Клиническая онкогематология. 2020;13(3):280–8

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

Clinical oncohematology. 2020;13(3):280–8

ONCO clinical HEMATOLOGY

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

# Отдаленные результаты терапии ниволумабом у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в реальной клинической практике

# Long-Term Outcomes of Nivolumab Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Classic Hodgkin's Lymphoma after High-Dose Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Real Clinical Practice

***К.В. Лепик[1], Н.П. Волков[1], Н.Б. Михайлова[1], Е.В. Кондакова[1], Л.А. Цветкова[1], Ю.Р. Залялов[1], Е.Е. Лепик[1], Л.В. Федорова[1], А.В. Бейнарович[1], М.В. Демченкова[2], О.Г. Смыкова[1], П.В. Коцелябина[1], И.С. Моисеев[1], В.В. Байков[1], Б.В. Афанасьев[1]***

[1] НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

[2] ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», ул. Фрунзе, д. 32, Иркутск, Российская Федерация, 664035

***KV Lepik[1], NP Volkov[1], NB Mikhailova[1], EV Kondakova[1], LA Tsvetkova[1], YuR Zalyalov[1], EE Lepik[1], LV Fedorova[1], AV Beinarovich[1], MV Demchenkova[2], OG Smykova[1], PV Kotselyabina[1], IS Moiseev[1], VV Baikov[1], BV Afanasyev[1]***

[1] RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

[2] Regional Oncologic Dispensary, 32 Frunze str., Irkutsk, Russian Federation, 664035

## РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценка прогностических факторов и анализ результатов лечения при использовании ниволумаба у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 42 пациентов, получавших ниволумаб в дозе 3 мг/кг после аутоТГСК в период с 2016 по 2020 г. Ответ на терапию ниволумабом оценивался каждые 3 мес. посредством ПЭТ/КТ всего тела согласно критериям LYRIC. Профиль токсичности оценивался путем регистрации нежелательных явлений (НЯ) согласно критериям NCI CTCAE 4.03.

**Результаты.** В исследование включено 42 пациента с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ: 21 (50 %) мужчина и 21 (50 %) женщина. Медиана возраста составила 32,5 года (диапазон 22–43 года). Стадия кЛХ на момент постановки диагноза: II — у 14 (33,3 %) пациентов, III — у 12 (28,6 %), IV — у 16 (38,1 %). Первичная химиорезистентность после первой линии терапии констатирована у 26 (61,9 %) пациентов, ранний рецидив — у 4 (9,52 %). Медиана наблюдения составила 38 мес., 3-летняя общая

## ABSTRACT

**Aim.** To assess prognostic factors and to analyze the outcomes of nivolumab therapy in patients with relapsed/refractory classic Hodgkin's lymphoma (cHL) after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

**Materials & Methods.** The retrospective analysis included 42 patients treated with nivolumab 3 mg/kg after auto-HSCT in the period from 2016 to 2020. The response to nivolumab therapy was assessed every three months by whole-body PET/CT based on LYRIC criteria. Toxicity profile was assessed by establishing adverse events (AE) based on NCI CTCAE 4.03 criteria.

**Results.** The study included 42 patients with relapsed/refractory cHL: 21 (50 %) men and 21 (50 %) women. The median age was 32.5 years (range 22–43 years). At diagnosis the following cHL stages were identified: stage II in 14 pts (33.3 %), stage III in 12 pts (28.6 %), and stage IV in 16 pts (38.1 %). Primary chemoresistance after the first-line therapy was observed in 26 pts (61.9 %) and early relapse in 4 pts (9.52 %). The median follow-up was 38 months, 3-year overall survival was 97 % (95% confidence interval, 95% CI, 83.2–99.6 %), 3-year progression-free survival (PFS) was 34.8 % (95% CI 20.3–49.9 %; median 12.9 months). Objective response was reported in 69 % of patients, complete



© 2020 практическая медицина

выживаемость — 97 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 83,2–99,6 %), 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 34,8 % (95% ДИ 20,3–49,9 %; медиана 12,9 мес.). Объективный ответ констатирован у 69 % пациентов, полный ответ (ПО) — у 33,3 %, частичный — у 35,7 %, стабилизация заболевания — у 7,1 %, неопределенный ответ — у 14,3 %, прогрессирование — у 9,5 %. Анализ факторов, влияющих на ВБП, выявил статистически значимые различия у пациентов, достигших ПО после 6 введений ниволумаба: 3-летняя ВБП 56,2 (95% ДИ 24,4–79,1 %) *vs* 25,2 % (95% ДИ 10,46–43,1 %) у пациентов, не достигших ПО ($p$ = 0,054). При наличии экстранодальных поражений на момент начала терапии ниволумабом ВБП составила 29 (95% ДИ 7,8–37,5 %) *vs* 68 % (95% ДИ 35,9–86,8 %) при их отсутствии ($p$ = 0,0079). Общая частота НЯ на фоне терапии ниволумабом составила 92,9 %, тяжелые НЯ III–IV степени выявлены у 19,1 % пациентов.

**Заключение.** Ниволумаб демонстрирует высокую эффективность в лечении пациентов с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ после неудачи аутоТГСК и значительно улучшает прогноз по сравнению с историческим контролем. Эффективность ниволумаба не зависит от использования брентуксимаба ведотина или длительности предшествующей терапии. На протяжении всего периода наблюдения ниволумаб показал приемлемый и контролируемый уровень токсичности. Выявлены клинические факторы, влияющие на прогноз у пациентов на фоне иммунотерапии.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, ниволумаб, брентуксимаб ведотин, аутоТГСК, иммунотерапия.

**Получено:** 24 марта 2020 г.
**Принято в печать:** 15 июня 2020 г.

*Для переписки:* Кирилл Викторович Лепик, канд. мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; e-mail: lepikkv@gmail.com

*Для цитирования:* Лепик К.В., Волков Н.П., Михайлова Н.Б. и др. Отдаленные результаты терапии ниволумабом у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в реальной клинической практике. Клиническая онкогематология. 2020;13(3):280–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-280-288

response (CR) in 33.3 %, partial response in 35.7 %, stable disease in 7.1 %, indeterminate response in 14.3 %, and progression in 9.5 % of patients. The analysis of factors affecting PFS revealed significant differences in patients who reached CR after 6 nivolumab cycles: 3-year PFS 56.2 % (95% CI 24.4–79.1 %) *vs.* 25.2 % (95% CI 10.46–43.1 %) in patients who did not reach CR ($p$ = 0.054). If extranodal lesions were identified at nivolumab therapy onset, PFS was 29 % (95% CI 7.8–37.5 %) *vs.* 68 % (95% CI 35.9–86.8 %) in their absence ($p$ = 0.0079). The overall rate of AEs on nivolumab therapy was 92.9 %, severe AEs of grade 3–4 were observed in 19.1 % of patients.

