

# Эффективность и безопасность ниволумаба в лечении рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомы Ходжкина: опыт ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

К. В. Лепик, Н. Б. Михайлова, Е. В. Кондакова, Л. А. Цветкова, Ю. Р. Залялов, Е. С. Борзенкова, И. С. Моисеев, В. В. Байков, Б. В. Афанасьев

Клиника «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; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

**Контакты:** Наталья Борисовна Михайлова [bmt.lymphoma@gmail.com](mailto:bmt.lymphoma@gmail.com)

**Введение.** С помощью современной химиотерапии 1-й линии удастся излечить более 80 % пациентов, страдающих классической лимфомой Ходжкина, однако в 15–20 % случаев заболевание принимает рецидивирующее или рефрактерное течение. Внедрение ниволумаба в международную клиническую практику значительно улучшило результаты лечения больных с рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомой Ходжкина.

**Цель исследования** — оценка результатов применения ниволумаба в клинике Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 101 пациента с резистентной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина с помощью ниволумаба в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой в период с февраля 2016 г. по август 2018 г. Группа включала 90 пациентов, получавших ниволумаб в рамках программы раннего доступа. Ответ на терапию оценивали с помощью компьютерной томографии или КТ, совмещенной с позитронно-эмиссионной томографией, в соответствии с критериями LYRIC для оценки ответа злокачественных лимфом на иммунотерапию. Безопасность и переносимость оценивали путем регистрации нежелательных явлений в соответствии с критериями NCI CTCAE версии 4.03.

**Результаты.** Медиана наблюдения составила 25 мес. Объективный ответ был констатирован у 64 % пациентов: полный — у 32 (31,6 %), частичный — у 33 (32,7 %). Стабилизация и прогрессирование как лучший ответ были зарегистрированы у 5 (4,9 %) и 10 (9,8 %) пациентов соответственно. Неопределенный ответ отмечен у 21 (20,6 %) пациента. Общая 2-летняя выживаемость составила 96 %, медиана общей выживаемости не была достигнута. Выживаемость без прогрессирования (БПВ) у больных исследуемой группы составила 40,6 %, медиана БПВ — 17,9 мес. Не выявлено значимых различий в БПВ у пациентов с частичным и неопределенным ответами. Нежелательные явления отмечены у 87,1 % пациентов. Тяжелые нежелательные явления III–IV степеней возникли у 18,8 % пациентов.

**Заключение.** Результаты ретроспективного исследования применения ниволумаба в российской популяции пациентов с резистентной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина согласуются с опубликованными международными данными. Продemonстрирована высокая эффективность ниволумаба в качестве монотерапии резистентной/рецидивирующей классической лимфомы Ходжкина вне зависимости от структуры и длительности предшествующей терапии при удовлетворительном спектре нежелательных явлений. Явления псевдопрогрессирования на фоне иммунотерапии требуют переосмысления традиционных критериев оценки ответа лимфомы Ходжкина на терапию.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, ниволумаб, иммунотерапия

**Для цитирования:** Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кондакова Е. В. и др. Эффективность и безопасность ниволумаба в лечении рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомы Ходжкина: опыт ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Онкогематология 2018;13(4):17–26.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-4-17-26

## Efficacy and safety of nivolumab in the treatment of relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma: Pavlov First Saint Petersburg State Medical University experience

K. V. Lepik, N. B. Mikhailova, E. V. Kondakova, L. A. Tsvetkova, Yu. R. Zalyalov, E. S. Borzenkova, I. S. Moiseev, V. V. Baykov, B. V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., 197022 Saint Petersburg, Russia

**Background.** Using modern first-line chemotherapy more than 80 % of patients with classical Hodgkin's lymphoma can be cured, however, in 15–20 % of cases there is a relapsed/refractory disease. The use of nivolumab in international clinical practice has significantly improved treatment results of patients with relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma.

**Objective** of this study is to evaluate the results of therapy with nivolumab in the clinic of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

**Materials and methods.** The retrospective analysis included treatment results of 101 patients with relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma who received nivolumab in Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation from February 2016 to August 2018. The group included 90 patients who received nivolumab as part of an named patient program. Therapy response was assessed using CT/PET-CT in accordance with LYRIC criteria for response assessment of malignant lymphomas to immunotherapy. Safety and tolerability were assessed by registering adverse events in accordance with NCI CTCAE version 4.03 criteria. **Results.** Median follow-up was 25 months. The response was registered in 64 % of patients: in 32 (31.6 %) — complete response and in 33 (32.7 %) — partial response. Stabilization and progression as the best response were registered in 5 (4.9 %) and 10 (9.8 %) patients, respectively. Indeterminate response was observed in 21 (20.6 %) patients. The 2-year overall survival was 96 %; the median of overall survival was not achieved. Progression-free survival (PFS) in studied patients was 40.6 %. The median of PFS was 17.9 months. There were no significant differences in PFS between patients with a partial and indeterminate response. Adverse events were reported in 87.1 % of patients. Severe adverse events (III–IV grade) occur in 18.8 % of patients.

**Conclusion.** The results of a retrospective study of nivolumab therapy in Russian patients with relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma are consistent with published international data. Nivolumab demonstrates high efficacy as a monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma, regardless of previous therapy type and duration with well tolerance. Pseudo-progression phenomena during immunotherapy require revision of the traditional Hodgkin's lymphoma therapy response criteria.

**Key words:** Hodgkin's lymphoma, nivolumab, immunotherapy

**For citation:** Lepik K.V., Mikhailova N.B., Kondakova E.V. et al. Efficacy and safety of nivolumab in the treatment of relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma: Pavlov First Saint Petersburg State Medical University experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(4):17–26.

