

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-38-44

НИВОЛУМАБ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Т.Т. Валиев^{1, 2}, А.А. Оджарова¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2**Контакты:** Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Рецидивы лимфомы Ходжкина (ЛХ) встречаются в 8–30 % случаев, и частота их зависит от стадии заболевания, наличия неблагоприятных факторов риска и выбранной программы лечения. Существующие схемы терапии 2-й линии, основанные на гемцитабине и карбоплатине, с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток позволяют получить многолетнюю общую выживаемость у 70 % больных. Для повышения эффективности терапии рецидивов ЛХ в стандартные схемы противоопухолевого лекарственного лечения включают моноклональные антитела (брентуксимаб ведотин) и ингибиторы контрольных точек (ниволумаб). В настоящее время проводится оценка эффективности химиоиммунотерапии при лечении рецидивов ЛХ, определяются отдаленные эффекты проводимого лечения. Тем не менее предварительные результаты позволяют констатировать существенные терапевтические преимущества химиоиммунотерапии с последующей аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток над стандартной полихимиотерапией.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, рецидив, химиотерапия, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, брентуксимаб ведотин, ниволумаб

Для цитирования: Валиев Т.Т., Оджарова А.А. Ниволумаб в лечении рецидивов лимфомы Ходжкина. MD-Оnco 2022;2(2):38–44. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-38-44.

NIVOLUMAB IN TREATMENT OF RELAPSED HODGKIN LYMPHOMA

T.T. Valiev^{1, 2}, A.A. Odzharova¹¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe shosse, Moscow 115478, Russia;²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia**Contacts:** Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

The incidence of Hodgkin lymphoma (HL) relapses is 8–30 % and depend on disease stage, presence of unfavorable prognostic factors and treatment programme. Modern second-line treatment programmes are based on gemcitabine and carboplatin with following autologous stem cell transplantation and can reach many-year overall survival in 70 % of patients. For increasing treatment efficacy of relapsed HL monoclonal antibodies (brentuximab vedotin) and checkpoint inhibitors (nivolumab) are supplemented. Nowadays it makes an assessment of immunochemotherapy efficacy in patients with relapsed HL, determines long-term effects of treatment. Nevertheless, preliminary results allow to find a significant therapeutic advantages of immunochemotherapy with following autologous stem cell transplantation above standard polychemotherapy.

Key words: Hodgkin lymphoma, relapse, chemotherapy, immunotherapy, checkpoint inhibitors, brentuximab vedotin, nivolumab

For citation: Valiev T.T., Odzharova A.A. Nivolumab in treatment of relapsed Hodgkin lymphoma. MD-Onco 2022;2(2):38–44. (In Russ.) DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-38-44.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – злокачественное новообразование с наиболее высоким куративным потенциалом. Результаты лечения даже поздних стадий ЛХ

у детей достигают $97,7 \pm 1,3$ % [1, 2]. Во взрослой популяции больных показатели многолетней общей выживаемости составляют 96,4 %. Но рецидивы встречаются у 8–30 % больных и зависят от инициальной

стадии заболевания, выбранной схемы терапии, оценки эффекта на этапах лечения, морфо-иммунологических особенностей ЛХ. Эффективность терапии рецидивов ЛХ существенно ниже. Противорецидивное лечение включает схемы химиотерапии на основе гемцитабина, карбоплатина в сочетании с таргетными препаратами (брентуксимаб ведотин, ниволумаб) и последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Одним из основных прогностических факторов, определяющих эффективность противорецидивного лечения при ЛХ, является метаболический ответ опухоли перед проведением аутоТГСК: при негативном статусе по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) на момент проведения аутоТГСК 5-летняя бессобытийная выживаемость составляет 80 %, тогда как у пациентов, которым аутоТГСК проводилась при ПЭТ-позитивном статусе, – 29 %. В случаях, когда развивается повторный рецидив после аутоТГСК, 5-летняя выживаемость не превышает 29,7 % [3, 4].

