

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Ниволумаб при первично-рефрактерной классической лимфоме Ходжкина у пациентки с абсолютной лимфоцитопенией до начала противоопухолевого лечения: обзор литературы и клиническое наблюдение

Nivolumab in a Primary Refractory Hodgkin's Lymphoma Patient with Absolute Lymphopenia Prior to Chemotherapy: Literature Review and a Case Report

Т.И. Богатырева, А.О. Афанасов, Н.А. Фалалеева,
Л.Ю. Гривцова, А.Ю. Терехова

TI Bogatyreva, AO Afanasov, NA Falaleeva,
LYu Gritsova, AYu Terekhova

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036

AF Tsyb Medical Radiological Research Centre, branch of the NMRC of Radiology, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

В статье описывается клиническое наблюдение первично-рефрактерного течения классической лимфомы Ходжкина IIAX стадии при ПЭТ-адаптированной терапии у пациентки с абсолютной лимфоцитопенией до начала противоопухолевого лечения. Представлен обзор литературы по выбору клинической тактики для подобных категорий пациентов. Ниволумаб был назначен пациентке в феврале 2019 г. в связи с прогрессированием лимфомы Ходжкина после неудачного использования четырех линий противоопухолевой терапии, включая брентуксимаб ведотин. Проводилось также лучевое воздействие на конгломерат медиастинальных лимфатических узлов. Спустя 18 мес. от начала терапии ниволумабом и 6 мес. после ее отмены сохранялся полный метаболический ответ. Исходная лимфоцитопения у пациентки с первично-рефрактерной лимфомой Ходжкина не препятствовала реализации полного клинического эффекта при назначении ниволумаба.

The paper presents a case report of PET-adapted therapy of primary refractory classical Hodgkin's lymphoma, stage IIAX, in a female patient with absolute lymphopenia prior to chemotherapy. It also provides literature review on the choice of clinical management for similar categories of patients. Nivolumab was prescribed to the patient in February 2019 due to Hodgkin's lymphoma progression after the failure of 4 chemotherapy lines including brentuximab vedotin. A bulk of mediastinal lymph nodes was exposed to radiation. Complete metabolic response was retained 18 months after nivolumab therapy start and 6 months after its discontinuation. The initial lymphopenia in this patient with primary refractory Hodgkin's lymphoma did not interfere with the realization of full clinical effect of nivolumab.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, абсолютная лимфоцитопения, рефрактерное к химиотерапии течение, иммунотерапия, терапия «спасения».

Keywords: classical Hodgkin's lymphoma, absolute lymphopenia, chemotherapy-refractory disease, immunotherapy, salvage therapy.

Получено: 9 сентября 2020 г.

Received: September 9, 2020

Принято в печать: 18 февраля 2021 г.

Accepted: February 18, 2021

Для переписки: Татьяна Ивановна Богатырева, д-р мед. наук, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036; e-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru

For correspondence: Tatyana Ivanovna Bogatyreva, MD, PhD, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036; e-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru

Для цитирования: Богатырева Т.И., Афанасов А.О., Фалалеева Н.А. и др. Ниволумаб при первично-рефрактерной классической лимфоме Ходжкина у пациентки с абсолютной лимфоцитопенией до начала противоопухолевого лечения: обзор литературы и клиническое наблюдение. Клиническая онкогематология. 2021;14(2):179–87.

For citation: Bogatyreva TI, Afanasov AO, Falaleeva NA, et al. Nivolumab in a Primary Refractory Hodgkin's Lymphoma Patient with Absolute Lymphopenia Prior to Chemotherapy: Literature Review and a Case Report. Clinical oncohematology. 2021;14(2):179–87. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-179-187

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-179-187

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия при разработке программ терапии ранних стадий классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) решалась задача сохранения исторически достигнутого уровня излеченности 85–95 % при одновременном снижении непосредственной токсичности и отдаленных последствий лечения [1, 2]. Благодаря учету не только объема поражения (стадии), но и дополнительных факторов риска формируются прогностические группы, отличающиеся интенсивностью проводимого химиолучевого лечения (количеством циклов химиотерапии, ее схемой и суммарной дозой лучевой терапии) [3].

«Золотым стандартом» в лечении ранних стадий кЛХ признана схема ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) [4]. Вместе с тем массивное поражение медиастинальных лимфатических узлов, которое встречается у 50 % больных кЛХ I–II стадии, было и остается основным фактором риска неблагоприятного исхода, что послужило основанием для рекомендаций усиливать первую линию терапии эффективной, но и более токсичной схемой BEACOPPesc (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин/дакарбазин, преднизолон, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) [5–7]. В исследовании Германской группы по изучению лимфом (GHSG) HD14 при ранней стадии с неблагоприятным прогнозом изучалась эффективность и переносимость последовательного применения 2 циклов эскалированного BEACOPP и 2 циклов ABVD («2+2») в сравнении с 4 циклами ABVD [6]. В обеих группах проводилась лучевая терапия по методике вовлеченных полей (IFRT) в дозе 30 Гр. Результат в группе интенсифицированной терапии был статистически значимо лучше с выигрышем в выживаемости без прогрессирования (ВВП) 6,2 % за 5 лет (94,8 vs 87,7 %), но различий в 5-летней общей выживаемости (ОВ) не наблюдали ввиду успешной терапии «спасения» в обеих группах (97,2 vs 96,8 %). При этом острая токсичность в группе «2+2» была существенно выше, чем на фоне 4 циклов ABVD: гематологическая токсичность III–IV степени составила 87 vs 51 % соответственно, а смертность от осложнений лечения отмечена только в группе «2+2» — 0,52 % [6].