**Conclusion.** Nivolumab shows high efficacy in the treatment of patients with relapsed/refractory cHL after the failure of auto-HSCT and considerably improves prognosis compared with historical control. The efficacy of nivolumab is independent of brentuximab vedotin use and duration of prior therapy. Throughout the follow-up period the toxicity level of nivolumab was acceptable and controlled. Clinical factors that affect prognosis for patients on immunotherapy were identified.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, nivolumab, brentuximab vedotin, auto-HSCT, immunotherapy.

**Received:** March 24, 2020
**Accepted:** June 15, 2020

*For correspondence:* Kirill Viktorovich Lepik, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; e-mail: lepikkv@gmail.com

*For citation:* Lepik KV, Volkov NP, Mikhailova NB, et al. Long-Term Outcomes of Nivolumab Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Classic Hodgkin's Lymphoma after High-Dose Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Real Clinical Practice. Clinical oncohematology. 2020;13(3):280–8 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-280-288

## ВВЕДЕНИЕ

У большинства пациентов с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) возможно излечение при использовании стандартной полихимиотерапии первой линии. Так, показатель 5-летней выживаемости без прогрессирования у пациентов с распространенными стадиями кЛХ составляет около 70 % при использовании схемы ABVD и около 80 % — схемы BEACOPP [1–3]. Таким образом, в 20–30 % случаев развиваются рецидивы либо заболевание имеет рефрактерное течение (р/р).

В случае неудачи терапии первой линии пациентам с р/р кЛХ показано проведение интенсифицированных курсов противоопухолевого лечения с последующей высокодозной химиотерапией и трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), демонстрирующее достижение стойкого ответа в 40–50 % случаев [4]. При неэффективности аутоТГСК или невозможности ее проведения одна из терапевтических опций предполагает применение брентуксимаба ведотина (BV) [5]. Согласно опубликованным данным, частота объективного ответа на BV высока и составляет около 75 %. Однако в группе пациентов с неудачей аутоТГСК лишь небольшая доля (< 10 %) больных достигает длительной полной ремиссии с помощью BV [6, 7].

Прорывом последнего десятилетия, направленным на преодоление химиорезистентности,

стало раскрытие механизмов иммунологической толерантности и роли клеточного микроокружения в патогенезе злокачественных новообразований. Ключевую роль в подавлении противоопухолевого иммунного ответа играет семейство рецепторов и лигандов иммунных контрольных точек, среди которых наиболее исследованными являются рецептор PD-1 (programmed death 1) и соответствующие ему лиганды PD-L1/PD-L2. Характерной чертой клеток Березовского—Рид—Штернберга, составляющих субстрат кЛХ, является высокий уровень экспрессии PD-L1/L2 на их поверхности вследствие активности ряда механизмов, включающих увеличение количества копий локуса 9p24.1, конститутивную активацию пути JAK-STAT и инфицирование вирусом Эпштейна—Барр [8–11]. Таким образом, кЛХ обладает генетически детерминированной чувствительностью к терапии, направленной на ингибирование пути PD-1–PD-L. Ниволумаб, человеческое моноклональное антитело класса IgG4, был первым ингибитором PD-1, примененным для лечения кЛХ.

Эффективность и безопасность препарата в лечении кЛХ доказана по результатам международного клинического исследования CheckMate 205 [12]. В рамках данного исследования 243 пациента с рецидивами кЛХ или неэффективностью аутоТГСК были разделены на три когорты в зависимости от наличия или отсутствия терапии BV в анамнезе: когорта A — без терапии BV, когорта B — BV после аутоТГСК, когорта C — BV до и/или после аутоТГСК. При медиане наблюдения 18 мес. 1-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 92 %, а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 14,7 мес. Объективный ответ в общей популяции составил 69 % без статистически значимой разницы между когортами A, B и C. На основании результатов исследования ниволумаб был зарегистрирован на территории Российской Федерации в качестве монотерапии р/р кЛХ у взрослых пациентов после предшествующей аутоТГСК и терапии с использованием BV или после 3 и более линий системной терапии, включающей аутоТГСК. Учитывая эффективность ниволумаба при р/р кЛХ, в настоящее время предпринимаются попытки внедрения препарата в первую линию терапии кЛХ. В когорту D исследования CheckMate 205 включены пациенты с распространенными стадиями кЛХ. Пациенты получали 4 введения ниволумаба в монорежиме в дозе 240 мг, а затем ниволумаб в сочетании с AVD в течение 6 циклов. Общий ответ составил 84 %, при этом у 80 % пациентов достигнут полный ответ и у 4 % — частичный. Модифицированная ВБП в 9 мес. составила 94 % [13].

Контролируемые клинические исследования обеспечивают адекватную демонстрацию разницы между исследуемым и стандартным методом лечения в идеальных условиях [14]. Поскольку условием участия в исследовании является соответствие критериям включения и строгого соблюдения протокола, популяция, рассматриваемая в рамках клинических исследований, может быть несравнима с более гетерогенной популяцией пациентов в условиях реальной клинической практики по ряду параметров, таких как возраст, сопутствующая патология и применение других лекарственных средств. В связи с этим регистрация лекарственных препаратов проводится на основании клинических данных, обладающих высокой степенью достоверности, но не всегда применимых к общей популяции больных. В последние годы значимость данной проблемы получает все большее признание в научной среде, в связи с чем внедряются новые дизайны клинических исследований и возрастает значимость изучения эффективности и безопасности методов лечения в условиях реальной клинической практики.

К настоящему времени информация о применении ниволумаба вне рамок клинических исследований ограничена [15]. Отсутствуют сообщения о долгосрочных результатах применения препарата в реальной клинической практике.

Другим важным аспектом клинических исследований является идентификация и валидация прогностических факторов риска, имеющих влияние на показатели ОВ и ВБП. Знание факторов риска помогает правильно подобрать персонализированную стратегию терапии для пациентов в конкретной ситуации, дает понимание о биологических особенностях заболевания, а также используется при планировании, проведении и анализе результатов клинических исследований [16].

