

И.А. Крячок

Иммунотерапия лимфомы Ходжкина: новая стратегия лечения

Национальный институт рака, Киев

Получено 23.04.2018

Принято в печать 30.05.2018

В данном обзоре литературы освещен новый подход к лечению рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина с использованием иммунотерапии. Представлены данные клинических исследований, в которых изучалась эффективность, а также профиль безопасности ингибиторов контрольных иммунных точек ниволумаба и пембролизумаба, комбинаций с использованием этих препаратов.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина; рецидив; рефрактерное течение; иммунотерапия; ингибиторы контрольных иммунных точек; PD; PD-L1; ниволумаб; пембролизумаб.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — одно из немногих злокачественных новообразований, которое является курабельным. Целью современной терапии пациента с ЛХ является полное излечение при условии, что терапия не будет вызывать выраженной токсичности и позволит сохранить высокое качество жизни во время и по завершении всего объема лечебных мероприятий.

Использование современных комбинированных режимов химиотерапии позволяет излечить до 90% больных, однако оставшиеся 10% пациентов, а также те, у кого в последующем развивается рецидив заболевания, являются неблагоприятной группой, требующей существенной интенсификации лечения с использованием сальвадж-режимов, высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток периферической крови (аутоТСКПК) [1, 3]. Вероятность достижения длительной ремиссии и выздоровления в таких случаях составляет около 50%, при этом половина больных не отвечает на данный вид терапии, а у части из ответивших в будущем также возможно развитие следующего рецидива заболевания. Для таких пациентов прогноз является крайне неблагоприятным, медиана выживаемости составляет около 28 мес [1].

Таким образом, поиск новых подходов к терапии при ЛХ, направленных на излечение максимального количества пациентов, является чрезвычайно злободневным и актуальным.

Достижения последних десятилетий в более глубоком понимании патогенеза и механизмов развития лимфоидных опухолей, которые открывают таргетные точки, сигнальные пути и т.д., явились основой для разработки современных нецитостатических препаратов, более избирательно воздействующих на клетку-мишень или звено патологического пути злокачественного процесса, или же на микроокружение опухолевой ткани [4, 6].

Первым таргетным препаратом в лечении ЛХ стал брентуксимаб ведотин — моноклональное антитело против антигена CD30, экспрессирующееся на поверхности патологических клеток при Т-клеточных лимфомах и ЛХ. Внедрение в практику данного препарата позволило достичь существенных успехов в лечении рефрактерных форм и рецидивов ЛХ с обеспечением достижения ремиссии у около 70% больных [2–8].

К сожалению, часть больных с рецидивом или рефрактерным течением ЛХ демонстрируют отсутствие ответа при применении брентуксимаба ведотина, у части эффект является кратковременным, и в последующем развивается еще один рецидив заболевания [6].

Поиск новых препаратов и подходов в терапии является особенно злободневным именно для этой группы больных.

Инновационными в последние годы в онкологии, в том числе и в онкогематологии, являются иммуноонкологические препараты, действие которых направлено на усиление

естественной способности иммунной системы бороться с опухолью. Иммуноонкологические препараты воздействуют на различные компоненты иммунной системы, в том числе на точки иммунного контроля, в норме отвечающие за регулирование работы иммунной системы, усиливая (фактор некроза опухоли (ФНО, TNF) и суперсемейства B7-CD28) или угнетая иммунный ответ (молекулы A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM-3, VISTA) [4, 14].

Особый научный интерес вызвали исследования роли передачи сигналов через пути, связанные с PD. PD (programmed death)-рецептор — это рецептор программной гибели клетки, трансмембранный протеин Т-лимфоцита [9].

PD-1 кодируется геном PDCD1 и имеет два лиганда — PD-L1 и PD-L2. Рецептор PD-1 участвует в отрицательной регуляции иммунного ответа путем подавления активации Т-лимфоцитов, задействованных в воспалительной реакции, что приводит к снижению аутоиммунитета и повышению аутоотолерантности [14].

