

ՀՏԴ 616.441-006-053.2

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.2-28

**Ռեցիդիվ/ռեֆրակտեր Հոջկինի լիմֆոմայի բուժումը երեխաների
և դեռահասների մոտ. ընթացիկ ռազմավարություններ և
սպազա հնարավորությունները**

Լ.Ռ. Սարգսյան^{1,2}

*¹Հայաստանի մանկական քաղցկեղի և արյան հիվանդությունների կենտրոն,
«Յոլյան» արյունաբանության և ուռուցքաբանության կենտրոն
0014, Երևան, Հ. Ներսիսյան փ., 7 շ.*

*²ԵՊԲՀ, արյունաբանության և մանկական ուռուցքաբանության ամֆիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. Հոջկինի լիմֆոմա, երեխաներ, դեռահասներ, բուժման ռազմավարություն

Դասական Հոջկինի լիմֆոմա (ՀԼ) ունեցող երեխաների և դեռահասների մեծամասնությունը հաջողությամբ բուժվում է առաջին գծի թերապիայի միջոցով: Նույնիսկ ամենաարդյունավետ մանկական սխեմաներով բուժման ձախողման մակարդակը հիվանդության վաղ փուլերում կազմում է մոտ 10%, իսկ ուշ փուլերի դեպքում՝ 15–20% [9, 14, 19, 22]: Երեխաների բուժման առաջին գծի ռազմավարությունները նպատակ ունեն նվազեցնելու ուշ զարգացող բարդությունները՝ միաժամանակ պահպանելով բուժման բարձր արդյունավետության մակարդակը: Հիվանդների մեծամասնությունը ստանում են քիմիաթերապիա, որի ինտենսիվությունը որոշվում է նախնական պրոգնոստիկ գործոններով, որից հետո որոշվում են քիմիաթերապիայի ցիկլերի քանակը և ռեժիմի ինտենսիվությունը: Միևնույն ժամանակ ճառագայթային թերապիան (ՃԹ) այժմ ավելի հաճախ սահմանափակվում է և հարմարեցվում միայն մնացորդային հիվանդություն ունեցող հիվանդների համար՝ հիմնվելով պոզիտրոնային էմիսիոն տոմոգրաֆիա/համակարգային շերտագրության (ՊԷՏ-ՀՇ) արդյունքների վրա՝ վաղ կամ ուշ արձագանքման գնահատման ժամանակ:

Ռեցիդիվ/ռեֆրակտեր ՀԼ-ի ժամանակ բուժումը հնարավոր է, սակայն երեխաների և դեռահասների համար օպտիմալ բուժում դեռևս հստակեցված չէ, քանի որ երեխաների շրջանում չկան ռանդոմիզացված հետազոտություններ, որոնք սահմանեն «լավագույն» բուժական ռեժիմ կամ համեմատեն դրանք [12, 20]:

Ռեցիդիվ/ռեֆրակտեր հիվանդության ժամանակ բուժման մեկնարկից առաջ պարտադիր են հիվանդության ամբողջական կրկնակի ախտորոշումը և գնահատումը, որը ներառում է կրկնակի բիոպսիա և բոլոր հիվանդների կրկնակի լիարժեք ստադիավորում: Բիոպսիան համարվում է պարտադիր՝ հյուսվածաբանական հաստատումն ապահովելու և համոզվելու համար, որ լիմֆոմայի տեսակը չի փոխվել, ինչը երբեմն հանդիպում է հատկապես ռեֆրակտեր հիվանդության կամ ուշ ռեցիդիվների ժամանակ: Սա հատկապես կարևոր է՝ երկրորդային քաղցկեղը բացառելու և կեղծ դրական արդյունքները կանխելու համար: Համապատասխան քանակությամբ նյութ պետք է ստացվի՝ օգտագործելով նվազագույն ինվազիվ մեթոդներ, օրինակ՝ «trucut» բիոպսիա, կամ սովորական էքսցիզիոն բիոպսիա: Բարակ ասեղային ասպիրացիան խստորեն խորհուրդ չի տրվում, քանի որ այն չի կարող ապահովել բավարար քանակությամբ նյութ: Ավելին, կրկնության նմուշների հետազոտությունը կարևոր է, որպեսզի ստացվի ավելի մանրամասն տեղեկատվություն լիմֆոմայի զարգացման վերաբերյալ:

Հիվանդները պետք է լիովին կրկնակի հետազոտվեն՝ հիվանդության տարածվածությունը գնահատելու համար՝ օգտագործելով անատոմիական (ՄՌՇ, ՀՇ, ՈւՁՀ) և ֆունկցիոնալ պատկերավորման մեթոդներ (հատկապես ՖԴԳ-ՊԷՏ): Եթե պլանավորվում է ցողունային բջիջների հավաքագրում, ապա ոսկրածուծի ախտահարման գնահատումը պարտադիր է: Թեև դա կարող է իրականացվել ոսկրածուծի բիոպսիայի միջոցով, ներկայումս հաճախ կատարվում է ՖԴԳ-ՊԷՏ սկանավորման միջոցով, որը, ինչպես ցույց է տրվել, ունի ավելի բարձր զգայունություն ինչպես երեխաների, այնպես էլ մեծահասակների մոտ առաջին գծի բուժման դեպքում [10, 18]:

Կրկնվող դասական ՀԼ-ի բուժման արդյունավետությունը կապված է կլինիկական բնութագրերի հետ, ինչպիսիք են տարիքը, հիվանդության փուլը, ախտանիշները, առաջին ռեմիսիայի տևողությունը, անեմիան և նախնական թերապիայի ծավալը [3, 5, 11, 13]:

Օրինակ, Գերմանական Հռչկինի Լիմֆոմայի Ուսումնասիրության Խումբը (GHSG) 422 հիվանդների շրջանում, ովքեր կրկնություն են ունեցել սկզբնական ՃԹ-ից կամ քիմիաթերապիայից հետո, հայտնաբերել է հետևյալ անբարենպաստ ռիսկի գործոնները [11]՝

- Կրկնության ժամանակը ≤ 12 ամիս
- III կամ IV փուլ հիվանդության կրկնության ժամանակ
- Հեմոգլոբինի նվազում ($<10,5$ գ/դլ կանանց և <12 գ/դլ տղամարդկանց համար)

Այս ռիսկի գործոնները ներառվել են կրկնվող ՀԼ-ի կանխատեսման գործոնների մեջ: Քիմիաթերապիայից հետո կրկնություն ունեցող հի-

վանդների համար չորս տարվա ընդհանուր ապրելիության մակարդակը կազմել է 83%, 66%, 36% և 27%՝ զրո, մեկ, երկու կամ երեք անբարենպաստ գործոններ ունեցող հիվանդների դեպքում՝ համապատասխանաբար: GHSG-ի հետագա ուսումնասիրությունները հաստատեցին այս ռիսկի գործոնների բացասական կանխատեսող արժեքը [2, 21]:

Կրկնություն ունեցող հիվանդների մոտ ամբողջական արձագանք և կայուն ռեմիսիա ձեռք բերելու հավանականությունը նվազում է երկրորդ և հաջորդ կրկնությունների ժամանակ:

Ռեֆրակտեր ՀԼ-ի բուժումից հետո արդյունքներն ավելի անբարենպաստ են, քան կրկնությունից հետո: Օրինակ, իտալական ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ռեֆրակտեր ՀԼ ունեցող հիվանդների միայն 8%-ն է կենդանի մնացել ութ տարի անց [5]: Սակայն այն հիվանդների շրջանում, ովքեր կարողանում են ենթարկվել ցողունային բջիջների աուտոփոխպատվաստման, երկարաժամկետ ապրելիությունը կարող է մոտենալ 50%-ի [15]:

Ռեցիդիվ կամ ռեֆրակտեր դասական ՀԼ-ի բուժման նպատակը պետք է լինի երկարաժամկետ հիվանդության վերահսկում/բուժում՝ միաժամանակ նվազեցնելով բուժման տոքսիկությունը և վաղ/ուշ բարդությունները [1, 4]: Շատ դեպքերում երկարաժամկետ հիվանդությունից զերծ գոյատևման համար պահանջվում է արյունաստեղծ բջիջների աուտոփոխպատվաստում [8, 16]:

Առաջին անգամ ռեցիդիվող կամ ռեֆրակտեր դասական ՀԼ հիվանդները սովորաբար բուժվում են ինտենսիվ համակցված քիմիաթերապիայով՝ «փրկարար քիմիաթերապիա», կամ թիրախային քիմիաթերապիայով: Այդ հիվանդները, ովքեր ամբողջական արձագանքում են ՖԴԳ-ՊԷՏ/ՀՇ-ի վերահաստատմամբ, անցնում են աուտոփոխպատվաստման, եթե դրա համար հարմար են:

Ռեցիդիվ/ռեֆրակտեր ՀԼ-ի բուժման ռազմավարությունը և հաջորդականությունը կախված են հետևյալ գործոններից.

