

НИВОЛУМАБ (ОПДИВО) В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОЙ СТАДИИ ЛИМфомы ХОДЖКИНА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ (НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ).

Устинова Е.Ю. д.м.н., доцент кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский Государственный Медицинский Университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж

Чевардов Н.И., к.м.н, генеральный директор ООО "ММЦРДиЛОЗ", г. Воронеж

Толстых Л.В., главный врач ООО "ММЦРДиЛОЗ", г. Воронеж

Куракина Ю.В., зав. поликлиническим отделением ООО "ММЦРДиЛОЗ", г. Воронеж

Черницын К.И., зав. диагностическим отделением ООО "ММЦРДиЛОЗ", г. Воронеж

Актуальность исследования. Лечение распространенных стадий лимфомы Ходжкина (ЛХ) остается актуальной задачей. Несмотря на достигнутые успехи в лечении ЛХ, у больных с генерализованными стадиями заболевания рецидивы возникают в 20-40% случаев (в зависимости от факторов неблагоприятного прогноза и проводимого лечения) [3].

У таких пациентов, по данным Radman I. и соавторов (2002 г.), в 40–50 % случаев рецидивы регистрируются в течение 12 месяцев после завершения инициальной полихимиотерапии.

Для улучшения результатов лечения в 2003 г. германская группа GHSG предложила схему химиотерапии BEACOPP - базовый и ее модификации BEACOPP-14 и BEACOPP-эскалированный. Наилучшие результаты были в группе больных, получавших BEACOPP-эскалированный [1]. Схема BEACOPP- эскалированный на 10% была эффективнее схемы COPP/ABVD.

Однако, схема BEACOPP-эскалированный была наиболее токсичной: частота вторичных злокачественных опухолей при применении BEACOPP-эскалированный составила 3 %, BEACOPP-базовый - 2,2 %, COPP/ABVD - 0,4 % [2]. Схема была органотоксичной (гематотоксичной, кардиотоксичной, пульмотоксичной, гонадотропно токсичной), что влияло как на качество жизни пролеченных больных, так и на её продолжительность [12].

При развитии рецидива заболевания проведение этим больным терапии второй линии позволяло достичь ремиссии только у половины из них [8]. Поэтому ранее у большинства таких пациентов после аутотрансплантации стволовых клеток основным методом лечения была паллиативная терапия.

Ситуация изменилась с внедрением в клиническую практику (с 2011 г. в США и с 2012 г. в Европе) Брентуксимаб ветоидина. Высокая эффективность и приемлемая токсичность препарата определили его включение в терапию первой линии как в группе благоприятного, так и неблагоприятного прогноза. Препарат хорошо зарекомендовал себя и при лечении рецидивирующей лимфомы Ходжкина [4].

В настоящее время широко ведется разработка и внедрение в клиническую практику препаратов, блокирующих точки иммунного контроля, что изменило стандарты лечения распространенных злокачественных опухолей. Эти препараты не только показали клиническую активность против широкого спектра солидных опухолей, но и обладали благоприятным профилем безопасности. Основным преимуществом иммунотерапии по сравнению с другими подходами противоопухолевой терапии является значимое увеличение общей выживаемости [10]. Важным является и то, что препараты этого класса не оказывают прямого воздействия на опухолевые клетки, но восстанавливают реактивность собственной иммунной системы организма. В результате организм начинает самостоятельно бороться с опухолью с помощью иммунной системы, как с любой другой чужеродной клеткой. Отсутствие непосредственного влияния препаратов на опухолевые клетки должно снизить риск развития резистентности клеток опухоли на эти лекарственные средства [11].

Гиперэкспрессия PD-L1 в опухоли является одним из ключевых механизмов «ухода» злокачественных клеток от надзора иммунной системы [6]. Ниволумаб (Опдиво) является человеческим моноклональным IgG4-антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой клеточной смерти-1 PD-1, находящимся на поверхности Т-лимфоцита, и его лигандами (PD-L1 и PD-L2), находящимися на поверхности опухолевых клеток [5,9]. Таким образом, Ниволумаб (Опдиво) потенцирует иммунный ответ, что позволяет существенно улучшить частоту общих ответов, длительность ответа и общую выживаемость.

