

**Ингибиторы иммунных
контрольных точек в терапии
рецидивирующих/рефрактерных
форм лимфом Ходжкина:
От клинических исследований к
реальной клинической практике**

Поп В.П.

Главный военный клинический госпиталь

им. акад. Н.Н. Бурденко

Москва, 12.03.2021

Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Кенилворс, Нью-Джерси, США). MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.

В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.

Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.

Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

Информация о раскрытии финансовой заинтересованности.

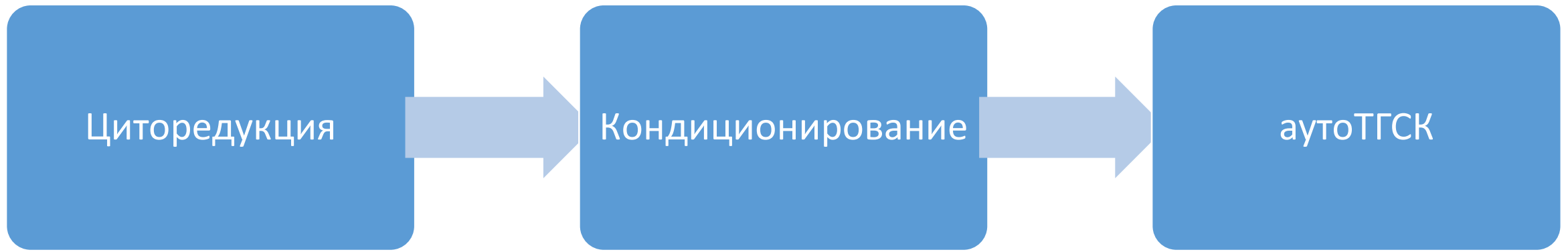
Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: MSD. Данная презентация поддерживается компанией MSD.

Эпидемиология лимфомы Ходжкина в России

- 3207 новых случаев - 2018 г
- 2,18 случая на 100 000

- Первая линия терапии позволяет излечить или получить длительные ремиссии 50%-70%
-
- Первичная резистентность → 300 пациентов/год
- Рецидив → около 1 000 пациентов/год

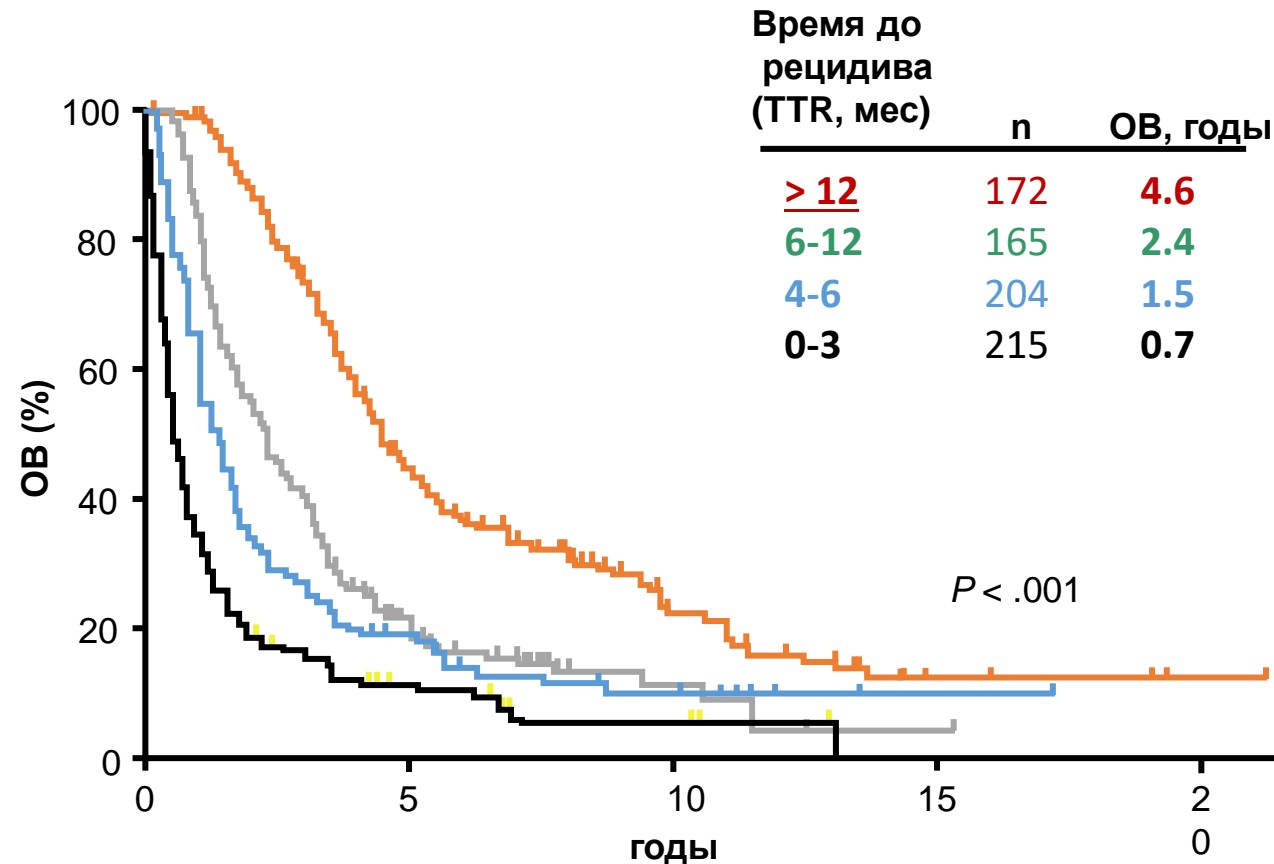
Вторая линия терапии при лимфоме Ходжкина для кандидатов на ауто-ТГСК