В настоящее время для повышения выживаемости больных в противорецидивные программы лечения ЛХ включают препараты иммунного действия. Так, было показано, что клетки Березовского–Рид–Штернберга избыточно экспрессируют лиганды (PD-L1, PD-L2) рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1), за счет чего развивается «неэффективный иммунный ответ». Ниволумаб блокирует сигнальный путь PD-1, что приводит к реализации противоопухолевого иммунного ответа Т-клетками [5, 6]. Эффективность ниволумаба была продемонстрирована в клиническом исследовании I фазы (NCT01592370), в котором с помощью монотерапии удалось достичь объективного ответа у 20 (87 %) из 23 пациентов с резистентной/рецидивирующей классической ЛХ (кЛХ). В исследовании II фазы CheckMate 205 (NCT02181738) представлены результаты лечения 243 пациентов с резистентной/рецидивирующей кЛХ после аутоТГСК, которые были разделены на 3 когорты в зависимости от наличия или отсутствия терапии брентуксимабом ведотином в анамнезе: когорта А – без терапии данным препаратом, когорта В – брентуксимаб ведотин после аутоТГСК, когорта С – брентуксимаб ведотин до и/или после аутоТГСК. При медиане наблюдения 18 мес 1-летняя общая выживаемость составила 92 %, общий ответ во всей исследуемой группе больных составил 69 % (от 65 до 73 % в каждой когорте), без значимых различий между когортами [7].

В настоящее время информация об эффективности и безопасности ниволумаба вне клинических исследований ограничена. В единичных сообщениях представлены результаты применения ниволумаба в реальной клинической практике у пациентов с резистентной/рецидивирующей кЛХ ($n = 82$), были продемонстрированы результаты, схожие с данными

клинического исследования II фазы (общий ответ – 64 %) с крайне ограниченным периодом наблюдения – 7 мес [8]. Отсутствуют публикации о длительном опыте применения ниволумаба у больных с резистентной и рецидивирующей кЛХ.

В России в ретроспективном исследовании, выполненном на базе одного центра (НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой), на большой группе взрослых ($n = 101$), больных резистентной и рецидивирующей кЛХ, проведен анализ эффективности и безопасности препарата ниволумаб. В исследование были включены больные старше 18 лет, получившие ниволумаб в монорежиме после рецидива или отсутствия эффекта как минимум на 2-й линии стандартной терапии. Анализ также включал пациентов, получивших ниволумаб после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Полученные результаты согласуются с данными клинического исследования II фазы. Объективный ответ на терапию согласно критериям LYRIC (LYmphoma Response to Immunomodulatory therapy Criteria, критерии ответа на иммунотерапию для злокачественных лимфом) был констатирован у 64 % пациентов: полный – у 32 (31,6 %), частичный – у 33 (32,7 %) пациентов. 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 позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Неопределенный ответ по критериям LYRIC наблюдался у 21 (20,6 %) пациента. На момент анализа медиана наблюдения составила 25 (3–31) мес, 2-летняя общая выживаемость – 96 %, медиана общей выживаемости не достигнута. У больных исследуемой группы 2-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания составила 40,6 %, медиана выживаемости без прогрессирования – 17,9 мес.

В группе больных детского и подросткового возраста опыт применения ниволумаба при рецидиве и рефрактерном течении ЛХ весьма небольшой, поэтому каждое новое клиническое наблюдение представляет несомненный научно-практический интерес.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Д., 14 лет, заболела 20.04.2018, когда появилась фебрильная лихорадка, 22.04.2018 присоединился сухой кашель. Обратилась к педиатру по месту жительства. Проведен осмотр пациентки, по результатам которого отмечено увеличение шейных лимфатических узлов (ЛУ) до 2 см с обеих сторон, выполнена рентгенография органов грудной клетки – обнаружено опухолевое образование переднего средостения справа. При проведении компьютерной

томографии (КТ) с внутривенным контрастированием диагностированы увеличение ЛУ шеи, над- и подключичных областей, средостения, признаки поражения легочной ткани нижней доли левого легкого по продолжению. Данных, указывающих на поражение ЛУ ниже диафрагмы, а также органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, не было. В общем анализе крови: повышение скорости оседания эритроцитов до 45 мм/ч. Биохимический анализ крови: без патологических отклонений.

