



Таргетная и иммунотерапия лимфомы Ходжкина у детей

Нежелательные явления, правила наблюдения и
сопроводительная терапия

ПО ДАННЫМ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ РФ 2024

О чём эта презентация

Данная презентация охватывает ключевые аспекты таргетной и иммунотерапии лимфомы Ходжкина у детей в соответствии с актуальными российскими клиническими рекомендациями.



Механизмы действия

Чем таргетная и иммунотерапия отличаются от традиционной химиотерапии



Правила наблюдения

График визитов и скрининг отдалённых последствий по российским стандартам



Препараты

Брентуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб: показания и схемы применения



Сопроводительная терапия

Симптоматическое лечение, профилактика инфекций и психологическая поддержка



Нежелательные явления

Профиль токсичности каждого препарата и алгоритмы коррекции

Что такое таргетная терапия

Механизм действия

Таргетная терапия (от англ. target — «мишень») — это класс препаратов, которые точно воздействуют на опухолевые клетки, практически не затрагивая здоровые ткани. Распознаёт белок CD30 на поверхности клеток лимфомы Ходжкина

Прикрепляется к нему и доставляет токсин (ММАЕ) внутрь клетки
Опухолевая клетка погибает путём апоптоза

Ключевой препарат

Брентуксимаб ведотин (BV) — конъюгат антитела с токсином (ADC). Первое таргетное лекарство, одобренное для детей с рецидивами и рефрактерной лимфомой Ходжкина.

- ❏ Антитело направляет токсин исключительно к CD30-позитивным клеткам, что существенно снижает системную токсичность по сравнению с классической химиотерапией.



Что такое иммунотерапия

Проблема: опухоль «прячется»

Клетки лимфомы Ходжкина экспрессируют белок PD-L1, который связывается с рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах. Это «выключает» иммунный ответ, позволяя опухоли избегать уничтожения.

Решение: ингибиторы PD-1

Ниволумаб и пембролизумаб блокируют взаимодействие PD-1/PD-L1, восстанавливая способность Т-лимфоцитов распознавать и атаковать опухоль.


Применяются преимущественно при рецидивах после аутологичной трансплантации или при неэффективности предшествующей терапии.



Место в лечении: российские рекомендации 2024

По данным клинических рекомендаций РФ, таргетная и иммунотерапия применяются в строго определённых клинических ситуациях. Решение принимается врачебной комиссией специализированного центра.

Клиническая ситуация	Препараты	Линия терапии
Рефрактерное течение (нет ответа на ПХТ)	Брентуксимаб ведотин	2-я и последующие
Рецидив после химиотерапии	Брентуксимаб ведотин ± ПХТ	2-я и последующие
Рецидив после аутоТКМ	Ниволумаб, пембролизумаб	3-я и последующие
В составе 1-й линии (клинические исследования)	Брентуксимаб ведотин + ПХТ	1-я (исследовательски)

 Лечение проводится исключительно в специализированных федеральных и региональных онкологических центрах

Когда таргетная терапия особенно эффективна

60–80%

Частота ответа

При рецидивах лимфомы
Ходжкина у детей

30–50%

Полная ремиссия

Достигается при монотерапии BV

Преимущества брентуксимаба
ведотина

Значительно меньше повреждает
костный мозг, чем традиционная ПХТ
— нейтропения менее выражена

После достижения ответа пациенты
могут быть направлены на
аутологичную или аллогенную
трансплантацию костного мозга

Применяется в амбулаторных
условиях (внутривенные инфузии
каждые 3 недели)

- ❑ BV является «мостиком» к трансплантации у детей с рецидивами, улучшая качество ремиссии перед процедурой.



Иммунотерапия при рецидивах

Показания

Ингибиторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) применяются:

После аутологичной трансплантации, если болезнь вернулась

При рефрактерном течении, когда другие методы не помогли

Если токсичность брентуксимаба ведотина оказалась неприемлемой

Эффективность

50–70%

Частота ответа

При применении ниволумаба/пембролизумаба у детей с рецидивами ЛХ

Могут использоваться в качестве альтернативы, если брентуксимаб ведотин не дал ответа или был неприемлемо токсичен.

Chemotherapy vs. Targeted Therapy

Understanding the Differences in Cancer Treatment



Chemotherapy

Fatigue

Extreme tiredness that persists even after rest.



Nausea

A strong feeling of queasiness or discomfort.



Skin Rash

Inflammation of the skin causing redness or itchiness.



Hair Loss

Loss of hair due to damage to hair follicles.