**Цель данного исследования** — анализ отдаленных результатов терапии ниволумабом у пациентов с р/р кЛХ после аутоТГСК в реальной клинической практике, а также идентификация и оценка влияния различных прогностических факторов на исход терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное одноцентровое ретроспективное исследование посвящено анализу отдаленных результатов лечения пациентов с р/р кЛХ после аутоТГСК, получавших терапию ниволумабом в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Сбор данных проводился на основании медицинской документации.

Введение препарата осуществлялось в дозе 3 мг/кг массы тела 1 раз в 14 дней до наступления прогрессирования, признаков непереносимости либо остановки терапии по решению лечащего врача у группы пациентов со стойким полным ответом. Согласно стандартному протоколу ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, всем включенным в исследование пациентам перед каждым введением препарата проводили физикальное исследование, клинический и биохимический анализы крови в день введения ниволумаба. Ответ на терапию оценивался 1 раз в 3 мес. посредством позитронно-эмиссионной терапии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) всего тела, согласно критериям LYRIC [17]. Особенностью критериев является наличие категории «неопределенного ответа», обеспечивающей более адекватную интерпретацию данных рентгенологических исследований при наличии разнонаправленной динамики и так называемого явления псевдопрогрессирования, что имеет значение для определения последующей тактики на ранних этапах терапии.

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась путем анализа выживаемости методом Каплана—Мейера. Для построения кривых ОВ продолжительность жизни рассчитывалась от начала терапии до смерти по любой причине. Для построения кривых ВБП рассчитывалось время от начала терапии до прогрессирования опухоли, развития рецидива, обострения или смерти по любой причине. Безопасность лечения оценивалась согласно критериям NCI CTCAE 4.03. В случае появления тяжелых нежелательных явлений III–IV степени введение препарата прекращалось. При необходимости проводили терапию системными глюкокортикостероидами в дозе, эквивалентной 1 мг/кг метилпреднизолона. Для расчетов использовалось статистическое программное обеспечение R ver. 3.6.1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 42 пациента с р/р кЛХ: 21 (50 %) мужчина и 21 (50 %) женщина. Медиана возраста составила 32,5 года (диапазон 22–43 года), медиана наблюдения — 38 мес. Стадия на момент диагноза: II — у 14 (33,3 %) пациентов, III — у 12 (28,6 %), IV — у 16 (38,1 %). Первичная химиорезистентность после первой линии терапии констатирована у 26 (61,9 %) пациентов, ранний рецидив — у 4 (9,52 %). Таким образом, популяция была представлена пациентами с неблагоприятным прогнозом. Медиана числа линий терапии в анамнезе составила 5 (диапазон 2–10). Всем пациентам, включенным в анализ, ранее проводилась высокодозная химиотерапия с аутоТГСК. У 31 (73,8 %) пациента предшествующее лечение включало BV. На момент начала терапии ниволумабом у 23 пациентов имелись В-симптомы, у 29 (69 %) — экстранодальные очаги поражения, у 4 (9,52 %) — массивные очаги поражения («bulky»). В исследуемой популяции 4 (9,52 %) пациента имели отягощенный соматический статус (3–4 балла по шкале ECOG). Клиническая характеристика исследуемой группы пациентов представлена в табл. 1.

Медиана числа введений ниволумаба составила 19 (диапазон 1–32). Объективный ответ констати-

**Таблица 1.** Характеристика пациентов (*n* = 42)

| Показатель | Значение |
|---|---|
| Пол, *n* (%) | |
| Женщины | 21 (50,0) |
| Мужчины | 21 (50,0) |
| Стадия на момент диагноза, *n* (%) | |
| II | 14 (33,3) |
| III | 12 (28,6) |
| IV | 16 (38,1) |
| Медиана (диапазон) возраста, лет | 32,5 (22,6–43,6) |
| Медиана (диапазон) линий терапии в анамнезе | 5 (2–10) |
| Первичное химиорезистентное течение, *n* (%) | 26 (61,9) |
| Ранний рецидив, *n* (%) | 4 (9,52) |
| В-симптомы на момент начала терапии ниволумабом, *n* (%) | 23 (54,8) |
| Лучевая терапия, *n* (%) | 27 (64,3) |
| Экстранодальные поражения на момент начала терапии ниволумабом, *n* (%) | 29 (69,0) |
| АутоТГСК | 100 % |
| Статус по шкале ECOG на момент назначения ниволумаба, *n* (%) | |
| 0–1 балл | 26 (61,9) |
| 2 балла | 12 (28,6) |
| 3 балла | 3 (7,14) |
| 4 балла | 1 (2,38) |
| Терапия брентуксимабом ведотином в анамнезе, *n* (%) | 31 (73,8) |
| Массивные очаги поражения («bulky») на момент начала терапии ниволумабом, *n* (%) | 4 (9,52) |
| Ранний рецидив, *n* (%) | 4 (9,52) |
| Медиана (диапазон) числа введений ниволумаба | 19 (1–32) |
| Предшествующая аллоТГСК, *n* (%) | 3 (7,14) |

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; ауто(алло)ТГСК — трансплантация аутологичных (аллогенных) гемопоэтических стволовых клеток.