PD-1 является иммунной контрольной точкой, так как оказывает ингибиторный эффект через двойной механизм: стимуляцию апоптоза антигенспецифических Т-лимфоцитов в лимфатических узлах и одновременное подавление апоптоза регуляторных Т-лимфоцитов. Опухолевые клетки способны использовать сигнальный путь PD-1 для ухода от надзора иммунной системы организма [9, 15].

Рецептор PD-1 экспрессируется Т- и В-лимфоцитами, клетками миелоидного ряда, PD-L1 — клетками разных органов, опухолями и антигенпрезентирующими клетками [10, 11].

Известно, что взаимодействие между PD-1 и PD-L1 обеспечивает угнетение иммунного ответа, что особенно выражено при опухолевых заболеваниях. Нормальные ткани организма человека имеют небольшое количество молекул данного рецептора или его лигандов, за исключением ткани миндалин, плаценты, макрофагов печени и легких. Главной физиологической функцией PD-пути является контроль воспалительной реакции и предупреждение распространения воспаления [12].

В отличие от здоровых тканей, в клетках многих злокачественных новообразований отмечается гиперэкспрессия PD-L1 [11].

Гиперэкспрессия PD-L1 выявлена на злокачественных клетках при раке легкого, меланоме, уротелиальном раке, раке желудка, раке женской репродуктивной системы, лимфоме, лейкомиах и других злокачественных новообразованиях. Экспрессия PD-L2 выявлена на клетках первичной медиастинальной, фолликулярной лимфомы, ЛХ [13, 14].

Гиперэкспрессия PD-L1 в клетках опухоли угнетает иммунный ответ, таким образом маскируя опухоль, обеспечивая защиту опухоли от Т-лимфоцитов [15, 16].

Иммунные контрольные точки, ингибиторы патологических путей, которые снижают иммунный ответ, представляя потенциал для разработки средств противоопухолевой терапии.

Появление анти-PD-антител кардинально изменило философию иммунотерапии злокачественных новообразований — с активации иммунной системы (противоопухолевые вакцины) на «деингибирование» иммунного ответа.

Предпосылкой к применению анти-PD-антител при ЛХ явились исследования, демонстрирующие, что клетки Рид — Штернберга используют сигнальный путь программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) как способ уклонения от иммунного обнаружения. При классической ЛХ происходят генетические повреждения хромосомы 9p24.1, что приводит к повышению экспрессии лигандов PD-1, PD-L1 и PD-L2 и их индукции через сигнальные пути JAK и STAT [17–19].

Ниволумаб и пембролизумаб — моноклональные антитела, воздействующие на иммунные контрольные точки сигнальных путей программированной смерти. Эти антитела связываются с PD-1-рецепторами на Т-клетках и прерывают негативный сигнал, индуцированный PD-1-лигандами, PD-L1/PD-L2, для восстановления противоопухолевой активности Т-клеток [20].

Ниволумаб является полностью человеческим иммуноглобулином (Ig G4, моноклональным антителом, ингибитором иммунных контрольных точек, воздействующим на PD-1. Одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration — FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency — EMA) для пациентов с ЛХ, у которых развился рецидив после выполнения аутоТСКПК и применения брентуксимаба ведотина.

Ниволумаб связывается с эпитопом рецептора PD-1, который перекрывается с участком связывания PD-L1 и действует как конкурентный ингибитор [21].

Впервые эффективность и токсичность ниволумаба при ЛХ были изучены в исследовании I фазы в группе из 23 пациентов. В данном исследовании продемонстрировано хорошую переносимость препарата, при этом около 65% пациентов получили >90% от предполагаемой дозы. Осложнения не превышали допустимого уровня, а токсичность III степени, связанная с приемом препарата, зарегистрирована только у 22% пациентов, признаков токсичности IV или V степени ни у кого из пациентов не зафиксировано [22].

При оценке эффективности терапии продемонстрировано, что высокий общий уровень ответа составил 80%, причем пациенты были существенно предлечены, 80% из них получили аутоТСКПК и/или брентуксимаб ведотин. Следует отметить, что полный ответ на терапию достигнут только у 17% пациентов [23]. Важным результатом исследования явилось то, что длительность ответа на терапию была существенной, причем 86% пациентов все еще продолжали удерживать ответ через 24 мес.