Уместно отметить, что по многолетним наблюдениям в МРНЦ им. А.Ф. Цыба самостоятельным и недооцененным (при ранних стадиях) фактором риска является абсолютная лимфоцитопения в крови, которая встречается до начала противоопухолевого лечения в среднем у 10 % первичных больных кЛХ, а у пациентов с массивной медиастинопатией достигает 18 % [2]. В основе абсолютной лимфоцитопении, наблюдаемой в дебюте кЛХ, лежит дефицит Т-лимфоцитов CD4+, который отмечается у 100 % пациентов с уровнем лимфоцитов менее 600/мкл и в 75 % случаев при содержании лимфоцитов 600–1000/мкл. При ранней стадии с неблагоприятным прогнозом исключение пациентов с исходным дефицитом Т-лимфоцитов CD4+ из группы, в которой проводилось лечение на основе схемы ABVD, позволило получить 5-летнюю ВВП 95 % [8]. Причины связи неудач использования

схемы ABVD с исходной лимфоцитопенией не до конца изучены. Тем не менее в МРНЦ им. А.Ф. Цыба начиная с 2008 г. этим немногочисленным пациентам вместо схемы ABVD назначалось лечение на основе 7-компонентной схемы BEACOPP [2]. Возможно, за счет именно больных с исходной лимфоцитопенией схема ABVD проигрывала в сравнении с эффективностью BEACOPPesc в рандомизированных исследованиях.

Доступность совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) открыла новые перспективы уменьшения количества пациентов, изначально направляемых на более интенсивную терапию. В более позднем европейском исследовании EORTC/LYSA/FIL H10, проведенном уже с использованием промежуточной ПЭТ/КТ, всем больным с неблагоприятной ранней стадией назначали 4 цикла ABVD, а более токсичный BEACOPPesc использовали лишь у пациентов с ПЭТ-положительным результатом промежуточной ПЭТ/КТ после 2 циклов ABVD (10–20 % от общего числа больных). В исследовательской группе ПЭТ-положительным пациентам проводили 2 курса BEACOPPesc и облучение исходно вовлеченных лимфатических узлов в суммарной очаговой дозе (СОД) 30–36 Гр. Важно отметить, что 377 (73 %) из 517 больных с массивным поражением средостения (медиастинально-торакальный индекс > 0,35) были ПЭТ-отрицательными уже после первых 2 курсов ABVD. С другой стороны, у пациентов с ПЭТ-2-положительным результатом после перехода на 2 курса BEACOPPesc и проведения лучевой терапии 5-летняя ВВП составила 90,6 %, а 5-летняя ОВ — 96 % [9].

Однако при развитии устойчивости к первой линии химиотерапии, какая бы она ни была, достижение длительных ремиссий заболевания с помощью интенсивных режимов, включая высокодозный, остается сложной задачей. С целью преодоления химиорезистентности применяются различные режимы второй линии химиотерапии (IGEV, DHAP, BeGEV, ESHAP, miniBEAM и др.), но только при химиочувствительной опухоли можно рассчитывать на стойкий результат высокодозной химиотерапии. Так, по данным A. Sureda и соавт., при полном или частичном ответе на вторую линию химиотерапии 5-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, составляла 68 %, тогда как у пациентов с недостаточным ответом на интенсификацию лечения — лишь 11 % [10].

Перспективы продления жизни и улучшения ее качества у пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ЛХ открылись после внедрения в клиническую практику таргетной терапии и появления лекарственных препаратов иммунологической направленности. В 2016 г. в России зарегистрирован брентуксимаб ведотин (конъюгат моноклонального анти-CD30-антитела и противоопухолевого препарата монотетилауристатина Е). Изначально препарат применяли у пациентов с устойчивостью заболевания к интенсивным режимам химиотерапии, а также после высокодозной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) для консолидации достигнутого эффекта при высоком риске прогрессирования и рецидива заболевания. 5-летние ОВ и ВВП в случае достижения

полной ремиссии заболевания составили 64 и 52 % соответственно [11]. С целью повысить частоту общего ответа изучаются сочетания брентуксимаба ведотина (BV) со схемами второй линии химиотерапии в качестве «мостика» перед проведением ауто-/аллоТГСК [12]. Однако далеко не у всех пациентов брентуксимаб ведотин эффективен и не все пациенты являются кандидатами на трансплантацию, поэтому вопрос продления жизни в таких случаях стоит особо остро [13, 14]. По данным МРНЦ им. А.Ф. Цыба, продолжительность жизни пациентов с многократными рецидивами достоверно увеличилась после начала использования нового перспективного иммунного препарата ниволумаба в рамках российской программы раннего доступа [12, 15].

При кЛХ в опухолевой клетке имеются генетические изменения в локусе 9p24.1, которые приводят к гиперэкспрессии лигандов программируемой гибели PD-L1 и PD-L2 на ее поверхности, что позволяет ускользать от иммунного контроля [16–18]. Ниволумаб — моноклональное антитело, ингибитор рецептора PD-1 (анти-PD-1), способствующий реактивации Т-клеток, которые реализуют свою цитотоксическую функцию против опухоли [19]. Применение ниволумаба позволило получить объективный ответ более чем в половине случаев с рецидивирующим течением кЛХ уже после аутоТГСК и терапии брентуксимабом ведотином [15, 20]. По имеющимся в настоящее время литературным данным, при медиане наблюдения около 2 лет ВВП у подобных пациентов составила около 40 %, а медиана ВВП — 15–18 мес., при этом медиана ОВ не была достигнута, что расценивается как вполне удовлетворительный результат у больных с большим объемом предшествующего лечения. Переносимость ниволумаба у этой категории пациентов оказалась приемлемой, показана также возможность возобновления использования ниволумаба при прогрессировании заболевания. Однако с учетом высокой стоимости препарата ведутся поиски биомаркеров, позволяющих определить оптимальные показания для его применения [21]. Рост и пополнение класса ингибиторов иммунных контрольных точек новыми препаратами позволяют рассчитывать на дальнейшее продление жизни больных ЛХ, которые в подавляющем большинстве молодого возраста.

В статье представлено клиническое наблюдение успешной иммунотерапии у пациентки с ЛХ, характеризующейся непрерывно прогрессирующим течением на фоне множества курсов химиотерапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка 3., 22 года. (Письменное согласие пациентки на публикацию статьи получено.) Диагноз: С81.1 — классическая лимфома Ходжкина, вариант нодулярного склероза I типа, стадия IIАХ с поражением надключичных лимфатических узлов справа и массивным поражением лимфатических узлов средостения. Прогностическая группа — ранняя стадия, неблагоприятный прогноз. Считает себя больной с августа 2017 г., когда отметила появление субфебрильной температуры, сухого кашля. При рент-

генографии грудной клетки выявлено увеличение медиастинальных лимфатических узлов. По месту жительства выполнена видеоторакоскопия с биопсией опухоли средостения (12.09.2017 г.).