## Введение

Накопление данных о биологии клеток Березовского—Рид—Штернберга в патогенезе классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) и опыта терапии этого заболевания в течение последних десятилетий привело к оптимизации и значительному улучшению результатов лечения больных КЛХ. В настоящее время полихимиотерапия 1-й линии позволяет добиться 5-летней беспрогрессивной выживаемости (БПВ) у 75–80 % пациентов с вновь диагностированной КЛХ [1, 2]. В случае развития рецидива заболевания высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) позволяет достичь долгосрочной безрецидивной выживаемости у 40–50 % пациентов данной неблагоприятной группы [3–5]. В случае рецидива заболевания после аутологичной ТГСК или при невозможности ее выполнения одной из немногих эффективных терапевтических опций было применение брентуксимаба ведотина. В настоящее время накоплен значительный международный опыт использования брентуксимаба ведотина [6–9]. Несмотря на то, что с помощью данного препарата удается достичь ответа в большинстве клинических ситуаций, вероятность излечения пациента мала [10]. В случае резистентности или рецидива после применения брентуксимаба ведотина медиана общей выживаемости (ОВ) является неудовлетворительной и составляет в данной группе больных 1,5–2,0 года.

Генетические изменения в локусе 9p24.1 встречаются в абсолютном большинстве случаев КЛХ [11]. Данные изменения приводят к избыточной экспрессии лигандов (PD-L1, PD-L2) рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) на поверхности опухолевых клеток. При межклеточном взаимодействии PD-L1 и PD-L2 подавляют активацию Т-клетки посредством связывания с PD-1 на ее поверхности [12].

Ниволумаб, препарат человеческих антител к рецептору PD-1, блокирует сигнальный путь PD-1, предотвращая ингибирование Т-клеток, что приводит к реализации противоопухолевого иммунного ответа [13]. Эффективность ниволумаба была продемонстрирована в клиническом исследовании фазы I (NCT01592370), в котором с помощью монотерапии удалось достигнуть объективного ответа у 20 (87 %) из 23 пациентов с резистентной/рецидивирующей КЛХ [13], а также в исследовании II фазы CheckMate 205 (NCT02181738) [14]. В этом многоцентровом исследовании фазы II продемонстрированы результаты лечения 243 пациентов с резистентной/рецидивирующей КЛХ после аутологичной ТГСК, которые были разделены на 3 когорты в зависимости от наличия или отсутствия терапии брентуксимабом ведотином в анамнезе. При медиане наблюдения 18 мес 1-летняя ОВ составила 92 %, общий ответ в общей популяции — 69 % (от 65 до 73 % в каждой когорте), без значимых различий между когортами [14]. В настоящий момент информация об эффективности и безопасности ниволумаба за пределами клинических исследований ограничена. В одном сообщении о результатах применения ниволумаба в реальной клинической практике в крупной группе пациентов с резистентной/рецидивирующей КЛХ ( $n = 82$ ) были продемонстрированы результаты, схожие с клиническим исследованием II фазы (общий ответ 64 %, ОВ 22 %) с крайне ограниченным наблюдением 7 мес [15]. Отсутствуют публикации с длительным опытом применения ниволумаба у взрослых с резистентной и рецидивирующей КЛХ.

**Цель исследования** — анализ опыта лечения больных с резистентной лимфомой Ходжкина ниволумабом в клинике Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

## Материалы и методы

Данное ретроспективное исследование было проведено в целях определения эффективности и спектра токсичности у пациентов с резистентной и рецидивирующей кЛХ, которым проводилось лечение с использованием ниволумаба. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией. В исследование был включен 101 взрослый пациент (52 мужчины, 49 женщин) с рефрактерной или рецидивирующей кЛХ, которым проводилась монотерапия ниволумабом. Среди них 90 пациентов получали препарат в рамках российской программы раннего доступа к препарату ниволумаб. Все пациенты имели гистологически подтвержденный диагноз заболевания.

Анализ данных выполняли на основании медицинской документации. В рамках стандартной клинической практики НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой всем пациентам проводили базовую оценку, включающую физикальное обследование, клинический и биохимический анализы крови, а также компьютерную томографию (КТ) или КТ, совмещенную с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ/КТ). Обследование повторялось после начала терапии ниволумабом с интервалом 3 мес.

Пациенты получали ниволумаб в виде внутривенной инфузии в дозе 3 мг/кг массы тела каждые 2 нед без премедикации, до отзыва согласия, прогрессирования заболевания или проявления непереносимости препарата.

Первичной конечной точкой исследования была частота объективного ответа; вторичными конечными точками — ОВ и выживаемость без прогрессирования, а также спектр побочных эффектов препарата. При отсутствии дополнительных показаний ответ оценивали посредством ПЭТ/КТ согласно критериям LYRIC для оценки ответа злокачественных лимфом на иммунотерапию [16].

Безопасность и переносимость анализировали путем регистрации побочных явлений, тяжесть и тип которых определяли в соответствии с критериями NCI CTCAE версии 4.03. В случае возникновения нежелательных явлений (НЯ)  $\geq$  III степени тяжести, связанных с препаратом, применение ниволумаба прекращали, при необходимости назначали глюкокортикостероиды (ГКС) в соответствии с рекомендациями производителя.

ОВ определяли как время от начала терапии до смерти от любой причины и цензурировали датой последнего доступного наблюдения. Выживаемость без прогрессирования определяли как время от начала терапии до прогрессирования, развития рецидива или смерти от любой причины. Функцию выживания оценивали с помощью метода Каплана—Майера. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS 22 (IBM, США). Статистически значимыми считали значения  $p < 0,05$ .