Далее проведено еще ряд исследований, в которых подтверждены эффективность и безопасность терапии с применением ниволумаба. Наиболее масштабным является исследование Checkmate 205, в которое включено 243 пациента, получавших аутоТСКПК (три группы), а также группа больных с впервые установленным диагнозом ЛХ, которые принимали ниволумаб в сочетании с химиотерапией по схеме AVD [24].

Три группы больных ЛХ после аутоТСКПК состояли из пациентов, не получавших брентуксимаб ведотин, пациентов, которые после аутоТСКПК получали брентуксимаб ведотин, и пациентов, принимавших брентуксимаб ведотин на разных этапах. Уровень общего ответа был одинаковым во всех трех группах и составил 68–73%. Частота общих ответов была самой низкой у пациентов после применения аутоТСКПК и брентуксимаба ведотина (8%) и самой высокой — у пациентов, которые не получали брентуксимаб (22%).

Однако, хотя выживаемость без прогрессирования заболевания не достигнута в группе пациентов, которые не принима-

ли брентуксимаб, данный показатель составил 11–15 мес в двух других группах, при этом период наблюдения длился лишь 6–12 мес. Никаких неожиданных проявлений токсичности ниволумаба не наблюдалось. Эти результаты подтверждают, что терапия ниволумабом эффективна, сопровождается хорошей переносимостью, однако длительность ответа у больных с рецидивирующей и рефрактерной ЛХ не превышает 1–2 лет.

Пембролизумаб — гуманизированное моноклональное антитело IgG4, блокирующее взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами, одобрено FDA в марте 2017 г. для пациентов (взрослых и детей) с рефрактерным течением или рецидивом ЛХ после 3 или более линий терапии и ЕМА для пациентов, которые не ответили на брентуксимаб либо на аутоТСКПК или не были кандидатами для проведения аутоТСКПК [25, 26].

Препарат разработан международной биофармацевтической компанией MSD (Merck Sharp & Dohme) и впервые зарегистрирован в 2014 г. в США для терапии пациентов с неоперабельной и метастатической меланомой, у которых выявлено прогрессирование после предшествующей терапии. В настоящее время препарат одобрен FDA также для терапии пациентов с неоперабельной и метастатической меланомой, ранее не получавших лечения; для терапии пациентов с метастатическим раком легкого с гиперэкспрессией PD-L1; рецидивирующими метастатическими опухолями головы и шеи; местно-прогрессирующей или метастатической уротелиальной карциномой; ЛХ (как уже было оговорено выше); рецидивирующей местно-прогрессирующей или метастатической аденокарциномой желудка либо гастроэзофагеального сочленения, при наличии экспрессии PD-L1 и после прогрессирования на двух предшествующих линиях химиотерапии, а также, впервые в истории FDA, для лечения пациентов с солидными опухолями вне зависимости от локализации новообразования, при наличии биомаркера — микросателлитной нестабильности (microsatellite instability high (MSI-H)). В клинические исследования, на основании которых получено это показание, включались пациенты с 15 видами опухолей, такими как: колоректальный рак, эндометриальный, билиарной системы, желудка и гастроэзофагеального сочленения, поджелудочной железы, тонкого кишечника, молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря, пищевода, щитовидной железы, почки, ретроперитонеальная карцинома, саркомы и мелкоклеточный рак легкого. На сегодня международная программа клинических исследований пембролизумаба насчитывает более 700 исследований в монотерапии, а также комбинациях при более 30 типах злокачественных новообразований.

Если сравнивать механизм действия пембролизумаба с ниволумабом, то пембролизумаб связывается и перекрывает PD-1 эпитоп и занимает то же место в 3D-изображении, что предполагает почти идентичный механизм действия [25]. Это предполагает, что эффективность и токсичность двух антител должна быть сопоставимой, и, несмотря на отсутствие клинических исследований, которые сравнивают их между собой, полученные данные эффективности показывают сходные результаты.

Первые результаты, демонстрирующие эффективность пембролизумаба, получены в ходе исследования Ib фазы (NCT01953692), в результате которого показано, что препарат эффективен у 65% больных с рефрактерным течением или рецидивом ЛХ, ранее получавших большое количество линий терапии [25].