С 12 декабря 2017 г. Министерство здравоохранения России расширило показания для медицинского применения препарата Ниволумаб (Опдиво) в РФ в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток (аутоТСК) и терапии с использованием брентуксимаба ведотина.

Цель исследования: показать возможности онкоиммунотерапии препаратом Ниволумаб (Опдиво) на клиническом примере лечения распространенной стадии Лимфомы Ходжкина с рецидивирующим течением.

Методы: обследование пациента с распространенной лимфомой Ходжкина осуществлялось посредством позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) на сканере BiographmCT20 с введением радиофармпрепарата «Фтордезоксиглюкоза,18F» (ФДГ) по стандартному протоколу от уровня нижнего края орбит до уровня средней трети бедра. Внутривенное контрастное усиление не проводилось в связи с наличием в анамнезе у больного аллергической реакции на рентгеноконтрастные препараты.

Результаты. В июле 2015 г. в ООО «Межрегиональный медицинский центр ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний» (ООО «ММЦРДиЛОЗ») обратился пациент Р. 1997 года рождения с жалобами на увеличение лимфатических узлов шеи, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. По результатам эксцизионной биопсии надключичного лимфатического узла справа получено гистологическое и иммуногистохимическое заключение - Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант.

По данным ПЭТ/КТ от июля 2015 г. выявлены признаки лимфопролиферативного заболевания с поражением лимфоузлов шеи, медиастинальных лимфоузлов, правого легкого. По результатам трепанобиопсии данных за поражение костного мозга не обнаружено. Установлен диагноз: Лимфома Ходжкина 4 стадии.

Больному было проведено 4 курса полихимиотерапии по схеме BEACOPP-14. По результатам ПЭТ/КТ от сентября 2015 г. получен полный метаболический ответ. В этой связи проведено ещё 4 курса полихимиотерапии по прежней схеме.

По завершению 8 курсов полихимиотерапии в декабре 2015 г. констатирована ПЭТ-ремиссия. С целью сохранения достигнутого противоопухолевого эффекта проведена монохимиотерапия Винбластином и консолидирующая лучевая терапия на очаги с неполной регрессией в средостении в дозе 23-24 Гр.

Через 3 месяца по данным ПЭТ/КТ у пациента установлен ранний рецидив заболевания с поражением надключичных, субпекторальных, аксиллярных лимфатических узлов слева, парастерального лимфатического узла слева. На фоне 2-х курсов высокодозной химиотерапии по схеме DHAP получен частичный ответ. В сентябре 2016 г. больному выполнена аутотрансплантация костного мозга (АТКМ).

При проведении контрольного ПЭТ/КТ обследования в октябре 2016 г. выявлена картина регресса метаболически активной левосторонней шейной, подключичной, ректопекторальной, подмышечной лимфаденопатии, но отмечено сохранение метаболической активности образования средостения и парастерального лимфоузла слева. Учитывая ПЭТ-негативный ответ, в качестве консолидации достигнутого

эффекта была проведена терапия моноклональными антителами: 6 введений Brentuximab vedotin с оценкой проводимого лечения после 3-х введений. После чего отмечена полная регрессия очагов.

В феврале 2017 г. по данным ПЭТ/КТ зарегистрирован очередной рецидив заболевания с поражением подмышечного лимфоузла слева с метаболической активностью 4 балла по Deauville.

В мае 2017 г. по результатам ПЭТ/КТ зафиксировано дальнейшее прогрессирование заболевания в виде появления опухолевой ткани с метаболической активностью 4 балла по Deauville в правом легком и в структуре резидуальных масс переднего средостения, а также увеличения подмышечных лимфатических узлов слева и метаболической активности опухолевой ткани в них (5 баллов по Deauville) (рис.1).