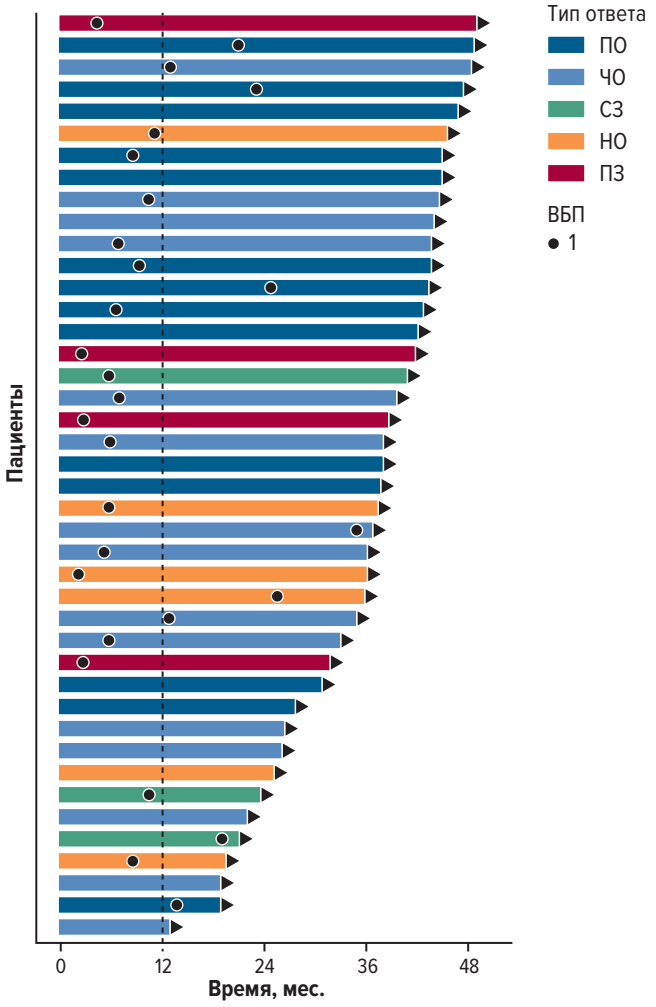


**Рис. 1.** Характеристика ответов и клинических исходов у больных с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ на фоне терапии ниволумабом (*n* = 42)

ВБП — выживаемость без прогрессирования; НО — неопределенный ответ; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПО — полный ответ; СЗ — стабилизация заболевания; ЧО — частичный ответ.

**Fig. 1.** Responses and clinical outcomes in patients with relapsed/refractory cHL on nivolumab therapy (*n* = 42)

ВБП — progression-free survival; НО — indeterminate response; ПЗ — disease progression; ПО — complete response; СЗ — stable disease; ЧО — partial response.

рован у 69 % пациентов, в структуре лучшего ответа на терапию, под которым подразумевается лучший ответ на лечение от начала терапии до смерти, прогрессирования заболевания или окончания наблюдения, полный ответ составил 33,3 %, частичный — 35,7 %. Стабилизация заболевания установлена у 7,1 % пациентов, неопределенный ответ — у 14,3 %, прогрессирование — у 9,5 %. На рис. 1 представлены клинические исходы пациентов в зависимости от лучшего ответа на лечение. Медиана числа введений ниволумаба, после которого был достигнут лучший ответ, составляла 6 (диапазон 1–18). У 14 (33,3 %) пациентов на момент первого рестадирования (3 мес. после начала терапии ниволумабом) был констатирован полный ПЭТ-отрицательный ответ. Структура раннего ответа на терапию ниволумабом представлена на рис. 2, структура лучшего ответа — на рис. 3.

У больных р/р кЛХ 3-летняя ОВ составила 97 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 83,2–99,6 %) (рис. 4); 3-летняя ВБП — 34,8 % (95% ДИ 20,3–49,9 %; медиана 12,9 мес.) (рис. 5). Статистический анализ факторов, влияющих на ОВ, был невозможен из-за малого количества событий ($n$ = 2). В 1 случае причиной летального исхода было прогрессирование основного заболевания, в другом — причина летального исхода достоверно не установлена (пациент выбыл из-под

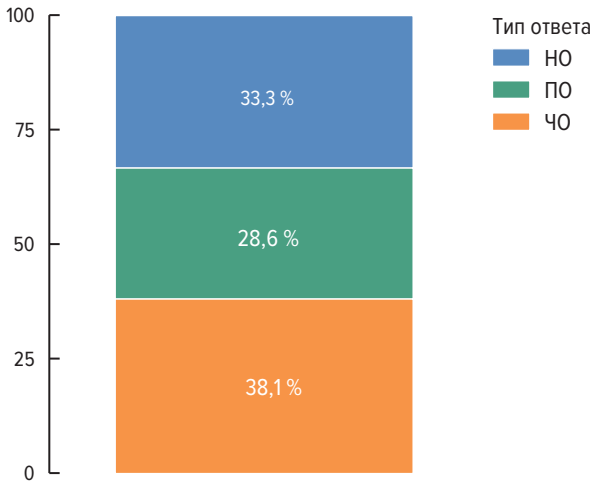


**Рис. 2.** Ранний ответ на терапию ниволумабом у больных с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ ($n$ = 42)
НО — неопределенный ответ; ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ.

**Fig. 2.** Early response to nivolumab therapy in patients with relapsed/refractory cHL ($n$ = 42)
НО — indeterminate response; ПО — complete response; ЧО — partial response.

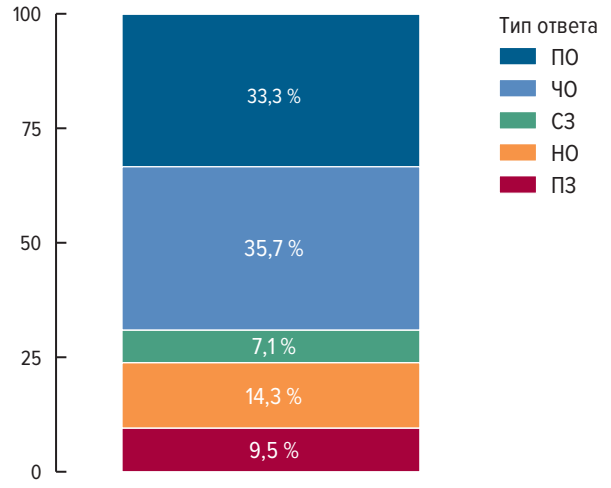


**Рис. 3.** Лучший ответ на терапию ниволумабом у больных с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ ($n$ = 42)
НО — неопределенный ответ; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПО — полный ответ; СЗ — стабилизация заболевания; ЧО — частичный ответ.

**Fig. 3.** Best overall response to nivolumab therapy in patients with relapsed/refractory cHL ($n$ = 42)
НО — indeterminate response; ПЗ — disease progression; ПО — complete response; СЗ — stable disease; ЧО — partial response.