Ускоренное разрешение для регистрации препарата пембролизумаб получено благодаря результатам многоцентрового нерандомизированного открытого клинического исследования KEYNOTE-087 (NCT02453594) [26, 27], в котором приняли участие 210 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ. В исследование включены пациенты трех групп:

1) те, у которых не достигнут ответ на лечение или зарегистрировано прогрессирование заболевания после выполнения

аутоТСКПК и развитие рецидива заболевания после терапии брентуксимабом ведотином (с ответом на лечение или без) после аутоТСКПК, или

2) те, у которых не достигнут полный или частичный ответ на сальвадж-терапию и не проводилась аутоТСКПК, но зарегистрирован рецидив заболевания после терапии брентуксимабом ведотином (независимо от ответа на лечение), или

3) те, у которых не достигнут ответ на лечение или зарегистрировано прогрессирование заболевания после аутоТСКПК и отсутствует ответ на терапию брентуксимабом ведотином.

Пациенты получали пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед до появления признаков неприемлемой токсичности или до прогрессирования заболевания, или же до 24 мес у пациентов без прогрессирования заболевания.

Критерием эффективности считали: частоту объективного ответа, частоту полной ремиссии и продолжительность ответа.

У 58% пациентов из всей популяции отмечалась резистентность к последней предшествующей терапии, у 35% была первично-рефрактерная форма ЛХ и 14% — резистентность ко всем предыдущим схемам химиотерапии, 61% — предварительно прошли процедуру аутоТСКПК, 17% не получали брентуксимаб ведотин, и 36% пациентам ранее проводили лучевую терапию.

Частота объективного ответа на лечение пембролизумабом составила 69% (95% доверительный интервал 62–75%), частота полной ремиссии — 22%, частота частичной ремиссии — 47%.

Токсичность соответствовала тому же уровню, что и в исследованиях при солидных опухолях с применением пембролизумаба, а токсичность III–IV степени была нечастой.

Введение пембролизумаба прекращено из-за побочных реакций у 5% пациентов с ЛХ, лечение прервано у 26% пациентов. У 15% пациентов были нежелательные явления, требующие системной терапии кортикостероидами. Серьезные побочные реакции отмечались у 16% пациентов, среди которых чаще всего зафиксировали: пневмонию, пневмонит, пирексию, одышку, болезнь «трансплантат против хозяина» и опоясывающий герпес. Два пациента умерли от причин, не связанных с прогрессированием заболевания. Наиболее частыми побочными эффектами (у 20% пациентов) были утомляемость (26%), пирексия (24%), кашель (24%), диарея (20%) и сыпь.

ТОКСИЧНОСТЬ АНТИ-PD-1

Уровень токсичности при применении анти-PD-1 для лечения больных ЛХ сопоставим с таковым при других заболеваниях, за исключением инфузионных реакций, которые более часто встречаются при применении данных препаратов для лечения пациентов с лимфомами. Алгоритм купирования инфузионных реакций аналогичен таковому при применении ритуксимаба.

Частые побочные реакции, как правило, связаны с повреждением иммунной системы, частота их невысокая, сообщалось лишь о единичных смертельных случаях и тяжелых повреждениях различных систем органов. Частыми токсическими реакциями I–II степени при терапии анти-PD-1 и анти-PDL-1 являются пирексия (11–14%), гипотиреозидизм (9–12%), диарея (7–21%), кожная сыпь (6–22%), слабость (7–29%), инфузионные реакции (9–20%), артралгии (14%); III–IV степени: нейтропения (1–5%), повышение уровня амилазы/липазы (1–8%), аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (1–2%), диарея (1%), диспноэ (1%) [28].

При определении токсичности при использовании анти-PD-1 препаратов необходимо учитывать, что она отлична от таковой при применении цитостатической терапии. Генез ее иногда неизвестен (например гипопизит и другие эндокринопатии), часто клинически токсичность бессимптомна (например высокие уровни липазы и амилазы) или может быть обусловлена самим заболеванием либо же применением других препаратов (например усталость, артралгии и цитопении) [28].