Все пациенты, получившие не менее 1 введения ниволумаба, были включены в анализ безопасности

и эффективности терапии. Характеристики пациентов приведены в табл. 1.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомой Ходжкина ( $n = 101$ )

**Table 1.** Characteristics of patients with relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma ( $n = 101$ )

Параметр Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median of age (range), years	31 (19–62)
Пол, $n$ (%): Gender, $n$ (%):	
мужской male	52 (51,5)
женский female	49 (48,5)
Распространенная (III–IV) стадия на момент диагноза, $n$ (%) Advanced stage (III–IV) at diagnosis, $n$ (%)	64 (63,4)
В-симптомы в дебюте заболевания, $n$ (%) B-symptoms in the disease onset, $n$ (%)	66 (65,3)
Первичное химиорезистентное течение, $n$ (%) Primary chemotherapy resistance, $n$ (%)	62 (61,4)
Ранний рецидив, $n$ (%) Early relapse, $n$ (%)	9 (8,4)
Медиана проведенных ранее линий терапии (диапазон) Median of previous treatment lines (range)	5 (2–10)
Лучевая терапия, $n$ (%) Radiation therapy, $n$ (%)	66 (65,3)
ВПХТ с аутологичной ТГСК в анамнезе, $n$ (%) HDCT with autoHSCT in anamnesis, $n$ (%)	40 (39,6)
Терапия брентуксимабом ведотином в анамнезе, $n$ (%) Therapy with Brentuximab vedotin in anamnesis, $n$ (%)	51 (50,5)
Стадия заболевания на момент назначения ниволумаба, $n$ (%): Disease stage at the time of nivolumab, $n$ (%):	
I	0
II	13 (12,9)
III	6 (5,9)
IV	82 (81,2)
Прогрессирование заболевания на момент назначения ниволумаба, $n$ (%) Disease progression at the time of nivolumab, $n$ (%)	81 (80,2)
В-симптомы на момент назначения ниволумаба, $n$ (%) B-symptoms at the time of nivolumab, $n$ (%)	56 (55,5)
Статус по шкале ECOG на момент назначения ниволумаба, $n$ (%): ECOG status at the time of nivolumab, $n$ (%):	
0–1	56 (55,4)
2	25 (24,8)
3	13 (12,9)
4	2 (2,0)
Нет данных No data	5 (5,0)

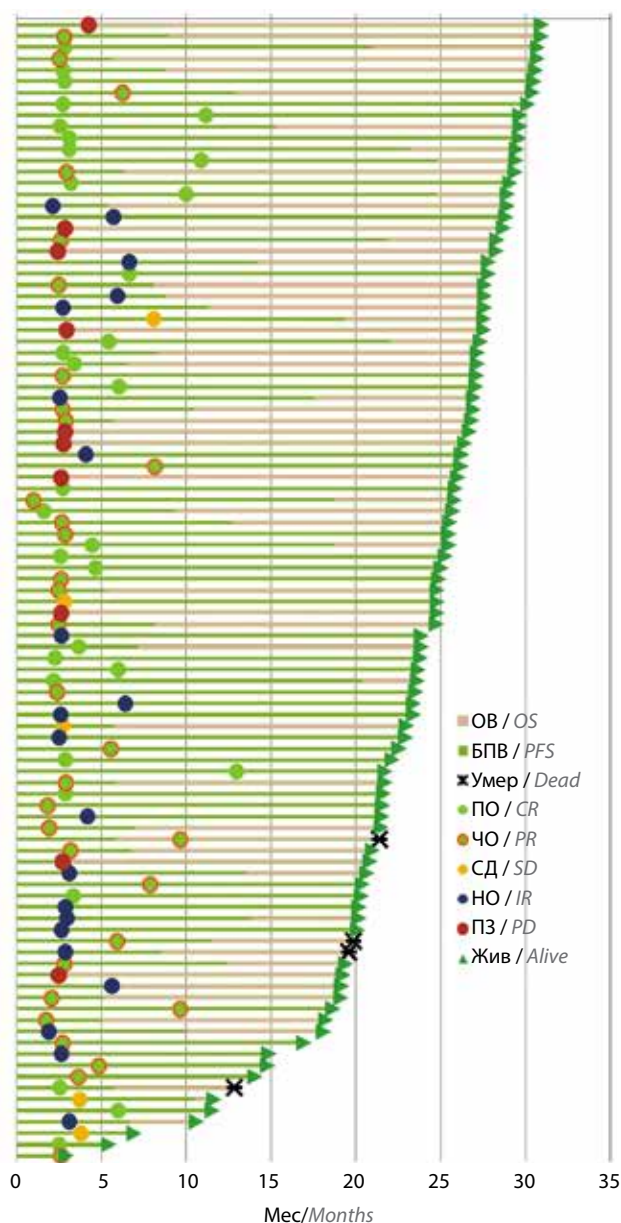
**Примечание.** ВПХТ — высокодозная полихимиотерапия; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. HDCT — high-dose chemotherapy; HSCT — hematopoietic stem cell transplantation.

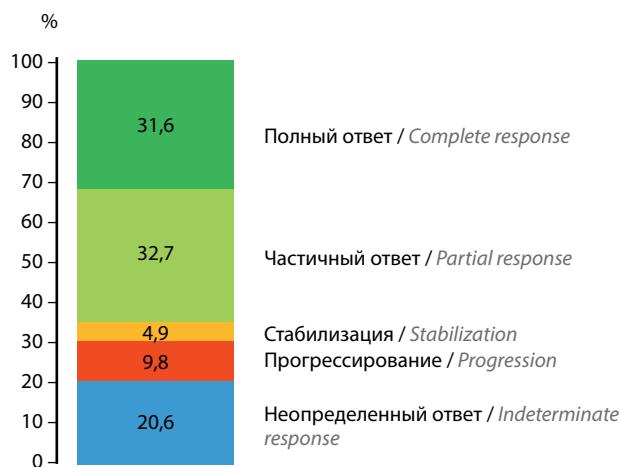
## Результаты

**Эффективность.** Все пациенты были включены в анализ эффективности. Характеристика ответов на терапию, ОВ и БПВ представлена на рис. 1.