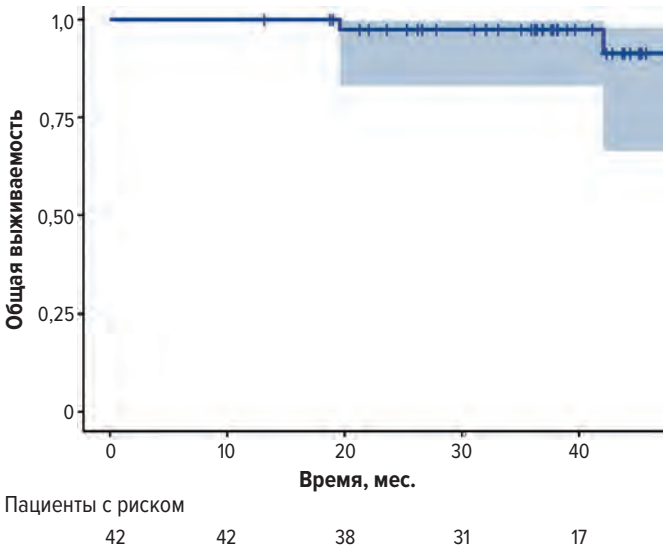


**Рис. 4.** Общая выживаемость у больных с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ ($n$ = 42)

**Fig. 4.** Overall survival of patients with relapsed/refractory cHL ($n$ = 42)

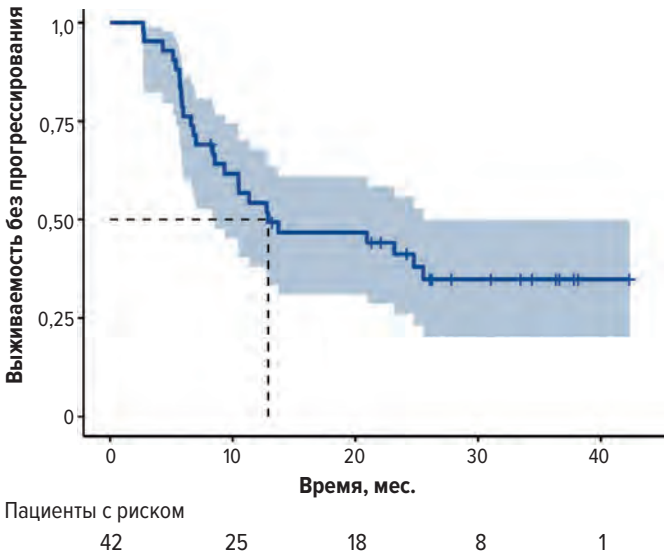


**Рис. 5.** Выживаемость без прогрессирования у больных с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ ($n$ = 42)

**Fig. 5.** Progression-free survival of patients with relapsed/refractory cHL ($n$ = 42)

наблюдения). У 6 пациентов с неопределенным ответом по решению лечащего врача проведена комбинированная терапия: у 2 больных к терапии ниволумабом был добавлен BV, у 3 — бендамустин, у 1 — циклофосфамид. В результате у 3 пациентов достигнута ПЭТ-отрицательная ремиссия, у 1 — частичный ответ, у 1 — отмечалось прогрессирование, у 1 — сохранялся неопределенный ответ. В анализируемой популяции у 7 (16,6 %) пациентов выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

Анализ факторов, влияющих на ВБП, выявил статистически значимые различия у пациентов с ПЭТ-отрицательным ответом после 6 введений ниволумаба по сравнению с теми, у кого был достигнут неопределенный или частичный ответ: 3-летняя ВБП 56,2 (95% ДИ 24,4–79,1 %) *vs* 25,2 % (95% ДИ 10,46–43,1 %; $p < 0,05$) (рис. 6). Кроме того, значимыми факторами, влияющими на показатели ВБП, были наличие или отсутствие экстранодальных поражений, а также предшествующее лечение ниволумабом (3-летняя ВБП 29 %, 95% ДИ 7,8–37,5 % *vs* 68 %, 95% ДИ 35,9–86,8 %; $p = 0,0079$) (рис. 7).

Однако такие факторы, как наличие или отсутствие В-симптомов (3-летняя ВБП 45 %, 95% ДИ 22,1–65,7 % *vs* 28,7 %, 95% ДИ 11,9–49,9 %; $p = 0,34$), массивных очагов поражения (3-летняя ВБП 42,8 %, 95% ДИ 26,1–58,7 % *vs* 25 %, 95% ДИ 1–66,6 %; $p = 0,39$; рис. 8), предшествующая терапия BV (3-летняя ВБП 45,5 %, 95% ДИ 16,7–70,7 % *vs* 29 %, 95% ДИ 13,3–47,6 %; $p = 0,54$; рис. 9), число линий терапии ($p = 0,52$), не имели значимого влияния на показатель ВБП в исследуемой популяции.

### Анализ безопасности

Пациенты, включенные в анализ безопасности, получили как минимум одно введение ниволумаба. Общая частота нежелательных явлений (НЯ) составила 92,9 %, тяжелых — 19,1 %. Основная часть НЯ была легкой степени тяжести (I–II степени по критериям NCI CTCAE) (табл. 2). Наиболее частыми НЯ были слабость (33,3 %), лейкопения (23,8 %), головная боль (21,4 %), тошнота (19,1 %), одышка (19,1 %), кожный зуд (16,7 %). Большинство НЯ имело временный, нестойкий характер и разрешалось в ходе терапии. Только у 4 пациентов НЯ были причиной отмены ниволумаба. У 2 пациентов был констатирован асептический менингит (IV степени), у других 2 — иммуноопосредованный колит (III степени). Во всех случаях тяжелых НЯ отмечалась полная регрессия осложнений на фоне терапии глюкокортикостероидами.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Внедрение ниволумаба в клиническую практику значительно изменило стратегию лечения в отношении ряда злокачественных опухолей. Уникальные биологические свойства опухолевых клеток при кЛХ делают данное заболевание одним из наиболее чувствительных к иммунотерапии. Данные регистрационных клинических исследований ниволумаба и пембролизумаба продемонстрировали многообещающую эффективность в отношении р/р кЛХ после аутоТГСК и применения BV. Однако к настоящему времени данные о долговременных результатах использования ингибиторов PD-1 в реальной клинической практике отсутствуют.

