illidge, Reda Bouabdallah, Robert Chen et al.. Allogeneic transplant following brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma // *Leukemia & Lymphoma.* — 2015. — Vol. 56. — Issue 3.
11. Garciaz S., Coso D., Peyrade F. et al. Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma // *Hematol. Oncol.* — 2014. — Vol. 32(4). — P. 187-191.
12. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — Vol. 372(4). — P. 311-319.
13. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H. et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial // *Lancet.* — 1993. — Vol. 341(8852). — P. 1051-1054.
14. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359(9323). — P. 2065-2071.
15. 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 // *The Cochrane database of systematic reviews.* — 2013. — Vol. 6. — CD009411.
16. Ansell S.M. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management // *Am. J. Hematol.* — 2016. — Vol. 91(4). — P. 434-442.

17. Sureda A., Constans M., Iriondo A. et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse // *Ann. Oncol.* — 2005. — Vol. 16(4). — P. 625-633.
18. von Tresckow B., Moskowitz C. Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. In: Engert A, Younes A, editors. *Hodgkin Lymphoma* // Springer International Publishing. — 2015. — P. 321-330.
19. Moskowitz C.H., Glassman J.R., Wuest D. et al. Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma // *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research.* — 1998. — Vol. 4(2). — P. 311-316.
20. Moskowitz C.H., Nimer S.D., Zelenetz A.D. et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model // *Blood.* — 2001. — Vol. 97(3). — P. 616-623.
21. Josting A., Rudolph C., Reiser M. et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease // *Ann. Oncol.* — 2002. — Vol. 13(10). — P. 1628-1635.
22. Aparicio J., Segura A., Garcera S. et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease // *Ann. Oncol.* — 1999. — Vol. 10(5). — P. 593-595.
23. Kuruvilla J., Keating A., Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma // *Blood.* — 2011. — Vol. 117. — P. 4208-4217.
24. Josting A., Franklin J., May M. et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20(1). — P. 221-230.
25. Aparicio J., Segura A., Garcera S. et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease // *Ann. Oncol.* — 1999. — Vol. 10(5). — P. 593-595.
26. Mehrzad V., Ashrafi F., Farrashi A.R. et al. Comparison of Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide versus Etoposide, Steroid, and Cytarabine Cisplatin as Salvage Chemotherapy in Patients with Refractory or Relapsed Hodgkin's lymphoma // *Adv. Biomed. Res.* — 2017. — Vol. 6. — P. 30.
27. Abali H., Urün Y., Oksüzoğlu B. et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma // *Cancer Invest.* — 2008. — Vol. 26(4). — P. 401-406.
28. Sasse S., Alram M., Muller H. et al. Prognostic relevance of DHAP dose-density in relapsed Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin-Study Group // *Leuk Lymphoma.* — 2015. — P. 1-7.
29. Bartlett N.L., Niedzwiecki D., Johnson J.L. et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804 // *Ann. Oncol.* — 2007. — Vol. 18(6). — P. 1071-1079.
30. Santoro A., Magagnoli M., Spina M. et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma // *Haematologica.* — 2007. — Vol. 92(1). — P. 35-41.
31. Martin A., Fernandez-Jimenez M.C., Caballero M.D. et al. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease // *Br. J. Haematol.* — 2001. — Vol. 113(1). — P. 161-171.
32. Kuruvilla J., Nagy T., Pintilie M. et al. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma // *Cancer.* — 2006. — Vol. 106. — P. 353-360.
33. Moskowitz C.H., Kewalramani T., Nimer S.D. et al. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease // *Br. J. Haematol.* — 2004. — Vol. 124. — P. 645-652.
34. Smardova L., Engert A., Haverkamp et al. Successful mobilization of peripheral blood stem cells with the DHAP regimen (dexamethasone, cytarabine, cisplatin) plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with relapsed Hodgkin's disease // *Leuk Lymphoma.* — 2005. — Vol. 46. — P. 1017-1022.
35. Akhtar S., Tbakhi A., Humaidan H. et al. ESHAP + fixed dose G-CSF as autologous peripheral blood stem cell mobilization regimen in patients with relapsed or refractory diffuse large cell and Hodgkin's lymphoma: a single institution result of 127 patients // *Bone Marrow Transplant.* — 2006. — Vol. 37. — P. 277-282.
36. Sutherland M.S.K., Sanderson R.J., Gordon K.A. et al. Lysosomal Trafficking and Cysteine Protease Metabolism Confer Target-specific Cytotoxicity by Peptide-linked Anti-CD30-Auristatin Conjugates // *Journal of Biological Chemistry.* — 2006. — Vol. 281(15). — P. 10540-10547.
37. Chen R., Palmer J.M., Martin P. et al. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. // *Biol Blood Marrow Transplant* 2015 Dec;21(12):2136-40.
38. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, и др. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. // *Lancet Oncol* 2015 Mar;16(3):284-92.
39. LaCasce AS, Bociek G, Sawas A, и др. Brentuximab Vedotin Plus Bendamustine: A Highly Active Salvage Treatment Regimen for Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. // *Blood* 2015 126(23):3982.
40. Garcia-Sanz R, Sureda A, Alonso-Alvarez S, и др. Evaluation of the Regimen Brentuximab Vedotin Plus ESHAP (BRESHAP) in Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma Patients: Preliminary Results of a Phase I-II Trial from the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). // *Blood* 2015 126(23):582.
41. Josting A, Rueffer U, Franklin J, и др. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. // *Blood.* 2000;96(4):1280-1286.
42. Crump M, Smith AM, Brandwein J, и др. Highdose etoposide and melphalan, and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease: importance of disease status at transplant. // *J Clin Oncol.* 1993;11(4):704-711.
43. Ferme C, Bastion Y, Lepage E, и др. The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and re-