Медиана числа введений ниволумаба, после которого был констатирован лучший ответ на терапию, составила 6 (1–24). Лучший ответ на терапию ниволу-



**Рис. 1.** Характеристика ответов и клинических исходов у больных с резистентной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина на фоне терапии ниволумабом. Зеленые линии отображают выживаемость без прогрессирования, розовые линии — общую выживаемость. ОВ — общая выживаемость; БПВ — беспрогрессирующая выживаемость; ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ; СД — стабилизация; НО — неопределенный ответ; ПЗ — прогрессирование заболевания  
Fig. 1. Characterization of responses and clinical outcomes in patients with resistant/recurrent classical Hodgkin's lymphoma during nivolumab therapy. Green lines represent progression-free survival, pink lines — overall survival. OS — overall survival; PFS — progression-free survival; CR — complete response; PR — partial response; SD — stabilization; IR — indeterminate response; PD — disease progression



**Рис. 2.** Лучший ответ на терапию ниволумабом у больных с резистентной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина  
Fig. 2. The best response to nivolumab therapy in patients with resistant/recurrent classical Hodgkin's lymphoma

мабом отражен на рис. 2. Объективный ответ на терапию согласно критериям LYRIC был констатирован у 64 % пациентов: полный — у 32 (31,6 %), частичный — у 33 (32,7 %) больных. Стабилизация как лучший ответ зарегистрирована у 5 (4,9 %) пациентов. У 10 (9,8 %) пациентов, несмотря на проводимое лечение, отмечено прогрессирование заболевания по данным контрольной ПЭТ-КТ. Неопределенный ответ по критериям LYRIC наблюдался у 21 (20,6 %) пациента.

На момент анализа медиана наблюдения составила 25 мес (3–31 мес), 2-летняя ОВ — 96 %, медиана ОВ не достигнута. У больных исследуемой группы 2-летняя БПВ составила 40,6 %, медиана БПВ — 17,9 мес (рис. 3).

В связи с малым количеством событий адекватная статистическая оценка факторов, влияющих на ОВ, невозможна. На момент анализа в исследуемой популяции живы 96 % пациентов. Причинами летальных исходов стали: резистентный острый миелобластный лейкоз ( $n = 1$ ), двусторонняя пневмония ( $n = 1$ ), осложнения раннего периода гаплоидентичной ТГСК ( $n = 1$ ), неизвестные причины ( $n = 1$ ). Среди факторов, влияющих на БПВ больных, следует выделить лучший ответ на терапию ниволумабом (рис. 4) и стадию заболевания на момент начала терапии ( $p = 0,025$ ). Статус по шкале ECOG ( $p = 0,67$ ), наличие В-симптомов на момент начала терапии ( $p = 0,09$ ), наличие в анамнезе первичной химиорезистентности ( $p = 0,99$ ), высокодозной полихимиотерапии с аутологичной ТГСК и применения брентуксимаба ведотина (см. рис. 4) не влияли на показатели БПВ больных исследуемой группы.

У 63 (62,4 %) больных анализируемой группы проводилась дополнительная терапия после монотерапии ниволумабом. Из них у 50 пациентов дополнительная терапия включала ниволумаб в комбинации с химиотерапией, брентуксимабом ведотином, таргетными препаратами. Аллогенная трансплантация выполнена

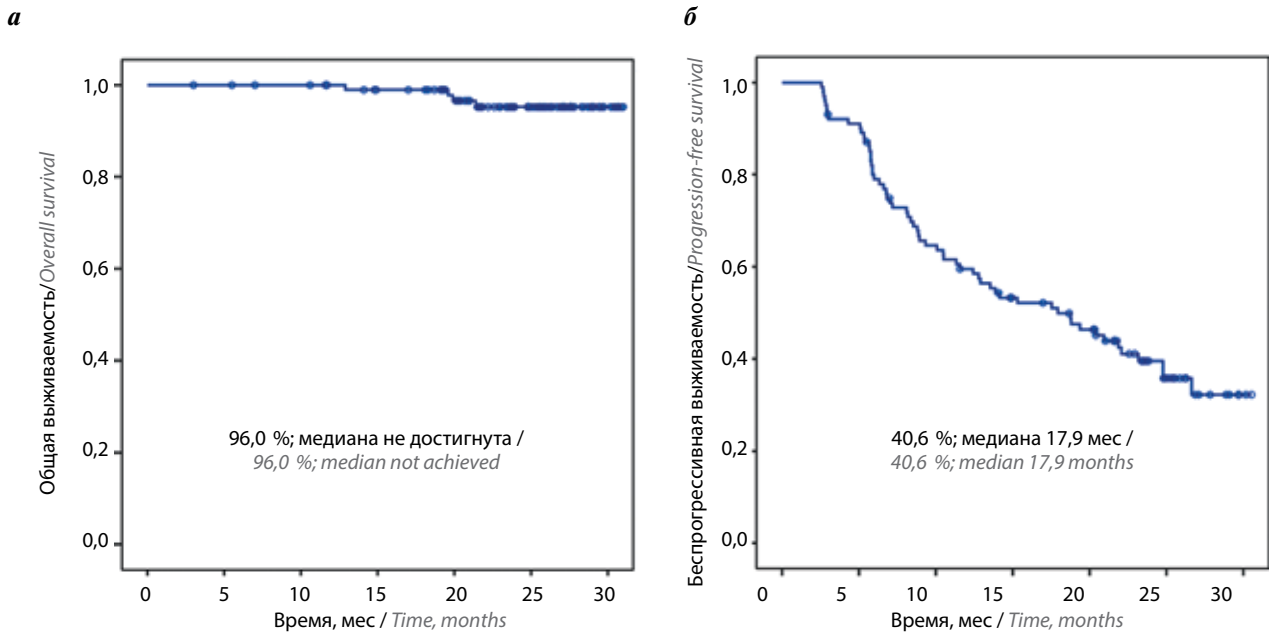


Рис. 3. Общая (а) и беспрогрессивная (б) выживаемость у больных с резистентной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина на фоне терапии ниволумабом