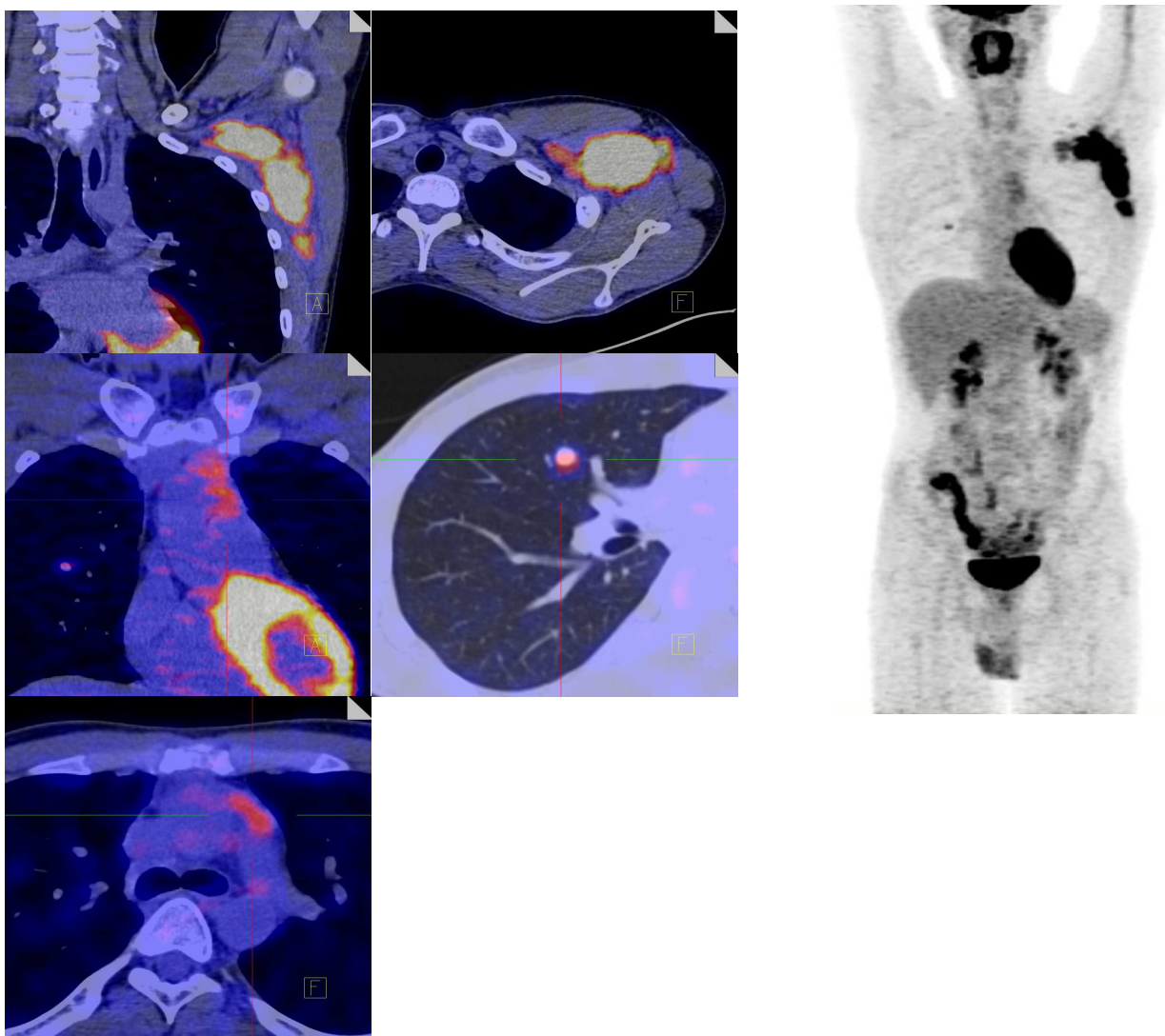


Рис.1. Больной Р., 20 лет. Данные ПЭТ/КТ до начала терапии Ниволумабом. Тотальный метаболический объем опухолевой ткани (TMTV): $132,62\text{см}^3 + 0,15\text{см}^3 + 28,7\text{см}^3 = 161,47\text{см}^3$. Наивысший балл по Deauville: 5

Учитывая рецидивирующий, резистентный характер заболевания, прогрессирование процесса после химиотерапии, лучевой терапии, аутологичной трансплантации костного мозга и терапии Brentuximab vedotin, с июня 2017 г. начата онкоиммунотерапия ингибиторами PD-L1. В течение 8 месяцев больному выполнено 12 введений Ниволумаба (Опдиво) в дозе 3 мг/кг массы тела каждые 2 недели.

