

Применение брентуксимаба ведотина в лечении рефрактерной и рецидивирующей лимфомы Ходжкина у детей и молодых взрослых

Виговская Е.А., Козлов А.В., Кондакова Е.В., Морозова Е.В., Михайлова Н.Б., Афанасьев Б.В.

ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что в 80–85% случаев Лимфомы Ходжкина (ЛХ) удается достигнуть длительной полной ремиссии при применении стандартных схем полихимиотерапии, в 15–20% случаев заболевание принимает рефрактерное или рецидивирующее течение. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является стандартом терапии в данной группе больных, однако продолжительность бессобытийной и общей выживаемости в посттрансплантационном периоде зависит от достижения и поддержания полной ремиссии перед трансплантацией. В связи с этим в 50% случаев за ауто-ТГСК следует прогрессия или рецидив, что требует применения иных методов лечения, таких как аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), таргетная или иммунотерапия. Брентуксимаб ведотин (БВ) представляет собой конъюгированное моноклональное анти-CD30 антитело, которое применяется при лечении рефрактерного течения лимфомы Ходжкина в качестве монотерапии, в комбинации с другими химиопрепаратами, как bridge-терапия перед ауто- или алло-ТГСК и как поддерживающая терапия для консолидации ремиссии. БВ широко используется в лечении взрослых, однако его роль в педиатрической практике изучена недостаточно.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность и безопасность терапии БВ в лечении рефрактерной и/или рецидивирующей ЛХ у детей и молодых взрослых в группе высокого риска; оценить параметры общей и безрецидивной выживаемости методом построения кривых выживаемости Kaplan-Meier.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные 18 пациентов в возрасте от 10 до 21 года группы высокого риска с рефрактерным и/или рецидивирующим течением ЛХ, которые получали терапию БВ в дозировке 1,8 мг/кг.

Три пациента с II стадией по Ann Arbor (17%), 5 – с III (28%), 10 – с IV (56%).

Медиана возраста 18 лет (от 10 до 21 года). Семь пациентов (39%) до 18 лет, 11 (61%) – от 18 до 21 года.

Медиана предшествующих линий полихимиотерапии 4,5 (2–9). Медиана продолжительности лечения до начала терапии БВ – 23,5 месяца (0,5–71).

Одиннадцать пациентов из 18 (61%) получали лучевую терапию. Ауто-ТГСК была проведена 8 пациентам (44%), алло-ТГСК – 2 (11%), ауто-ТГСК + алло-ТГСК – 2 (11%), ТГСК не выполнялось в связи с рефрактерным течением 6 пациентам (33%).

В качестве монотерапии БВ применялся у 12 пациентов, в комбинации с бендамустином – у 6. Медиана введений БВ составила 3 введения (2–12). Медиана наблюдения от начала терапии БВ – 8 месяцев (максимальный – 35 месяцев, минимальный – 1 месяц).

До начала терапии БВ первичное химиорезистентное течение заболевания наблюдалось в 10 случаях (56%), рецидивирующее течение в 8 случаях (44%).

Побочные эффекты: в 2 случаях (11%) возникла лихорадка в ответ на 1-е введение препарата, тяжелые аллергические реакции зафиксированы у 2 пациентов (11%): анафилактический шок и отек Квинке, 1 случай агранулоцитоза; также зафиксирован 1 случай (6%) периферической нейропатии легкой степени.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общий ответ на БВ был достигнут у 10 пациентов (56%). У 7 пациентов отмечался частичный ответ (39%), в 3 случаях достигнута полная ремиссия (17%), не ответили на терапию 6 пациентов (33%), в 2 случаях ответ еще не оценивался (11%). В качестве bridge-терапии перед алло-ТГСК БВ успешно был применен у 3 пациентов. Общая 3-летняя выживаемость составила 65%, 2-летняя безрецидивная выживаемость – 20%, медиана безрецидивной выживаемости составила 8 месяцев. Для 3 пациентов, получивших алло-ТГСК в качестве консолидации ремиссии после терапии брентуксимабом, 2-летняя БРВ составила 65%. Наблюдавшиеся осложнения не привели к летальному исходу пациентов и не послужили причиной для отмены БВ.