Следует также учитывать, что анти-PD-1-антитела являются долгоживущими с периодом полураспада до одного месяца и долгосрочными иммуномодулирующими эффектами.

Следует отметить, что, хотя анти-PD-1 препараты обладают приемлемым профилем токсичности при применении их после аутоТСКПК, в случае их приема после аллогенной трансплантации может наблюдаться быстрое развитие и рефрактерное течение реакции «трансплантат против хозяина» [28, 29].

ОЦЕНКА ОТВЕТА ПРИ ЛХ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ИММУННЫХ ТОЧЕК

Особого внимания заслуживает обсуждение оценки ответа на лечение при проведении иммунотерапии.

В отличие от традиционных критериев оценки Cheson (2007), основанной на двунаправленном измерении лимфатических узлов и очагов поражения, которая дает информацию о морфологическом объеме опухоли, а также данных о накоплении фторооксиглюкозы (FDG)-PET-изображения для определения метаболического объема [30], для оценки ответа при применении препаратов данной группы необходимо использовать иные критерии.

Данный подход основан на том, что некоторые пациенты, получающие ингибиторы иммунных контрольных точек, демонстрируют признаки псевдопрогрессии, вызванной воспалением и вовлечением иммунных клеток в опухолевые очаги, что может вызывать транзиторные так называемые опухолевые вспышки и/или увеличивать объем опухолевой массы. Однако на самом деле вышеуказанные признаки ложноположительные и не являются истинными признаками отсутствия ответа или прогрессирования заболевания.

Таким образом, для оценки ответа опухоли на лечение у пациентов с лимфомами, получающих таргетную терапию и иммунотерапию, предложены две системы оценки: критерии RECIL 2017 — модифицированные критерии RECIST и LRYIC — дополненные критерии классификации Лугано [31, 32].

Согласно критериям RECIL 2017, рекомендуется оценивать опухолевую нагрузку при лимфомах, используя одномерное измерение суммы наибольших диаметров (SLD) максимум трех таргетных очагов. Минимальный ответ (МО) определяется как уменьшение SLD $\geq 10\%$, но не $< 30\%$. При подозрении на прогрессирование заболевания у пациентов, получающих иммунотерапию, рекомендуется проводить подтверждение прогрессии заболевания на основании 2 последовательных ПЭТ-КТ (1 раз каждые 4 нед) для исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

LYRIC — это уточненные критерии классификации Лугано, которые включают новую категорию ответа на лечение — «неопределенный ответ (IR)» — для больных, получающих иммуномодулирующую терапию.

IR определяется как (I) увеличение любых очагов в течение первых 12 нед терапии без клинического ухудшения (IR1); (II) появление новых очагов или увеличение любых очагов в течение первых 12 нед терапии без клинического ухудшения или более существующих повреждений $\geq 50\%$, но отсутствия прогрессирования заболевания $< 50\%$ (IR2); и/или (III) увеличение накопления радиофармпрепарата при ПЭТ-КТ в одном или нескольких очагах без сопутствующего увеличения количества или размера очага (IR3). Для IR1 и IR2 при возможности рекомендуется проведение биопсии. Необходимо проводить повторное обследование через 12 нед для любой категории IR и, если рост опухолевых образований продолжается, то только тогда диагностируют прогрессирование заболевания [32].

Данная категория ответа на терапию введена для того, чтобы не прерывать применение ингибиторов иммунных контрольных точек до получения максимально возможного ответа на лечение.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ИНГИБИТОРАМИ PD-1

Перспективным является сочетание ингибиторов иммунных контрольных точек с другими видами терапии. Планируя комбинированную терапию, следует учитывать, что уникальный профиль токсичности данной группы препаратов может и не совмещаться с другими предлагаемыми видами лечения.

В настоящее время проводится большое количество исследований для оценки различных видов терапии в комбинации с анти-PD-1, результаты большинства из них еще не опубликованы.

Опубликованы результаты двух исследований, в которых изучалась эффективность применения ниволумаба с брентуксимабом ведотином, эффективность данной комбинации была высокой, при этом частота объективных ответов составила 80 и 100%, полных ответов — 63 и 50% [33, 34]. Переносимость комбинаций в обоих исследованиях была также удовлетворительной.