Патогистологическое исследование: в препаратах фрагменты фиброзной ткани со множеством капилляров с набухшим эндотелием и очагами лимфоидной ткани, представленной полиморфно-клеточными инфилтрататами (лимфоциты, плазматические клетки, эозинофильные лейкоциты). Среди фиброза определяются крупные деформированные клетки Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга, в которых при иммуногистохимическом исследовании выявлена яркая мембранно-цитоплазматическая экспрессия CD30, цитоплазматическая гранулярная экспрессия CD15, слабая по сравнению с В-лимфоцитами ядерная экспрессия PAX5, не обнаружено экспрессии CD20 и CD45. Морфологическая и иммуногистохимическая картина кЛХ, нодулярный склероз I типа.

По данным спиральной КТ органов грудной клетки до лечения (18.12.17) в переднем и центральном средостении, преимущественно справа, на протяжении 14–15 см от рукоятки грудины определяются увеличенные лимфатические узлы со слиянием в конгломераты в виде мягкотканного образования с неровными бугристыми контурами, неоднородной структуры и плотности, с максимальными аксиальными размерами 115 × 50 мм. Нижним полюсом образование прилежит к правому предсердию, граница между ними четко не прослеживается. По нижнелатеральному краю образования проходит верхняя правая легочная вена. Легочный рисунок в обоих легких усилен. Выпота в плевральных полостях и полости перикарда нет. Спиральная КТ органов брюшной полости и малого таза без патологии.

По данным ПЭТ/КТ до лечения (05.12.17) наблюдается патологическое накопление радиофармпрепарата (РФП) (SUVmax 26,12) в опухолевых массах переднего средостения с максимальными размерами 130 × 60 × 130 мм и в отдельных лимфатических узлах передневерхнего средостения, а также в надключичных лимфатических узлах справа диаметром 9 мм (SUVmax 3,85).

Клинический анализ крови до начала лечения (17.12.17): гемоглобин 91 г/л, лейкоциты $5,4 \times 10^9$ /л, лимфоциты $0,49 \times 10^9$ /л, СОЭ 59 мм/ч. В биохимическом анализе крови: альбумин 37,5 г/л.

Таким образом, у пациентки была установлена стадия IIАХ, подтвержденная ПЭТ/КТ, с преимущественным поражением медиастинальных лимфатических узлов и незначительным процессом в правой надключичной области, т. е. в двух областях. Из общепринятых факторов риска, учитываемых при ранних стадиях кЛХ, у пациентки имелось два: массивное поражение лимфатических узлов средостения (X) и увеличенная СОЭ (> 50 мм/ч) при стадии IIА. Этому сопутствовали гипоальбуминемия, глубокая лимфоцитопения и анемия, т. е. три фактора риска, которые учитываются в международном прогностическом индексе для поздних стадий [22]. Поскольку ограниченная стадия у пациентки была подтверждена ПЭТ/КТ, наличие дополнительных факторов риска могло указывать лишь на особенности цитокинового

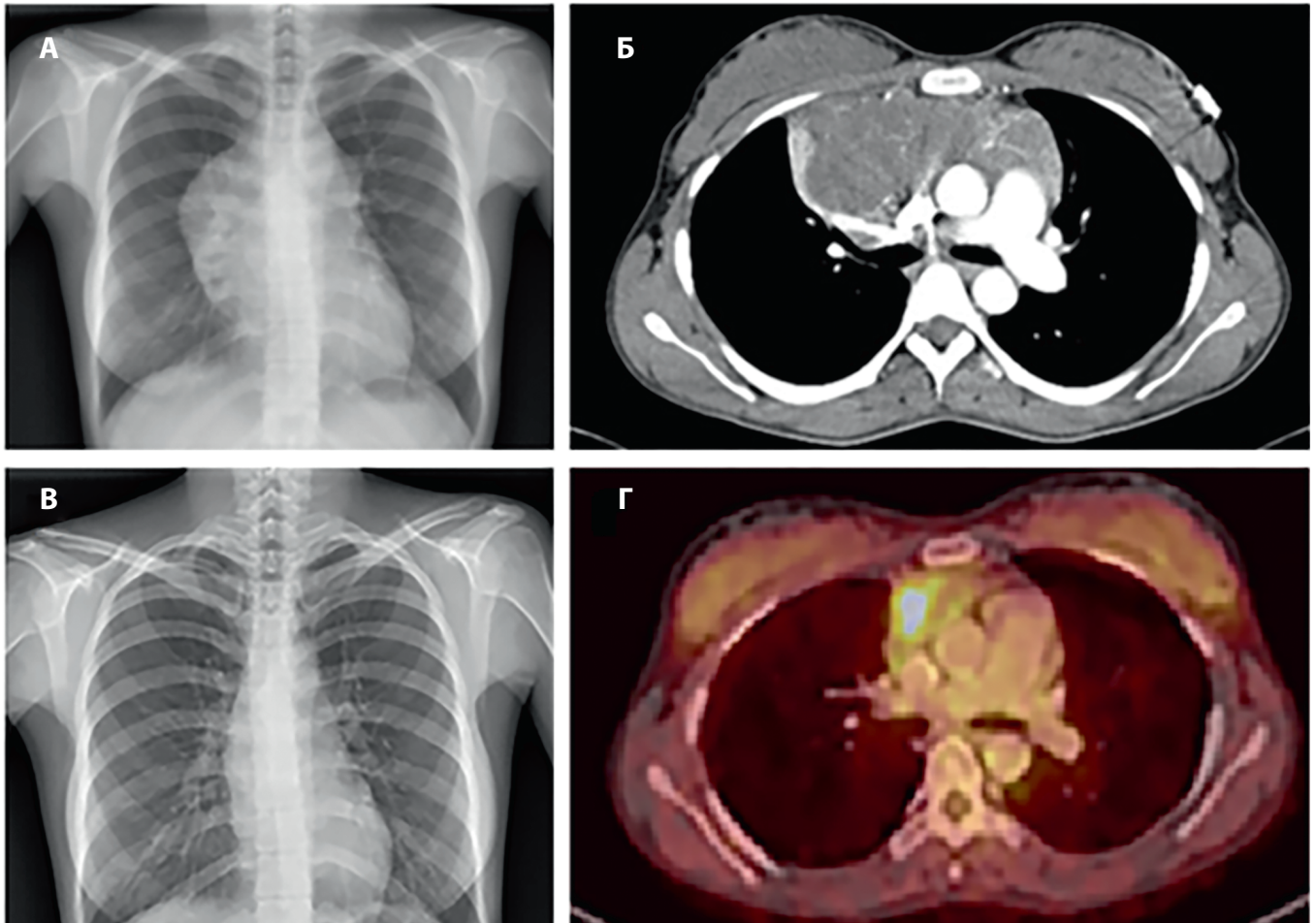


Рис. 1. Сокращение размеров опухолевой массы в средостении после 2 циклов АВВД при сохранении метаболической активности в остаточном образовании на уровне 5 баллов по шкале Deauville:

А, В — рентгенограммы до и после химиотерапии; Б — КТ до лечения, аксиальный срез; Г — ПЭТ/КТ-2 после химиотерапии, аксиальный срез

Fig. 1. The reduced mediastinal tumor mass after 2 ABVD cycles with retained metabolic activity in residual tumor with Deauville score of 5: А, В — X-ray before and after treatment; Б — CT before treatment, axial section; Г — PET/CT-2 after chemotherapy, axial section

профиля клеток Ходжкина и Березовского—Рид—Штернберга при массивном медиастинальном поражении. По итогам обследования пациентке назначено лечение по программе для ранних стадий с неблагоприятным прогнозом [5, 7].

Первая линия терапии: АВВД или ВЕАСОРР?
С учетом многолетнего опыта МРНЦ им. А.Ф. Цыба по адресному использованию схемы АВВД или ВЕАСОРР в зависимости от факторов риска у пациентки с абсолютной лимфоцитопенией в дебюте заболевания в случае назначения ей более мягкой схемы АВВД существовал риск неудачи в достижении первой ремиссии [2, 8]. Вместе с тем доступность ПЭТ/КТ позволяла рассчитывать на то, что в случае отсутствия полного метаболического ответа после 2 циклов более мягкой схемы АВВД своевременная интенсификация терапии позволит получить удовлетворительный результат лечения [9].

С 20.12.2017 по 1.03.2018 г. проведено 2 цикла полихимиотерапии по схеме АВВД.

Контрольная рентгенография грудной клетки (1.03.18): выраженное уменьшение лимфатических узлов средостения (рис. 1, А, В). В анализе крови отмечалась нормализация СОЭ. Вместе с тем по данным

ПЭТ-2 в остаточном образовании переднего средостения сохранялась повышенная метаболическая активность.

Промежуточная ПЭТ/КТ-2 (1.03.18): в опухолевых массах переднего средостения размерами 60 × 40 × 100 мм определяется патологическое накопление РФП (SUVmax 10,9, 290 % от уровня накопления в печени). Лимфатические узлы передневерхнего средостения с короткой осью до 7 мм без накопления РФП. Заключение: уменьшились размеры и метаболическая активность всех ранее увеличенных лимфатических узлов и опухолевых масс переднего средостения при сохранении метаболической активности опухолевой ткани в переднем средостении на уровне 5 баллов по шкале Deauville (рис. 1, Б, Г).

В связи с тем, что у пациентки в дебюте заболевания присутствовал такой фактор неблагоприятного прогноза, как абсолютная лимфоцитопения в крови, после констатации химиорезистентности опухоли принято решение о проведении интенсифицированного лечения по схеме ЕАСОРР-14 [23] (с исключением блеомицина и увеличением дозы доксорубицина), чтобы избежать токсичности, сопутствующей схеме ВЕАСОРРesc.

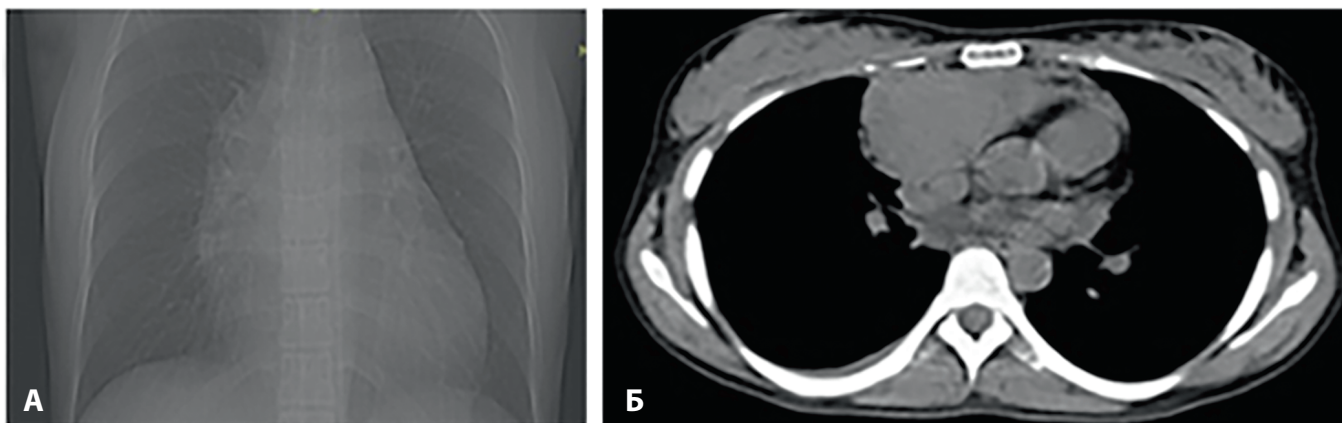


Рис. 2. Возвратный рост опухолевой массы в средостения после 2 курсов ДНАР:
А — данные рентгенографии; Б — КТ грудной клетки, аксиальный срез

Fig. 2. Recurrent growth of mediastinal tumor mass after 2 DNAP cycles:
А — X-ray; Б — CT of thorax, axial section

Эскалация терапии. С 15.03 по 15.05.2018 г. проведено 4 курса химиотерапии по схеме ЕАСОРР-14. Несмотря на молодой возраст пациентки и сохранный соматический статус перед началом лечения, переносимость терапии была неудовлетворительной. Каждый послекурсовый период осложнялся развитием ряда инфекционных осложнений (фебрильная лихорадка), гематологической токсичностью (III–IV степени). Проводилась массивная антибактериальная, противогрибковая терапия, вводились стимуляторы гранулопоэза.

ПЭТ/КТ-3 (25.05.18): после завершения 4 курсов химиотерапии по схеме ЕАСОРР-14 в верхнем и среднем отделах переднего средостения справа определяется мягкотканное образование неоднородной структуры несколько меньшего размера (63 × 37 × 86 мм) в сравнении с ПЭТ/КТ-2, но с увеличенной метаболической активностью до SUVmax 17,2, что соответствует 5 баллам по шкале Deauville.

Химиотерапия третьей линии. Ввиду нарастания у пациентки высокой метаболической активности в опухоли средостения методом выбора была высокодозная химиотерапия с аутоТГСК. С целью преодолеть резистентность ЛХ решено провести химиотерапию по схеме ДНАР (дексаметазон, цисплатин, цитарабин).

После 2 курсов химиотерапии по схеме ДНАР (май — июнь 2018 г.) на фоне удовлетворительного самочувствия в анализе крови увеличилась СОЭ до 55 мм/ч.

Контрольные рентгенограммы грудной клетки (15.07.18) выявили возвратный рост в опухолевой массе переднего средостения (рис. 2, А).

Спиральная КТ (17.07.18): по сравнению с данными после 2 курсов АВВД остаточный конгломерат лимфатических узлов увеличился до 86 × 48 мм (рис. 2, Б), протяженностью 140 мм, появились отдельные паракардиальные лимфатические узлы справа размером до 9 мм, а также жидкость в правой плевральной полости и полости перикарда.

ПЭТ/КТ-4 (14.07.18): после 2 циклов ДНАР в верхнем и среднем отделах переднего средостения справа определяется мягкотканное образование

неоднородной структуры с вовлечением в процесс медиастинальной и костальной плевры, размерами до 70 × 40 × 94 мм и гиперфиксацией РФП (SUVmax 7,8, 260 % от уровня в печени), что соответствует 5 баллам по шкале Deauville.

Таргетная терапия в сочетании с консолидирующей лучевой терапией. Принимая во внимание, что заболевание оказалось резистентным к большинству базисных химиопрепаратов, в программу терапии «спасения» с 18.07.2018 г. был включен брентуксимаб ведотин в сочетании с комбинацией BeGEV, включавшей ранее не использовавшиеся препараты: гемцитабин, винорелбин и бендамустин.

ПЭТ/КТ-5 (11.09.18): после 2 курсов терапии «спасения» BV + BeGEV размеры мягкотканного образования в средостении уменьшились до 60 × 24 × 65 мм при SUVmax 2,7, т. е. впервые метаболическая активность опухоли снизилась до уровня 3 баллов по шкале Deauville.

Пациентке проведено еще 2 курса BV + BeGEV (всего 4) с последующей монотерапией брентуксимабом ведотином и межкурсовым облучением исходно вовлеченных зон с областью возвратного роста. Дистанционная гамма-терапия проведена с 20.11 по 29.11.2018 г. в режиме дневного дробления укрупненной суточной дозы до СОД 21 Гр за 8 лечебных дней (РОД 1,3 Гр + 1,5 Гр с интервалом 4,5 ч, 2 раза в сутки). Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжать введение брентуксимаба по месту жительства. Через месяц после окончания химиолучевого лечения СОЭ 26 мм/ч, содержание лимфоцитов восстановилось до нормы, концентрация гемоглобина увеличилась до 105 г/л, на фоне 3 введений брентуксимаба ведотина наблюдалась умеренная периферическая нейропатия. Статус по ECOG 1 балл.

Однако в январе 2019 г. у пациентки повысилась температура тела, увеличилась СОЭ. По месту жительства выполнена КТ, согласно которой в переднем средостении определялось образование размерами 75 × 39 × 120 мм, а также выпот в правой плевральной полости и перикарде. Пациентке ввели повторно брентуксимаб (4-й) без эффекта и направили на консультацию в МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

Иммунотерапия. На поликлиническом приеме в МРНЦ им. А.Ф. Цыба ввиду наличия жизненных показаний пациентке было рекомендовано проведение по месту жительства терапии «спасения» с использованием ингибитора PD-1 ниволумаба. С февраля 2019 г. в течение года пациентка получала ниволумаб по 240 мг каждые 2 нед. с выраженным противоопухолевым эффектом (рис. 3). Со слов пациентки, на фоне введения ниволумаба отмечался быстрый эффект в виде улучшения самочувствия, нормализации температуры тела и СОЭ. Лечение завершено в феврале 2020 г. в связи появлением кашля, по этому поводу по месту жительства пациентка получала антибиотики.

ПЭТ/КТ-6 (11.07.19): патологического накопления РФП, характерного для опухолевого процесса, не выявлено. В переднем средостении резидуальная масса размерами 42 × 23 × 45 мм (SUVmax 2,7) с уровнем накопления 2 балла по шкале Deauville, полный метаболический ответ.

ПЭТ/КТ-7 (17.04.20): резидуальная масса уменьшилась до 20 × 11 мм. Метаболически активной ткани не обнаружено, констатирован полный метаболический ответ.