После 8 введений Ниволумаба по данным ПЭТ/КТ от 31.10.2017 г. был

зарегистрирован частичный позитивный ответ (уменьшение не менее чем на 30% суммы диаметров целевых очагов по сравнению с их исходной суммой) в виде остаточной витальной опухолевой ткани в лимфатических узлах переднего верхнего средостения (4 балла по Deauville), левосторонних аксиллярных узлах I-III порядка (4-5 баллов по Deauville), резидуальных масс в переднем верхнем средостении (2 балла по Deauville). В сравнении с данными предыдущего исследования от 03.08.2017 г. отмечалось уменьшение гиперфиксации ФДГ в структурах лимфоидного кольца Вальдейера, левосторонних верхних яремных лимфатических узлах и терминальном отделе подвздошной кишки – более характерных для проявлений воспалительного процесса. ПЭТ/КТ картина соответствовала стабилизации метаболической картины заболевания (SMD) (по критериям Deauville).

После 12 введений Ниволумаба данным ПЭТ/КТ от 28.02.2018г достигнута стабилизация опухолевого процесса: сохранялась витальная опухолевая ткань в левосторонних аксиллярных узлах I-III порядка (4-5 баллов по Deauville), резидуальные массы в переднем верхнем средостении (2-3 балла по Deauville) (рис.2).