Пациентка осмотрена детским онкологом 27.04.2018, с подозрением на лимфому госпитализирована в отделение детской онкогематологии Краевой детской клинической больницы, где было проведено дообследование и выполнена биопсия надключичного ЛУ слева. По результатам морфо-иммунологического исследования ЛУ диагностирована ЛХ, смешанно-клеточный вариант. По данным гистологического исследования костного мозга признаков его поражения не было. С учетом распространенности опухолевого процесса и морфологического варианта опухоли установлен клинический диагноз: ЛХ, смешанно-клеточный вариант с поражением ЛУ шеи, над- и подключичных областей, средостения, легочной ткани нижней доли левого легкого по продолжению; IV стадия.

По месту жительства проводилось лечение по протоколу DAL/GPON-HD с последующей лучевой терапией на первично вовлеченные зоны в суммарной очаговой дозе (СОД) 20 Гр. Лечение завершено 18.10.2018. Получен полный эффект. ПЭТ-статус неизвестен.

В декабре 2018 г. при плановом осмотре отмечено увеличение ЛУ в правой надключичной области до 3 см, по результатам ультразвукового исследования – увеличение ЛУ шеи, над- и подключичных областей с обеих сторон до 3,5 см. По данным КТ справа в верхнем переднем средостении определялись увеличенные ЛУ, образующие конгломерат размерами до $9,32 \times 7,42 \times 5,1$ см. Признаков поражения органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза не выявлено. Проведена биопсия надключичного ЛУ справа, по результатам которой нельзя было исключить рецидив ЛХ.

С подозрением на рецидив ЛХ пациентка была направлена в Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии (НИИ ДОГ) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, куда поступила в январе 2019 г. При поступлении состояние ребенка было средней тяжести, стабильное. При осмотре обращало на себя внимание увеличение ЛУ шеи до 2,5 см, надключичных ЛУ слева до 4 см. При пальпации ЛУ плотные, ограниченно подвижны. Справа на коже рубец от проведенной биопсии. Периферические ЛУ других групп не увеличены. Дыхание было

незатрудненным, аускультативно – везикулярным, хорошо проводилось во все отделы, хрипов не было. Частота дыхания – 21/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 90/мин, артериальное давление – 97/65 мм. рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень и селезенка при пальпации и перкуссии не увеличены. Физиологические отправления в норме.

В общем анализе крови уровень лейкоцитов составил $5,9 \times 10^9$ /л, гемоглобина – 114 г/л, тромбоцитов – 413×10^9 /л, изменений в лейкоцитарной формуле не было, скорость оседания эритроцитов – 56 мм/ч. Данные биохимического анализа крови – без отклонений.

При пересмотре гистологических препаратов ЛУ в НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России патологический субстрат соответствовал ЛХ смешанно-клеточного варианта. При иммуногистохимическом исследовании отмечена экспрессия CD30 на клетках Березовского–Рид–Штернберга.

Для оценки распространенности опухолевого процесса выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, по результатам которой выявлены очаги с патологической метаболической активностью в ЛУ шейно-надключичных областей с обеих сторон (справа – до $\text{SUV}_{\text{max}} 7,24$, размерами до $2,6 \times 1,6$ см, слева – до $\text{SUV}_{\text{max}} 11,74$, размерами до $3,5 \times 1,8$ см), в средостении (с $\text{SUV}_{\text{max}} 6,05$ – $10,45$, общими размерами $15,0 \times 11,0 \times 8,5$ см). Просвет трахеи сужен до 4 мм за счет сдавления конгломератами переднего верхнего средостения (рис. 1).

По данным УЗИ шейные ЛУ с обеих сторон в виде цепочек, в нижней трети – измененные ЛУ максимальными размерами $3,1 \times 1,6 \times 2,4$ см. Над- и подключичные группы ЛУ выявлены с обеих сторон, преимущественно слева, размерами до $2,1 \times 0,9$ см. Подмышечные и паховые ЛУ – до $1,2 \times 0,6$ см слева и до $1,1 \times 0,6$ см справа, с сохраненной структурой. Определялись множественные ЛУ переднего верхнего средостения, сливающиеся в конгломерат и сдавливающие тимус. Слева размер конгломерата $5,5 \times 2,2 \times 4,2$ см, справа – $7,1 \times 3,6 \times 8,2$ см. ЛУ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза не увеличены. Размеры и структура печени, селезенки, поджелудочной железы и почек нормальные.

На основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных методов обследования, иммуноморфологического исследования биопсийного материала выставлен диагноз: ЛХ, смешанно-клеточный вариант с поражением ЛУ шеи, над- и подключичных областей, средостения, легочной ткани нижней доли левого легкого по продолжению; IV стадия. Состояние после терапии по протоколу DAL/GPON-HD, лучевой терапии с СОД 20 Гр. Полный эффект (октябрь 2018 г.). Рецидив I с поражением шейных, над- и подключичных ЛУ, средостения (декабрь 2018 г.).

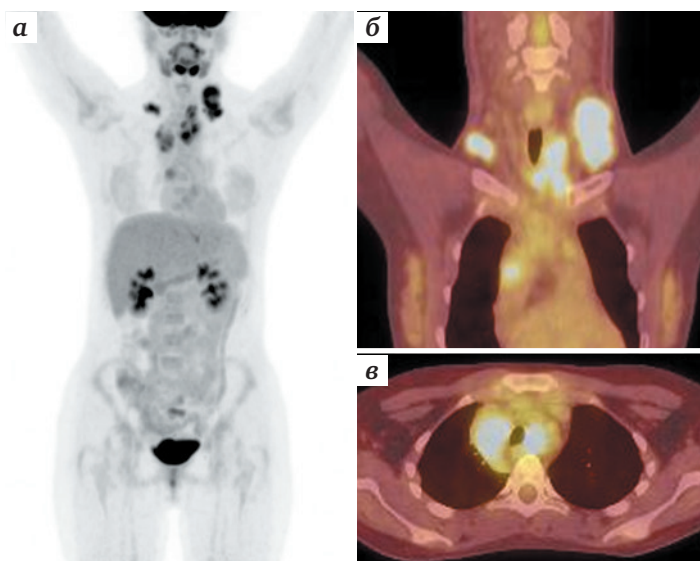


Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Рецидив I: а – 3D-MIP-реконструкция: очаги патологического накопления ^{18}F -ФДГ в средостении и шейно-надключичных областях; б – коронарная проекция: шейно-надключичные лимфатические узлы с обеих сторон; в – аксиальная проекция: конгломераты в средостении

Fig. 1. Positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG). Recurrence I: а – 3D-MIP reconstruction: foci of pathological accumulation of ^{18}F -FDG in the mediastinum, cervical and supraclavicular regions; б – coronal projection: cervical and supraclavicular lymph nodes on both sides; в – axial projection: conglomerates in the mediastinum

Пациентка получила 1 курс химиотерапии по схеме ViGePP (винорельбин, гемзар, прокарбазин и преднизолон) с брентуксимабом ведотин (доза брентуксимаба ведотина составила 1,8 мг/кг). По данным КТ отмечена положительная динамика в виде сокращения размеров очагов опухолевого поражения на 37 %. В феврале 2019 г. проведен сбор периферических гемопоэтических стволовых клеток, число $\text{CD}34^+$ -клеток в сепарате составило $1 \times 10^6/\text{кг}$. С учетом неэффективного сбора продолжена стимуляция лейкопоза, и при повторном сборе число $\text{CD}34^+$ -клеток оказалось выше – $3 \times 10^6/\text{кг}$.

В марте 2019 г. проведен 2-й курс химиотерапии по схеме ViGePP + брентуксимаб ведотин, после которого отмечены проявления гепатотоксичности в виде роста уровня трансаминаз до 6 норм по данным биохимического анализа крови. Данные осложнения были купированы в течение 7 дней инфузионной терапией и введением гепатопротекторов.

По данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, выполненной после 2-го курса ViGePP + брентуксимаб ведотин, произошло сокращение размеров опухолевого образования в переднем верхнем средостении и шейно-надключичных ЛУ на 71 %. Метаболическая активность снизилась и соответствовала 4 баллам по шкале Deaville (DC4).