В настоящее время продолжается рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности и переносимости комбинации ниволумаба и брентуксимаба в сравнении с монотерапией брентуксимабом у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением ЛХ или с рецидивом заболевания после аутологичной трансплантации стволовых клеток (Checkmate 812) [35] для получения данных о том, является ли комбинация ингибиторов иммунных контрольных точек с брентуксимабом ведотином более эффективной по сравнению с монотерапией брентуксимабом ведотином.

Проводится также исследование фазы III (Keynote-204), которое сравнивает эффективность и токсичность пембролизумаба и брентуксимаба у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением ЛХ [36].

Ингибиторы типа PD-1 могут быть эффективны в комбинации со стандартной химиотерапией первой линии. В исследовании Checkmate 205 в одной из исследуемых групп изучается эффективность сочетания ниволумаба со схемой AVD у первичных пациентов с ЛХ.

Другие комбинации, которые в настоящее время изучаются при ЛХ, включают ингибиторы типа PD-1 с иммуномодулирующими агентами, такими как леналидомид, ингибиторами В-клеточного рецептора, такими как ибрутиниб, и другими ингибиторами иммунных контрольных точек, такими как ипилимумаб [37–41].

Перспективным представляется изучение эффективности повторного применения анти-PD-1 препаратов при развитии рецидива после использования комбинированной терапии ингибиторами типа PD-1.

В настоящее время на стадии разработки находятся новые анти-PD-L1-антитела, такие как авелумаб, атезолизумаб и дурвалумаб, которые, в отличие от пембролизумаба и ниволумаба, являются антителами анти-PD-L1 G1 подкласса [42]. Теоретическим преимуществом IgG1 является более высокая антителозависимая клеточная цитотоксичность или комплексная медикаментозная цитотоксичность [43].

ВЫВОДЫ

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в лечении ЛХ, остаются проблемы, связанные с эффективностью терапии у пациентов с неблагоприятным прогнозом: с первично-рефрактерным и рецидивирующим течением заболевания, в том числе после высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Доклинические исследования, в которых выявили при ЛХ геномные aberrации в локусе PD-L1 на хромосоме 9p24.1, приводящие к повышению экспрессии PD-L1 и PD-L2 на клетках Рид — Штернберга, а также активация JAK2 сигнального пути, через который также происходит апрегуляция PD-L1 экспрессии, явились предпосылкой терапии анти-PD-1-антителами [18].

Анти-PD-1 антитела представляют собой высокоэффективную терапию при рецидивирующей или рефрактерной ЛХ, что доказано большим количеством клинических исследований, в которых продемонстрирована высокая эффективность препаратов ниволумаба и пембролизумаба.

Ниволумаб показан к применению у пациентов с ЛХ, у которых развился рецидив заболевания после выполнения аутоТСКПК и применения брентуксимаба ведотина. В Украине препарат в настоящее время еще не зарегистрирован [44].

Пембролизумаб показан больным с рефрактерным течением либо рецидивом ЛХ после трех или более линий терапии и ЕМА пациентам, не ответившим на брентуксимаб либо на аутоТСКПК, или пациентам, которые не были кандидатами на проведение аутоТСКПК. Препарат зарегистрирован в Украине.

Токсичность ингибиторов иммунных контрольных точек отлична от токсичности при применении цитотоксических препаратов, при этом профиль токсичности приемлем. Анти-PD-1-антитела имеют длительный период полураспада, отдаленные проявления токсичности в результате длительного воздействия на иммунную систему не изучены.

Несмотря на доказанную эффективность применения анти-PD-1-антител в качестве монотерапии, у части больных развивается рефрактерность к препаратам через 1–2 года после начала терапии, что приводит к необходимости проведения исследований по изучению эффективности и безопасности комбинаций с цитотоксическими или другими группами препаратов.

Исследования данной группы препаратов продолжатся и направлены на определение оптимальной стратегии их применения, выявление наиболее эффективной комбинации, поиск путей управления иммунологической токсичностью.