ВЫВОДЫ

Брентуксимаб ведотин хорошо переносится и его применение сопровождается относительно низкой частотой осложнений, что позволяет использовать его в детской популяции в возрасте от 10 лет.

Применение БВ позволяет достигнуть ответа у значительной части детей и молодых взрослых с резистентным или рецидивирующим течением ЛХ. Применение БВ в качестве bridge-терапии перед алло-ТГСК позволяет достигнуть длительной ремиссии. Однако в группе пациентов, не ответивших на терапию БВ, сохраняется низкий уровень ОБ и БРВ. Таким образом, в случае резистентности к БВ требуется применения других препаратов таргетной или иммунотерапии.

Рис. 1. Безрецидивная выживаемость

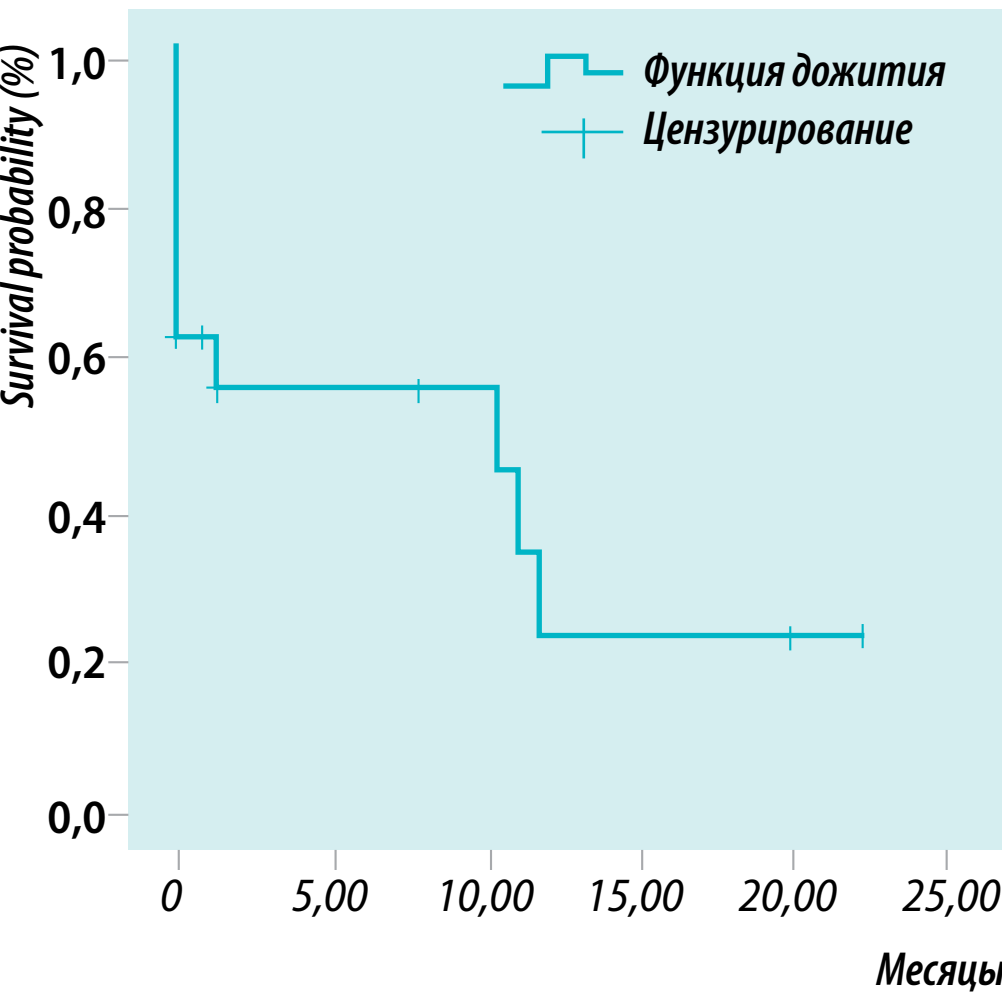


Рис. 2. Общая выживаемость