По данным на август 2020 г., длительность полной ремиссии от начала лечения ниволумабом составила 18 мес. Пациентка находится под наблюдением без лечения в течение 6 мес., работает, ведет активный образ жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью представленного случая является наличие глубокой лимфоцитопении в дебюте заболевания ($0,49 \times 10^9/\text{л}$) и большой объем предшествующего лечения на момент назначения ниволумаба (4 линии предшествующей химиотерапии, лучевая терапия). Закономерен вопрос: можно ли было избежать столь долгого пути к достижению ремиссии?

Стандарты лечения, предлагаемые в реальной клинической практике, дают возможность выбора первой линии химиотерапии для больных с неблагоприятной ранней стадией КЛХ. Традиционно выбор опирается на предпочтения конкретной исследовательской группы: АВВД используют в США, Великобритании, Италии, Канаде, тогда как Германия и страны Центральной Европы предпочитают схему ВЕАСОРР. Эти «конкурирующие» схемы, отличающиеся эффективностью и токсичностью, неоднократно изучались в рандомизированных исследованиях. Предпочтение 4-компонентной схемы АВВД как «золотого стандарта» в лечении ранних стадий ЛХ во многом основано на том, что токсичность доксорубицина и блеомицина зависит от кумулятивной дозы, а из-за небольшого количества циклов полихимиотерапии в схемах для ранних стадий эта доза относительно невысока. При этом 7-компонентная схема ВЕАСОРРес заведомо эффективнее, но и токсичнее даже на первых циклах [6]. Проблему выбора облегчило наступление эпохи ПЭТ/КТ. Место стандартно прописанных протоколов заняли ПЭТ-адаптированные схемы лечения, позволяющие принимать решение об использовании более агрессивной химиотерапии по результатам промежуточной ПЭТ/КТ после 2 курсов АВВД [4, 5].

Назначение схемы АВВД пациентке с исходной лимфоцитопенией в известной степени противоречило нашим собственным наблюдениям относительно недостаточной эффективности этой схемы в подобных случаях [8]. Сохранится ли в условиях доступности ПЭТ/КТ-2 неблагоприятное прогностическое значение лимфоцитопении, к моменту выбора нами первой линии терапии в 2017 г. не было ясным, но надежда возлагалась на возможность интенсификации химиотерапии по итогам ПЭТ/КТ-2. К сожалению, ожидания достичь полного метаболического ответа после перехода с 4-компонентной схемы АВВД на 6-компонентную схему ЕАСОРР-14 с ее плотным режимом в нашем наблюдении не оправдались.

Следует признать, что ПЭТ-адаптированные подходы находятся в фазе развития. Определенный свет на неудачу использования нами схемы ЕАСОРР-14 для эскалации терапии проливает публикация 2018 г. А. Gallamini и соавт. [24]. В ней проанализированы результаты назначения ВЕАСОРРес при ПЭТ-положительном ответе на 2 курса АВВД в зависимости от числа баллов по шкале Deauville в рамках протокола GITIL/FIL HD 0607. У больных с поздними стадиями режим ВЕАСОРРес был достаточно эффективен лишь при метаболическом ответе на уровне 4 баллов, что составляет большинство ПЭТ-положительных результатов после АВВД. Доля пациентов с 5 баллами по шкале Deauville в приведенном исследовании не превышала 6 %, но результат перехода на ВЕАСОРРес у них был статистически значимо хуже, чем у больных с 4 баллами по Deauville (ВБП 35 vs 73 %; $p < 0,001$). По мнению авторов, в немногочисленной группе пациентов с ответом 5 баллов необходимо сразу использовать новые лечебные возможности таргетной или иммунной терапии.

В связи с вышесказанным особо интересны результаты другого итальянского исследования, опубликованные в 2019 г. и впервые осветившие роль исходной лимфоцитопении в условиях ПЭТ-адаптированной терапии [25]. Протоколом HD0801 предусматривался переход к высокодозной химиотерапии с аутоТГСК сразу после получения ПЭТ-положительного результата после 2 циклов АВВД, что, по мнению авторов, объясняет нивелирование значимости международного прогностического индекса и отдельных входящих в него факторов риска у пациентов с ЛХ IIB–IV стадии. Из данных, приведенных в статье видно, что группа больных с исходным содержанием лимфоцитов менее 600/мкл была немногочисленной (67 из 510; 13 %), что совпадало с нашими наблюдениями [8]. Однако среди пациентов с исходной лимфоцитопенией ПЭТ-положительный ответ после 2 циклов АВВД наблюдался в 30 % случаев (21 из 67) в отличие от 18–20 % при каждом из остальных факторов риска, включая больных без лимфоцитопении. Более того, абсолютная лимфоцитопения в дебюте заболевания оказалась единственным фактором риска, статистически значимым с ухудшением ВБП у пациентов с ПЭТ-положительным ответом, получавших 4 IGEV + ВЕАМ/аутоТГСК: 2-летняя ВБП у них составила 60,5 vs 79,4 % у пациентов без лимфоцитопении ($p = 0,032$).

Таким образом, оптимальной схемой первой линии для пациентов с ранней неблагоприятной