Надеемся, что широкое внедрение иммунотерапии позволит повысить выживаемость пациентов с рефрактерными/рецидивирующими формами ЛХ, приблизить результаты лечения этой группы больных с крайне неблагоприятным прогнозом к максимальным без интенсификации схем традиционной химиотерапии и при приемлемом уровне безопасности терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Andre M., Henry-Amar M., Pico J.L. et al. (1999) Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: A case-control study. *J. Clin. Oncol.*, 17(1): 222–229.
2. Fanale M.A., Forero-Torres A., Rosenblatt J.D. et al. (2012) A phase I weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30-positive hematologic malignancies. *Clin. Cancer Res.*, 18(1): 248–255.
3. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al. (2012) Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 30(18): 2183–2189.
4. Gibb A., Jones C., Bloor A. et al. (2013) Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica*, 98: 611–614.
5. Zinzani P.L., Viviani S., Anastasia A. et al. (2013) Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *Haematologica*, 98: 1232–1236.
6. Salihoglu A., Elverdi T., Karadogan I. et al. (2015) Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey. *Ann. Hematol.*, 94: 415–420.
7. Yang Q.M., Hong J.Y., Ko Y.H. et al. (2014) Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma: a multicenter analysis from Asia. *Oncol. Targets Ther.*, 7: 1717–1722.
8. Moskowitz C.H., Nadamanee A., Masszi T. et al. (2015) Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 385(9980): 1853–1862.
9. Riley J.L. (2009) PD-1 signaling in primary T cells. *J. Immunological Reviews*, 229: 114–125.
10. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. (1992) Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.*, 11(11): 3887–3895.
11. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. (2008) PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *J. Annu. Rev. Immunol.*, 26: 677–704.
12. Wang C., Thudium K.B., Han M. et al. (2014) *In vitro* characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, bms-936558, and *in vivo* toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol. Res.*, 2: 846–856.
13. Dong H., Zhu G., Tamada K., Chen L. (1992) B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat. Med.*, 5(12): 1365–1369.
14. Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y. et al. (2000) Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J. Exp. Med.*, 192(7): 1027–1034.
15. Dong H., Strome S.E., Salomao D.R. et al. (2002) Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat. Med.*, 8(8): 793–800.

16. Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. et al. (2014) Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J. Clin. Oncol.*, 32: 1020–1030.
17. Green M.R., Monti S., Rodig S.J. et al. (2010) 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*, 116: 3268–3277.
18. Roemer M.G., Advani R.H., Ligon A.H. et al. (2016) PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J. Clin. Oncol.*, 34: 2690–2697.
19. Chen B.J., Chapuy B., Ouyang J. et al. (2013) PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clin. Cancer Res.*, 19: 3462–3473.
20. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I. et al. (2010) Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J. Clin. Oncol.*, 28: 3167–3175.
21. Lee J.Y., Lee H.T., Shin W. et al. (2016) Structural basis of checkpoint blockade by monoclonal antibodies cancer immunotherapy. *Nat. Commun.*, 7: 13354.
22. Timmerman J.M., Engert A., Younes A. et al. (2016) Checkmate 205 update with minimum 12-month follow-up: a phase 2 study of nivolumab in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 128(22): 1110.
23. Younes A., Santoro A., Shipp M. et al. (2016) Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, 17(9): 1283–1294.
24. Zinzani P.L., Engert A., Younes A. et al. (2016) Checkmate 205 Cohort C: Nivolumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after prior brentuximab vedotin and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, 101(S5): 43–44.
25. Armand P., Shipp M.A., Ribrag V. et al. (2016) Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J. Clin. Oncol.*, 34: 3733–3739.
26. Moskowitz C.H., Zinzani P.L., Fanale M.A. et al. (2016) Pembrolizumab in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: primary end point analysis of the Phase 2 Keynote-087 study. *Blood*, 128(22): 1107.
27. Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A. et al. (2017) Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 35(19): 2125–2132.
28. Herbaux C., Gauthier J., Brice P. et al. (2017) Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood*, 129: 2471–2478.
29. Haverkos B.M., Abbott D., Hamadani M. et al. (2017) PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood*, 130: 221–228.
30. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 25: 579–586.
31. Younes A., Hilden P., Coiffier B. et al. (2017) International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann. Oncol.*, 28(7): 1436–1447.
32. Cheson B.D., Ansell S., Schwartz L. et al. (2016) Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*, 128(21): 2489–2496.
33. Diefenbach C.S., Hong F., David K.A. et al. (2016) A phase I study with an expansion cohort of the combination of ipilimumab and nivolumab and brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E4412 Arms D and E). *Blood*, 128(22): 1106.
34. Herrera A.F., Bartlett N.L., Ramchandren R. et al. (2016) Preliminary results from a phase 1/2 study of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 128(22): 1105.
35. A study of nivolumab plus brentuximab vedotin versus brentuximab vedotin alone in patients with advanced stage classical Hodgkin lymphoma, who are relapsed/refractory or who are not eligible for autologous stem cell transplant (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT03138499>).
36. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684292>).
37. Ipilimumab, nivolumab, and brentuximab vedotin in treating patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896999>).
38. Ibrutinib and nivolumab in treating patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT02940301>).
39. Pembrolizumab and ibrutinib in treating patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT02950220>).
40. Safety & efficacy study of combination of pembrolizumab and lenalidomide, in patients with relapsed non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT02875067>).
41. Nivolumab and lenalidomide in treating patients with relapsed or refractory non-Hodgkin or Hodgkin lymphoma. (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT03015896>).
42. Hamilton G., Rath B. (2017) Avelumab: combining immune checkpoint inhibition and antibody-dependent cytotoxicity. *Expert. Opin. Biol. Ther.*, 17(4): 515–23.
43. Reichert J.M. (2017) Antibodies to watch in 2017. *MAbs.*, 9(2): 167–181.
44. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I. et al. (2015) PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 372(4): 311–319.