Fig. 3. Overall (a) and progression-free (б) survival in patients with resistant/recurrent classical Hodgkin's lymphoma during nivolumab therapy

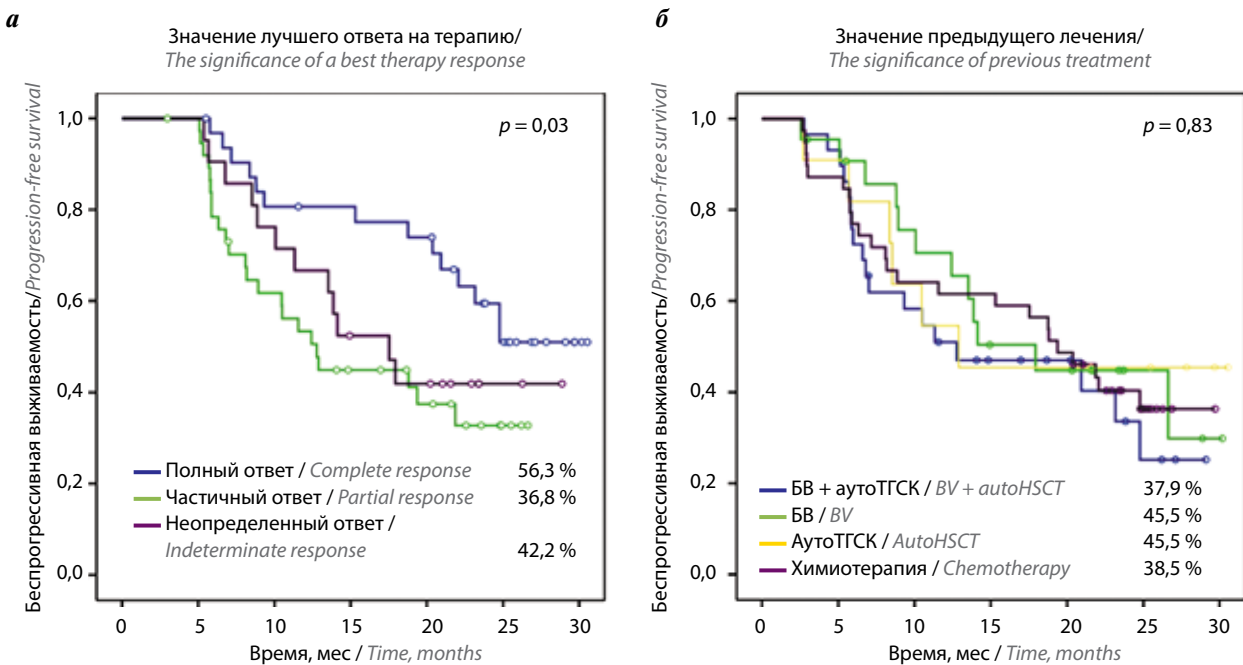


Рис. 4. Беспрогрессивная выживаемость у больных с резистентной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина на фоне терапии ниволумабом в зависимости от лучшего ответа на терапию (а) (исключены пациенты с прогрессированием в качестве лучшего ответа) и структуры предшествующего лечения (б). БВ + аутоТГСК — пациенты, получавшие помимо стандартной химиотерапии терапию брентуксимабом ведотином и высокодозную полихимиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; БВ — пациенты, получавшие помимо стандартной химиотерапии монотерапию брентуксимабом ведотином; аутоТГСК — пациенты, получавшие помимо стандартной химиотерапии только высокодозную полихимиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; химиотерапия — пациенты, получавшие только стандартную полихимиотерапию, не получавшие брентуксимаб ведотин и высокодозную полихимиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 4. Progression-free survival in patients with resistant/recurrent classical Hodgkin's lymphoma with nivolumab therapy depending on the best therapy response (а) (patients with progression as the best response are excluded) and previous treatment (б). BV + autoHSCT — patients who received, in addition to standard chemotherapy, Brentuximab vedotin and high-dose polychemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation; BV — patients who received, in addition to standard chemotherapy, only Brentuximab vedotin; autoHSCT — patients who received, in addition to standard chemotherapy, only high-dose polychemotherapy with autologous hematopoietic stem cells transplantation; chemotherapy — patients who received only standard polychemotherapy, who did not receive Brentuximab vedotin and high-dose polychemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation

17 (16,8 %) пациентам. На момент публикации 15 (14,9 %) пациентов находятся в ремиссии заболевания и не получали дополнительной или консолидирующей терапии. Медиана наблюдения в данной подгруппе больных составляет 25 мес (11,5–30,6 мес).

**Анализ безопасности.** Все пациенты получили по меньшей мере 1 введение ниволумаба и были включены в анализ безопасности. Медиана курсов ниволумаба составила 20 (диапазон 1–30). Профиль токсичности в целом был приемлем и схож с опубликованными ранее данными [14]. Наиболее частые НЯ на фоне терапии ниволумабом представлены в табл. 2.

Несмотря на то что НЯ отмечали у 88 (87,1 %) пациентов, степень тяжести большинства токсических эпизодов не была тяжелой (I–II степень по критериям NCI CTCAE) и корректировалась на фоне симптоматической терапии. Наиболее частыми НЯ явились

лейкопения (34,7 %), слабость (25,7 %), головная боль, головокружение (20,8 %), анемия (19,8 %), тошнота (18,8 %), нейропатия (16,8 %), повышение уровня трансаминаз (15,8 %), кожный зуд (15,8 %), гипотиреоз (14,9 %).