Третий и 4-й курсы терапии по схеме ViGePP + брентуксимаб ведотин завершены в мае 2019 г. При оценке ответа на лечение по данным ПЭТ/КТ в отдельных ЛУ шеи слева отмечены очаги накопления

^{18}F -ФДГ до $\text{SUV}_{\text{max}} 2,86$ (ранее до 5,97), размерами до $1,7 \times 0,8$ см (ранее до $2,9 \times 1,4$ см); в отдельных шейно-надключичных ЛУ справа – до $\text{SUV}_{\text{max}} 2,5$ (ранее 5,3), размерами до $0,9 \times 0,4$ см (ранее до $2,6 \times 1,1$ см); в опухолевом конгломерате в верхнем средостении слева (нижний край выше дуги аорты) с распространением кзади от левой доли щитовидной железы – до $\text{SUV}_{\text{max}} 2,87$ (ранее до 6,08), размерами $3,9 \times 2,0 \times 4,1$ см (ранее $5,7 \times 3,1 \times 6,9$ см); в опухолевом конгломерате в средостении справа (до уровня бифуркации трахеи) – до $\text{SUV}_{\text{max}} 2,94$ –5,06 (ранее до 4,06), размерами до $3,8 \times 2,5 \times 4,4$ см (ранее до $4,9 \times 3,2 \times 4,7$ см); в ретростеральном образовании на уровне рукоятки грудины с вовлечением вилочковой железы – до $\text{SUV}_{\text{max}} 2,11$ (ранее 1,92), размерами до $1,7 \times 0,8$ см (ранее до $2,6 \times 1,3 \times 2,7$ см). Компрессии паренхимы верхней доли правого легкого не отмечалось. По результатам контрольной ПЭТ/КТ отмечена положительная динамика опухолевой активности, определенной как DC4 (частичный метаболический ответ), размеры остаточных конгломератов и отдельных ЛУ по данным КТ сократились (рис. 2).

С 03.06.2019 по 07.06.2019 проведена лучевая терапия на средостение и шейно-надключичные ЛУ с обеих сторон: разовая доза – 2 Гр, СОД – 10 Гр.

В соответствии с программой лечения 04.06.2019 проведено 6-е введение брентуксимаба ведотина. 11.06.2019 начата высокодозная химиотерапия в режиме мелфалан/рибомустин, а 13.06.2019 проведена реинфузия аутологических гемопоэтических стволовых

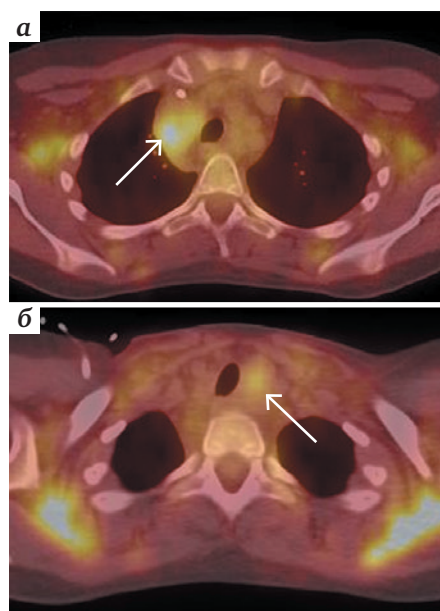


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (аксиальная проекция). Лимфома Ходжкина, рецидив I, состояние после 4 курсов противоопухолевой терапии. Положительная динамика (частичный метаболический ответ): а – конгломерат в средостении (стрелка); б – шейно-надключичные лимфатические узлы слева (стрелка)

Fig. 2. Positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (axial projection). Hodgkin lymphoma, recurrence I, condition after 4 courses of antitumor therapy. Positive dynamics (partial metabolic response): а – conglomerate in the mediastinum (arrow); б – cervical and supraclavicular lymph nodes on the left (arrow)

клеток. На +20-й день после аутоТТСК отмечено восстановление показателей гемограммы. При проведении КТ пораженных зон – без признаков опухолевого роста.

В августе 2019 г. пациентка отметила появление опухолевого конгломерата в шейно-надключичной области слева. Выполнена биопсия по месту жительства. По данным гистологического исследования – ЛХ. Материал пересмотрен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отмечено совпадение с диагнозом, представленным по месту жительства. По данным ПЭТ/КТ определялась отрицательная динамика с поражением медиастинальных и левых шейно-надключичных ЛУ (DC5).

С учетом констатированного рецидива II рассматривался вопрос терапии 3-й линии по схеме ICE с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. От предложенной тактики пациентка и ее мать отказались, в связи с чем на врачебном консилиуме было принято решение о лечении препаратом ниволумаб. С 04.10.2019 по 10.01.2021 проводилась иммунотерапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг (с учетом веса пациентки доза ниволумаба составила 200 мг) каждые 2 нед. Всего проведено 26 введений препарата.