- fractory Hodgkin's disease. // *Ann Oncol.* 1995;6(6):543-549.
44. Lohri A, Barnett M, Fairey RN, и др. Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience 1970 to 1988. // *Blood.* 1991;77(10):2292-2298.
 45. Bierman PJ, Lynch JC, Bociek RG, и др. The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation. // *Ann Oncol.* 2002;13(9):1370-1377.
 46. Reece DE, Barnett MJ, Shepherd JD и др. Highdose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16-213) with or without cisplatin (CBV / P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. // *Blood.* 1995;86(2):451-456.
 47. Pfreundschuh MG, Rueffer U, Lathan B, и др. Dexamethasone-BEAM in patients with Hodgkin's disease refractory to multidrug chemotherapy regimens: a trial of the German Hodgkin's Disease Study Group. // *J Clin Oncol.* 1994;12(3):580-586
 48. Martín A, Fernandez-Jimenez MC, Caballero MD и др. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. // *Br J Haematol.* 2001;113(1):161-171.
 49. Josting A, Rudolph C, Mapara M, и др. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). // *Ann Oncol.* 2005;16(1):116-123.
 50. Stewart DA, Guo D, Gluck S, др. Double highdose therapy for Hodgkin's disease with doseintensive cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin (DICEP) prior to high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. // *Bone Marrow Transplant.* 2000;26 (4):383-388.
 51. Stuart MJ, Chao NS, Horning SJ, и др. Efficacy and toxicity of a CCNU-containing high-dose chemotherapy regimen followed by autologous hematopoietic cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's disease. // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7(10):552-560
 52. Evens A, Altman J, Mittal B, и др. Phase I/II trial of total lymphoid irradiation and high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. // *Ann Oncol.* 2007;18(4):679-688
 53. Ferme C, Mounier N, Divine M, и др. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. // *J Clin Oncol.* 2002;20(2):467-475
 54. Bierman PJ, Bagin RG, Jagannath S, и др. High dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue in Hodgkin's disease: longterm follow-up in 128 patients. *Ann Oncol.* 1993; 4(9):767-773.
 55. C. H. Moskowitz, A. Nademanee, T. Masszi и др., "Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial, // *The Lancet*, vol. 385, no. 9980, pp. 1853–1862, 2015.
 56. von Tresckow B, Muller H, Eichenauer DA, et al. Outcome and risk factors of Hodgkin Lymphoma patients who relapse or progress after autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2013 Oct 21.
 57. Martinez C, Canals C, Sarina B, et al. Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin s lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013 May 26.
 58. Lapo Alinari и Kristie A. Blum. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. // *Blood* 2016 127:287-295
 59. Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, Perales MA, и др. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. // *J Clin Oncol.* 2013; 31(4):456-460.
 60. Clozel T, Deau B, Benet C, и др. Pegylated liposomal doxorubicin: an efficient treatment in patients with Hodgkin lymphoma relapsing after high dose therapy and stem cell transplantation. // *Br J Haematol.* 2013;162(6):846-848.
 61. Fedele R., Martino M., Recchia A.G и др. Clinical options in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: an updated review. // *J Immunol Res.* 2015;2015:968212.
 62. Chen R, Gopal AK, Smith S и др. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. // *Blood* 2016; 128: 1562–1566.
 63. Moskowitz CH, Ribrag V, Michot J-M, и др. PD-1 blockade with the monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: preliminary results from a phase 1B study (Keynote-013). // *Blood.* 2014; 124(21).
 64. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, и др. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. // *Blood.* 2011;118(19):5119-5125.
 65. Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D, и др. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. // *J Clin Oncol.* 2012;30(18):2197-2203.
 66. Younes A, Santoro A, Shipp M и др. Nivolumab for classical Hodgkin s lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1283-94.
 67. Armand P, Shipp MA, Ribrag V и др. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. // *J Clin Oncol.* 2016 Nov 1;34(31):3733-3739.
 68. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA и др. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. // *J Clin Oncol.* 2017 Jul 1;35(19):2125-2132.
 69. Sureda A, Robinson S, Canals C, и др. Reducedintensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. // *J Clin Oncol.* 2008;26(3):455-462.
 70. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, и др. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(11):1279-1287.
 71. Raiola A, Dominiotto A, Varaldo R, и др. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative

- conditioning and posttransplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. // Bone Marrow Transplant. 2014; 49(2):190-194.
72. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, и др. Pre-transplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma.//Blood 2010 Dec 2;116(23):4934-7.
73. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD и др. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. //Blood 2012 Feb 16;119(7):1665-70.

*S.M. Alekseev¹, E.V. Kharchenko¹, S.A. Kuleva¹,
T.Yu. Semiglazova^{1,2}*

Modern therapy for relapses and resistant forms of Hodgkin's lymphoma

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

²I.I. Mechnikov North-West State Medical University St. Petersburg

Despite the success of standard front-line chemotherapy for classical Hodgkin lymphoma in part of these patients relapse or resistance are developed. During last years standard therapeutic approach for relapse or refractory disease is still «salvage» following high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Brentuximab vedotin made great revolution in Hodgkin's lymphoma treatment demonstrated high efficacy not only in relapse treatment but also as consolidation after autologous stem cell transplantation in high-risk group of patients. In the era of new agents for patients with relapses following autologous stem cell transplant there are multiple treatment options including single-agent and polychemotherapy, combination chemotherapy strategies, the immunoconjugate brentuximab, checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. Allogeneic stem cell transplantation could be considered in young patients with chemosensitive tumor in the presence of a bone marrow donor. Therapeutic choice should be always based on age, comorbidities, previous treatment, patient's preferences and drug availability.

Key words: Hodgkin's lymphoma, brentuximab, high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation