

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Ингибиторы контрольных точек и классическая лимфома Ходжкина: эффективность и безопасность пембролизумаба при рецидивах и рефрактерном течении опухоли (опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России)

Checkpoint Inhibitors and Classical Hodgkin's Lymphoma: Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Relapsed/Refractory Tumor (Experience at the NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery)

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, В.Я. Мельниченко

VO Sarzhevskii, EA Demina, NE Mochkin, AA Spornik, AA Mamedova, EG Smirnova, AE Bannikova, AA Samoiloova, VS Bogatyrev, 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 Pervomayskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203

РЕФЕРАТ

Актуальность. Ингибиторы контрольных точек позволяют улучшить результаты лечения пациентов с рецидивами и резистентным течением классической лимфомы Ходжкина (кЛХ). В статье представлен первый обобщенный российский опыт иммунотерапии кЛХ с использованием пембролизумаба. Особенностью исследования является длительный период наблюдения за больными.

Цель. Ретроспективная оценка эффективности и безопасности иммунотерапии пембролизумабом при рецидивах и рефрактерном течении кЛХ.

Материалы и методы. В исследование включено 14 пациентов с кЛХ. Среди них было 3 мужчины и 11 женщин в возрасте 24–57 лет (медиана 33 года). Пембролизумаб вводился каждые 3 нед. в/в в дозе 200 мг или 2 мг/кг. Медиана числа введений пембролизумаба составила 27 введений (максимально 52 введения), медиана наблюдения за больными после начала иммунотерапии — 31 мес.

Результаты. Полный ответ (как лучший ответ) получен у 8 (57 %) пациентов, частичный (как лучший ответ) — у 3 (21 %). Общий объективный ответ составил 78 %. Медиана введений пембролизумаба, после которых достигался лучший ответ на иммунотерапию, составила 4 введения, что соответствовало 3 мес. терапии. Максимальное число введений пембролизумаба до достижения лучшего ответа было 32. Продолжительность лучшего ответа (время от его достижения до прогрессирования/рецидива заболевания или до даты окончания сбора данных в случае сохраняющегося ответа) варьировала от 3 до 56 мес. (медиана 15 мес.). Наиболее часто встречающимися тяжелыми нежелательными явлениями III–IV степени были легочные осложнения. Показатели общей выживаемости на 12, 24 и 36 мес. составили 92,9, 85,7 и 85,7 % соответственно, а показа-

ABSTRACT

Background. Checkpoint inhibitors contribute to improving the treatment outcomes in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma (cHL). The paper describes the first generalized experience with pembrolizumab-inducing cHL immunotherapy in Russia. The hallmark of the study is a long follow-up period.

Aim. To retrospectively assess efficacy and safety of pembrolizumab-inducing immunotherapy of relapsed/refractory cHL.

Materials & Methods. The study enrolled 14 cHL patients: 3 men and 11 women aged 24–57 years (median 33 years). Pembrolizumab 200 mg or 2 mg/kg was intravenously administered every 3 weeks. Median pembrolizumab administration number was 27 (max. 52 administrations), median follow-up after immunotherapy onset was 31 months.

Results. Complete response (as best response) was achieved in 8 (57 %) patients, 3 (21 %) patients showed partial response (as best response). Overall objective response was 78 %. Median number of pembrolizumab administrations resulting in better responses to immunotherapy was 4, which corresponded to 3 months of treatment. Maximum number of pembrolizumab administrations before achieving best response was 32. Best response duration (the period from achieving it to disease progression/relapse or to the end-point of data collection in case of sustained response) varied from 3 to 56 months (median 15 months). Most common severe adverse events of grade 3–4 were pulmonary complications. Overall survival for 12, 24, and 36 months was 92.9 %, 85.7 %, and 85.7 %, respectively, and progression-free survival was 76.9 %, 59.3 %, and 37.1 %, respectively; median time before progression was 27.7 months.

Conclusion. The experience with pembrolizumab-inducing immunotherapy of relapsed/refractory cHL in Russia proves

тели выживаемости без прогрессирования — 76,9, 59,3 и 37,1 % соответственно; медиана до прогрессирования — 27,7 мес.

Заключение. Российский опыт иммунотерапии пембролизумабом рецидивов и резистентной кЛХ подтверждает эффективность и относительную безопасность данного терапевтического подхода. Длительный период наблюдения за пациентами позволяет затронуть ряд важных практических вопросов, связанных с иммунотерапией, ответы на которые еще предстоит получить в будущем.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек, иммунотерапия, классическая лимфома Ходжкина, пембролизумаб.

Получено: 7 сентября 2020 г.

Принято в печать: 2 декабря 2020 г.

Для переписки: Владислав Олегович Саржевский, д-р мед. наук, профессор, 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. Ингибиторы контрольных точек и классическая лимфома Ходжкина: эффективность и безопасность пембролизумаба при рецидивах и рефрактерном течении опухоли (опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России). Клиническая онкогематология. 2021;14(1):53–62.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-53-62

the efficacy and relative safety of this treatment approach. Due to long follow-up period a series of crucial practical immunotherapy-related issues were raised, which will need to be dealt with in future studies.

Keywords: checkpoint inhibitors, immunotherapy, classical Hodgkin's lymphoma, pembrolizumab.

Received: September 7, 2020

Accepted: December 2, 2020

For correspondence: Prof. 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. Checkpoint Inhibitors and Classical Hodgkin's Lymphoma: Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Relapsed/Refractory Tumor (Experience at the NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery). Clinical oncohematology. 2021;14(1):53–62. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-53-62

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина известна в медицине уже почти 200 лет, с тех пор когда Томас Ходжкин в 1832 г. в своей оригинальной статье представил первое описание увеличенных лимфатических узлов, не связанных с инфекцией. Эпоним «болезнь Ходжкина» был введен в 1865 г. Самюэлем Уилксом, за год до смерти Томаса Ходжкина, в 1904 г. Карлом Штернбергом предложено название «лимфогранулематоз», а в 2008 г. ВОЗ утвердила патогенетическое название «лимфома Ходжкина». За эти почти 2 века было предложено множество схем и алгоритмов лечения лимфомы, но и по сей день остается ряд вопросов, касающихся оптимальных подходов к терапии заболевания. Эти вопросы возникают в т. ч. при выборе лечения для рефрактерных случаев и рецидивов лимфомы Ходжкина, когда в рамках существующих официальных рекомендаций используются ингибиторы контрольных точек — моноклональные антитела, блокирующие рецептор PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб).

Первый опыт использования PD-1-ингибиторов при рецидивирующей и рефрактерной классической лимфоме Ходжкина (кЛХ) был опубликован в 2015 г. [1]. В исследование I фазы (CheckMate 039) включено 23 больных с кЛХ, уже получивших на предыдущих этапах лечения высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и брентуксимаб ведотин (BV). В этом исследовании была доказана безопас-

ность и высокая эффективность ниволумаба в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед. Общий объективный ответ составил 87 % ($n = 20$), включая 17 % полных ответов и 70 % — частичных. Показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП), оцененный на 24-й неделе, составил 86 %, и 11 больных продолжали получать препарат. На следующем этапе в исследовании II фазы (CheckMate 205), включавшем уже 243 больных с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ, эффективность ниволумаба была подтверждена не только у пациентов, не получавших до этого BV (когорты А), но и у получивших ВДХТ с аутоТГСК + BV (когорты В и С) [2]. При медиане наблюдения 18 мес. объективный ответ в общей группе составил 69 % (65–73 % в зависимости от когорты). Медиана продолжительности ответа на иммунотерапию во всей группе была 16,6 мес., медиана ВБП — 14,7 мес., а токсичность лечения — относительно низкой. Авторы отмечают, что наиболее часто из иммуноопосредованных токсических эффектов III–IV степени регистрировалось повышение уровня липазы (5 %) и аланинаминотрансферазы (3 %), а также нейтропения (3 %). Инфузионные реакции имели место у 2 % больных, пневмониты — у 1 %, пневмонии — у 1 %, выпот в плевральную полость — у 1 %. Умерло 29 пациентов, и причины смерти не были связаны с введением препарата.

В 2016 г. были представлены первые результаты лечения кЛХ другим моноклональным антителом, блокирующим рецептор PD-1, — пембролизумабом [3]. В исследование I фазы был включен 31 пациент с рецидивами или прогрессированием кЛХ. У всех

пациентов на предыдущих этапах использовался BV. Общий объективный ответ составил 65 %, включая 16 % полных ответов. Показатель ВБП составил 69 % на 24-й неделе, 46 % — на 52-й. Исследование II фазы с пембролизумабом (KEYNOTE-087) включало 210 больных КЛХ, разделенных также на три когорты, но несколько отличавшихся по принципу группировки от CheckMate 205: 1-я когорта — больные после ВДХТ с аутоТГСК + BV; 2-я — получавшие BV, но без ВДХТ и аутоТГСК из-за химиорезистентности опухоли; 3-я — получавшие ВДХТ с аутоТГСК, но без BV после трансплантации [4]. Общий объективный ответ во всей когорте составил 69 %, полный ответ — 22,4 %. Наилучший показатель общей эффективности был зафиксирован в 1-й когорте — 73,9 % объективных ответов. Во 2-й когорте этот показатель составил 64,2 %, в 3-й — 70 %. На 6 мес. наблюдения показатели общей выживаемости (ОВ) и ВБП оставались на уровне 99,5 и 72,4 % соответственно. При медиане наблюдения 39,3 мес. медиана продолжительности ответа во всей группе составила 16,6 мес., медиана ВБП — 16,4 мес., а медиана ОВ не была достигнута и к 36 мес., составив 86,4 % [5].

Пембролизумаб, так же как ниволумаб, отличался относительно низким профилем токсичности. Тяжелые (III–IV степени) иммуноопосредованные нежелательные явления регистрировались так же редко, как и при использовании ниволумаба: нейтропения — 2,4 %, диарея — 1 %, одышка — 1 %. Авторы сообщили о 2 летальных исходах за период наблюдения, не связанных с введением исследуемого препарата.

Широкое использование в клинической практике ингибиторов контрольных точек выявило особенности ответа заболевания на иммунотерапию. Инфильтрация опухоли иммунокомпетентными клетками на первых этапах лечения создает иллюзию прогрессирования: увеличиваются размеры доступных пальпации и визуальной оценке опухолевых узлов и опухолевых очагов по данным компьютерной томографии (КТ), отмечается увеличение их метаболической активности по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). В дальнейшем при продолжении терапии в случае чувствительности опухоли к лечению выявляется истинный противоопухолевый эффект. Это явление получило название псевдопрогрессирования и привело к изменению принципов оценки эффекта противоопухолевой терапии. «Неклассическое» изменение оцениваемых опухолевых очагов на фоне иммунотерапии стало поводом для пересмотра ранее принятых оценочных шкал. Не были исключением в этом плане и злокачественные лимфомы. Так, при пересмотре критериев, принятых в 2014 г. в Лугано [6], были предложены критерии LYRIC (LYmphoma Response to Immunomodulatory therapy Criteria) (2016 г.) [7]. В 2017 г. были опубликованы критерии RECIL (Response Evaluation Criteria In Lymphoma) [8]. В России наиболее часто используются критерии LYRIC, учитывающие вероятность развития феномена псевдопрогрессирования, для оценки которого введена категория «неопределенный ответ» (indeterminate response).

Выделяют три типа неопределенного ответа:

1. Неопределенный ответ 1-го типа означает увеличение объема опухоли на 50 % и более (при использовании параметра SPD — сумма двух диаметров) в течение 12 нед. после начала иммунотерапии при стабильном общем состоянии пациента.
2. Неопределенный ответ 2-го типа — появление новых очагов или увеличение одного либо нескольких уже имевшихся очагов на 50 % и более в любой период проведения иммунотерапии или увеличение объема опухоли на менее 50 % (при использовании параметра SPD) в любой период проведения иммунотерапии. В такой ситуации рекомендовано выполнение биопсии очагов поражения.
3. Неопределенный ответ 3-го типа — повышение накопления фтордезоксиглюкозы (FDG) в 1 или более очагов без увеличения их размеров. Если повторная оценка динамики очагов, выполненная не ранее чем через 1 мес., выявляет дальнейшее увеличение размеров или накопления FDG, то делается вывод об истинном прогрессировании.

В настоящее время накоплено еще недостаточно данных о том, как часто и на каких этапах иммунотерапии КЛХ встречается неопределенный ответ, что вызывает значительные трудности в трактовке ответа на лечение как у специалистов по лучевой диагностике, так и у клиницистов. Согласно данным К.В. Лепика (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова), при анализе эффективности иммунотерапии ниволумабом по результатам ПЭТ у 101 пациента с КЛХ доля больных с неопределенным ответом при первой оценке составила 20,8 % ($n = 21$): неопределенный ответ 1-го типа — 2 %, 2-го типа — 11,9 %, 3-го типа — 6,9 % [9]. Последующее наблюдение за 21 пациентом с неопределенным ответом и повторная оценка динамики очагов поражения в течение 18 мес. показали, что только у 22 % из них были достигнуты стабилизация, частичный или полный ответ, а у 51 % отмечено прогрессирование заболевания. У 27 % пациентов клиницистом было принято решение о смене терапии, в результате чего они были из анализа. Важным наблюдением оказался тот факт, что переход из неопределенного ответа в стабилизацию или другую категорию противоопухолевого ответа возможен даже в поздние сроки (в течение 12 мес.). В то же время данные, полученные международной группой экспертов при ретроспективном анализе когорты из 45 пациентов с КЛХ, получавших ниволумаб по программе дорегистрационного доступа во Франции, демонстрируют меньшую долю пациентов с псевдопрогрессированием [10].

В этом исследовании медиана до первых КТ и ПЭТ/КТ составила 2 мес. от начала лечения ниволумабом (диапазон 1,7–3,7 мес.), а медиана до второй КТ и ПЭТ/КТ — 6,7 мес. (диапазон 3,9–7,4 мес.) от начала лечения ниволумабом. При первой оценке размеров и метаболической активности очагов поражения увеличение их объема было зафиксировано у 12 пациентов, а у 16 — повышение метаболической активности. Лечение ниволумабом у всех этих больных после первого ПЭТ/КТ-контроля было продолжено, и только при последующей оценке у всех этих больных эффект терапии трактовался как истинное прогрессирование.

Поскольку клиницистом было принято решение о продолжении иммунотерапии, формально можно сделать вывод, что при этом подразумевался неопределенный ответ. Одновременно авторы обращают внимание на то, что может иметь место более узкое толкование псевдопрогрессирования как увеличения отдельных очагов поражения. Так, у 2 (4,4 %) из 45 пациентов отдельные очаги сначала увеличивались в размере или накапливали большее количество радиофармпрепарата, а в последующем они уменьшились, исчезли или снизили интенсивность накопления контраста. Однако при втором контрольном исследовании было зафиксировано истинное прогрессирование в других зонах, т. е. у этих 2 пациентов имело место локальное псевдопрогрессирование.

Еще один важный вопрос, который часто обсуждается в контексте терапии PD-1-ингибиторами, — это эффективность их повторного назначения. В указанных выше исследованиях CheckMate 039 и KEYNOTE-087 оценивалась эффективность повторного применения ниволумаба и пембролизумаба соответственно. Ниволумаб был повторно назначен 3 пациентам [11]. У всех 3 больных получен противоопухолевый ответ: у 1 — полный, у 2 — частичный. Пембролизумаб повторно использовался у 10 пациентов [12]. Общая частота объективного ответа составила 60 % ($n = 6$; 4 полных ответа, 2 — частичных). У 1 пациента было зафиксировано прогрессирование в ближайшие месяцы после повторного назначения препарата.

Опубликованы также данные об эффективности повторного назначения ниволумаба и пембролизумаба у 7 пациентов с КЛХ (6 больных получали ниволумаб, 1 — пембролизумаб) [13]. У всех 7 пациентов был получен ответ на лечение. Лучший ответ в виде полного ответа зафиксирован у 4 больных, частичного — у 3. В период анализа данных (медиана наблюдения 19,2 мес.) у 4 больных сохранялся противоопухолевый эффект на фоне продолжающегося лечения (3 из них получали препарат более 12 мес.). Еще 3 пациента ко времени проведения анализа прекратили лечение по причине достижения противоопухолевого эффекта.

Вопрос оптимальной продолжительности лечения PD-1-ингибиторами при рецидивах и резистентном течении КЛХ остается открытым. К настоящему времени нет ответа на вопрос: как долго пациенты с сохраняющимся ответом на лечение должны получать иммунотерапию? Максимальная продолжительность терапии у пациентов, которые включались в цитируемые выше клинические исследования и у которых сохранялся противоопухолевый эффект, составляла 2 года. В реальной клинической практике в силу различных причин (организационные, экономические и др.) пациенты могут получать ниволумаб или пембролизумаб как менее, так и (в редких случаях) более 2 лет.

В настоящей работе представлен наш собственный опыт иммунотерапии одним из PD-1-ингибиторов, зарегистрированных для лечения рецидивов и резистентной КЛХ, пембролизумабом. Оценена эффективность и безопасность препарата, а также проведено сравнение с уже накопленным опытом по этой проблеме, представленным в доступной литературе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основной задачей исследования была ретроспективная оценка эффективности и безопасности иммунотерапии рецидивов и резистентной КЛХ с использованием пембролизумаба. Пембролизумаб вводился каждые 3 нед. в/в в фиксированной дозе 200 мг или 2 мг/кг.

Оценка токсических эффектов проводилась согласно критериям токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (версия 5.0, 2017 г.). Оценка эффективности иммунотерапии выполнялась согласно критериям ответа Lugano (Lugano Treatment Response Criteria, 2014 г.) [5] и критериям LYRIC (2016 г.) [6].

В исследование включено 14 пациентов с рецидивами КЛХ после ВДХТ с аутоТГСК. Лечение первых 2 пациентов было начато в октябре 2015 г., самое позднее начало иммунотерапии у описываемых больных — ноябрь 2018 г. Медиана числа введений пембролизумаба составила 27 (минимально 2 введения, максимально 52 введения), медиана наблюдения за больными после начала иммунотерапии — 31 мес. (диапазон 20–59 мес.) (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка противоопухолевой эффективности иммунотерапии пембролизумабом

Ввиду того, что противоопухолевый эффект иммунотерапии может проявляться в относительно поздние сроки после начала лечения и нарастать с течением времени (например, от стабилизации до частичного ответа и от частичного ответа до полного), используется понятие «лучший ответ» опухоли на иммунотерапию. Подним подразумевается достижение максимальной степени выраженности ответа и сохранение его в течение некоторого времени без ухудшения.

С учетом вышеизложенного полный ответ (как лучший ответ) на иммунотерапию был получен у 8 (57 %) пациентов, частичный (как лучший ответ) — у 3 (21 %). Таким образом, общий объективный ответ

Таблица 1. Общая клиническая характеристика больных ($n = 14$)

Показатель	Значение
Общее число пациентов с КЛХ, n	14
Соотношение мужчин/женщин, n	3:11
Медиана (диапазон) возраста, лет	33 (24–57)
≥ 3 линий терапии «спасения», n	14
Выполнение аутоТГСК, n	6
Терапия BV до/после аутоТГСК, n	3
Медиана (диапазон) количества введений пембролизумаба	27 (2–52)
Медиана (диапазон) длительности наблюдения после начала терапии пембролизумабом, мес.	31 (20–59)

BV — брентуксимаб ведотин; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; КЛХ — классическая лимфома Ходжкина.

Таблица 2. Лучший ответ на иммунотерапию и статус опухоли ко времени завершения терапии пембролизумабом

Эффект лечения	Лучший ответ на иммунотерапию, n (%)	Статус опухоли ко времени завершения иммунотерапии, n (%)
Полный ответ	8 (57)	5 (36)
Частичный ответ	3 (22)	0 (0)
Стабилизация	2 (14)	0 (0)
Прогрессирование/рецидив	—	8 (57)
Не оценивался*	1 (7)	1 (7)

* У 1 больного эффект не был оценен ввиду раннего (после 2 введений пембролизумаба) летального исхода от основного заболевания.

Таблица 3. Время достижения и продолжительность лучшего ответа у пациентов, включенных в оценку результатов иммунотерапии пембролизумабом (n = 13)*

Пациент №	Лучший ответ на иммунотерапию	Время достижения лучшего ответа, мес.	Продолжительность лучшего ответа, мес.
1	Частичный ответ	2	4
2	Стабилизация	3	25
3	Полный ответ	3	15
4	Полный ответ	6	7
5	Полный ответ	23	15
6	Стабилизация	8	11
7	Полный ответ	3	30
8	Частичный ответ	6	3
9	Полный ответ	8	22
10	Полный ответ	19	28
11	Частичный ответ	3	4
12	Полный ответ	3	56
13	Полный ответ	3	20

* 1 пациент с ранним летальным исходом после начала иммунотерапии не включен в оценку результатов лечения.

составил 78 %. Еще у 2 (14 %) пациентов достигнута стабилизация (как лучший ответ). У 1 больного эффект не был оценен ввиду раннего (после 2 введений пембролизумаба) летального исхода от основного заболевания.

Медиана числа введений пембролизумаба, после которых достигался лучший ответ на иммунотерапию, составила 4 (или 3 мес. терапии). Максимальное число введений до достижения лучшего ответа было 32.

В процессе лечения у части больных противоопухолевый эффект был утрачен и констатировано прогрессирование заболевания. У 5 больных полный ответ сохранялся после завершения 2-летней терапии пембролизумабом. Данные по лучшему ответу на иммунотерапию и опухолевому статусу на период завершения иммунотерапии представлены в табл. 2.

Продолжительность лучшего ответа (время от достижения лучшего ответа до прогрессирования/рецидива заболевания или, в случае сохраняющегося ответа, до точки окончания сбора данных для подготовки публикации) варьировала от 3 до 56 мес. (медиана 15 мес.). У пациента № 12 полный ответ был получен после 4 введений пембролизумаба (начало лечения — октябрь 2015 г., окончание — октябрь

2017 г.) и сохраняется весь период наблюдения без проведения какой-либо противоопухолевой терапии (табл. 3).

У 6 (40 %) больных на первых этапах лечения и оценки его эффективности был зафиксирован неопределенный ответ (псевдопрогрессирование). Последующая оценка эффективности иммунотерапии подтвердила факт псевдопрогрессирования только у 2 пациентов, у остальных 4 больных ретроспективно установлено прогрессирование заболевания. Таким образом, доля истинного псевдопрогрессирования составила 14 %.

Токсические эффекты

Данные о токсических эффектах иммунотерапии пембролизумабом представлены в табл. 4; включены все нежелательные явления (НЯ), зарегистрированные у наблюдаемых пациентов и связанные с проведением иммунотерапии. У пациента могло развиваться несколько осложнений в различные периоды лечения, а также во время наблюдения. Кроме того, одно и то же осложнение могло развиваться у пациента в разные периоды лечения и наблюдения. Общее число эпизодов НЯ у этих 14 пациентов составило 58.

Наиболее частыми НЯ на фоне терапии пембролизумабом были изменения со стороны системы кроветворения (анемия, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения), но все они были в пределах I–II степени токсичности. На 2-м месте по частоте эпизодов были эндокринологические нарушения, но также легкой степени. Из тяжелых НЯ (III–IV степени) наиболее часто фиксировали легочные осложнения (2 эпизода пневмонита III степени, 1 эпизод пневмонита IV степени, развившиеся у 1 пациента в разные периоды лечения).

Летальность

За период наблюдения (октябрь 2015 г. — август 2020 г.) было зарегистрировано 5 летальных исходов. Первый летальный исход констатирован в ноябре 2018 г. после 2 введений пембролизумаба. Вероятной причиной летального исхода были проявления заболевания (опухолевая интоксикация).

В 2019 г. зафиксировано 4 летальных исхода. Причиной летального исхода у 1 пациента послужили НЯ иммунотерапии (пневмонит). Другой пациент умер вследствие осложнений аллоТГСК, выполненной после успешного лечения пембролизумабом. У 2 пациентов летальный исход был связан с прогрессированием заболевания.

Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования

Показатели ОВ во всей группе пациентов на 12, 24 и 36 мес. составили 92,9, 85,7 и 85,7 % соответственно, а медиана ОВ — 46,4 мес. (рис. 1). Показатели ВВП на эти же сроки были 76,9, 59,3 и 37,1 % соответственно, медиана до прогрессирования — 27,7 мес. (рис. 2).

Несмотря на небольшое число пациентов, получавших терапию пембролизумабом, особый интерес представляет оценка показателей выживаемости в группе с полной ремиссией. Показатели ОВ в этой группе на 12, 24 и 36 мес. составили 100, 87,5 и 58,3 %

Таблица 4. Токсические эффекты иммуноterapiи пембролизумабом ($n = 14$)

Нежелательное явление	Частота эпизодов, n	
	I–II степень по СТСАЕ 4.03	III–IV степень по СТСАЕ 4.03
Кожная токсичность (кожный зуд)	1 (1,7 %)	0
Инфузионные реакции (лихорадка)	1 (1,7 %)	0
Кардиотоксичность (сердечная недостаточность, блокада левой ножки пучка Гиса, артериальная гипертензия, митральная недостаточность, аортальная недостаточность, аутоиммунный миокардит)	5 (8,6 %)	1* (1,7 %)
Нейротоксичность (шум в ушах)	2 (4,0 %)	0
Инфекционные осложнения (бронхит, трахеит, аспергиллез, герпетическая инфекция, пневмония, ОРВИ, гайморит)	5 (8,6 %)	2 (3,4 %)
Гематологическая токсичность (нейтропения, лимфопения, анемия, тромбоцитопения)	17 (29,3 %)	0
Эндокринная токсичность (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит)	11 (19,0 %)	0
Гепатотоксичность (повышение аминотрансфераз, аутоиммунный гепатит)	2 (3,4 %)	0
Нефротоксичность (аутоиммунный нефрит)	0	1 (1,7 %)
Электролитные нарушения (гипомагниемия, гиперкалиемия)	2 (3,4 %)	1 (1,7 %)
Легочная токсичность (пульмонит, плеврит)	3 (5,2 %)	3 (5,2 %)
Костно-мышечная токсичность (полиартрит)	1 (1,7 %)	0

* Эпизод тяжелой кардиотоксичности (аутоиммунный миокардит).

соответственно, а медиана ОВ не достигнута при сроке наблюдения до 5 лет. ВВП в этой группе — 100, 83,3 и 62,5 % соответственно, медиана до прогрессирования — 41,5 мес. (рис. 3).

Повторное назначение пембролизумаба

Одному пациенту из представленной когорты пембролизумаб был назначен повторно. Ниже приводится описание клинического наблюдения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. Пациент С., 1984 года рождения. В январе 2009 г. поставлен диагноз: лимфома Ходжкина, вариант нодулярный склероз, стадия IIIA с поражением шейных, над- и подключичных, подмышечных лимфатических узлов с обеих сторон, средостения (non-bulky). В период с февраля по сентябрь 2009 г. выполнено 6 циклов ABVD и проведена лучевая терапия на зоны исходного поражения: средостение (суммарная очаговая доза [СОД] 32 Гр), шейные, над- и подключичные (СОД 32 Гр), подмышечные (СОД 32 Гр) области. Констатирована полная ремиссия по данным КТ от октября 2009 г. В июне 2010 г. выявлен ранний рецидив заболевания в исходных зонах, стадия рецидива IIIA. В течение 3 лет (06.2010–05.2013 гг.) пациент лечился самостоятельно с использованием методов «народной медицины» и преднизолона. В связи с прогрессированием 7.05.2013 г. выполнена

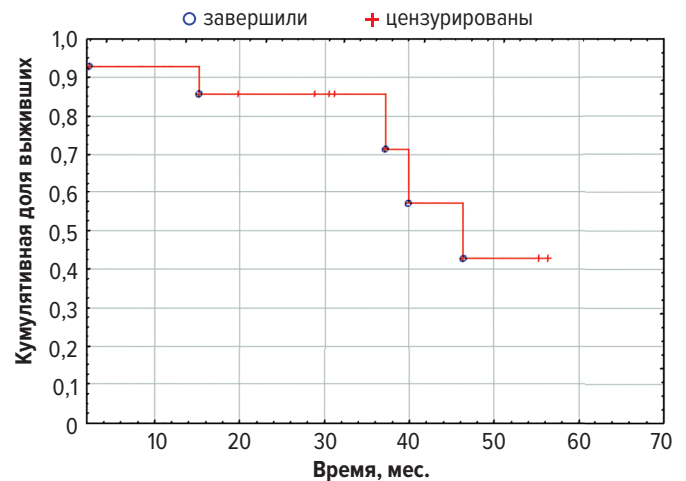


Рис. 1. Показатели общей выживаемости ($n = 14$)

Fig. 1. Overall survival ($n = 14$)

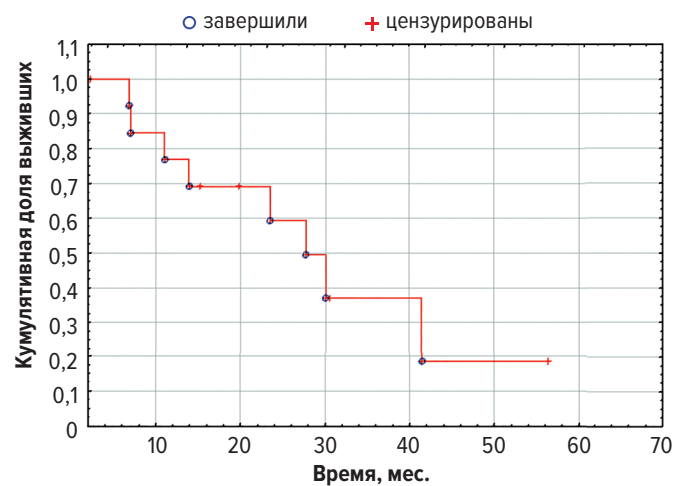


Рис. 2. Показатели выживаемости без прогрессирования ($n = 14$)

Fig. 2. Progression-free survival ($n = 14$)

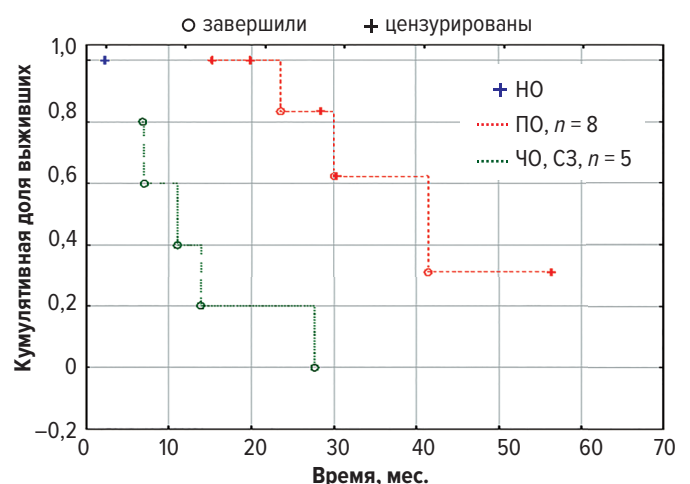


Рис. 3. Показатели выживаемости без прогрессирования в группе с полной ремиссией и в группе с частичным ответом и стабилизацией

НО — не оценивался; ПО — полный ответ; СЗ — стабилизация заболевания; ЧО — частичный ответ.

Fig. 3. Progression-free survival in the group of patients with complete remission and in the group with partial response and stable disease
НО — not assessed; ПО — complete response; СЗ — stable disease; ЧО — partial response.

повторная биопсия лимфатического узла: картина ЛХ. В июне — июле 2013 г. проведено 2 цикла DNAP без эффекта; в августе — сентябре 2013 г. — 2 цикла IGEV, также без эффекта. Пациент от продолжения лечения отказался.

Лечение возобновлено в январе 2014 г.: до марта 2014 г. проведено 2 цикла DехаBEAS, вновь без эффекта. В апреле — августе 2014 г. выполнено 6 курсов BV (снижение дозы BV до 1,2 мг/кг со 2-го курса из-за периферической нейропатии III степени). В июле 2014 г. на фоне стабилизации процесса проведена мобилизация периферических гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (целевое количество ГСК не получено). В августе 2014 г. выявлено прогрессирование ЛХ (продолженный рост), в связи с чем с 09.2014 по 01.2015 г. назначено 5 циклов химиотерапии бендамустином, максимальный эффект — стабилизация. С февраля по сентябрь 2015 г. проводилась метронормальная терапия.

В октябре 2015 г. начата иммунотерапия пембролизумабом. Уже после 4 введений достигнут частичный ответ, а после 28 курсов — полный. Лечение было завершено в октябре 2017 г., и впервые полная ремиссия сохранялась в течение 1,5 года до апреля 2019 г. (рис. 4).

В апреле 2019 г. у пациента констатировано развитие позднего рецидива заболевания. Принято решение о возобновлении иммунотерапии пембролизумабом (с 07.2019 г.). На фоне повторной иммунотерапии пембролизумабом также отмечалось раннее достижение частичного ответа (после 4 введений препарата) с последующим полным ответом к марту 2020 г. (рис. 5).

Таким образом, длительность заболевания у пациента составила более 10 лет. Отмечен ранний рецидив после терапии первой линии, наблюдалось отсутствие эффекта от 5 линий терапии, включая BV. На фоне иммунотерапии пембролизумабом достигнут ранний частичный ответ после 4 введений препарата. Противоопухолевый эффект нарастал на протяжении 15 мес., и после 28 введений констатирован полный ответ. При позднем рецидиве забо-

левания, развившемся через 1,5 года после завершения иммунотерапии, начато повторное лечение пембролизумабом. Вновь зафиксирован ранний частичный ответ после 4-го введения препарата с последующим достижением полного ответа после 16 введений. Серьезные НЯ на протяжении всего периода лечения отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлен первый обобщенный российский опыт иммунотерапии рецидивов и резистентной КЛХ с использованием пембролизумаба. Проведен ретроспективный анализ эффективности и токсичности препарата. Все пациенты перед началом иммунотерапии получили не менее 3 линий химиотерапии, у 6 из 14 пациентов выполнена ВДХТ с аутоТГСК, у 3 — предшествующая терапия BV. Особенностью и преимуществом данного исследования является длительный период наблюдения. Медиана наблюдения за больными после начала иммунотерапии составила 31 мес. Максимальный срок наблюдения — почти 5 лет. Недостатком исследования является малое число наблюдений ($n = 14$).

Обсуждая эффективность пембролизумаба при рецидивах и резистентном течении КЛХ, важно сделать акцент на особенностях оценки эффекта терапии ингибиторами контрольных точек. Прежде всего необходимо учитывать, что объективный эффект может наступать в относительно поздние сроки после начала терапии и нарастать с течением времени. При этом улучшение соматического статуса пациента происходит быстро и опережает диагностические возможности констатировать объективный ответ. В этой связи корректно использовать термин «лучший ответ на иммунотерапию». Кроме того, следует учитывать вероятность псевдопрогрессирования (неопределенного ответа опухоли на иммунотерапию), которое

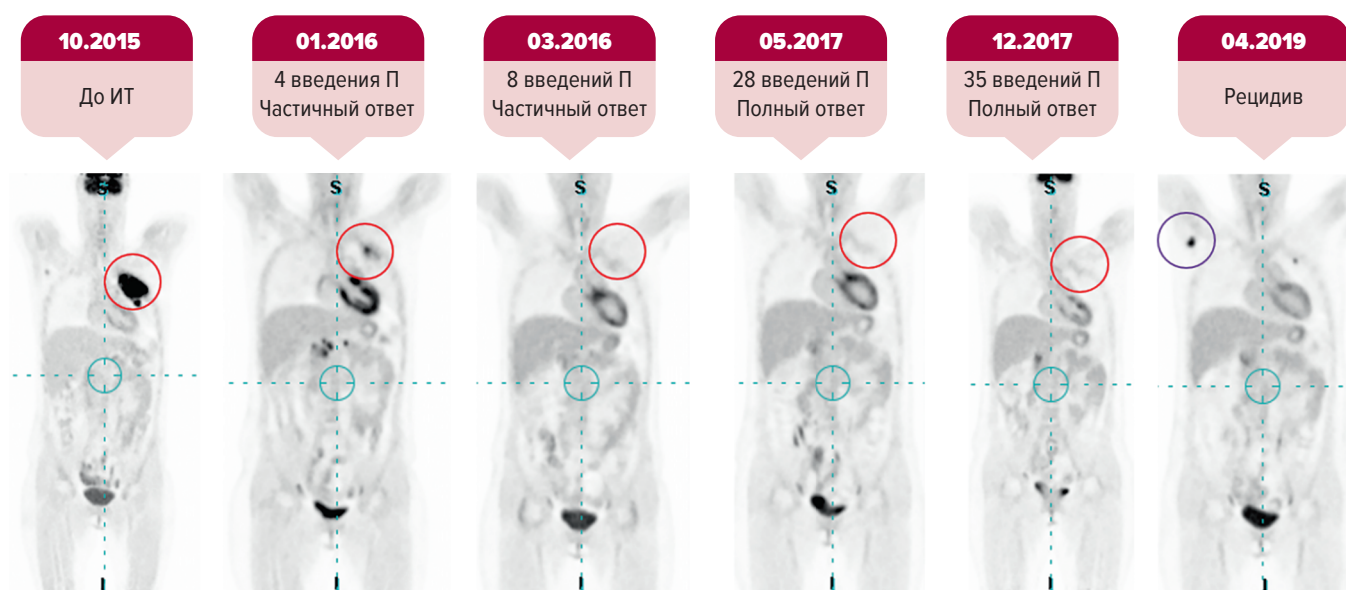


Рис. 4. Эффект лечения на фоне иммунотерапии пембролизумабом
ИТ — иммунотерапия; П — пембролизумаб.

Fig. 4. Effect of pembrolizumab-inducing immunotherapy
ИТ — immunotherapy; П — pembrolizumab.

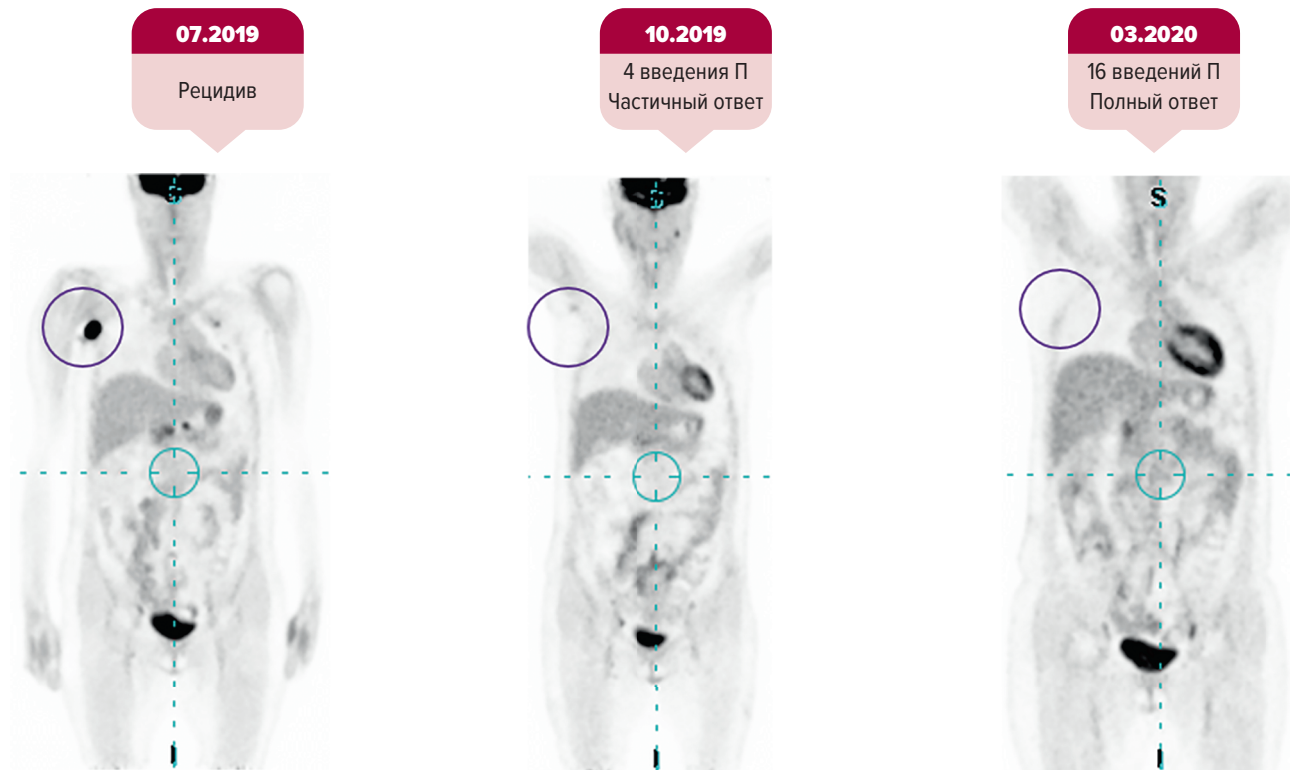


Рис. 5. Эффект повторного лечения пембролизумабом (П) при позднем рецидиве КЛХ

Fig. 5. Effect of repeated pembrolizumab (P) treatment of late-relapsed cHL

также может выявляться в любой период лечения. В такой клинической ситуации соматическое состояние пациента может служить критерием при принятии решения о продолжении лечения. Важно также подчеркнуть, что изначально заподозренное псевдопрогрессирование, которое может служить основанием для продолжения иммунотерапии, в итоге может таковым и не оказаться. Речь идет о случаях, когда последующие контрольные обследования позволяют констатировать не ожидаемое уменьшение, а дальнейшее увеличение опухоли, т. е. истинное прогрессирование.

Длительный период наблюдения за нашими пациентами позволил оценить лучший ответ на иммунотерапию, время его достижения и его продолжительность. Полный (как лучший ответ) и частичный (как лучший ответ) ответы были получены у 8 и 3 пациентов соответственно. Таким образом, общий объективный ответ составил 78 % ($n = 11$). Эти данные совпадают с результатами уже цитированных международных клинических исследований [1, 3]. У большинства наших пациентов лучший ответ достигался через 3 мес. после начала иммунотерапии, хотя имел место случай достижения лучшего ответа только спустя 2 года. Медиана продолжительности лучшего ответа (время от достижения лучшего ответа до прогрессирования/рецидива заболевания или, в случае сохраняющегося ответа, до момента окончания сбора данных для подготовки публикации) составила 15 мес. Как и в исследованиях по лечению КЛХ с использованием PD-1-ингибиторов CheckMate 205 и KEYNOTE-013, у большинства больных полученный эффект от иммунотерапии пембролизумабом был, к сожалению, утрачен [2, 14].

Медиана до прогрессирования составила 27,7 мес. Однако у некоторых пациентов ремиссия с удовлетворительным соматическим статусом сохранялась и на период подачи статьи в редакцию она превышала по длительности 3 года (см. рис. 2). Следует отметить, что, как и в других исследованиях по лечению больных КЛХ ингибиторами PD-1, медиана до прогрессирования у пациентов с резистентным течением или множественными рецидивами оказалась вдвое больше по сравнению со стандартной химиотерапией третьей линии. Кроме того, в 2 раза больше, чем при использовании стандартной терапии третьей линии, была медиана ОВ в этой небольшой группе пациентов с рецидивами/резистентной КЛХ, достигнув 46,4 мес. (см. рис. 1).

Еще больший интерес представляет оценка показателей выживаемости в группе с полной ремиссией, несмотря на малое число пациентов, получавших терапию пембролизумабом. Показатели ОВ в этой группе на 12, 24 и 36 мес. составили 100, 87,5 и 58,3 % соответственно, а медиана ОВ не достигнута при сроке наблюдения до 5 лет. ВВП в этой группе была 100, 83,3 и 62,5 % соответственно, а медиана до прогрессирования — 41,5 мес. (см. рис. 3). Эти данные также согласуются с результатами основных протоколов CheckMate 205 и KEYNOTE-013, что свидетельствует о хорошей воспроизводимости результатов в обычной клинической практике [2, 14].

В этой связи отдельного внимания заслуживает случай ремиссии заболевания, полученной спустя 3 мес. после начала иммунотерапии и продолжающейся на момент подготовки статьи (пациент № 12). Ремиссия продолжительностью почти 5 лет может свидетельствовать о том, что у ряда больных с рефрактерной или рецидивирующей КЛХ иммунотерапия

ингибиторами контрольных точек может привести к излечению. Однако таких пациентов, к сожалению, меньшинство. Для больных, у которых удается получить ремиссию при иммунотерапии, целесообразно продумывать стратегии последующих этапов лечения, в т. ч. и аллоТГСК [15].

Ретроспективный анализ эффективности иммунотерапии пембролизумабом показал, что псевдопрогрессирование имело место у 2 пациентов, хотя изначально неопределенный ответ допускался у 6 больных. Эти данные подтверждают наблюдение других авторов о значимом уменьшении в процессе последующих обследований доли пациентов с неопределенным ответом, у которых изначально было заподозрено псевдопрогрессирование [9, 10]. Кроме того, подтвержден сам факт того, что феномен псевдопрогрессирования в принципе может иметь место при ЛХ, чего не увидели зарубежные коллеги, анализирувавшие опыт иммунотерапии у 45 пациентов с рецидивами и резистентным течением КЛХ [10]. Остается вопрос: как часто этот феномен встречается при КЛХ? По нашим данным, доля истинного псевдопрогрессирования составляет 14 % (но следует учитывать погрешность, связанную с малым числом наблюдений). По данным исследования НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (К.В. Лепик), доля таких больных составила 5 % (5 из 101) [9].

Как уже отмечалось, анализ динамики ответа на иммунотерапию зарубежными авторами в итоге не выявил ни одного больного с истинным псевдопрогрессированием [10]. Остается надеяться, что дальнейшее накопление опыта по этой проблеме позволит уточнить, как часто встречается псевдопрогрессирование при иммунотерапии КЛХ. Анализ собственного опыта лечения больных КЛХ ингибиторами PD1 в совокупности с представленными литературными данными показал, что при необходимости дифференциальной диагностики между псевдопрогрессированием и истинным прогрессированием предпочтение все-таки следует отдавать псевдопрогрессированию и продолжать иммунотерапию до следующего контрольного обследования, в частности, у пациентов, сохраняющих хороший общий соматический статус.

Анализ данных о токсических эффектах иммунотерапии пембролизумабом показал низкую частоту тяжелых НЯ III–IV степени. Чаще всех других тяжелых НЯ фиксировали легочные осложнения. Полученные нами результаты соотносятся с литературными данными [2, 4].

Наш опыт также доказывает эффективность повторного назначения PD-1-ингибиторов при КЛХ. Описание клинического наблюдения с повторным назначением пембролизумаба не только подчеркивает возможную эффективность такого подхода, но и заставляет задуматься об оптимальной продолжительности иммунотерапии. Если бы этому пациенту на первом этапе иммунотерапии пембролизумаб вводили более 2 лет и у него отсутствовали бы побочные эффекты лечения, возник бы поздний рецидив заболевания? Или, если бы терапия пембролизумабом продолжалась только 12 мес., повлияло ли бы это на срок возникновения рецидива (ранний или поздний)? К сожалению, ответов на эти важные практические

вопросы пока нет. С учетом отсутствия доказательных рекомендаций об оптимальной продолжительности иммунотерапии при КЛХ мы в нашей клинической практике проводим иммунотерапию до 2 лет при условии отсутствия прогрессирования и неприемлемой токсичности. Указанная продолжительность лечения использовалась в базовых клинических исследованиях и пока, на наш взгляд, может быть взята за основу для планирования иммунотерапии в рутинной клинической практике [2, 4].

Анализ показателей ОБ и ВВП демонстрирует медленное снижение кривых без выхода на плато. Это наглядная иллюстрация того, что PD-1-ингибиторы в монотерапии могут значимо улучшать показатели выживаемости, но не излечивать пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением КЛХ. Отдельные случаи долговременных ремиссий или даже выздоровления являются исключением из правил. В этой связи необходимо еще раз подчеркнуть, что получение ремиссии при иммунотерапии PD-1-ингибиторами у молодых пациентов следует рассматривать как шанс для реализации лечебных стратегий, которые еще не были использованы у этих больных и могут претендовать на излечивающий эффект (ВДХТ с аллоТГСК; ВДХТ с аутоТГСК в тех ситуациях, когда опухоль рассматривается как химиочувствительная и по каким-либо причинам аутоТГСК не выполнена до иммунотерапии).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунотерапия PD-1-ингибиторами открыла новую страницу в современной истории лечения рецидивов и резистентной КЛХ. Превосходная эффективность препаратов данного класса позволила значительно улучшить результаты лечения этой сложной категории больных. Однако по-прежнему остается ряд важных практических вопросов, касающихся оценки эффективности и оптимальной продолжительности иммунотерапии, так же как и алгоритмов лечебных подходов после завершения терапии и достигнутой ремиссии заболевания. Получение ответов на эти вопросы в ближайшем будущем позволит улучшить результаты лечения пациентов с КЛХ.

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, Н.Е. Мочкин.

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

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3733–9. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3467.
4. 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.
5. Zinzani P, Lee H, Armand P, et al. Three-Year Follow-up of Keynote-087: Pembrolizumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2019;134(Suppl_1):240. doi: 10.1182/blood-2019-127280.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin

lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.

7. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016;128(21):2489–96. doi: 10.1182/blood-2016-05-718528.

8. Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol*. 2017;28(7):1436–47. doi: 10.1093/annonc/mdx097.

9. Лепик К.В. Эффективность и безопасность PD-1 ингибитора (ниволумаба) в лечении резистентной и рецидивирующей лимфомы Ходжкина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2019.

[Lepik KV. Effektivnost i bezopasnost PD-1 ingibitora (nivolumaba) v lechenii rezistentnoi i retsidiviruyushchei limfomy Khodzkhina. (Efficacy and safety of PD-1 inhibitor (nivolumab) in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma.) [dissertation] Saint Petersburg; 2019. (In Russ)]

10. Mokrane F-Z, Chen A, Schwartz LH, et al. Performance of CT Compared with 18F-FDG PET in Predicting the Efficacy of Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Radiology*. 2020;295(3):651–61. doi: 10.1148/radiol.2020192056.

11. Ansell S, Armand P, Timmerman J, et al. Nivolumab re-treatment in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: safety and efficacy outcomes from a phase 1 clinical trial. Poster presentation at the 10th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL); October 22–25, 2016; Cologne, Germany. Abstract 583/P090.

12. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Two-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood*. 2019;134(14):114–53. doi: 10.1182/blood.2019000324.

13. Manson G, Brice P, Herbaux C, et al. Efficacy of anti-PD1 Re-Treatment in Patients With Hodgkin Lymphoma Who Relapsed After anti-PD1 Discontinuation. *Haematologica*. 2020;105. [Epub ahead of print] doi: 10.3324/haematol.2019.242529.

14. Armand P, Kuruville J, Michot J-M, et al. KEYNOTE-013 4-year follow-up of pembrolizumab in classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *Blood Adv*. 2020;4(12):2617–22. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001367.

15. Domingo-Domenech E, Sureda A. Treatment of Hodgkin Lymphoma Relapsed after Autologous Stem Cell Transplantation. *J Clin Med*. 2020;9(5):1384. doi: 10.3390/jcm9051384.