- Փոխպատվաստման համապատասխանություն
- Փրկարար քիմիաթերապիայի ֆունկցիոնալ արձագանք (ՊԷՏ-ՀՇ-ի վրա հիմնված)
- Մնացորդային հյուսվածք (օրինակ՝ միջնորմային զանգված, որն ավելի մեծ է, քան կրծքավանդակի տրամագծի մեկ երրորդը, կամ 10 սմ-ից մեծ զանգված)
- Ռեմիսիայի տևողություն
- Նախորդ թերապիա՝ քիմիաթերապիա, թիրախային քիմիաթերապիա, իմունաթերապիա, փոխպատվաստում և/կամ ճԹ
- Ուղեկցող հիվանդություններ, որոնք կարող են սահմանափակել բուժման ընտրանքները

Հաճախ օգտագործվող փրկարար քիմիաթերապիայի ռեժիմներ

- **ICE** (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide)

- **Գեմցիտաբին պարունակող ռեժիմներ՝** GVD (Gemcitabine, Vinorelbine, Pegylated Liposomal Doxorubicin), GDP (Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin)

- **DHAP** (Dexamethasone, Cytarabine, Cisplatin)

- **Թիրախային քիմիաթերապիա** (օրինակ՝ Brentuximab Vedotin)

Փոխապատվաստման դերը ռեցիդիվ/ռեֆրակտեր ՀԼ-ի ժամանակ

- **Աուտոֆոխապատվաստում**

- Ռեցիդիվ/ռեֆրակտեր ՀԼ-ով հիվանդների մեծամասնության համար նախընտրելի բուժում:

- Առաջարկվում է հատկապես վաղ կրկնությունների և ռեֆրակտեր ՀԼ-ի դեպքում:

- **Ալլոգեն ֆոխապատվաստում**

- Կարող է առաջարկվել աուտոֆոխապատվաստումից հետո կրկնությունների կամ պրոգրեսիաների դեպքում:

Այս բուժման մանրամասները և համապատասխանությունը պետք է որոշվեն՝ ելնելով հիվանդի վիճակից և բուժման արձագանքից:

Սակայն որոշ հիվանդների մոտ դիտվում է ռեցիդիվ կամ ռեֆրակտեր հիվանդություն, ինչը պահանջում է այլընտրանքային բուժման ռազմավարություններ: Իմունաթերապիան, այդ թվում՝ իմունային կետերի արգելակիչները, խիմերիկ հակազենային ընկալիչով T-բջջային (CAR-T) թերապիան և հակամարմին-դեղորայքային կոնյուգատները (ADC) խոստումնալից մոտեցումներ են այս հիվանդների համար [6, 7, 17, 23]:

Կետային արգելակիչներ

Ծրագրավորված մահ-1 (PD-1) ընկալիչի արգելակիչները, ինչպիսիք են նիվոլումաբը և պեմբրոլիզումաբը, զգալի արդյունավետություն են ցույց տվել *n/n* ՀԼ-ի բուժման գործում: ՀԼ-ն զգայուն է PD-1 արգելակման նկատմամբ՝ պայմանավորված 9p24.1 քրոմոսոմի գենետիկական փոփոխություններով, որոնք հանգեցնում են PD-1 լիգանդների (PD-L1 և PD-L2) գերարտադրման: Կլինիկական փորձարկումները ցույց են տվել բարձր պատասխանների մակարդակ PD-1 արգելակիչների կիրառման դեպքում, ինչպես նաև որոշ հիվանդների մոտ՝ երկարատև ռեմիսիա [17]:

Բրենտուքսիմաբ վեդոտին (BV): Բրենտուքսիմաբ վեդոտինը (BV)