Targeted Therapy

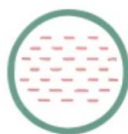
Fatigue

Mild fatigue, less severe than chemotherapy.



Nausea

Minimal nausea, often manageable without medication.



Skin Rash

Skin rash is rare and usually mild if it occurs.



Hair Loss

Hair loss is uncommon with targeted therapy.



ЧАСТЬ 3

Нежелательные явления

Общий профиль безопасности таргетной и иммунотерапии

Меньше классических НЯ

Значительно реже встречаются тяжёлые тошнота и рвота, алопеция, глубокая нейтропения

Специфические НЯ

Нейропатия (BV), инфузионные реакции, иммуноопосредованные воспалительные реакции

Требуют настороженности

Некоторые серьёзные НЯ могут развиваться отсроченно и требуют регулярного мониторинга

Побочные эффекты брентуксимаба ведотина

Наиболее частые нежелательные явления, встречающиеся у >10% пациентов детского возраста:

Побочный эффект	Частота	Тактика
Периферическая нейропатия (онемение, покалывание)	30-50%	Сообщить врачу, рассмотреть снижение дозы
Усталость, астения	40-60%	Режим дня, умеренная физическая активность
Тошнота, рвота	20-30%	Антиэметики (ондансетрон, гранисетрон)
Снижение аппетита	20-30%	Питательные коктейли, нутритивная поддержка
Тромбоцитопения	10-20%	Регулярный контроль ОАК, при необходимости — трансфузия



Нейропатия — главное осложнение брентуксимаба ведотина

Клинические проявления

Онемение, покалывание («мурашки») в пальцах рук и ног

Мышечная слабость в ногах (ребёнок спотыкается, нарушение походки)

Запоры вследствие поражения вегетативных нервов кишечника

В тяжёлых случаях — нарушение мелкой моторики

Тактика ведения

Снижение дозы или временная отмена BV (нейропатия обратима у большинства пациентов)

Назначение витаминов группы В, массажа, лечебной физкультуры

При запорах — слабительные препараты, диетическая коррекция

- Незамедлительно сообщайте о любых изменениях чувствительности или двигательных нарушениях у ребёнка!**

Побочные эффекты иммунотерапии (ниволумаб, пембролизумаб)

Иммунотерапия может вызывать иммуноопосредованные воспалительные реакции в здоровых органах вследствие неспецифической активации иммунной системы.

НЯ	Симптомы	Диагностика	Тактика
Пневмонит	Кашель, одышка, снижение SpO ₂	КТ грудной клетки	Немедленно к врачу, стероиды
Колит	Диарея, боль в животе, кровь в стуле	Эндоскопия, копрограмма	Стероиды, возможна отмена
Гепатит	Желтуха, тошнота, боль в правом подреберье	АЛТ, АСТ, билирубин	Стероиды, отмена препарата
Дерматит/сыпь	Красные пятна, зуд, везикулы	Дерматологический осмотр	Антигистаминные, топические стероиды
Тиреоидит	Утомляемость, изменение веса, зоб	ТТГ, св. Т4	Коррекция гормонального статуса

❏ Иммуноопосредованные реакции требуют быстрого вмешательства — промедление может привести к тяжёлым последствиям.

Инфузионные реакции

Симптомы

Развиваются во время или в первые часы после внутривенного введения препарата:

- Лихорадка, озноб, ощущение жара
- Кожная сыпь, зуд, гиперемия
- Одышка, бронхоспазм
- Снижение АД (редко, при тяжёлых реакциях)

Профилактика и лечение

Премедикация перед инфузией: антигистаминные препараты + парацетамол

Снижение скорости введения при первых признаках реакции

Медицинский персонал наблюдает за ребёнком в течение всей инфузии и 30-60 минут после

При тяжёлой реакции — немедленная отмена препарата, адреналин при анафилаксии

Редкие, но серьёзные осложнения

📄 Следующие состояния требуют немедленной госпитализации и вызова скорой медицинской помощи.

Осложнение	Симптомы — немедленный повод обратиться	Первичные действия
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)	Изменение поведения, слабость в руке/ноге, нарушение речи, дезориентация	Вызвать скорую, МРТ головного мозга, консультация невролога
Синдром лизиса опухоли	Тошнота, судороги, нарушения ритма сердца, олигурия	Экстренная госпитализация, биохимия крови, инфузионная терапия
Тяжёлый иммунный пневмонит (G3-G4)	Нарастающая одышка в покое, цианоз, SpO ₂ <90%	Немедленная госпитализация, КТ, высокодозные стероиды

Алгоритм восстановления после иммуноопосредованных реакций

Большинство нежелательных явлений иммуноterapiи обратимы при своевременном и правильном лечении. Степень вмешательства определяется тяжестью реакции (по шкале СТСАЕ).