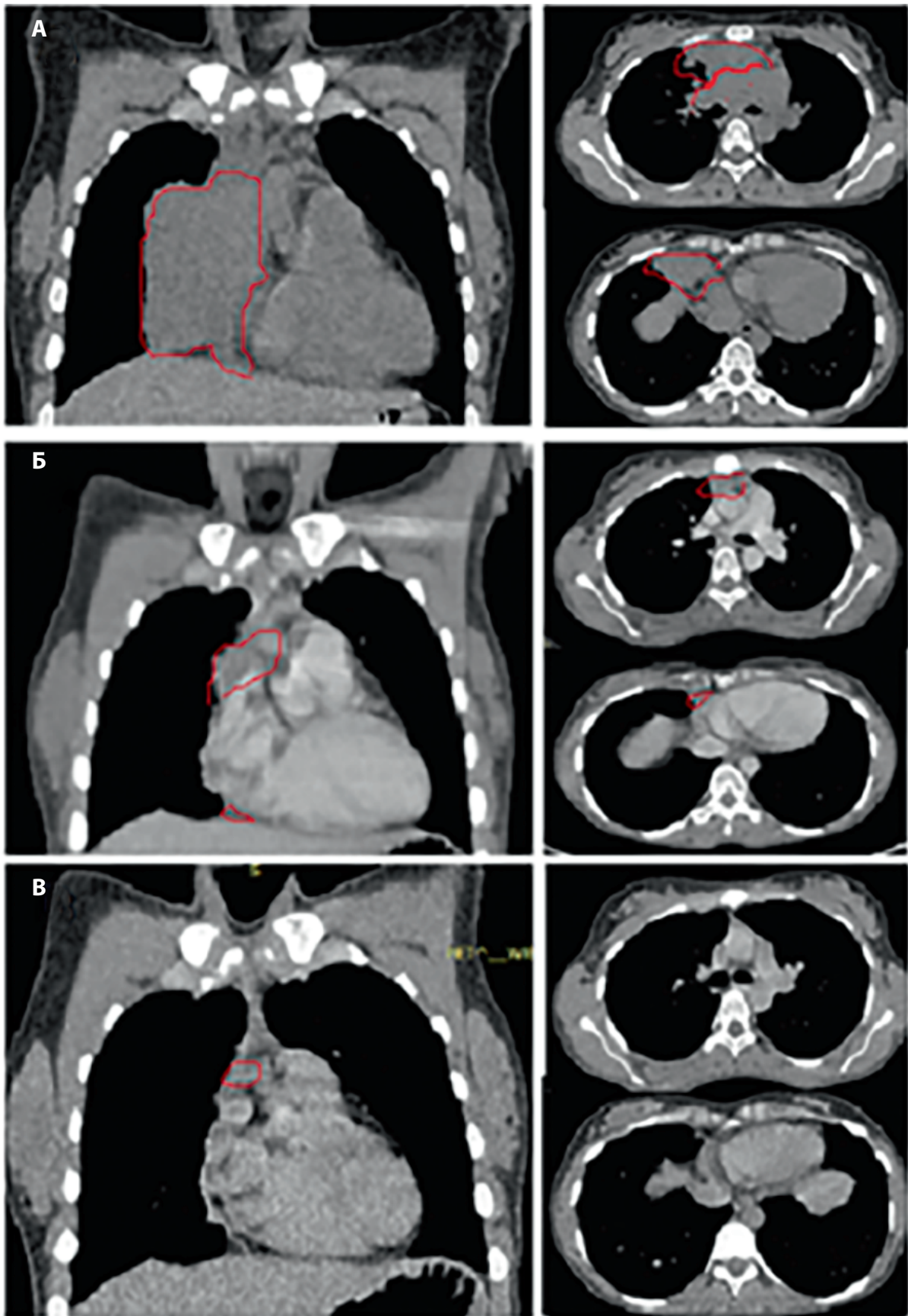


Рис. 3. Регрессия рецидивной опухоли в средостении на фоне лечения ниволумабом; слева — фронтальные срезы, справа — аксиальные срезы:

А — КТ при рецидиве (15.01.19); Б — после 6 мес. терапии (11.07.19, Deauville 2 балла); В — через 2 мес. после отмены лечения (17.04.20, полный метаболический ответ)

Fig. 3. Nivolumab-induced regression of mediastinal relapsed tumor; frontal sections on the left and axial sections on the right:

А — CT at relapse (January 15, 2019); Б — after 6 months therapy (July 11, 2019; Deauville 2 points); В — 2 months after therapy discontinuation (April 17, 2020; complete metabolic response)

стадией кЛХ при наличии исходной лимфоцитопении представляется, на наш взгляд, 7-компонентный режим BEACOPP. Остается открытым вопрос, может ли оказаться эффективным для подобных пациентов усиление стандартной схемы ABVD брентуксимабом ведотином [26] или ниволумабом [27].

По нашим наблюдениям, прогрессирование после использования брентуксимаба ведотина в монорежиме и даже в комбинации с терапией второй линии (BeGEV, ICE, DHAP), как это имело место в приведенном клиническом наблюдении, не столь редко [12]. Нами прослежены все случаи лечения пациентов с рефрактерным течением и рецидивами ЛХ, получавшими первичную терапию в МРНЦ им. А.Ф. Цыба [13, 28]. Использование ниволумаба, ставшее возможным в рамках российской программы раннего доступа, и прежде всего, в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой [15], увеличило продолжительность жизни многих пациентов с многократными рецидивами ЛХ, включая тех, кто получал первичную терапию в МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