Результаты ретроспективного анализа применения ниволумаба в российской популяции пациентов после аутоТГСК подтверждают его высокую эффективность. Наблюдаемые характеристики ответа на

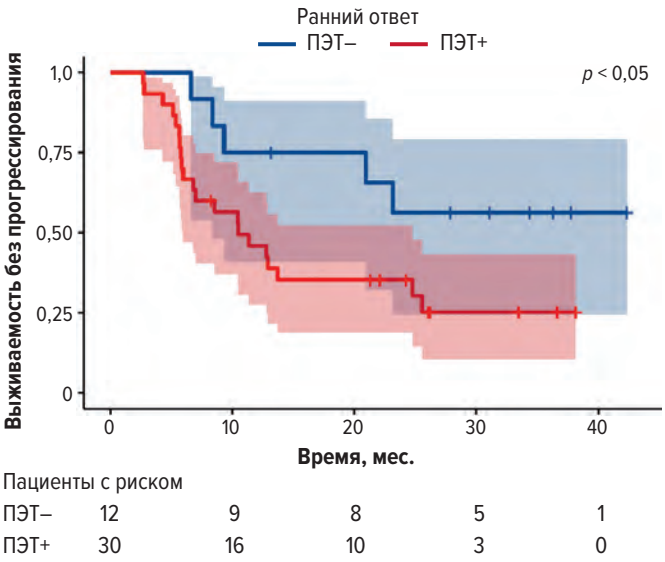


**Рис. 6.** Выживаемость без прогрессирования у больных с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ на фоне терапии ниволумабом в группах с различными результатами раннего ответа ($n = 42$)

ЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

**Fig. 6.** Progression-free survival of patients with relapsed/refractory cHL on nivolumab therapy depending on early response results ($n = 42$)

ПЭТ — positron-emission tomography.

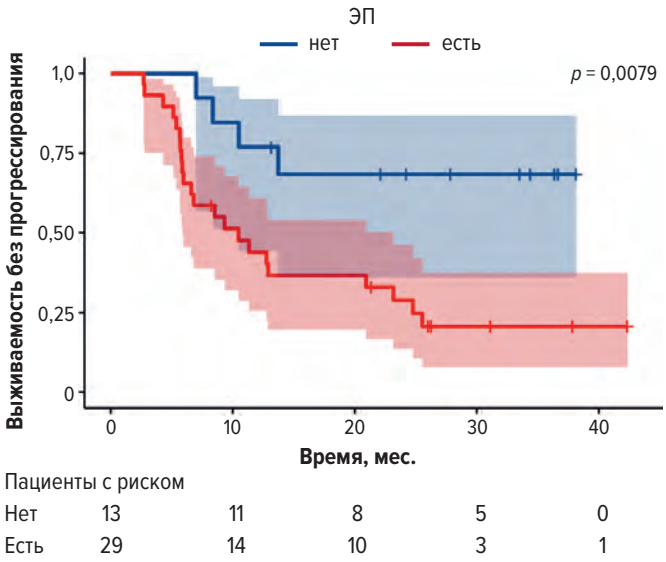


**Рис. 7.** Выживаемость без прогрессирования у больных с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ на фоне терапии ниволумабом в группах с экстранодальными поражениями (ЭП) и без них ($n = 42$)

**Fig. 7.** Progression-free survival of patients with relapsed/refractory cHL on nivolumab therapy in the groups with and without extranodal lesions (ЭП) ($n = 42$)

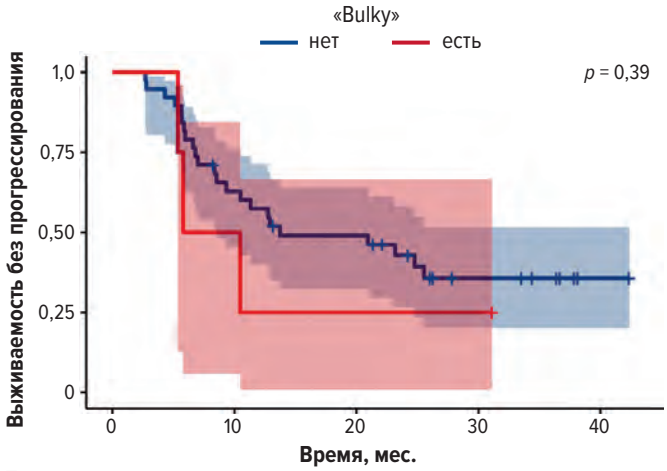


**Рис. 8.** Выживаемость без прогрессирования у больных с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ в группах с массивными очагами поражения («bulky») и без них к началу терапии ниволумабом ($n$ = 42)

**Fig. 8.** Progression-free survival of patients with relapsed/refractory cHL in the groups with and without bulky lesions by nivolumab therapy onset ($n$ = 42)

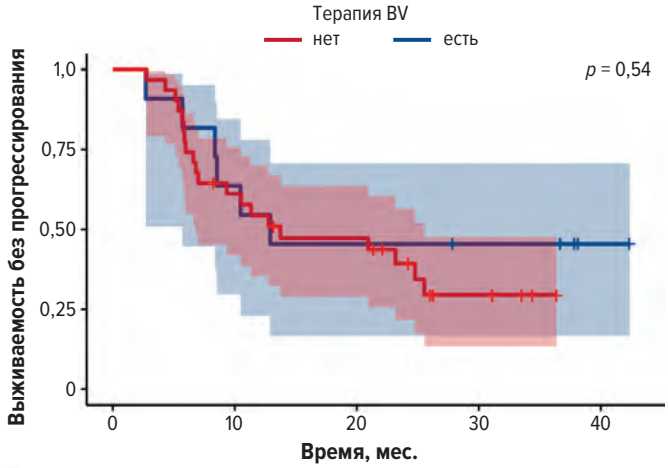


**Рис. 9.** Выживаемость без прогрессирования у больных с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ в группах с предшествующей терапией брентуксимабом ведотином (BV) и без нее ($n$ = 42)

**Fig. 9.** Progression-free survival of patients with relapsed/refractory cHL in the groups with and without prior brentuximab vedotin (BV) therapy ($n$ = 42)