Необходимо отметить, что наличие цитопении было характерно для пациентов, которые на момент начала терапии ниволумабом получили множество линий химиотерапии и высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией. Таким образом, сделать однозначный вывод относительно роли ниволумаба в развитии или увеличении длительности цитопении не представляется возможным.

В случае развития НЯ легкой степени тяжести терапия ниволумабом была продолжена, проводилась симптоматическая терапия, заместительная гормональная терапия.

**Таблица 2.** Наиболее распространенные нежелательные явления у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной классической лимфомой Ходжкина при терапии ниволумабом, n (%)

**Table 2.** The most common adverse events in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma during nivolumab therapy, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Все нежелательные явления, возникшие на фоне ниволумаба Total adverse events during nivolumab	Легкая (I–II) степень Not severe (I–II grade)	Тяжелая (III–IV) степень Severe (III–IV grade)
Любое Any	88 (87,1)	83 (82,2)	19 (18,8)
Лейкопения Leukopenia	35 (34,7)	30 (29,7)	5 (5,0)
Общая слабость Weakness	26 (25,7)	26 (25,7)	0
Головная боль, головокружение Headache, dizziness	21 (20,8)	21 (20,8)	0
Анемия Anemia	20 (19,8)	19 (18,8)	1 (1,0)
Тошнота Nausea	19 (18,8)	19 (18,8)	0
Нейропатия Neuropathy	17 (16,8)	17 (16,8)	0
Повышение уровня трансаминаз Increased transaminases level	16 (15,8)	14 (13,9)	2 (2,0)
Кожный зуд Pruritus	16 (15,8)	16 (15,8)	0
Гипотиреоз Hypothyroidism	15 (14,9)	15 (14,9)	0
Сыпь Rash	14 (13,9)	14 (13,9)	0
Одышка Dyspnea	14 (13,9)	14 (13,9)	0
Пирексия после введения Pyrexia after administration	13 (12,9)	13 (12,9)	0
Боль и вздутие живота Abdominal pain and distention	13 (12,9)	13 (12,9)	0
Диарея Diarrhea	12 (11,9)	11 (10,9)	1 (1,0)

Окончание табл. 2

End of table 2

Нежелательное явление Adverse event	Все нежелательные явления, возникшие на фоне ниволумаба Total adverse events during nivolumab	Легкая (I–II) степень Not severe (I–II grade)	Тяжелая (III–IV) степень Severe (III–IV grade)
Нарушение зрения Visual impairment	9 (8,9)	9 (8,9)	0
Артралгия Arthralgia	9 (8,9)	9 (8,9)	0
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	9 (8,9)	6 (5,9)	3 (3,0)
Снижение аппетита Decreased appetite	7 (6,9)	7 (6,9)	0
Пневмония Pneumonia	7 (6,9)	5 (5,0)	2 (2,0)
Задержка стула Constipation	6 (5,9)	6 (5,9)	0
Острое повреждение почек Acute kidney damage	6 (5,9)	4 (4,0)	2 (2,0)
Инфекция верхних дыхательных путей Upper respiratory tract infection	6 (5,9)	6 (5,9)	0
Рвота Vomiting	3 (3,0)	3 (3,0)	0
Повышение уровня амилазы Increase amylase level	3 (3,0)	1 (1,0)	2 (2,0)
Синусит Sinusitis	3 (3,0)	3 (3,0)	0
Менингит асептический Aseptic meningitis	2 (2,0)	0	2 (2,0)
Тромбоз Thrombosis	2 (2,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
Инвазивный аспергиллез Invasive Aspergillosis	2 (2,0)	2 (2,0)	0
Неврит Neuritis	1 (1,0)	1 (1,0)	0
Хореоретинит Choreoretinitis	1 (1,0)	1 (1,0)	0
Увеит Uveitis	1 (1,0)	0	1 (1,0)
Острое нарушение мозгового кровообращения Acute cerebrovascular accident	1 (1,0)	0	1 (1,0)
Гипофизит Hypophysitis	1 (1,0)	0	1 (1,0)
Колит Colitis	1 (1,0)	0	1 (1,0)
Артрит псориатический Psoriatic arthritis	1 (1,0)	0	1 (1,0)
Артрит бактериальный Bacterial arthritis	1 (1,0)	0	1 (1,0)
Менингит бактериальный Bacterial meningitis	1 (1,0)	0	1 (1,0)

Нежелательные явления III–IV степеней тяжести возникли у 18,8 % пациентов. Структура НЯ IV степени тяжести: асептический менингит у пациентов после аллогенной ТГСК (2 %), тромбоцитопения (2 %), бактериальный менингит, вызванный *Listeria monocytogenes* (1 %), обострение псориатического артрита (1 %), острое нарушение мозгового кровообращения (1 %), гипопизит (1 %). При развитии тяжелых НЯ терапия ниволумабом останавливалась, при возникновении иммуноопосредованных осложнений (менингит, гипопизит, псориатический артрит) проводилась терапия ГКС в дозе 1 мг/кг в течение 2 нед с последующим снижением дозы в случае разрешения НЯ. Терапия ниволумабом могла быть возобновлена после полного разрешения НЯ и снижения суточной дозы ГКС менее 10 мг. НЯ V степени тяжести (двусторонняя пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*) возникло у 1 пациента.