Переносимость ниволумаба в представленном нами наблюдении была удовлетворительной. Вместе с тем, по данным К.В. Лепика и соавт., проанализировавших эффективность и безопасность его применения у 101 пациента с рецидивами или рефрактерным течением ЛХ, в ходе лечения необходимо опрашивать их о состоянии зрения, тщательно осматривать и выполнять мониторинг клинических и лабораторных показателей (уровень билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, амилазы, креатинина, глюкозы) перед каждым введением препарата, а также 1 раз в 3 мес. отслеживать уровень тиреотропного гормона [15]. У пациентов с нежелательными иммуноопосредованными явлениями тяжелой степени прибегают к приостановке или отмене терапии ниволумабом и вводят глюкокортикостероиды в дозе, эквивалентной 1–2 мг/кг метилпреднизолона в сутки [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты иммунологической направленности позволяют улучшить выживаемость и качество жизни больных кЛХ с первично-рефрактерным или рецидивирующим течением заболевания, что подтверждается приведенным нами клиническим наблюдением. Представляется важным то, что эффект был достигнут у пациентки с исходной лимфоцитопенией. Однако развитие повторных рецидивов сопровождается селекцией резистентных опухолевых клеток, которые могут отличаться от исходных. Отсюда возникает вопрос, будут ли эффективны ингибиторы иммунных контрольных точек при использовании их у пациентов с исходной лимфоцитопенией в первой линии терапии.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: Т.И. Богатырева, А.О. Афанасов, А.Ю. Терехова.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: Н.А. Фалалева.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brockelmann PJ, Sasse S, Engert A. Balancing risk and benefit in early-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(15):1666–78. doi: 10.1182/blood-2017-10-772665.
2. Богатырева Т.И., Павлов В.В. Лечение лимфомы Ходжкина. В кн.: Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 525–46.
[Bogatyeva TI, Pavlov VV. Treatment of Hodgkin's lymphoma. In: Kaprin AD, Mardynskii YuS, eds. Terapevticheskaya radiologiya: natsional'noe rukovodstvo. (Therapeutic radiology: national guidelines.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2018. pp. 525–46. (In Russ)]
3. Sieber M, Engert A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 2000;11(Suppl 1):81–5. doi: 10.1093/annonc/11.suppl_1.s81.
4. Spinner MA, Advani RH, Connors JM, et al. New Treatment Algorithms in Hodgkin Lymphoma: Too Much or Too Little? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:626–36. doi: 10.1200/EDBK_200679.
5. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv18–iv29. doi: 10.1093/annonc/mdy080.
6. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):907–13. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5807.
7. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина. В кн.: Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018. С. 28–43.
[Demina EA. Hodgkin lymphoma. In: Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zlokachestvennykh limfoproliferativnykh zabolevaniy. (Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases.) Moscow; 2018. pp. 28–43. (In Russ)]
8. Богатырева Т.И., Терехова А.Ю., Афанасов А.О. и др. Влияние исходного дефицита CD4+ Т-лимфоцитов периферической крови на результаты химиолучевого лечения больных лимфомой Ходжкина. *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(3):317–30. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-317-330.
[Bogatyeva TI, Terekhova AYU, Afanasov AO, et al. Impact of the pre-treatment CD4+ T-lymphocyte deficiency in the peripheral blood on the results of chemoradiotherapy in patients with Hodgkin's lymphoma. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2019;64(3):317–30. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-317-330. (In Russ)]
9. Andre MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1786–94. doi: 10.1200/JCO.2016.68.6394.
10. Sureda A, Constans M, Iriando A. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol*. 2005;16(4):625–33. doi: 10.1093/annonc/mdl119.
11. 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.
12. Шкляев С.С., Фалалева Н.А., Богатырева Т.И. и др. Бендамустин в лечении пациентов с рецидивами и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина (обзор литературы и собственные данные). *Клиническая онкогематология*. 2020;13(2):136–49. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-136-149.
[Shklyayev SS, Falaleeva NA, Bogatyeva TI, et al. Bendamustine in the Treatment of Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Literature Review and Clinical

Experience. *Clinical oncohematology*. 2020;13(2):136–49. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-136-149. (In Russ)]

13. Bogatyreva TI, Terekhova AY, Shklyayev SS, et al. Long-term treatment outcome of patients with refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma in the anthracycline era: a single-center intention-to-treat analysis. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 8):viii364. doi: 10.1093/annonc/mdy286.016.

14. Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Ann Oncol*. 2016;27(7):1317–23. doi: 10.1093/annonc/mdw169.

15. 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: 10.17650/1818-8346-2019-13-4-17-26.

[Lepik KV, Mikhailova NV, Kondakova EV, 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. *Oncohematology*. 2018;13(4):17–26. doi: 10.17650/1818-8346-2019-13-4-17-26. (In Russ)]

16. 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.

17. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al. 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.

18. Yamamoto R, Nishikori M, Kitawaki T, et al. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008;111(6):3220–4. doi: 10.1182/blood-2007-05-085159.

19. Опдиво® (инструкция по медицинскому применению). Принстон, США: Bristol-Myers Squibb Company. Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/opdivo>. Ссылка активна на 18.02.2021.

[Opdivo® (package insert). Princeton, USA: Bristol-Myers Squibb Company. Available from: <https://www.vidal.ru/drugs/opdivo>. Accessed 18.02.2021. (In Russ)]

20. 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.

21. Hude I, Sasse S, Brockelmann PJ. Leucocyte and eosinophil counts predict progression-free survival in relapsed or refractory classical Hodgkin Lymphoma

patients treated with PD1 inhibition. *Br J Haematol*. 2018;181(6):837–40. doi: 10.1111/bjh.14705.

22. Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, et al. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1506–14. doi: 10.1056/NEJM199811193392104.

23. Демина Е.А., Леонтьева А.А., Тумян Г.С. и др. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность интенсивной схемы ЕАСОПР-14 (опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). *Клиническая онкогематология*. 2017;10(4):443–52. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-443-452.

[Demina EA, Leont'eva AA, Tumyan GS, et al. First-Line Therapy for Patients with Advanced Hodgkin's Lymphoma: Efficacy and Toxicity of Intensive EACOPP-14 Program (NN Blokhin National Medical Cancer Research Center Data). *Clinical oncohematology*. 2017;10(4):443–52. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-443-452. (In Russ)]

24. Gallamini A, Tarella C, Viviani S, et al. Early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission tomography/computed tomography scan after two ABVD cycles: long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(5):454–622. doi: 10.1200/JCO.2017.75.2543.

25. Bari A, Marcheselli R, Sacchi S, et al. The classic prognostic factors in advanced Hodgkin's lymphoma patients are losing their meaning at the time of PET-guided treatments. *Ann Hematol*. 2020;99(2):277–82. doi: 10.1007/s00277-019-03893-7.

26. Kumar A, Casulo C, Yahalom J. Brentuximab vedotin and AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016;128(11):1458–64. doi: 10.1182/blood-2016-03-703470.

27. Brockelmann PJ, Goergen H, Keller U, et al. Efficacy of Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Classic Hodgkin Lymphoma: The Randomized Phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAH1 Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(6):872. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0750.

28. Богатырева Т.И., Терехова А.Ю., Шкляев С.С. и др. Исходы лечения больных лимфомой Ходжкина с рефрактерным и рецидивирующим течением: анализ 142 последовательных случаев. *Евразийский онкологический журнал*. 2020;8(приложение 2):229.

[Bogatyreva TI, Terekhova AY, Shklyayev SS, et al. Treatment outcomes in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: analysis of 142 successive cases. *Evrasiiskii onkologicheskii zhurnal*. 2020;8(Suppl 2):229. (In Russ)]