հակամարմին-դեղորայքային կոնյուգատ է, որը թիրախավորում է CD30-ը, Հոջկինի Ռիդ-Շտերնբերգ բջջերի հիմնական մարմերներից մեկը: BV-ն կապված է մոնոմերիկ աուրիստատին E-ի (MMAE) հետ, որը միկրոխողովակային խանգարող է և բերում է ուռուցքային բջջերի ապոպտոզի: Կլինիկական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ BV-ն ապահովում է բարձր պատասխանների մակարդակ և բարելավում է ընդհանուր

վերապրելիությունը *n/n* ՀԼ ունեցող հիվանդների շրջանում, հատկապես այլընտրանքային աուտոլոգիկ ցողունային բջիջների փոխպատվաստման դեպքում [6]:

CAR-T թերապիա: CAR-T բջիջներով թերապիան, որն արդեն հեղափոխել է B-բջջային լիմֆոմաների բուժումը, ներկայումս ուսումնասիրվում է նաև ՀԼ-ի համար: CD30-ի նկատմամբ ուղղված CAR-T բջիջները խոստումնալից արդյունքներ են ունեցել *n/n* ՀԼ-ի բուժման ժամանակ: Կլինիկական հետազոտությունները հաղորդել են բարձր արդյունավետության և ցածր տոքսիկության մակարդակների մասին, սակայն երկարաժամկետ արդյունավետությունն ու կայունությունը դեռ ուսումնասիրվում են [22]:

Համակցված բուժում և ապագա ուղղություններ: BV-ի, PD-1 արգելակիչների և CAR-T թերապիայի համակցումն ակտիվ հետազոտությունների ոլորտ է, որի նպատակն է բարձրացնել այս մեթոդների արդյունավետությունը՝ միաժամանակ նվազեցնելով ռեցիդիվի ռիսկը: Ապագայում CAR-T բջիջների տեխնոլոգիաների զարգացումը, ներառյալ կրկնակի թիրախավորումը և բջիջների կենսունակության բարձրացումը, կարող է ելավելի բարելավել *n/n* ՀԼ ունեցող մանկական հիվանդների բուժման արդյունքները:

Հնդհանուր առմամբ, իմունաթերապիան, ներառյալ PD-1 արգելակիչները, BV-ն և CAR-T թերապիան, խոստումնալից ընտրանքներ են *n/n* ՀԼ ունեցող մանկական հիվանդների համար՝ ապահովելով երկարատև ռեմիսիայի հնարավորություն՝ կողմնակի մեղմ ազդեցություններով: Շարունակվող կլինիկական փորձարկումները հետագայում կսահմանեն այս մոտեցումների դերը Հոջկինի լիմֆոմայի բուժման ռազմավարության մեջ [23]:

Ռեցիդիվ կամ ռեֆրակտեր ՀԼ-ի բուժումը երեխաների և դեռահասների շրջանում շարունակում է մնալ մարտահրավեր, քանի որ կա բուժման տարբեր ռազմավարությունների համեմատության պակաս: Թեև ներկայումս գոյություն ունեն արդյունավետ թերապիաներ, այդ թվում՝ բարձր ինտենսիվությամբ քիմիաթերապիա, ռադիոթերապիա, ինչպես նաև ցողունային բջիջների փոխպատվաստում, բայց բուժման արդյունքները դեռևս անբավարար են որոշ հիվանդների համար: Նորագույն տեխնոլոգիաները, ինչպիսիք են PD-1 արգելակիչները, BV-ը և CAR-T բջիջների թերապիան, խոստումնալից են և կարող են բարելավել հիվանդների երկարաժամկետ արդյունքները: Հաջորդ քայլերը կլինեն այս թերապիաների համակցված կիրառումը և դրանց հետագա զարգացումը՝ ռեցիդիվի և ռեֆրակտեր հիվանդության կանխման նպատակով: Շարունակվող կլինիկական հետազոտությունները կօգնեն առավելագույնս օգտագործել

այս նորագույն մեթոդները և կարող են հանգեցնել ավելի բարձր ապրել-
լունակության և ավելի քիչ կողմնակի ազդեցություններով բուժման:

Ընդունված է 19.03.25

Лечение рецидивирующей/рефрактерной лимфомы Ходжкина у детей и подростков: современные стратегии и перспективы развития

