

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Использование ингибиторов контрольных точек при классической лимфоме Ходжкина в период пандемии COVID-19 (опыт Пироговского центра)

The Use of Checkpoint Inhibitors in Classical Hodgkin's Lymphoma during the COVID-19 Pandemic (Pirogov Medical Center's Experience)

В.О. Саржевский, Е.А. Демина, Н.Е. Мочкин, А.А. Спорник, А.А. Мамедова, Е.Г. Смирнова, А.Е. Банникова, А.А. Самойлова, В.С. Богатырев, О.Ю. Броннов, Ю.А. Абович, В.Я. Мельниченко

VO Sarzhevskii, EA Demina, NE Mochkin, AA Spornik, AA Mamedova, EG Smirnova, AE Bannikova, AA Samoilova, VS Bogatyrev, OYu Bronov, YuA Abovich, VYa Melnichenko

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

NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Актуальность. В настоящее время отсутствуют систематизированные данные и клинические рекомендации по проведению иммунотерапии ингибиторами контрольных точек у онкологических больных в условиях пандемии COVID-19. В этом плане не является исключением и классическая лимфома Ходжкина (кЛХ). В статье приведен опыт Пироговского центра (ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ) иммунотерапии PD-1-ингибиторами при рецидивах и рефрактерной кЛХ в условиях пандемии COVID-19. Авторы постарались дать ответы на актуальные вопросы по проведению иммунотерапии и дифференциальной диагностике пульмональных нежелательных явлений, возникающих в новых реалиях оказания медицинской помощи онкологическим больным.

Цель. Оценить возможность и безопасность проведения иммунотерапии ингибиторами контрольных точек при рецидивах и рефрактерной кЛХ в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ нежелательных явлений, сопровождавших лечение, летальности и заболеваемости COVID-19 у 50 пациентов с кЛХ, получавших иммунотерапию в Пироговском центре в период весенней пандемии COVID-19 2020 г.

Результаты. За анализируемый период (с 11 марта 2020 г. — день объявления начала пандемии COVID-19 — по 25 мая 2020 г.) в группе из 50 пациентов с кЛХ зафиксирована относительно невысокая общая частота впервые выявленных нежелательных иммуноопосредованных явлений (14 %; $n = 7$). Серьезные нежелательные явления диагностированы у 2 (4 %) больных. Частота бактериальных инфекций составила 6 % ($n = 3$). Клинические признаки коронавирусной инфекции с последующим лабораторным подтверждением COVID-19 отмечались у 2 (4 %) пациентов. Зарегистрирован 1 летальный исход, не связанный с COVID-19. Наиболее значимой проблемой, с которой пришлось столкнуться врачебному персоналу

Background. Currently, there are neither systematic data nor clinical guidelines for checkpoint inhibitor immunotherapy in cancer patients in the context of the COVID-19 pandemic. In this respect classical Hodgkin's lymphoma (cHL) is no exception. The article deals with the experience of Pirogov Medical Center (NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery) in PD-1-inhibitor immunotherapy in relapsed/refractory cHL in the context of the COVID-19 pandemic. The authors endeavour to cover matters of current interest concerning immunotherapy and differential diagnosis of pulmonary adverse events emerging in the context of new realities in providing medical care to cancer patients.

Aim. To assess feasibility and safety of checkpoint inhibitor immunotherapy in relapsed/refractory cHL in the context of the COVID-19 pandemic.

Materials & Methods. This is a retrospective analysis of adverse events, mortality and COVID-19 incidence in 50 cHL patients who received immunotherapy at the Pirogov Medical Center in the period of spring COVID-19 pandemic in 2020.

Results. During the reported period (from March 11, 2020, when the COVID-19 pandemic was declared, to May 25, 2020) the group of 50 cHL patients showed relatively low overall incidence rate of newly diagnosed immune-mediated adverse events (14 %; $n = 7$). Severe adverse events were identified in 2 (4 %) patients. Bacterial infection incidence was 6 % ($n = 3$). Clinical signs of corona virus confirmed by subsequent laboratory COVID-19 tests were observed in 2 (4 %) patients. One patient died due to the non-COVID-19-associated reason. The main issue the center's staff was faced with was the need for differential diagnosis between drug-induced (as well as immune-mediated) pulmonitis and COVID-19-associated pneumonia.

клиники, была необходимость проведения дифференциального диагноза между лекарственным пульмонитом (в т. ч. иммуноопосредованным) и пневмонией, связанной с COVID-19.

Заключение. Проведенный ретроспективный анализ свидетельствует о том, что иммунотерапия PD-1-ингибиторами у пациентов с КЛХ в условиях пандемии COVID-19 является выполнимым, но требующим повышенного внимания методом лечения. Особое внимание необходимо уделять сходству клинической и рентгенологической картин пневмонии, вызванной COVID-19, и пульмонита как осложнения иммунотерапии.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, иммунотерапия, PD-1-ингибиторы, пандемия COVID-19.

Получено: 29 мая 2020 г.

Принято в печать: 28 июня 2020 г.

Для переписки: Владислав Олегович Саржевский, д-р мед. наук, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203; тел.: +7(495)603-72-17; e-mail: vladsar100@gmail.com

Для цитирования: Саржевский В.О., Демина Е.А., Мочкин Н.Е. и др. Использование ингибиторов контрольных точек при классической лимфоме Ходжкина в период пандемии COVID-19 (опыт Пироговского центра). Клиническая онкогематология. 2020;13(3):307–15.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-307-315

Conclusion. The retrospective analysis reveals that PD-1-inhibitor immunotherapy in cHL patients during the COVID-19 pandemic is a feasible method of therapy, but it requires high awareness. Special focus should be given to clinical and radiological similarities of COVID-19-associated pneumonia and pulmonitis as a complication of immunotherapy.

Keywords: classical Hodgkin's lymphoma, immunotherapy, PD-1-inhibitors, COVID-19 pandemic.

Received: May 29, 2020

Accepted: June 28, 2020

For correspondence: Vladislav Olegovich Sarzhevskii, MD, PhD, 70 Nizhnaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203; Tel.: +7(495)603-72-17; e-mail: vladsar100@gmail.com

For citation: Sarzhevskii VO, Demina EA, Mochkin NE, et al. The Use of Checkpoint Inhibitors in Classical Hodgkin's Lymphoma during the COVID-19 Pandemic (Pirogov Medical Center's Experience). Clinical oncohematology. 2020;13(3):307–15 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-307-315

ВВЕДЕНИЕ

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения признала вспышку коронавирусной инфекции COVID-19 пандемией, и уже через 2,5 мес. (данные на конец мая 2020 г.) в мире было зарегистрировано почти 6 млн заболевших и 362 тыс. умерших [1]. В России к этому времени было инфицировано COVID-19 более 380 тыс. человек и умерло 4,3 тыс. [2]. Пандемия оказала существенное влияние на все сферы деятельности человеческой цивилизации. Системы здравоохранения стран во всем мире приняли «первые удары» инфекции. В тяжелой ситуации оказались как пациенты, так и персонал медицинских учреждений. Одной из задач, которые были возложены на систему здравоохранения, было сохранение возможности оказания онкологической помощи в условиях пандемии.

Вполне предсказуемо, что злокачественные новообразования были фактором риска, увеличивающим вероятность тяжелых осложнений и летальности от коронавирусной инфекции [3]. Наиболее подверженными развитию осложнений оказались онкологические больные, находившиеся в активной фазе опухолевого заболевания, которые получали цитостатическую терапию, или пациенты после хирургических вмешательств по поводу рака [4]. В период разгара весенней пандемии 2020 г. информация о влиянии иммунотерапии на течение коронавирусной инфекции у онкологических больных была крайне ограниченной. Примечательно, что немногочисленные литературные данные именно об этой категории больных с

положительным тестом на COVID-19 и составлявших группу риска свидетельствовали лишь о единичных пациентах, получавших иммунотерапию (абсолютное большинство — это пациенты после химиотерапии и хирургического лечения) [3, 4].

Отсутствие информации порождало множество вопросов. Так, например: терапия PD-1-ингибиторами в период пандемии COVID-19 является столь же опасной, как цитостатическая? В этой связи был уместен тезис, что терапия ингибиторами контрольных точек очень редко (в отличие от цитостатической) сопровождается гематологической токсичностью. Опубликованы редкие случаи нейтропении, которая преимущественно была связана с использованием CTLA4-ингибиторов. Частота развития тяжелой нейтропении (III–IV степени) составляет 0,94 % (все степени 0,3–1,07 %), частота фебрильной нейтропении — 0,54 % [5]. Медиана времени появления нейтропении, связанной с введением ингибиторов контрольных точек, составляет 60 дней (после начала лечения). Осложнение разрешается в абсолютном большинстве случаев (84 %) при использовании глюкокортикостероидов, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и внутривенных иммуноглобулинов [6]. В связи с этим ответ на поставленный выше вопрос может быть таким: миелосупрессивный эффект иммунотерапии существенно меньше, чем цитостатической, что выражается в значимо меньшей вероятности инфекционных осложнений. С этой точки зрения иммунотерапия представляется менее опасной, чем цитостатическая, в период пандемии COVID-19.

Второй вопрос, который волновал многих специалистов здравоохранения: с чем связаны опасения использования PD-1-ингибиторов в период пандемии COVID-19? Наиболее часто ответ на этот вопрос следующий. Существует две основные проблемы. Первая — схожесть клинической и рентгенологической картин пневмонии, вызванной COVID-19, и пульмонита как иммуноопосредованного осложнения иммунотерапии. Вторая — вероятность усугубления «цитокинового шторма» как одного из патогенетических механизмов при COVID-19-инфекции. В отношении первой проблемы в качестве утешения следует отметить, что частота развития пульмонита на фоне иммунотерапии относительно невысока — 2,5–5,0 % при использовании PD-1/PD-L-ингибиторов и 7–10 % при применении комбинации CTLA-4 и PD-1-ингибиторов [7]. Что же касается второй проблемы — вероятности усугубления «цитокинового шторма», то данная гипотеза может иметь место, но доказательств в пользу ее подтверждения или опровержения в настоящее время не существует.

Третий наиболее частый вопрос, который задавался специалистами, проводившими иммунотерапию, был следующим: если мы приняли решение использовать PD-1-ингибиторы в период пандемии COVID-19, имеет ли значение, назначаем ли мы PD-1-ингибиторы впервые или мы продолжаем их использование? Ответ на вопрос может быть таким: у большинства пациентов иммуноопосредованные нежелательные явления развиваются в первые 6 мес. проведения иммунотерапии [7]. В этой связи пациенты, начинающие иммунотерапию в период пандемии, требуют особого внимания.

Еще один вопрос, волновавший многих: как следует относиться к моноклональным антителам к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) у онкологических больных, получающих PD-1-ингибиторы и инфицированных COVID-19? Отвечая на этот вопрос, необходимо учитывать два важных обстоятельства. Во-первых, специфическое ингибирование рецептора ИЛ-6 может вызывать терапевтический эффект при тяжелых иммуноопосредованных осложнениях при применении PD-1-ингибиторов [8]. Во-вторых, имеются данные об эффективности моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 у пациентов с тяжелым течением COVID-19-инфекции [9]. С учетом данных обстоятельств вполне приемлемым может быть такой ответ: использование моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 у онкологических больных, получающих PD-1-ингибиторы и заболевших коронавирусной инфекцией, может быть оправдано при тяжелом ее течении.

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) относится к заболеванию, при котором иммунотерапия ингибиторами контрольных точек оказывает выраженное противоопухолевое действие. Высокая эффективность использования PD-1-ингибиторов при рецидивах и рефрактерной кЛХ была доказана в крупных международных клинических исследованиях [10–12]. Тысячи пациентов с кЛХ успели начать иммунотерапию до начала пандемии и продолжают лечение до сих пор. И вопросы, заданные выше, относились в т. ч. и к этим пациентам. В настоящей статье, пытаясь найти ответы на поставленные вопросы, мы проанализировали опыт иммунотерапии при кЛХ в Пироговском

центре в период пандемии COVID-19 весной 2020 г. Организация на базе Пироговского центра госпиталя по лечению коронавирусной инфекции предоставила уникальную возможность реализации мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению нежелательных явлений при проведении иммунотерапии у онкологических и онкогематологических больных в условиях пандемии COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основная цель исследования — оценить возможность и безопасность проведения иммунотерапии PD-1-ингибиторами у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ в период пандемии COVID-19.

Режимы иммунотерапии PD-1-ингибитором и иммунохимиотерапии PD-1-ингибитором + DNAP

Мы применяли следующие режимы моно- и комбинированной иммунотерапии.

1. Ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 нед.
2. Пембролизумаб 200 мг каждые 3 нед.
3. Ниволумаб 240 мг каждые 2 нед., 2 введения, далее — иммунохимиотерапия ниволумабом (480 мг/сут в 1-й день) в сочетании с протоколом DNAP (цисплатин 100 мг/м² в 1-й день курса, цитарабин 2000 мг/м² дважды во 2-й день курса, дексаметазон 40 мг в 1–4-й день курса). Курс проводится каждые 28 дней, суммарное количество курсов иммунохимиотерапии PD-1-ингибитором + DNAP — 4 (лечение в рамках клинической апробации МЗ РФ 2019-44-6 КА; ClinicalTrials.gov, NCT04091490).

Оценка токсических эффектов

Оценка токсических эффектов проводилась согласно критериям токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03 (2010 г.).

Характеристика пациентов

В ретроспективный анализ включено 50 пациентов с кЛХ, получавших лечение в клинике гематологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ в период с 11 марта 2020 г. (день объявления начала пандемии COVID-19) по 25 мая 2020 г.

Общая клиническая характеристика больных представлена в табл. 1 и 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Токсические эффекты иммунотерапии

Токсические эффекты иммунотерапии и иммунохимиотерапии ниволумабом + DNAP представлены

Таблица 1. Общая клиническая характеристика больных кЛХ

Показатель	Значение
Число больных	50
Медиана (диапазон) возраста, лет	35 (20–57)
Мужчины, <i>n</i> (%)	19 (38)
Женщины, <i>n</i> (%)	31 (62)

Таблица 2. Распределение пациентов с КЛХ, получавших различные режимы иммунотерапии ингибиторами PD-1 в соответствии с программами лечения

Программа лечения	Число пациентов	Количество доз ингибиторов PD-1
Монотерапия пембролизумабом	2*	4
Монотерапия ниволумабом	38	87
Ниволумаб в сочетании с химиотерапией	10	24
Всего	50	115

* 1 пациентка получала пембролизумаб за 6 мес. до включения в исследование (развитие иммуноопосредованных осложнений в период пандемии).

в табл. 3. Иммуноопосредованные токсические эффекты разделены по времени их возникновения (\leq или $>$ 6 мес. от начала иммунотерапии).

Бактериальные инфекционные осложнения имели место у 3 (6 %) пациентов: бактериальная пневмония — у 2 (4 %), периостит — у 1 (2 %).

Летальность

За период наблюдения был зарегистрирован 1 летальный исход. Причиной летального исхода был тяжелый иммуноопосредованный пульмонит.

Заболеваемость COVID-19-инфекцией

У 2 из 50 наблюдаемых пациентов была диагностирована клинически значимая коронавирусная инфекция (COVID-19). В обоих случаях инфекция протекала в тяжелой форме, в связи с чем оба пациента были госпитализированы в инфекционный стационар. Одному из этих больных потребовалось лечение в отделении анестезиологии и реанимации (см. клиническое наблюдение 3).

Проведение дифференциального диагноза между пневмонией, вызванной COVID-19, и лекарственным пульмонитом

В период исследования врачебный персонал клиники регулярно сталкивался с необходимостью проведения дифференциального диагноза между лекарственным пульмонитом (в т. ч. иммуноопосредованным) и вирусной пневмонией, связанной с COVID-19.

Ниже приведены описания 2 клинических наблюдений, когда на основании клинических и рентгенологических данных изначально был поставлен диа-

гноз пневмонии, развившейся при инфицировании COVID-19. Динамическое наблюдение за состоянием пациентов в совокупности с проводимыми вирусологическими исследованиями позволило в последующем исключить коронавирусную инфекцию. Третье клиническое наблюдение демонстрирует пневмонию, вызванную COVID-19, у пациента с КЛХ после начала иммунотерапии.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка М., 37 лет. Диагноз лимфомы Ходжкина, стадия IIA установлен в 2008 г. Проведено 4 цикла ABVD с последующей лучевой терапией на исходно вовлеченные области (СОД 34 Гр). Констатирована полная ремиссия (2009 г.). Первый поздний рецидив произошел в 2015 г. Стадия рецидива — IIA. Проведено 6 циклов BEACOPP-14. Констатирована повторная полная ремиссия (2015 г.). Второй ранний рецидив заболевания наступил в июне 2016 г. Стадия рецидива — IVA. Проведено 2 цикла DHAP, 2 цикла IGEV. При позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) в феврале 2017 г. без эффекта: метаболическая активность опухоли 5 по критериям Deauville. Лечение продолжено бендамустином и дексаметазоном (BD). После 4-го цикла в июне 2017 г. констатирован частичный ответ, лечение продолжено до 7 циклов. Однако при контрольной ПЭТ-КТ после 7-го цикла метаболическая активность вновь была 5 по критериям Deauville (сентябрь 2017 г.). Подтверждено резистентное течение рецидива, в связи с чем начата иммунотерапия ингибитором PD-1 пембролизумабом в монорежиме по 200 мг каждый 22-й день. При контрольном обследовании после 5 доз пембролизумаба достигнут частичный ответ (ПЭТ-КТ в феврале 2018 г.), а после 12-й дозы в августе 2018 г. констатирован полный ответ по данным ПЭТ-КТ. Лечение пембролизумабом продолжено до 33 доз. Однако при контрольной ПЭТ-КТ (сентябрь 2019 г.) выявлен новый очаг в области корня правого легкого с высокой метаболической активностью. Учитывая отсутствие клинических проявлений заболевания, данные ПЭТ-КТ расценены как псевдопрогрессирование и продолжено лечение пембролизумабом (еще 3 дозы). При следующей контрольной ПЭТ-КТ через 3 мес. (ноябрь 2019 г.) констатирован рецидив КЛХ, стадия рецидива оставалась IIA. Начато лечение брентуксимабом ведотином 1,8 мг/кг в 1-й день и с бендамустином 120 мг/м² в 1–2-й день, всего проведено 4 цикла до февраля 2020 г. По данным

Таблица 3. Токсические эффекты иммунотерапии в монорежиме и иммунохимиотерапии ингибитором PD-1 + DHAP

Побочный эффект	Частота, n		
	Иммунотерапия \leq 6 мес. (n = 21)	Иммунотерапия $>$ 6 мес. (n = 19)	Ниволумаб + DHAP (n = 10)
Сыпь	2 (4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Инфузионные реакции	2 (4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Кардиотоксичность	0 (0 %)	1* (2 %)	0 (0 %)
Ототоксичность	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (4 %)
Нейротоксичность	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2 %)
Пульмонит	0 (0 %)	1** (2 %)	1*** (2 %)

* Нарушение сердечного ритма, потребовавшее назначение антиаритмической терапии.

** Пульмонит II–III степени.

*** Пульмонит I степени.

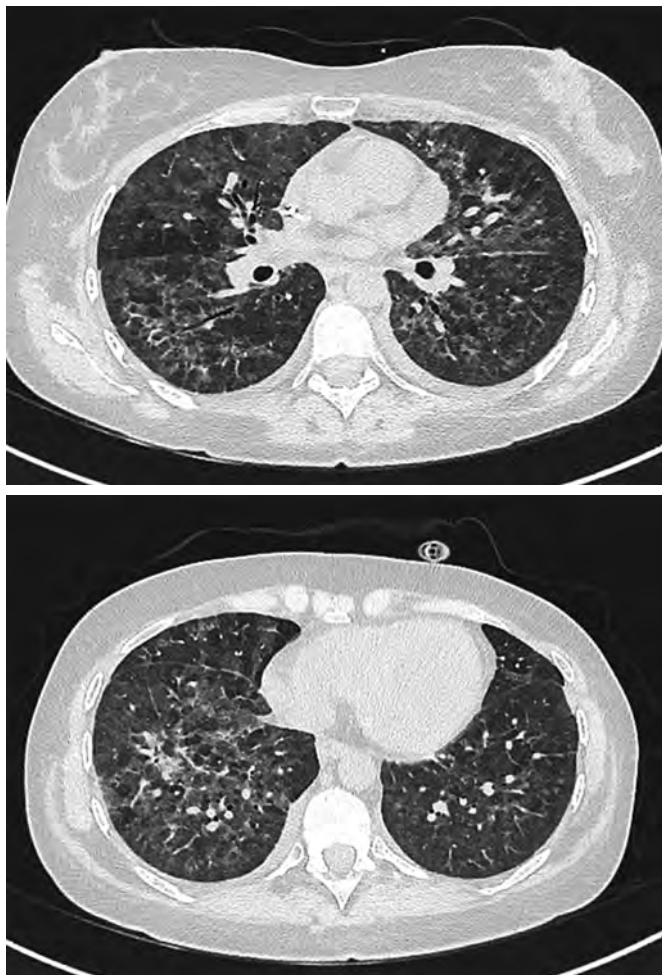


Рис. 1. Данные КТ органов грудной клетки пациентки М. (1.04.2020 г.). Лекарственный пневмонит. COVID-19 не подтвержден

Fig. 1. Chest CT scan of female patient M. (April 1, 2020). Drug-induced pulmonitis. COVID-19 is not confirmed

ПЭТ-КТ в феврале 2020 г. констатирован полный метаболический ответ (2 по критериям Deauville), и в марте 2020 г. выполнено 5-е введение брентуксимаба ведотина.

В связи с достижением полного метаболического ответа, свидетельствующего о сохраняющейся чувствительности опухоли, решено консолидировать достигнутый эффект высокодозной химиотерапией с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). С целью мобилизации стволовых гемопоэтических клеток 20.03.2020 г. проведен курс мобилизационной химиотерапии циклофосфамидом в дозе 4 г/м². После достижения миелотоксического агранулоцитоза начата плановая стимуляция лейкопоза Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг. 1.04.2020 г., в день разрешения миелотоксического агранулоцитоза (повышение уровня лейкоцитов с 0,187 до 2,24 тыс./мкл), пациентка отметила появление одышки при физической нагрузке (при перемещении на 20 м), повышение температуры тела до 38 °С. При осмотре клинические признаки инфекции отсутствовали. Выполнена КТ органов грудной клетки. Заключение специалиста: учитывая данные анамнеза, изменения в легочной паренхиме с наибольшей вероятностью соответствуют проявлениям лекарственного пнев-

монита, однако на этом фоне достоверно исключить наличие воспалительных изменений вирусной этиологии не представляется возможным (рис. 1).

Учитывая сложившуюся эпидемиологическую обстановку по COVID-19, проведен скрининг на стандартную вирусную инфекцию, РНК-тест на COVID-19 и скрининг на бактериальные инфекции. Результаты лабораторных исследований свидетельствовали об отсутствии у пациентки активной вирусной инфекции, в т. ч. и COVID-19 (РНК-тест на COVID-19 отрицательный), и бактериальной инфекции. Начата терапия высокими дозами кортикостероидов (1000 мг метилпреднизолона в/в в течение 4 дней), на фоне которой состояние пациентки улучшилось: нормализовалась температура тела, исчезла одышка. По данным КТ от 9.04.2020 г. значимого увеличения общего объема поражения легочной паренхимы не выявлено.

Учитывая динамику клинических и рентгенологических изменений на фоне терапии глюкокортикостероидами и данные бактериологического и вирусологического скрининга, клиническая картина была расценена как развитие синдрома высвобождения цитокинов с формированием лекарственного пневмонита на фоне восстановления лейкопоза. В такой ситуации исключить поздний иммуноопосредованный пневмонит как осложнение предшествующей терапии PD-1-ингибитором не представлялось возможным. Лечение высокими дозами глюкокортикостероидов признано оправданным, поскольку они считаются методом выбора патогенетической терапии при развитии обоих нежелательных явлений. В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана из стационара с рекомендациями продолжить амбулаторный прием глюкокортикостероидов (преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела) под наблюдением гематолога по месту жительства (дальний от Москвы регион). К сожалению, через 1 мес. после выписки из стационара пациентка скончалась. Предполагаемой причиной летального исхода было прогрессирование пневмонита, по поводу которого пациентка не смогла получить адекватную медицинскую помощь из-за перегрузки системы здравоохранения в области, где она проживала.

Клиническое наблюдение 2

Пациент К, 33 года. Диагноз: лимфома Ходжкина, IV стадия, неблагоприятная прогностическая группа по критериям Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG). С июля 2019 г. проведено 8 циклов BEACOPP-14. По окончании лечения в декабре 2019 г. по данным ПЭТ-КТ выявлен продолженный рост опухоли и констатировано первично-резистентное течение заболевания. В связи с прогрессированием лимфомы Ходжкина начата вторая линия терапии в рамках клинической апробации МЗ РФ 2019-44-6 КА. В соответствии с протоколом на первом этапе введено 2 дозы ниволумаба (240 мг с интервалом 2 нед.). По данным КТ в марте 2020 г. констатирована стабилизация, затем в соответствии с протоколом проведено 2 цикла ниволумаба + ДНАР. При плановой КТ органов грудной клетки 6.05.2020 г., выполненной перед третьим циклом ниволумаба +

ДНАР, в субплевральных отделах верхней и средней долей правого легкого определялись небольшие зоны поражения легочной ткани округлой формы по типу «матового стекла», местами сливающиеся между собой (рис. 2). Общий объем поражения в правом легком составлял примерно 15 %, в левом легком изменений не выявлено. Врачом-рентгенологом заподозрена пневмония, вызванная COVID-19. Однако в период выполнения КТ-исследования клинических проявлений, характерных для коронавирусной инфекции (лихорадка, дыхательная недостаточность), у пациента не отмечалось. Был выполнен РНК-тест на COVID-19, который оказался отрицательным. С учетом всех полученных данных был поставлен клинический диагноз: иммуноопосредованный пульмонит I степени. Ввиду отсутствия каких-либо клинических симптомов было продолжено запланированное лечение и проведен 3-й цикл иммунохимиотерапии ниволумабом + ДНАР. Лечение больной перенес хорошо, состояние остается удовлетворительным.

Клиническое наблюдение 3

Пациент Г, 54 года. Диагноз: лимфома Ходжкина, ПА стадия, нодулярный склероз, поражение шейных, над- и подключичных лимфатических узлов слева, массивное поражение лимфатических узлов средостения («bulky»). Группа неблагоприятного прогноза по критериям GHSG. С июля 2019 г. проведено 2 цикла ABVD, при контрольной ПЭТ-КТ в сентябре 2019 г. перед 3-м циклом констатирована ремиссия: критерии Deauville соответствовали 3. Проведены 3-й и 4-й циклы ABVD. При контрольной ПЭТ-КТ в ноябре 2019 г. выявлено увеличение метаболической активности: 5 по критериям Deauville. Выполнена биопсия, при гистологическом исследовании подтверждено прогрессирование. Пациенту предложено лечение по протоколу клинического исследования BAZALT; проведено 4 введения брентуксимаба ведотина в монорежиме без эффекта: Deauville 4 при ПЭТ-КТ от 15.04.2020 г. В связи с резистентным течением лимфомы Ходжкина пациенту запланировано продолжение терапии по программе ниволумаб + ДНАР, при достижении эффекта — высокодозная консолидация с аутоТГСК. В рамках плана обследования перед началом лечения пациенту 21.04.2020 г. была выполнена КТ органов грудной клетки, при которой в S1–S2 правого легкого определялся единичный локальный участок по типу «матового стекла» с четкими контурами размером 19 × 13 мм (рис. 3). Рентгенологическая картина была расценена как поствоспалительные изменения или как проявление основного заболевания. Рекомендован динамический контроль. Состояние пациента было удовлетворительным, без признаков вирусной инфекции и повышения температуры тела. 21.04.2020 г. начата терапия в рамках клинической апробации МЗ РФ 2019-44-6 КА и первый раз введен ниволумаб в дозе 240 мг. После окончания введения у пациента отмечено однократное повышение температуры тела выше 38 °С, которое было расценено как реакция на введение иммунного препарата.

После купирования температуры тела жаропонижающими препаратами пациент был выписан под наблюдение специалистов по месту жительства.

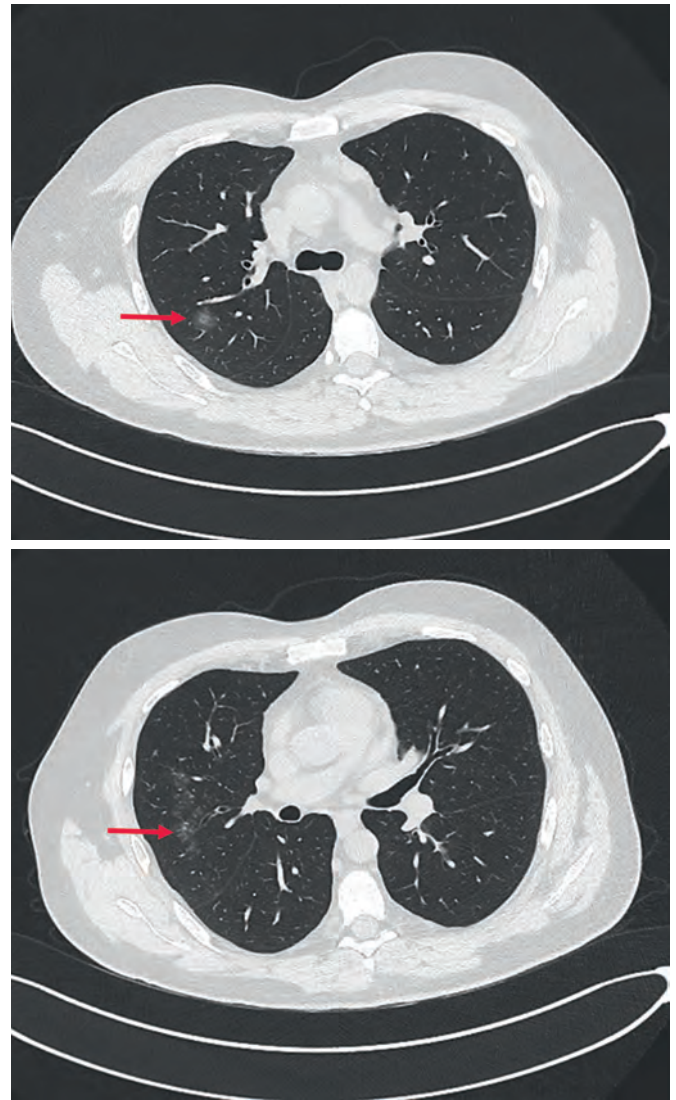


Рис. 2. Данные КТ органов грудной клетки пациента К. (6.05.2020 г.). Лекарственный пульмонит (стрелки). COVID-19 не подтвержден

Fig. 2. Chest CT scan of patient K. (May 6, 2020). Drug-induced pulmonary (arrows). COVID-19 is not confirmed



Рис. 3. Данные КТ органов грудной клетки пациента Г. (21.04.2020 г.). Локальный участок «матового стекла» в S1–S2 правого легкого, выявленный в день после первого введения ниволумаба

Fig. 3. Chest CT scan of patient G. (April 21, 2020). Local ground-glass opacity in S1–S2 of the right lung detected on the day after first nivolumab administration



Рис. 4. Данные КТ органов грудной клетки пациента Г. (30.04.2020 г.). Подтвержденная пневмония, вызванная COVID-19

Fig. 4. Chest CT scan of patient G. (April 30, 2020). COVID-19-associated pneumonia is confirmed

Через несколько дней после выписки состояние пациента ухудшилось, появилась лихорадка до 40 °С, одышка в покое, что послужило поводом для госпитализации в инфекционный стационар. При поступлении по данным КТ — отрицательная динамика: выраженные интерстициальные изменения с участками консолидации в обоих легких (рис. 4). Исследование на РНК вируса COVID-19 подтвердило пневмонию, вызванную коронавирусом. Тяжесть клинических симптомов потребовала перевода пациента в отделение анестезиологии и реанимации, где в течение 5 дней проводилась симптоматическая терапия и лечение моноклональным антителом к рецептору ИЛ-6, выполнялась неинвазивная искусственная вентиляция легких. На фоне проводимой терапии состояние пациента улучшилось, он был выписан. На момент подачи статьи в редакцию журнала состояние пациента стабильное, планируется реализация намеченного плана лечения кЛХ в рамках клинической апробации МЗ РФ 2019-44-6 КА — второе введение ниволумаба с последующими циклами ниволумаба + ДНАР.

Взаимосвязь осложнений иммунотерапии и времени ее начала

Анализ иммуноопосредованных нежелательных явлений не выявил в нашей когорте больных взаимосвязи между временем развития осложнений (\leq или $>$ 6 мес. от начала лечения) и их частотой или тяжестью (см. табл. 3).

Опыт использования моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 у пациентов с кЛХ, получавших PD-1-ингибиторы и инфицированных COVID-19

Пациент, информация о котором представлена в клиническом наблюдении 3, в отделении анесте-

зиологии и реанимации получал моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6. Пациенту был введен сарилумаб 200 мг п/к (2 раза с интервалом 1 нед.). Побочных эффектов не наблюдалось. Как уже отмечалось, пациент выздоровел от коронавирусной инфекции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пандемия коронавируса COVID-19 серьезно повлияла на систему оказания медицинской помощи различным категориям пациентов, в т. ч. и онкологическим. Отсутствие четкого понимания, какие же организационные и лечебные подходы в условиях пандемии являются оптимальными, заставляло принимать текущие решения в каждом лечебном учреждении в зависимости от конкретной ситуации. В этой связи любой накопленный и подвергнутый анализу опыт отдельного учреждения здравоохранения может представлять интерес и ценность для будущих решений.

В настоящей работе приведен опыт иммунотерапии ингибиторами контрольных точек при кЛХ в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России за период с 11 марта 2020 г. (день объявления начала пандемии COVID-19) по 25 мая 2020 г. За этот период 50 пациентов с рецидивами или рефрактерной кЛХ получали как монотерапию PD-1-ингибиторами, так и комбинацию PD-1-ингибитора с программой ДНАР. В анализируемый период ($<$ 2,5 мес.) зафиксирована относительно невысокая общая частота впервые выявленных нежелательных иммуноопосредованных явлений (14 %; $n = 7$). Серьезные нежелательные явления наблюдались лишь у 2 (4 %) больных. У 1 пациентки был диагностирован тяжелый пульмонит, потребовавший специфического лечения, а у другой пациентки 36 лет без предшествующего кардиологического анамнеза зафиксирован эпизод нарушения сердечного ритма, также потребовавший специального лечения. У пациентов, получавших иммунохимиотерапию PD-1-ингибитором + ДНАР, также отмечены ототоксичность и нейротоксичность, которые с высокой вероятностью были связаны с введением цисплатина в составе ДНАР. Относительно невысокая частота иммуноопосредованных нежелательных явлений по сравнению с таковыми в международных исследованиях [11, 12] объясняется малым числом пациентов и очень коротким периодом наблюдения. Частота бактериальных инфекций была еще ниже (6 %). Клинические признаки коронавирусной инфекции с последующим лабораторным подтверждением COVID-19 имели место у 2 (4 %) больных. Зарегистрирован 1 летальный исход, не связанный с COVID-19.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что иммунотерапия ингибиторами контрольных точек при кЛХ в период пандемии COVID-19 является выполнимым методом лечения с относительно низкой токсичностью. Сравнительно невысокий показатель в анализируемой группе заболеваемости COVID-19 с клинически значимыми проявлениями может подтверждать гипотезу о том, что иммунотерапия PD-1-ингибиторами является меньшим фак-

тором риска противоопухолевой терапии в сравнении с цитостатической. Хотя малое число наблюдений не дает достаточных оснований претендовать на достоверность такого суждения.

Самой значимой проблемой, с которой пришлось столкнуться врачебному персоналу клиники, была необходимость проведения дифференциального диагноза между лекарственным пульмонитом (в т. ч. иммуноопосредованным) и пневмонией, вызванной COVID-19. Наиболее показательным в этом плане является клиническое наблюдение 1. Дифференциальную диагностику изменений в легочной ткани у пациентки, получавшей последовательно иммунотерапию PD-1-ингибиторами, циклофосфамид с целью мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и стимуляции лейкопоэза Г-КСФ, пришлось проводить между тремя клиническими ситуациями:

- 1) пневмония, вызванная COVID-19;
- 2) синдром высвобождения цитокинов с формированием лекарственного пневмонита на фоне восстановления лейкопоэза;
- 3) поздний иммуноопосредованный пульмонит как осложнение предшествующей терапии PD-1-ингибитором.

Синдром высвобождения цитокинов при мобилизации периферических гемопоэтических стволовых клеток, возникающий на фоне восстановления миелопоэза и протекающий как острый респираторный дистресс-синдром взрослых, является редким, но опасным осложнением [13]. Поздний иммуноопосредованный пульмонит, развивающийся уже после окончания терапии PD-1-ингибитором, может иметь не менее опасные последствия [14, 15]. Два указанных выше осложнения имеют общие патогенетические звенья и поддаются лечению высокими дозами глюкокортикостероидов в отличие от вирусной пневмонии, вызванной COVID-19. Рентгенологическая картина при всех трех клинических ситуациях весьма сходная, что не позволяет поставить достоверный диагноз на основании методов лучевой диагностики. Только тщательный анализ анамнеза, инструментальных и лабораторных данных дает возможность определить ведущую патологию и правильно подобрать лечение.

В нашей работе не выявлено корреляций между появлением иммуноопосредованных нежелательных явлений и продолжительностью иммунотерапии. В анализируемой когорте больных условный рубеж «6 мес. иммунотерапии» не разделял пациентов с меньшей или большей частотой осложнений, как сообщалось другими исследователями [7]. Вероятно, это связано с малым числом пациентов в наблюдаемой группе. Следовательно, тезис о том, что пациенты, только начинающие иммунотерапию, требуют особого внимания в период пандемии COVID-19, может оставаться актуальным.

И наконец, вопрос: как следует относиться к моноклональным антителам к рецептору ИЛ-6 у онкологических больных, получающих PD-1-ингибиторы и инфицированных COVID-19? Среди наших пациентов только 1 больной с тяжелым течением COVID-19-инфекции получал моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6. Выздоровление 1 пациента, конечно, не может быть основанием для оценки эффективности

данного лечебного подхода. Ответ «Использование моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 у онкологических больных, получающих PD-1-ингибиторы и заболевших коронавирусной инфекцией, может быть оправдано при тяжелом ее течении» пока остается научной гипотезой. Подтверждение или опровержение этой гипотезы возможно после обобщения опыта различных клиник по проведению иммунотерапии у онкологических больных в условиях пандемии коронавируса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что терапия ингибиторами контрольных точек у пациентов с КЛХ в условиях пандемии COVID-19 является выполнимым, но требующим особого внимания методом. Следует учитывать сходство клинической и рентгенологической картин пневмонии, вызванной COVID-19, и пульмонита как осложнения иммунотерапии. Использование моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 у пациентов с КЛХ, получавших PD-1-ингибиторы и заболевших COVID-19-инфекцией, может быть оправдано при тяжелом течении коронавирусной инфекции.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Е.А. Демина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: В.О. Саржевский, Е.А. Демина.

Сбор и обработка данных: В.О. Саржевский, Е.А. Демина, В.Я. Мельниченко, Н.Е. Мочкин, А.А. Спорник.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: В.О. Саржевский, Е.А. Демина, В.Я. Мельниченко, О.Ю. Бронов, Ю.А. Абович.

Подготовка рукописи: В.О. Саржевский, Е.А. Демина, Н.Е. Мочкин, А.А. Спорник.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Coronavirus W.H.O. WHO; 2020. COVID-19. [Internet] Available from: <https://who.sprinklr.com>. (accessed 28.05.2020).
2. Стопкоронавирус.рф. [электронный документ] Доступно по: <https://stopcoronavirus.rf>. Ссылка активна на 28.05.2020. [Stopcoronavirus.rf. [Internet] Available from: <https://stopcoronavirus.rf> (accessed 28.05.2020) (In Russ)]

3. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335–7. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
 4. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol.* 2020 (in press). doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296.
 5. Petrelli F, Ardito R, Borgonovo K, et al. Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2018;103:7–16. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.129.
 6. Finkel I, Sternschuss M, Wollner M, et al. Immune-related neutropenia following treatment with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother.* 2020;43(2):67–74. doi: 10.1097/CJI.0000000000000293.
 7. Choi J, Lee SY. Clinical characteristics and treatment of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. *Immune Netw.* 2020;20(1):e9. doi: 10.4110/in.2020.20.e9.
 8. Stroud CR, Hegde A, Cherry C, et al. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(3):551–7. doi: 10.1177/1078155217745144.
 9. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(20):10970–5. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
 10. Ansell S, Lesokhin A, Borrello I, et al. PD-1 Blockade With Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(4):311–9. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.
 11. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(14):1428–39. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793.
 12. Chen R, Zinzani P, Fanale M, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(19):2125–32. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316.
 13. D'Souza A, Jaiyesimi I, Trainor L, et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Administration: Adverse Events. *Transfus Med Rev.* 2008;22(4):280–90. doi: 10.1016/j.tmr.2008.05.005.
 14. Rochefoucauld J, Noel N, Lambotte O. Management of Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Patients: A Patient-Centred Approach. *Intern Emerg Med.* 2020. doi: 10.1007/s11739-020-02295-2.
 15. Diamantopoulos P, Gaggadi M, Kassi E, et al. Late-onset Nivolumab-Mediated Pneumonitis in a Patient With Melanoma and Multiple Immune-Related Adverse Events. *Melanoma Res.* 2017;27(4):391–5. doi: 10.1097/CMR.0000000000000355.
-