Таким образом, можно заключить, что, несмотря на широкий спектр возможных НЯ, частота развития тяжелых НЯ невелика. При этом во всех случаях, кроме одного, иммуноопосредованные НЯ разрешились на фоне терапии ГКС. В единственном случае тяжелой тромбоцитопении, резистентной к терапии ГКС, восстановление уровня тромбоцитов наступило при назначении циклоспорина А. В последующем у данного пациента терапия ниволумабом была возобновлена без рецидива тромбоцитопении. Снижение дозы в целях коррекции НЯ, возникших на фоне лечения ниволумабом, не проводилось.

### Обсуждение

В данном ретроспективном одноцентровом исследовании впервые в России на обширной ( $n = 101$ ) группе взрослых больных резистентной и рецидивирующей кЛХ выполнен анализ эффективности и безопасности препарата моноклональных анти-PD-1 антител ниволумаба. В анализ были включены больные старше 18 лет, получившие ниволумаб в монорежиме после рецидива или отсутствия эффекта как минимум 2-й линии стандартной терапии. Анализ также включал пациентов, получивших ниволумаб после аллогенной ТГСК. Полученные результаты согласуются с данными клинического исследования II фазы ниволумаба [14].

Особенностью настоящего исследования является высокая предлеченность (медиана курсов предшествующей терапии 5 (2–10)) и значительная доля больных с тяжелым соматическим статусом. В исследуемой группе 24 больных получили >7 линий терапии, 15 пациентов имели соматический статус по шкале ECOG >3 и ожидаемую продолжительность жизни менее 3 мес. Большинство больных имели резистентность к предшествующему лечению и находились в состоянии прогрессирования заболевания.

Ретроспективный анализ демонстрирует, что ниволумаб высокоэффективен у пациентов с резистентной/рецидивирующей кЛХ. Объективный ответ

на фоне терапии наблюдался у 64,0 % больных, 31,6 % пациентов достигли полной ремиссии заболевания. Данные анализа демонстрируют, что лучший ответ на терапию достигается в ранние сроки после начала терапии (медиана курсов 6), однако диапазон числа введений, после которого был достигнут лучший ответ, широк, и у 7 пациентов лучший ответ отмечен только после 9 мес терапии (18 введений).

ОВ больных исследуемой группы в период наблюдения 25 мес составила 96 %, медиана ОВ не была достигнута. Подобные показатели выживаемости значительно превосходят результаты лечения резистентной/рецидивирующей кЛХ существующими ранее методами терапии [4, 5, 10]. Двухлетняя БПВ составила 40,6 %, ее медиана — 17,9 мес, и очевидно не достигла плато на момент анализа. Продолжается поиск биологических факторов, которые позволили бы прогнозировать степень ответа на терапию [17–19], однако ни один из описанных факторов не обладает достаточной ценностью для широкого внедрения в клиническую практику.

Среди клинических характеристик пациентов значимые факторы в отношении БПВ — стадия заболевания на момент назначения препарата и лучший ответ на терапию ниволумабом. Важным наблюдением исследования CheckMate 205 является описание эффективности терапии после прогрессирования. В данном исследовании терапия ниволумабом после прогрессирования была ассоциирована со стабилизацией или уменьшением опухолевой массы у 61 % пациентов и значимо увеличивала ОВ пациентов [14].

В связи с явлениями псевдопрогрессирования [20], связанными с временным увеличением метаболической активности и размера очагов при терапии ингибиторами иммунных контрольных точек, в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой для оценки эффекта терапии ниволумабом используются модифицированные критерии ответа злокачественных лимфом на иммунотерапию — LYRIC [16]. Отличительная особенность данных критериев — внедрение категории неопределенного ответа (indeterminate response, IR) нескольких типов. Благодаря использованию категории IR возможно снижение числа случаев, ошибочно трактуемых как прогрессирование заболевания, и предотвращение преждевременной остановки терапии, от которой пациент продолжает получать пользу.

При использовании классических критериев Lugano 2014 г. [21] все случаи неопределенного ответа должны трактоваться в качестве прогрессирования заболевания, что также означает необходимость пересмотра проводимой терапии. В исследуемой нами группе ОВ и БПВ у пациентов, достигших неопределенного ответа в качестве лучшего ответа, не отличались от таковых у пациентов с частичным ответом, что позволяет сделать вывод о прогнозе пациентов с неопределенным ответом и целесообразности продолжения терапии ниволумабом у этих пациентов.

В исследуемой нами группе не выявлено значимых различий в общем ответе, ОВ и БПВ в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе высокодозной полихимиотерапии с ТГСК, а также терапии брентуксимабом ведотином.

Анализ безопасности продемонстрировал спектр и структуру НЯ, схожие с опубликованными международными данными [14, 15]. В целом ниволумаб при лечении резистентной/рецидивирующей кЛХ обладает хорошей переносимостью. Несмотря на то, что при тщательном анализе у 87,1 % пациентов наблюдаются НЯ на фоне терапии, большинство из них не являются тяжелыми и не вызывают риска для жизни или выраженного снижения качества жизни. Важнейшей группой НЯ являются иммуноопосредованные НЯ, спектр вариаций которых чрезвычайно широк. Данные наблюдения подчеркивают важность мониторинга клинических и лабораторных показателей — опрос (особенно в отношении изменений зрения), тщательный физикальный осмотр, контроль показателей клинического и биохимического анализов крови (уровни билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, амилазы, креатинина, глюкозы) перед каждым введением препарата, периодический мониторинг уровня тиреотропного гормона (в клинике НИИ ДОГТ им. Р.М. Горбачевой обычно осуществляется 1 раз в 3 мес при отсутствии клинических проявлений гипотиреоза). В случае возникновения НЯ тяжелой степени базовая тактика

состоит в приостановке или полной остановке терапии ниволумабом, а также в введении ГКС в дозе, эквивалентной 1–2 мг/кг метилпреднизолона в день. Тактика при возникновении НЯ может быть основана на рекомендациях производителя или международных сообществ [22]. В некоторых случаях НЯ после разрешения проявлений и отмены/снижения дозы ГКС не более 10 мг/сут возможно повторное назначение терапии ниволумабом. При применении ниволумаба после аллогенной ТГСК риск возникновения НЯ возрастает.