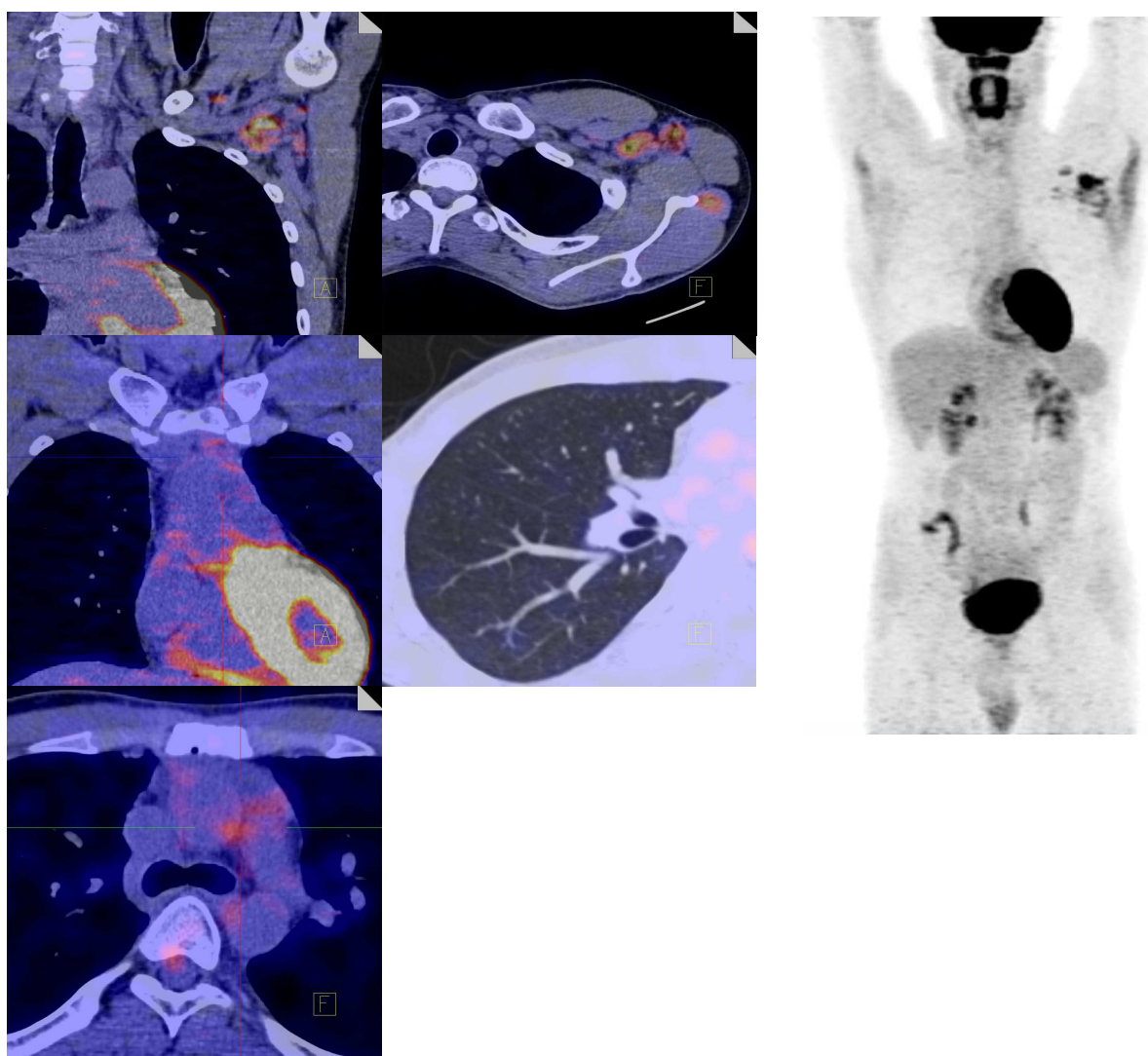


Рис. 2. Больной Р., 20 лет . Данные ПЭТ/КТ после 12 введений Ниволумаба. Тотальный метаболический объем опухолевой ткани (ТМТV): $70,22\text{см}^3 + 6,4\text{см}^3 = 76,62\text{ см}^3$.
Наивысший балл по Deauville: 5

Выводы:

Проведенная на протяжении 8 месяцев онкоиммунотерапия Ниволумабом (Опдиво) позволила достичь стабилизации генерализованной лимфомы Ходжкина с рецидивным течением.

Библиографический список

1. 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: 2386–95.
2. 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: 4548–54
3. Josting A., Franklin J., May M. et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002;20(1):221–30
4. LaCasce A., Bociek R.G., Matous J. et al. Brentuximab Vedotin in Combination with Bendamustine for Patients with Hodgkin Lymphoma who are Relapsed or Refractory after Frontline Therapy. *Blood.* 2014; 124(21): Abstract 293. <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/293>
5. Pardoll DM: The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer.* 12: 252–64, 2012
6. Patel S.P., Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy // *Mol Cancer Ther.* – 2015 Vol. 14, No.4. – P. 847–856.
7. Radman I., Basić N., Labar B. et al. Longterm results of conventional-dose salvage chemotherapy in patients with refractory and relapsed Hodgkin's disease (Croatian experience). *Ann Oncol* 2002;13(10):1650–5. PMID: 12377656.
8. Ramchandren R. Advances in the Treatment of Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *Oncologist* 2012;17(3):367–76. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0258.
9. Ribas A: Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. *N. Engl. J. Med.* 373: 1490–2, 2015.
10. Ниволумаб – ингибитор рецептора программированной смерти-1: роль в лечении злокачественных опухолей /М.Д.Гер-Ованесов, М.Ю.Кукош, И.В.Пименов, Д.Л.Валкин, А.В.Левицкий //Медицинский алфавит. – 2017, Т.1. - №16(313). – С
11. Румянцев А.А., Тюляндин С.А. Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечение солидных опухолей //Практическая онкология. – 2016, Т.17. - №2. – С.74-89.
12. Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Павлов В.В. Злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина после лучевой терапии по радикальной программе и комбинированной химиолучевой терапии. *Клиническая онкогематология.* 2008; 1(3): 246–51.