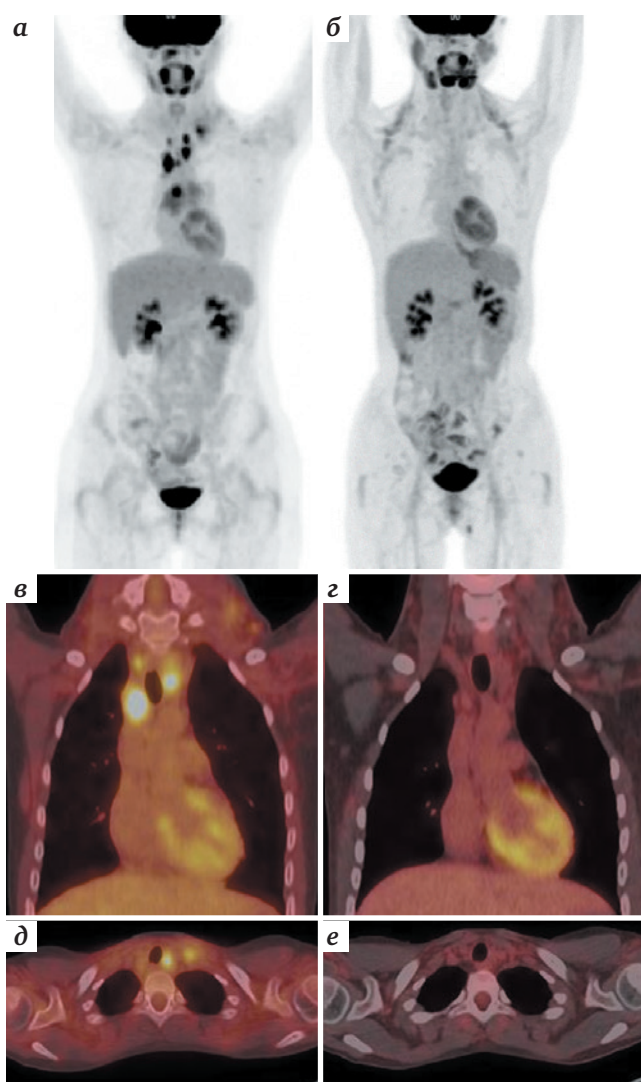


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ): 3D-MIP-реконструкция (а, б), коронарная проекция (в, г), аксиальная проекция (д, е). Лимфома Ходжкина, рецидив II, оценка динамики в процессе проведения терапии ниволумабом: а – до лечения: очаги патологического накопления ^{18}F -ФДГ в средостении и шейно-надключичных лимфатических узлах слева, морфологически подтвержденный рецидив (II); б – после 26 введений ниволумаба, отсутствие патологического накопления ^{18}F -ФДГ, существенное сокращение размеров лимфатических узлов (полный метаболический ответ); в, г – медиастинальные лимфатические узлы до лечения (в) и после терапии (г); д, е – надключичные лимфатические узлы слева до лечения (д) и после терапии (е)

Fig. 3. Positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG): 3D-MIP reconstruction (а, б), coronal projection (в, г), axial projection (д, е). Hodgkin lymphoma, recurrence II, evaluation of dynamics during nivolumab therapy: а – prior to treatment: loci of pathological accumulation of ^{18}F -FDG in the mediastinum, cervical and supraclavicular lymph nodes on the left, morphologically confirmed recurrence (II); б – after 26 administrations of nivolumab: absence of pathological accumulation of ^{18}F -FDG, significant decrease in the size of the lymph nodes (full metabolic response); в, г – mediastinal lymph nodes before (в) and after therapy (г); д, е – supraclavicular lymph nodes before (д) and after therapy (е)

По результатам ПЭТ/КТ от 21.01.2021 отмечен полный метаболический ответ (DC2) после проведенной терапии. Метаболическая активность в шейно-надключичных ЛУ снизилась до SUV_{max} 1,39 (ранее до 2,62), в ЛУ средостения – до SUV_{max} 2,25 (ранее 2,35). Размеры всех ЛУ по данным КТ сократились. Накопление радиофармацевтического препарата в нисходящем отделе аорты – до SUV_{max} 2,37 (ранее 1,10), в паренхиме правой доли печени – SUV_{max} 3,25 (ранее 1,51). Других очагов патологического накопления радиофармацевтического препарата не выявлено. Результаты ПЭТ/КТ в динамике (при констатации рецидива II и ремиссии III) представлены на рис. 3.