### Заключение

Результаты ретроспективного исследования применения ниволумаба в российской популяции больных с резистентной и рецидивирующей кЛХ, отличающихся тяжелой предлеченностью, согласуются с опубликованными международными данными и демонстрируют высокую эффективность препарата в качестве монотерапии при удовлетворительном спектре НЯ. Ниволумаб был эффективен вне зависимости от интенсивности и структуры предшествующей терапии. Явления псевдопрогрессирования подчеркивают важность внедрения новых критериев для оценки эффективности терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Период наблюдения недостаточен для вывода о стойкости достигнутых ремиссий и вероятности излечения пациентов с помощью терапии ниволумабом.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Canellos G.P., Anderson J.R., Propert K.J. 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. PMID: 1383821.
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. PMID: 12802024.
3. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H. et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341(8852):1051–4. PMID: 8096958.
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. PMID: 12086759.
5. André M., Henry-Amar M., Pico J.L. et al. Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study. *Société Française de Greffe de Moelle. J Clin Oncol* 1999;17(1):222–9. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.1.222. PMID: 10458237.
6. Rothe A., Sasse S., Goergen H. et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30-positive hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience. *Blood* 2012;120(7):1470–2. DOI: 10.1182/blood-2012-05-430918. PMID: 22786877.
7. Мякова Н.В., Евстратов Д.А., Абрамов Д.С. и др. Применение брентуксимаба ведотина у детей и подростков с классической лимфомой Ходжкина и анапластической крупноклеточной классической лимфомой — обзор литературы и собственные наблюдения. *Онкогематология* 2016;11(1):8–13. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-8-13. [Myakova N.V., Evstratov D.A., Abramov D.S. et al. Brentuximab vedotin in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma and anaplastic large cell lymphoma — literature review and own experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2016;11(1):8–13. (In Russ.)].
8. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. 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. PMID: 22454421.
9. Forero-Torres A., Holkova B., Goldschmidt J. et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin's lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood* 2015;126(26):2798–804. DOI: 10.1182/blood-2015-06-644336. PMID: 26377597.
10. Chen R., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with

- relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2016;128(12):1562–6. DOI: 10.1182/blood-2016-02-699850. PMID: 27432875.
11. Roemer M.G.M., Advani R.H., Ligon A.H. et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin's lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2690–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.4482. PMID: 27069084.
  12. Yokosuka T., Takamatsu M., Kobayashi-Imanishi W. et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med* 2012;209(6):1201–17. DOI: 10.1084/jem.20112741. PMID: 22641383.
  13. Ansell S.M., Lesokhin A.M., 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. PMID: 25482239.
  14. Armand P., Engert A., Younes A. et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin's 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. PMID: 29584546.
  15. Beköz H., Karadurmus N., Paydas S. et al. Nivolumab for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: real-life experience. *Ann Oncol* 2017;28(10):2496–502. DOI: 10.1093/annonc/mdx341. PMID: 28961828.
  16. Cheson B.D., 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. PMID: 27574190.
  17. Buder-Bakhaya K., Hassel J.C. Biomarkers for clinical benefit of immune checkpoint inhibitor treatment. A review from the melanoma perspective and beyond. *Front Immunol* 2018;9:1474. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01474. PMID: 30002656.
  18. Jenkins R.W., Barbie D.A., Flaherty K.T. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer* 2018;118(1):9–16. DOI: 10.1038/bjc.2017.434. PMID: 29319049.
  19. Gnjatic S., Bronte V., Brunet L.R. et al. Identifying baseline immune-related biomarkers to predict clinical outcome of immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2017;5:44. DOI: 10.1186/s40425-017-0243-4. PMID: 28515944.
  20. Wang G.X., Guo L.Q., Gainor J.F., Fintelmann F.J. Immune checkpoint inhibitors in lung cancer: imaging considerations. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209(3):567–75. DOI: 10.2214/AJR.16.17770. PMID: 28657846.
  21. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin's and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059–68. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800. PMID: 25113753.
  22. Haanen J.B.A.G., Carbone F., Robert C. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv119–42. DOI: 10.1093/annonc/mdx225. PMID: 28881921.

#### Вклад авторов

К.В. Лепик: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, подготовка рукописи;  
 Н.Б. Михайлова: анализ и интерпретация данных;  
 Е.В. Кондакова: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования;  
 Л.А. Цветкова: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, подготовка рукописи;  
 Ю.Р. Залялов: предоставление материалов исследования;  
 Е.С. Борзенкова: подготовка рукописи;  
 И.С. Моисеев: анализ и интерпретация данных;  
 В.В. Байков: сбор и интерпретация данных;  
 Б.В. Афанасьев: анализ и интерпретация данных, доработка финальной рукописи.

#### Authors' contributions

K.V. Lepik: study concept and design development, data collection and processing, manuscript preparation;  
 N.B. Mikhailova: data analysis and interpretation;  
 E.V. Kondakova: data collection and processing, provision of research materials;  
 L.A. Tsvetkova: data collection and processing, provision of research materials, manuscript preparation;  
 Yu.R. Zalyalov: provision of research materials;  
 E.S. Borzenkova: manuscript preparation;  
 I.S. Moiseev: data analysis and interpretation;  
 V.V. Baykov: data collection and processing;  
 B.V. Afanasyev: data analysis and interpretation, finalizing the final manuscript.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 05.09.2018. **Принята к публикации:** 15.10.2018.

**Article received:** 05.09.2018. **Accepted for publication:** 15.10.2018.