**Таблица 2.** Нежелательные явления

| Нежелательное явление | Все | I–II степени | III–IV степени |
|---|---|---|---|
| Любое | 39 (92,86 %) | 31 (73,81 %) | 8 (19,05 %) |
| Слабость, усталость | 14 (33,33 %) | 14 (33,33 %) | 0 (0 %) |
| Лейкопения | 10 (23,81 %) | 9 (21,43 %) | 1 (2,38 %) |
| Головная боль, головокружение | 9 (21,43 %) | 9 (21,43 %) | 0 (0 %) |
| Тошнота | 8 (19,05 %) | 8 (19,05 %) | 0 (0 %) |
| Одышка | 8 (19,05 %) | 8 (19,05 %) | 0 (0 %) |
| Кожный зуд | 7 (16,67 %) | 7 (16,67 %) | 0 (0 %) |
| Гипотиреоз | 7 (16,67 %) | 7 (16,67 %) | 0 (0 %) |
| Анемия | 7 (16,67 %) | 7 (16,67 %) | 0 (0 %) |
| Повышение температуры тела после 1 введения | 6 (14,29 %) | 6 (14,29 %) | 0 (0 %) |
| Нейропатия | 6 (14,29 %) | 6 (14,29 %) | 0 (0 %) |
| Тромбоцитопения | 6 (14,29 %) | 3 (7,14 %) | 3 (7,14 %) |
| Диарея | 5 (11,9 %) | 5 (11,9 %) | 0 (0 %) |
| Повышение аминотрансфераз | 5 (11,9 %) | 5 (11,9 %) | 0 (0 %) |
| Боль и вздутие живота | 4 (9,52 %) | 4 (9,52 %) | 0 (0 %) |
| Сыпь | 4 (9,52 %) | 4 (9,52 %) | 0 (0 %) |
| Неврит | 3 (7,14 %) | 3 (7,14 %) | 0 (0 %) |
| Нарушение зрения | 3 (7,14 %) | 3 (7,14 %) | 0 (0 %) |
| Рвота | 3 (7,14 %) | 3 (7,14 %) | 0 (0 %) |
| Запор | 3 (7,14 %) | 3 (7,14 %) | 0 (0 %) |
| Инфекция верхних дыхательных путей | 3 (7,14 %) | 3 (7,14 %) | 0 (0 %) |
| Синусит | 3 (7,14 %) | 3 (7,14 %) | 0 (0 %) |
| Пневмония | 3 (7,14 %) | 3 (7,14 %) | 0 (0 %) |
| Асептический менингит | 2 (4,76 %) | 0 (0 %) | 2 (4,76 %) |
| Снижение аппетита | 2 (4,76 %) | 2 (4,76 %) | 0 (0 %) |
| Колит | 2 (4,76 %) | 2 (4,76 %) | 0 (0 %) |
| Панкреатит | 2 (4,76 %) | 1 (2,38 %) | 1 (2,38 %) |
| Острое почечное повреждение (повышение креатинина) | 2 (4,76 %) | 2 (4,76 %) | 0 (0 %) |
| Аспергиллез | 2 (4,76 %) | 2 (4,76 %) | 0 (0 %) |
| Гипофизит | 1 (2,38 %) | 0 (0 %) | 1 (2,38 %) |
| Артралгия | 1 (2,38 %) | 1 (2,38 %) | 0 (0 %) |

лечение и исходов, а также частота и спектр НЯ сравнимы с опубликованными данными [12, 15, 18, 19]. Частота достижения общего ответа составила 69 %, при этом 3-летняя ОВ пациентов была 97 % (95% ДИ 83,2–99,6 %), что является значительным улучшением по сравнению с историческими результатами лечения в сравнимой когорте пациентов, в которой медиана ОВ не превышала 2 лет [20].

В то же время в эру иммунотерапии клиницисты сталкиваются с рядом новых проблем, таких как широкий спектр потенциальных иммуноопосредованных осложнений, иная динамика ответа опухоли на лечение, вопрос стойкости ответа, клинические факторы, оказывающие влияние на длительность ответа на лечение, необходимость консолидации посредством аллоТГСК.

Первоначальный дизайн клинического исследования CheckMate 205 включал остановку лечения ниволумабом в случае прогрессирования в соответствии с критериями Международной рабочей группы (IWG, 2007), основанными на оценке результатов КТ. Неадекватность оценки эффекта лечения при использовании этих критериев вскоре стала очевидной для исследователей, в связи с чем была принята поправка к протоколу, позволяющая продолжать терапию в рамках исследования после первоначального прогрессирования заболевания. Такой подход привел к достижению ответа или стабилизации у 61 % пациентов с прогрессированием заболевания [12]. В последние годы были предложены новые системы оценки эф-

фекта (в частности, критерии LYRIC [17]), основанные на рентгенологических данных и созданные с учетом новых типов ответа на иммунотерапию, таких как отсроченный ответ и псевдопрогрессирование. Новые критерии основаны на выявлении группы пациентов, которые продолжают получать пользу от проводимой терапии, несмотря на неоднозначную динамику опухолевой массы по данным рентгенологических методов исследования. В рамках предложенной системы выделяется группа пациентов с неопределенным ответом. Пациенты с неопределенным ответом могут продолжать терапию и впоследствии, исходя из динамики рентгенологической и клинической картины, должны быть отнесены к одной из стандартных категорий ответа на лечение.

В исследуемой популяции 14 (33,3 %) пациентов имели неопределенной ответ при первом рестадировании заболевания. При этом у 4 (9,5 %) больных впоследствии было констатировано прогрессирование заболевания, у 4 (9,5 %) — достигнут полный или частичный ответ. У 6 (14,3 %) пациентов неопределенный ответ стал лучшим ответом на лечение, поскольку этим больным по решению лечащего врача была начата иная терапия до наступления прогрессирования или классического ответа. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что применение критериев LYRIC позволяет избежать преждевременной констатации прогрессирования у части пациентов на ранних этапах лечения. В предыдущих публикациях группой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова было продемонстрировано, что пациенты из группы неопределенного ответа имеют прогноз в отношении ВБП и ОВ, сходный с таковым у пациентов с частичным ответом на лечение [18].

При анализе 3-летняя ВБП составила 34,8 % (95% ДИ 20,3–49,9 %) с медианой 12,9 мес., что также согласуется с опубликованными данными по применению ниволумаба при р/р кЛХ. Таким образом, у большинства пациентов в ходе наблюдения отмечалось прогрессирование заболевания, а вопрос о возможности и частоте излечения кЛХ с помощью ингибиторов PD-1 остается открытым. Все это делает актуальным поиск прогностических маркеров, позволяющих оптимизировать стратегию лечения и затрат на него.

