

Эффективность и безопасность ниволумаба в терапии рецидивирующей и резистентной классической лимфомы Ходжкина: опыт ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова

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

Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени ак. И.П. Павлова, НИИ Детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важных механизмов устойчивости лимфомы Ходжкина к противоопухолевому иммунному ответу является гиперэкспрессия лиганда рецептора программируемой гибели клетки 1 (Programmed cell death 1, PD-1). По этой причине сигнальный путь PD-1 / PD-L1 является перспективной терапевтической мишенью. Ингибиторы PD-1 / PD-L1 продемонстрировали эффективность в терапии лимфомы Ходжкина в ряде международных клинических исследований. Целью исследования является анализ результатов лечения пациентов с рецидивирующей и резистентной лимфомой Ходжкина с помощью препарата ниволумаб – моноклонального антитела, специфического ингибитора PD-1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включены 99 пациентов (51 м / 48 ж) с рецидивирующей и резистентной классической лимфомой Ходжкина, получивших ниволумаб в монорежиме в клинике ПСПбГМУ им. ак. И.П.Павлова. Характеристики больных представлены на табл. 1.

Табл. 1. Характеристики пациентов

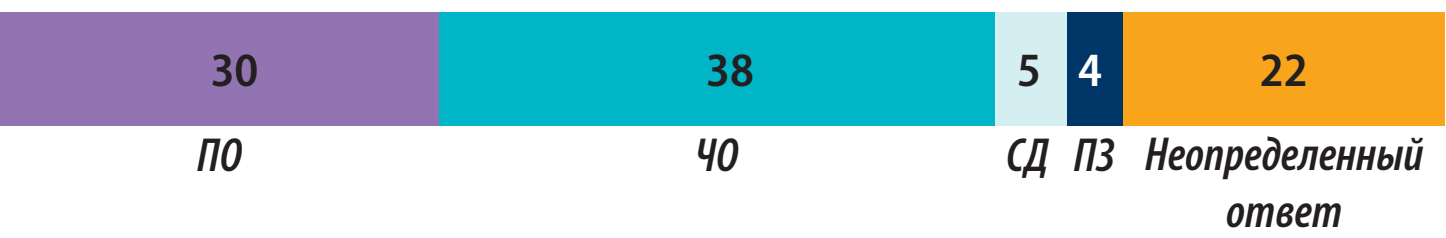
Число пациентов (м/ж)	100 (52/48)
Возраст, медиана (диапазон)	30 (11–60)
Число предшествующих линий терапии	5 (2–10)
Соматический статус Eastern Cooperative Oncology Group:	
0	14 (14%)
1	46 (46%)
2	24 (24%)
3	14 (14%)
4	2 (2%)
Предшествующая высокодозная химиотерапия с аутоТГСК	12 (12%)
Предшествующая терапия брентуксимабом ведотином	19 (19%)
Предшествующая ВДПХТ с аутоТГСК и БВ	30 (30%)
Только химиотерапия	39 (39%)
аутоТГСК+БВ+аллоТГСК	4
Медиана наблюдения	14,6 (3–19)

Медиана возраста больных составила 30 лет (диапазон 11–60). Среднее количество предшествующих линий терапии составляло 5 (диапазон 2–10), 60% больных имели первично резистентное течение заболевания. В момент начала терапии ниволумабом, 67% пациентов имели прогрессирование заболевания, у 65% присутствовали В-симптомы, у 70% экстранодальные очаги поражения, у 22% массивное поражение (bulky). Ниволумаб вводили в дозе 3 мг/кг каждые 14 дней до прогрессирования заболевания или проявления непереносимости препарата. Эффект терапии определялся на основании ПЭТ-КТ всего тела с использованием критериев LYRIC.

РЕЗУЛЬТАТЫ

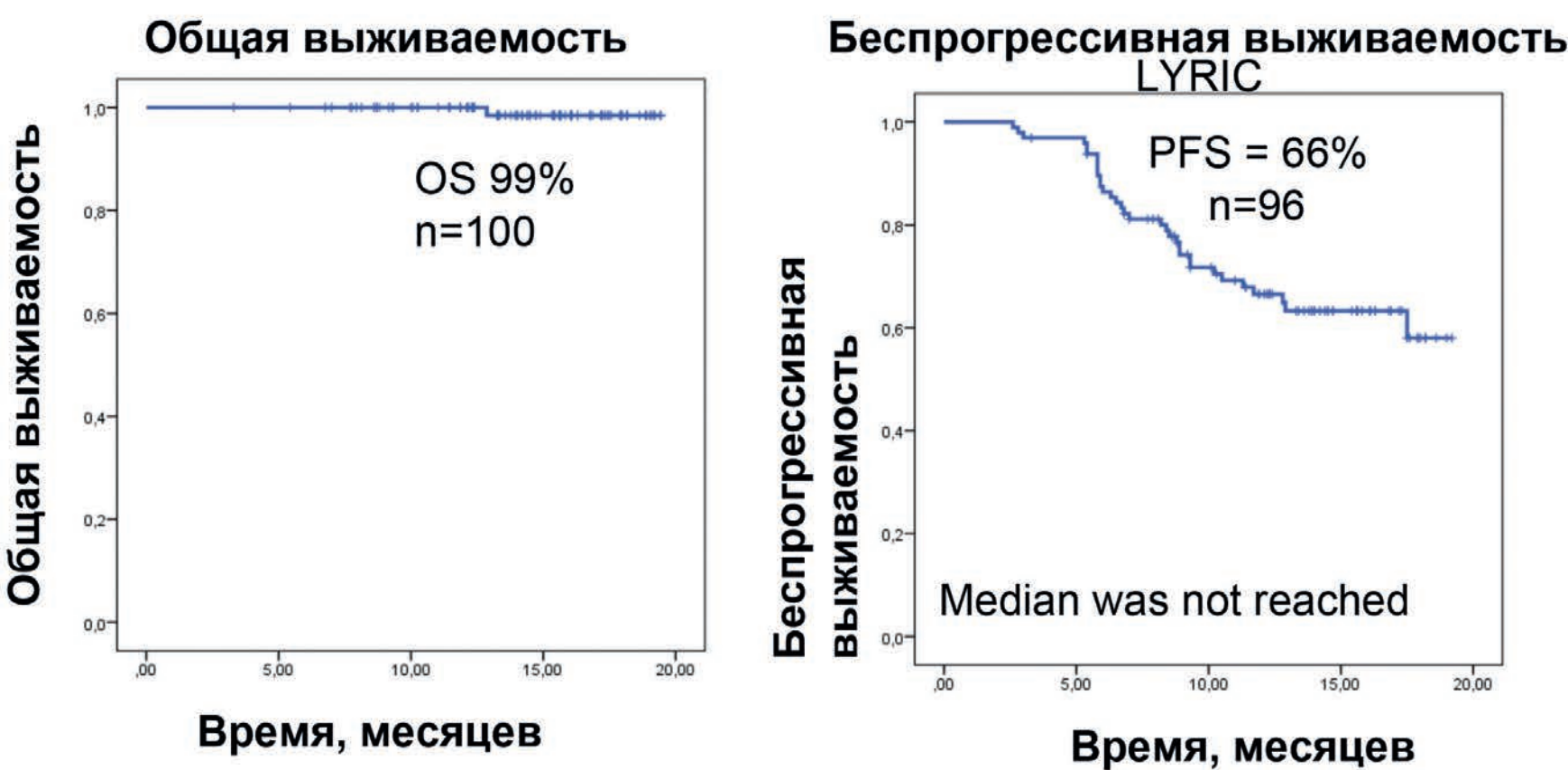
Медиана наблюдения составила 14,6 месяца (диапазон 5–17). Оценка ответа выполнена у 96% больных. Объективный ответ на терапию, определяемый как полный или частичный ответ, отмечен у 68% пациентов (рис 1.) Лучший ответ в виде полного метаболического ответа наблюдался у 30% пациентов, частичного ответа у 36,3%, стабилизации заболевания у 5,1% и неопределенного ответа (IR) у 21,2% (IR1 у 3%, IR2 у 16,2%, IR3 у 2%). Прогрессирование заболевания как лучший ответ на терапию отмечалось у 4% пациентов.

Рис. 1. Лучший ответ на терапию ниволумабом



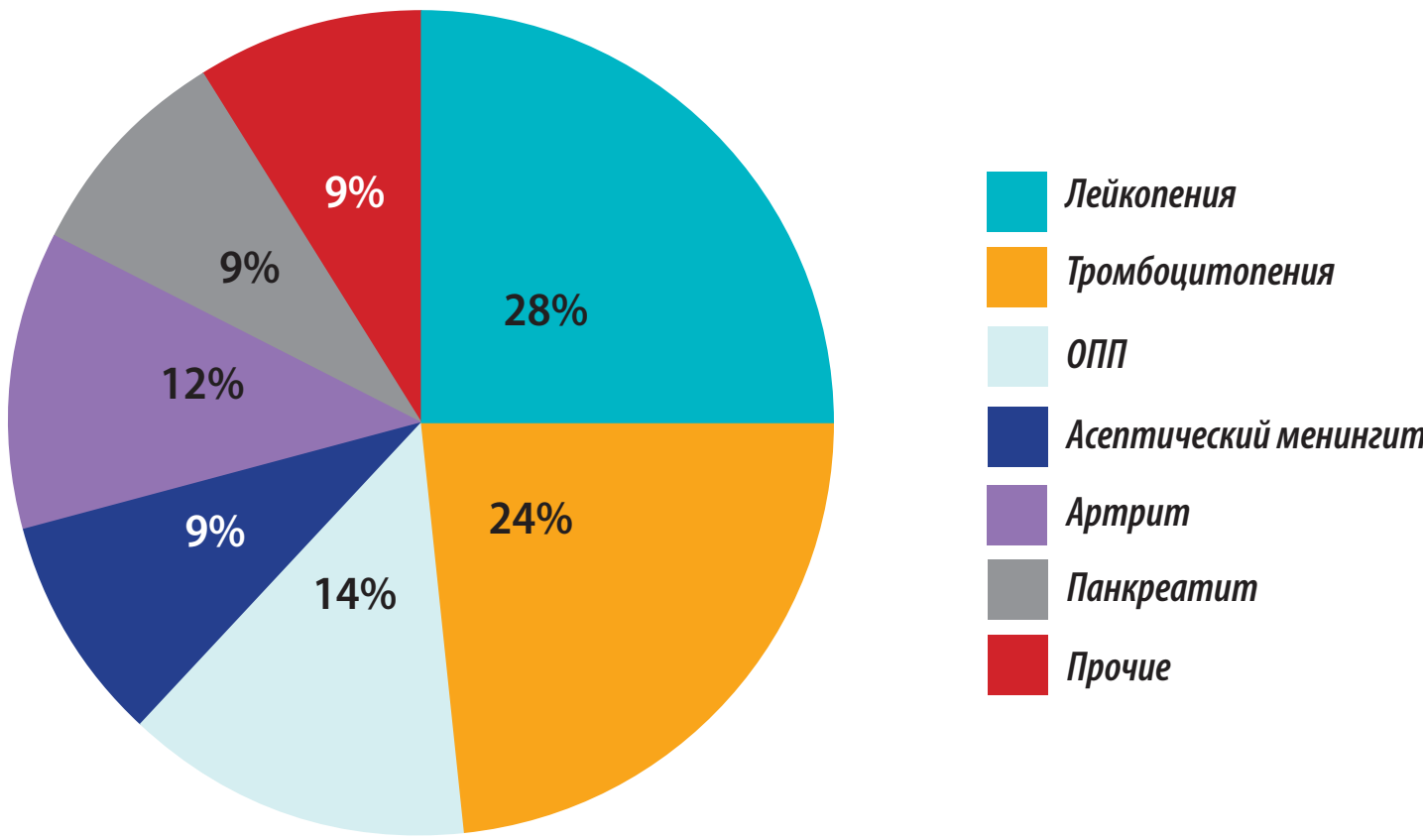
На момент анализа медиана без прогрессивной выживаемости (БПВ) не была достигнута, 12-месячная БПВ составляла 70,7%, а 12-месячная общая выживаемость составляла 99% (рис. 2).

Рис. 2. Выживаемость больных на фоне терапии ниволумабом



После начала лечения В симптомы регрессировали у 100% больных, среди пациентов с наличием В-симптомов на момент начала заболевания. Не было выявлено значимых различий в БПВ в зависимости от вида предшествующей терапии, количества линий терапии, наличием прогрессии заболевания в момент начала лечения, наличия экстранодальных очагов поражения, В-симптомов и наличия массивного опухолевого поражения. Нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести наблюдались у 86 пациентов (86,8%) Наиболее распространенными НЯ, возникшими на фоне введения препарата, были усталость (22%), лихорадка (17%), тошнота (15%), гипотиреоз (15%), повышение уровня трансаминаз (14%). Тяжелые нежелательные явления 3–4 степени в соответствии с классификацией NCI CTCAE v.4.03 отмечались у 15% пациентов. Структура тяжелых нежелательных явлений представлена на рис. 3.

Рис. 3. Тяжелые побочные явления на фоне терапии ниволумабом



ВЫВОДЫ

Ниволумаб демонстрирует высокую эффективность при лечении пациентов с резистентной и рецидивирующей лимфомой Ходжкина, с удовлетворительным профилем токсичности.