Лёгкая (G1)

**Антигистаминные,
топические стероиды,
наблюдение**



**Тяжёлая (G3 –
G4)**

**Отмена
препарата,
высокие дозы
стероидов,
госпитализация**



Средняя (G2)

**Системные ГКС 1-
2 мг/кг, пауза
терапии**

❑ **Стероиды отменяют только по схеме (постепенное снижение дозы в течение 4-6 недель). Резкая отмена недопустима!**



ЧАСТЬ 4

Правила наблюдения за ребёнком

Почему необходимо регулярное долгосрочное наблюдение

Раннее выявление рецидивов

Регулярные осмотры и визуализация позволяют обнаружить возврат болезни на ранней стадии, когда лечение наиболее эффективно

Контроль отдалённых осложнений

Лечение ЛХ может повреждать сердце, лёгкие, щитовидную железу и другие органы — нередко спустя годы после окончания терапии

Скрининг вторых опухолей

Пациенты, получавшие лучевую терапию, имеют повышенный риск вторичных злокачественных новообразований и нуждаются в активном наблюдении

По данным Российского научного центра рентгенорадиологии (РНЦРР), долгосрочное наблюдение является обязательным компонентом ведения пациентов с ЛХ.

График наблюдения после лечения

Согласно российским клиническим рекомендациям и международным стандартам (PanCare, COG), рекомендован следующий план наблюдения:

Период после лечения	Частота визитов	Обследования
Первые 1-2 года	Каждые 3-4 месяца	Осмотр, ОАК, биохимия, УЗИ лимфоузлов/органов брюшной полости
3-5 лет	Каждые 6-12 месяцев	Осмотр, анализы крови, УЗИ, при показаниях — КТ/ПЭТ-КТ
Более 5 лет	Ежегодно	Скрининг отдалённых последствий по органам-мишеням
На протяжении всей жизни	По рекомендации	Кардиолог, эндокринолог, пульмонолог, репродуктолог

 При появлении любых новых симптомов — внеплановый визит без ожидания планового приёма!

Скрининг отдалённых последствий лечения

Наиболее частые отдалённые последствия связаны с лучевой терапией и кардиотоксичными препаратами. По данным РНЦРР, необходим регулярный мониторинг следующих органов и систем:

Орган / система	Что проверять	Частота
Щитовидная железа	ТТГ, св. Т4, УЗИ щитовидной железы	Ежегодно
Сердце	ЭКГ, ЭхоКГ	Каждые 2-3 года
Лёгкие	Спирометрия (ФВД)	По показаниям (блеомицин, ЛТ)
Репродуктивная система	ФСГ, ЛГ, тестостерон/эстрадиол	При планировании семьи
Молочные железы (девочки)	Пальпация, УЗИ / маммография	С 18-20 лет — ежегодно
Кости, кожа	Осмотр, рентгенография при показани	По показаниям

Мониторинг щитовидной железы

Фактор риска

Лучевая терапия на область шеи и надключичных лимфоузлов является основным фактором риска гипотиреоза у пациентов с ЛХ.

Что проверять

ТТГ (тиреотропный гормон) — ежегодно

Св. Т4 — при отклонении ТТГ

УЗИ щитовидной железы — по показаниям

Симптомы гипотиреоза

Хроническая утомляемость, сонливость
Нежелательная прибавка в весе

Зябкость, сухая кожа и волосы

Запоры, брадикардия

Замедление роста и психического развития

Лечение: заместительная терапия L-тироксином — простая, безопасная и хорошо переносимая.



Мониторинг сердца и лёгких

Кардиотоксичность

Показан при получении:

Доксорубицина (в составе ОЕРА, COPDAC и других схем)
Лучевой терапии на средостение

Обследования:

ЭхоКГ до лечения и через каждые 2-3 года после
При отягощённой наследственности — ежегодно
ЭКГ при жалобах

Симптомы-поводы обратиться: одышка при нагрузке,
быстрая утомляемость, отёки голеней.

Пульмонотоксичность

Показан при применении:

Блеомицина (в отдельных схемах)
Лучевой терапии на лёгкие / средостение

Обследования:

Спирометрия (ФВД) — при наличии показаний
КТ грудной клетки — при симптомах

Симптомы: хронический кашель, одышка, снижение
толерантности к физической нагрузке.