Імунотерапія лімфоми Ходжкіна: нова стратегія лікування

I.A. Крячок

Національний інститут раку, Київ

Резюме. У наведеному огляді літератури висвітлено новий підхід до лікування рецидивуючих і рефрактерних форм лімфоми Ходжкіна з використанням імунотерапії. Представлено дані клінічних досліджень, в яких вивчалася ефективність, а також профіль безпеки інгібіторів контрольних імунних точок ніволумабу та пембролізумабу, а також комбінацій з використанням зазначених препаратів.

Ключові слова: лімфома Ходжкіна; рецидив; рефрактерний перебіг; імунотерапія; інгібітори контрольних імунних точок; PD; PD-L1; ніволумаб; пембролізумаб.

Immunotherapy of Hodgkin's lymphoma: a new treatment strategy

I.A. Kryachok

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. This literature review highlights a new approach to the treatment of relapses and refractory Hodgkin's lymphoma with application of immunotherapy. The data of clinical trials regarding effectiveness and safety profile of inhibitors of control immune points nivolumab and pembrolizumab and their combinations are presented here.

Key words: Hodgkin's lymphoma; relapse; refractory; immunotherapy; inhibitors of the control immune points; PD; PD-L1; nivolumab; pembrolizumab.

Адрес:

Крячок Ирина Анатольевна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: irina.kryachok@unci.org.ua

Correspondence:

Kryachok Iryna
33/43 Lomonosova str., Kyiv 03022
National Cancer Institute
E-mail: irina.kryachok@unci.org.ua

ONCO-1261402-0000

ООО «МСД Украина», адрес: 03038, Киев, БЦ «Горизонт Парк», ул. Н. Амосова, 12, 3-й этаж.

Тел.: +38 (044) 393-74-80; факс: +38 (044) 393-74-81.

Если у Вас появились вопросы относительно препаратов компании MSD, пишите нам по адресу: medinfo@merck.com.

Авторские права © [2018] ООО «МСД Украина». Все права защищены.

Материал изготовлен: июнь 2018 г. Материал пригоден до: июнь 2020 г.

Эта информация предоставлена компанией MSD как профессиональная поддержка специалистам здравоохранения. Информация, касающаяся любого продукта(-ов), может не совпадать с инструкцией по применению препарата. Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения точной информации или данных о продуктах, рассматриваемых в этой публикации, до назначения.

Данный материал предназначен для специалистов здравоохранения и публикации в специализированных изданиях, а также распространения на специализированных медицинских мероприятиях.