Полученные в рамках исследования результаты позволяют сделать некоторые выводы относительно прогностического значения факторов риска при лечении пациентов с р/р кЛХ. Одним из ранних факторов, положительно влияющих на ВБП, является достижение пациентами ПЭТ-отрицательного статуса во время первого рестадирования после 6 введений ниволумаба (3-летняя ВБП 56,2 %, 95% ДИ 24,4–79,1 % *vs* 25,2 %, 95% ДИ 10,46–43,1 %; $p = 0{,}054$). Другими факторами, имевшими значимость в отношении ВБП в исследованной группе пациентов, были ранний ответ ($p < 0{,}05$) и наличие экстранодальных поражений на момент начала терапии ($p = 0{,}0079$). Примечательно, что массивные очаги поражения («bulky») к началу терапии ($p = 0{,}39$), количество линий лечения ($p = 0{,}52$), а также применение BV ($p = 0{,}52$) на предшествующих этапах не влияли на прогноз у пациентов после иммунотерапии.

Место аллоТГСК у больных р/р кЛХ, получающих иммунотерапию, в настоящее время также не определено. В исследовании G. Manson и соавт. результатов французской программы раннего доступа к ниволумабу продемонстрировано значительное улучшение показателей ВБП у пациентов с полной ремиссией после терапии ниволумабом и аллоТГСК (32,4 *vs* 84,6 %; $p = 0{,}0025$), однако значимых различий в отношении ОВ не выявлено (83,8 *vs* 84,6 %; $p = 0{,}87$) [15]. В популяции пациентов в рамках настоящего исследования аллоТГСК проведена 7 (16,6 %) больным. У большинства из них аллоТГСК выполнена при прогрессировании заболевания после терапии ниволумабом. Можно заключить, что аллоТГСК остается клинической опцией в отобранной группе пациентов с р/р кЛХ, а показания и оптимальные сроки ее проведения должны быть определены в рамках проспективных клинических исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты ретроспективного исследования по применению ниволумаба в реальной клинической практике согласуются с опубликованными данными международных клинических исследований. Все пациенты, включенные в настоящее исследование, имели рецидивы или резистентность после высокодозной химиотерапии и аутоТГСК. Ниволумаб у этой категории больных продемонстрировал высокую эффективность и значительное улучшение показателей ОВ и ВБП по сравнению с группами исторического контроля. При медиане наблюдения около 3 лет намечается тенденция к достижению плато ВБП, однако для выявления группы пациентов, достигших стойкой ремиссии на фоне терапии, требуется дальнейшее накопление клинических данных. Несмотря на достаточно высокую общую частоту и широкий спектр возможных НЯ, подавляющее большинство эпизодов токсичности было легкими, корректировалось с помощью симптоматического лечения или перерыва в введении препарата. Ряд клинических факторов к началу терапии, а также ранний ответ на лечение позволяют определить прогноз и могут использоваться в качестве прогностических маркеров для оптимизации лечебной стратегии, что может стать основой будущих проспективных исследований иммунотерапии кЛХ.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** К.В. Лепик, Н.Б. Михайлова, Б.В. Афанасьев.

**Сбор и обработка данных:** К.В. Лепик, Н.П. Волков, Е.В. Кондакова, Л.А. Цветкова, Ю.Р. Залялов, Е.Е. Лепик, Л.В. Федорова, А.В. Бейнарович, М.В. Демченкова, О.Г. Смыкова.
**Предоставление материалов исследования:** В.В. Байков, Л.В. Федорова, А.В. Бейнарович.
**Анализ и интерпретация данных:** К.В. Лепик, Н.П. Волков, И.С. Моисеев, Н.Б. Михайлова.
**Подготовка рукописи:** К.В. Лепик, Н.П. Волков, П.В. Коцелябина, Н.Б. Михайлова.
**Окончательное одобрение рукописи:** Н.Б. Михайлова, Б.В. Афанасьев.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


**1.** Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med. 1992;327(21):1478–84. doi: 10.1056/NEJM199211193272102.

**2.** Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2003;348(24):2386–95. doi: 10.1056/NEJMoa022473.

**3.** Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol. 2009;27(27):4548–54. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8820.

**4.** Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet. 2002;359(9323):2065–71. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08938-9.

**5.** Gravanis I, Tzogani K, van Hennik P, et al. The European Medicines Agency Review of Brentuximab Vedotin (Adcetris) for the Treatment of Adult Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. Oncologist. 2016;21(1):102–9. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0276.

**6.** Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30(18):2183–9. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410.

**7.** Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2016;128(12):1562–6. doi: 10.1182/blood-2016-02-699850.

**8.** Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2010;116(17):3268–77. doi: 10.1182/blood-2010-05-282780.

**9.** Green MR, Rodig S, Juszczynski P, et al. Constitutive AP-1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin lymphomas and posttransplant lymphoproliferative disorders: implications for targeted therapy. Clin Cancer Res. 18(6);1611–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1942.

**10.** Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al. Shipp MA. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. J Clin Oncol. 2016;34(23):2690–7. doi: 10.1200/JCO.2016.66.4482.

**11.** Venkataraman A, Sieber JR, Schmidt AW, et al. Variable responses of human microbiomes to dietary supplementation with resistant starch. Microbiome. 2016;4(1):33. doi: 10.1186/s40168-016-0178-x.

**12.** 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.

**13.** Ramchandren R, Domingo-Domenech E, Rueda A, et al. Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study. J Clin Oncol. 2019;37(23):1997–2007. doi: 10.1200/JCO.19.00315.

**14.** Makady A, de Boer A, Hillege H, et al. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. Value Health. 2017;20(7):858–65. doi: 10.1016/j.jval.2017.03.008.

**15.** Manson G, Mear JB, Herbaux C, et al. Long-term efficacy of anti-PD1 therapy in Hodgkin lymphoma with and without allogenic stem cell transplantation. Eur J Cancer. 2019;115:47–56. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.006.

**16.** Halabi S, Owzar K. The importance of identifying and validating prognostic factors in oncology. Semin Oncol. 2010;37(2):e9–e18. doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.04.001.

**17.** 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.

**18.** Lepik KV, Mikhailova NB, Moiseev IS, et al. Nivolumab for the treatment of relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma after ASCT and in ASCT-naive patients. Leuk Lymphoma. 2019;60(9):2316–9. doi: 10.1080/10428194.2019.1573368.

**19.** Bair SM, Strelec LE, Feldman TA, et al. Outcomes and Toxicities of Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitors in Hodgkin Lymphoma Patients in the United States: A Real-World, Multicenter Retrospective Analysis. Oncologist. 2019;24(7):955–62. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0538.

**20.** Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. Leuk Lymphoma. 2013;54(11):2531–3. doi: 10.3109/10428194.2013.798868.