Мониторинг фертильности

Факторы риска

Наибольший риск бесплодия связан с применением:

Циклофосамида и других алкилирующих агентов
Прокарбазина (протоколы BEACOPP, MOPP)

Лучевой терапии на малый таз и позвоночник

❏ В протоколе EuroNet-PHL-C2 прокарбазин заменён на дакарбазин, что существенно снижает гонадотоксичность.

Меры по сохранению фертильности

До лечения (при возможности):
криоконсервация спермы (мальчики пубертатного возраста), ткани яичника или ооцитов (девочки)

После лечения: контроль ФСГ, ЛГ, тестостерона/эстрадиола
Консультация репродуктолога при планировании семьи

Важно: обсудите вопрос сохранения фертильности с семьёй до начала терапии.



Сопроводительная терапия

Поддержка во время таргетной и иммунотерапии

Проблема	Меры сопроводительной терапии
Тошнота и рвота	Ондансетрон, гранисетрон, апрепитант; дробное питание
Периферическая нейропатия (BV)	Витамины группы В (В1, В6, В12), ЛФК, массаж, снижение дозы BV
Инфузионные реакции	Премедикация: антигистаминные + парацетамол за 30 мин до инфузии
Иммуноопосредованные реакции	Глюкокортикостероиды (преднизолон 1-2 мг/кг/сут), при тяжёлых — отмена препарата
Усталость и астения	Режим дня, умеренные прогулки, полноценный сон, нутритивная поддержка

Профилактика инфекций

Почему это важно

Хотя таргетная терапия реже вызывает выраженную нейтропению, риск инфекционных осложнений сохраняется. Иммунотерапия также может изменять иммунный ответ на возбудителей.

Правила для медицинского персонала и семьи

- **Гигиена рук перед контактом с пациентом — обязательно**
- **Ограничение контакта с инфекционными больными в период лечения**
- **При температуре $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ — немедленное обращение к врачу или вызов скорой**
- **Не давать жаропонижающие самостоятельно до консультации врача**

Психологическая поддержка семьи

Рецидив или рефрактерное течение лимфомы Ходжкина — тяжёлое испытание не только для ребёнка, но и для всей семьи. Психологическая поддержка является неотъемлемой частью комплексной помощи.

Психолог в клинике

В большинстве специализированных центров работают детские и семейные психологи — не стесняйтесь обращаться за помощью

Группы поддержки

Очные и онлайн-группы для родителей детей с онкологическими заболеваниями — снижают чувство изоляции и тревоги

Благотворительные фонды

«Подари жизнь», Русфонд, «Добрая сотня» — помогают с лечением, реабилитацией и юридической поддержкой

Общение с семьями

Контакт с другими семьями, прошедшими через лечение, даёт реальную надежду и практическую помощь



Главное, что нужно запомнить

1 **Брентуксимаб ведотин**
Высокоэффективен при рецидивах (ответ 60-80%), но требует мониторинга нейропатии — основного лимитирующего осложнения

2 **Ниволумаб / пембролизумаб**
Эффективны при рецидивах после трансплантации (ответ 50-70%), но могут вызывать иммуноопосредованные реакции в любом органе

3 **Наблюдение — пожизненное**
Каждые 3-4 мес. первые 2 года → каждые 6-12 мес. до 5 лет → ежегодно. При любых симптомах — внеплановый визит

4 **Контроль органов-мишеней**
Щитовидная железа, сердце, лёгкие, репродуктивная система — скрининг по утверждённым графикам

5 **Сопроводительная терапия**
Антиэметики, нейропротекция, премедикация перед инфузиями, стероиды при иммунных реакциях

6 **Вы не одни**
Фонды «Подари жизнь», Русфонд, группы поддержки — реальная помощь семьям на каждом этапе лечения



Итог: надежда есть

Даже при рецидиве — эффективное лечение ВОЗМОЖНО

60–80%

**пациентов с рецидивом ЛХ
отвечают на таргетную или
иммунотерапию**

Мягче ПХТ

**Меньше нейтропении, алопеции и
тяжёлой тошноты — лучшее
качество жизни во время лечения**

Мост к ТКМ

**Достигнутая ремиссия открывает путь к трансплантации костного мозга —
потенциально куративной процедуре**

**Правильное наблюдение и своевременная сопроводительная терапия —
залог долгой и здоровой жизни после лечения лимфомы Ходжкина.**