Л.Р. Саргсян

Большинство детей и подростков с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) достигают ремиссии после первой линии терапии, однако у 10–20% развивается рецидив или рефрактерное течение болезни. Оптимальное ведение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной (р/р) кЛХ в педиатрической популяции остается сложной задачей из-за ограниченного количества рандомизированных исследований. Стандартное лечение включает повторную биопсию, полную рестадиацию и проведение спасительной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток (АТСК) у пациентов, достигших ответа на лечение. Факторы риска, такие как короткая длительность ремиссии, распространённая стадия заболевания при рецидиве и анемия, связаны с неблагоприятным прогнозом. Новые методы терапии, включая ингибиторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб), брентуксимаб ведотин (BV) и CAR-T клетки, направленные против CD30, продемонстрировали обнадеживающую эффективность и хорошую переносимость, открывая новые перспективы для достижения длительной ремиссии. В настоящее время продолжаются клинические исследования, направленные на изучение комбинированного и последовательного применения этих методов терапии с целью оптимизации результатов лечения детей и подростков с р/р кЛХ.

Treatment of Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Current Strategies and Future Perspectives

L.R. Sargsyan

Most children and adolescents with classical Hodgkin lymphoma (cHL) achieve remission with first-line therapy, yet 10–20% experience relapse or refractory disease. Optimal management of relapsed/refractory (r/r) cHL in the pediatric population remains challenging due to limited randomized studies. Standard treatment involves re-biopsy, complete restaging, and salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) for responders. Risk factors such as short remission duration, advanced stage at relapse, and anemia are associated with poor prognosis.

Novel therapies, including PD-1 inhibitors (nivolumab, pembrolizumab), brentuximab vedotin (BV), and CD30-directed CAR-T cells, have demonstrated promising efficacy and tolerability, offering new hope for durable remission. Ongoing trials are exploring combined and sequential use of these therapies to optimize outcomes for children and adolescents with r/r cHL.

Գրականություն

1. Alinari L., Blum KA. How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant. *Blood*, 2016, 127:287.
2. Böll B., Goergen H., Arndt N. et al. Relapsed Hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.*, 2013, 31:4431.
3. Bonfante V., Santoro A., Viviani S. et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol.*, 1997, 15:528.
4. Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.*, 2008, 141:3.
5. Brice P., Bastion Y., Divine . et al. Analysis of prognostic factors after the first relapse of Hodgkin's disease in 187 patients. *Cancer*, 1996, 78:1293.
6. Brentuximab Vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Lancet Oncology*, 2019, doi:10.1016/S1470-2045(19)30576-4.
7. CAR-T cell therapy in Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2021, doi: 10.1182/blood.2020008884
8. Collins GP., Parker AN., Pocock C. et al. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.*, 2014;164:39.
9. Dörffel W., Luders H., Ruhl U. et al. Preliminary results of the multi-center trial GPOH-HD-95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klinische Padiatrie*, 2003, 215:139–145.
10. El-Galaly TC., d'Amore F., Mylam KJ. et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.*, 2012, 30:4508–4514.
11. 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, 20:221.
12. Linch DC., Winfield D., Goldstone AH. et al. Dose intensification with ABMT in relapsed and resistant Hodgkin's disease, results of a BNLI randomized trial. *Lancet*, 1993, 341:1051–1054.
13. Lohri A., Barnett M., Fairey RN. et al. 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, 77:2292.
14. Mauz-Korholz C., Hasenclever D., Dorfffel W. et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls has comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol.*, 2010, 28:3680–3686.

15. Moskowitz CH., Kewalramani T., Nimer SD. *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, 124:645.
16. National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin lymphoma. Available at: www.nccn.org. Accessed February 13, 2014.
17. Nivolumab and Pembrolizumab as PD-1 inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, doi: 10.1200/JCO.20.01545.
18. Purz S., Mauz-Körholz C., Körholz D. *et al.* [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.*, 2011, 29:3523–3528.
19. Schwartz CL., Constine LS., Villaluna D. *et al.* A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood*, 2009, 114:2051–2059.
20. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. *et al.* Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with ASCT for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomized trial. *Lancet*, 2002, 325:2065–2071.
21. Sieniawski M., Franklin J., Nogova L. *et al.* Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.*, 2007, 25:2000.
22. Tebbi CK., Mendenhall NP., London WB. *et al.* Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59:1259–1265.
23. Combination therapy approaches. *European Journal of Cancer*, 2021, doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.021.