В январе 2021 г. пациентка отметила дискомфорт в области сердца. Проконсультирована кардиологом, по результатам эхокардиографии отмечены снижение фракции выброса до 48 %, жидкость в перикарде – до 75 мл. Клинико-инструментальная картина расценена как перикардит – не исключено, что вызванный приемом ниволумаба (в литературе описывается как редкое осложнение при применении ниволумаба [7, 8]). Учитывая полный противоопухолевый эффект, препарат был отменен. Проведена терапия преднизолоном, в результате чего через 1 нед отмечено уменьшение объема жидкости в перикарде, а через 3 нед – полное восстановление фракции сердечного выброса. В течение года после завершения терапии ниволумабом (февраль 2022 г.) признаки рецидива отсутствуют. Сохраняется ПЭТ-негативный статус (февраль 2022 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение рецидивов и рефрактерных форм ЛХ представляет собой сложную задачу, что обусловлено не только неблагоприятным коморбидным фоном, связанным с предшествовавшим химиолучевым лечением, но и ограниченным числом опций для получения повторной полной ремиссии. По мере становления онкоиммунологии стали понятны иммунологические пути воздействия на опухолевую клетку, были определены таргетные препараты, способствующие повышению выживаемости при рецидивах и рефрактерных формах ЛХ. В данной работе представлен опыт терапии ниволумабом у пациентки с рецидивом ЛХ, развившимся после аутоТГСК. Показано, что терапия ниволумабом позволила достичь ПЭТ-негативного статуса и проводилась до развития связанных с ней осложнений (перикардита), которые благодаря строгому динамическому контролю за состоянием здоровья пациентки были вовремя диагностированы и скорректированы. Более 1 года пациентка находится под динамическим наблюдением без проведения противоопухолевой терапии.

Таким образом, наш собственный опыт и данные литературы позволяют заключить, что применение ниволумаба может быть показано больным с рецидивом ЛХ, развившимся после аутоТГСК (в том числе после лечения с использованием брентуксимаба ведотина). Лечение должно проводиться в монорежиме до прогрессирования или развития осложнений терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. РМЖ. Мать и дитя 2020;3(2):149–53. [Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. RMJ. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health 2020;3(2):149–53. (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154.
2. Валиев Т.Т., Беляева Е.С. Результаты многолетнего моноцентрового исследования эффективности лечения лимфомы Ходжкина у детей. Онкогематология 2021;16(3):95–104. [Valiev T.T., Belyaeva E.S. Results of longstanding, single-center trial for pediatric Hodgkin lymphoma treatment. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(3):95–104. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-95-104.
3. Moskowitz C.H., Matasar M.J., Zelenetz A.D. et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, noncross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. Blood 2012;119(7):1665–70. DOI: 10.1182/blood-2011-10-388058.
4. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. Под. ред. Е.А. Деминой. М.: Группа Ремедиум, 2018. 72 с. [Guidelines for the treatment of Hodgkin lymphoma. Ed. by E.A. Demina. Moscow: Gruppya Remedium, 2018. 72 p. (In Russ.)].
5. Kaloyannidis P., Hertzberg M., Webb K. et al. Brentuximab vedotin for the treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. Br J Haematol 2019;188(4):540–9. DOI: 10.1111/bjh.16201.
6. Kewalramani T., Nimer S.D., Zelenetz A.D. et al. Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2003;32(7):673–9. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704214.
7. 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.
8. Borchmann P., Goergen H., Kobe C. et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet 2017;390(10114):2790–802. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32134-7.

Вклад авторов

Т.Т. Валиев, А.А. Оджарова: обзор литературы по теме статьи, предоставление материалов исследования, анализ результатов исследования, написание текста рукописи, окончательное одобрение текста рукописи.

Authors' contribution

T.T. Valiev, A.A. Odzharova: literature review, presenting data of the study, analysis of research results, writing the text of the article, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

А.А. Оджарова / A.A. Odzharova: <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data

Статья поступила: 15.03.2022. Принята к публикации: 11.05.2022.

Article submitted: 15.03.2022. Accepted for publication: 11.05.2022.