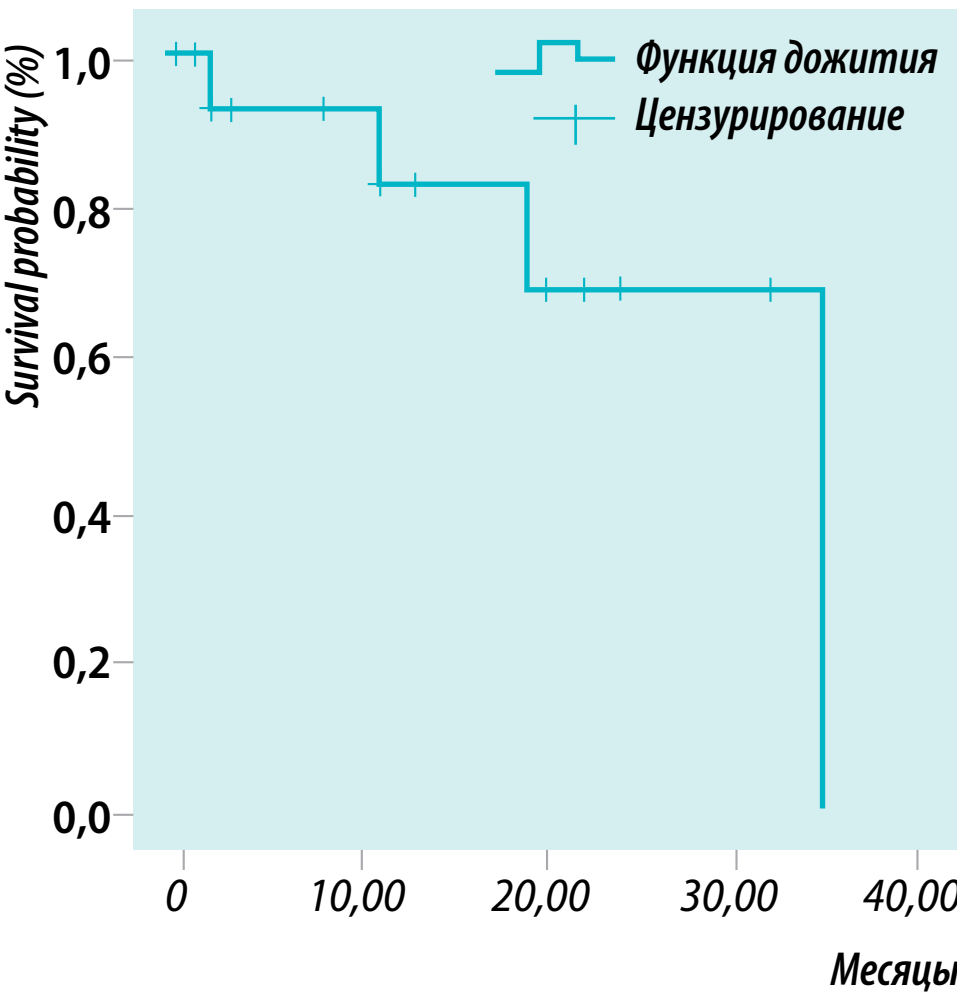


Табл. 1. Характеристика пациентов

Стадия по Ann Arbor			
I	II	III	IV
0	3 (17%)	5 (28%)	10 (56%)
B-симптомы			
Да		Нет	
17 (94%)		1 (6%)	
Экстранодальное поражение			
Да		Нет	
16 (89%)		2 (11%)	
Первая линия ПХТ			
BEACOPP-21	ABVD		DAL GROH-HD
9 (50%)	2 (11%)		7 (39%)
Лучевая терапия			
Да		Нет	
11 (61%)		7 (39%)	
Ответ на предшествующую терапию			
Первичная химиорезистентность	Рецидив после ауто-ТГСК	Рецидив после алло-ТГСК	Рецидив после 1 линии ПХТ
10 (56%)	4 (22%)	2 (11%)	2 (11%)
ТГСК			
Аутологичная	Аллогенная	Аутологичная + аллогенная	Не выполнялась
8 (44%)	2 (11%)	2 (11%)	6 (33%)
Нежелательные явления			
Grade 1–2		Grade 3–4	
11 (61%)		2 (11%)	

Рис. 3. Ответ на терапию БВ