Показания к терапии второй линии:

- **Первичная химиорезистентность** - Отсутствие полного ответа после первой линии или рецидив в течение 3 месяцев
- **Ранний рецидив** - рецидив течения 12 месяцев после окончания терапии
- **Поздний рецидив** - рецидив более чем через 12 месяцев после окончания терапии

Выживаемость пациентов с рецидивом после аутотрансплантации с высокодозной химиотерапией

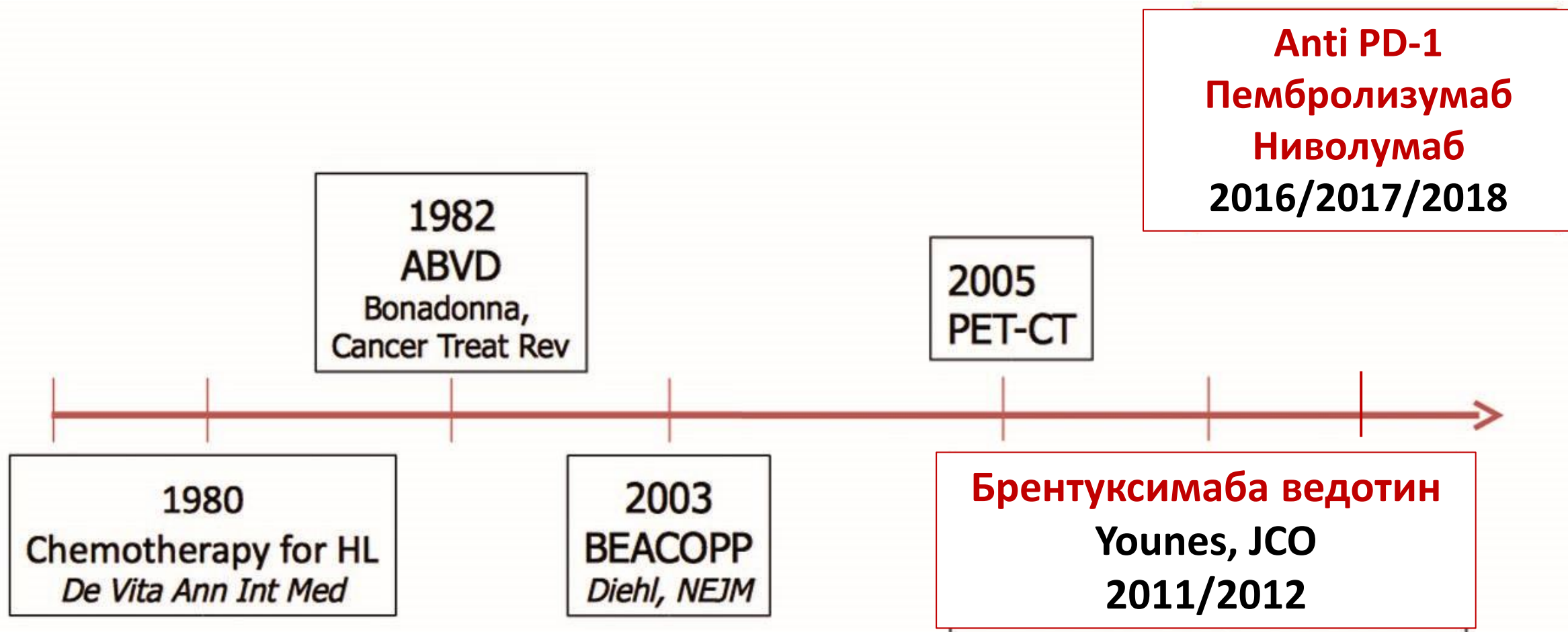


Прогноз для пациентов с ранними рецидивами после высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК неблагоприятен

Как можно повысить эффективность терапии больных с рефрактерным течением/рецидивами лимфомы Ходжкина?

- Необходимость повышения эффективности терапии рецидивов и резистентных форм кЛХ и снижения токсичности высокоэффективных программ послужила основанием для поиска новых возможностей лечения
 - **Таргетная терапия**
 - **Иммунотерапия**

Прогресс в лекарственной терапии лимфомы Ходжкина

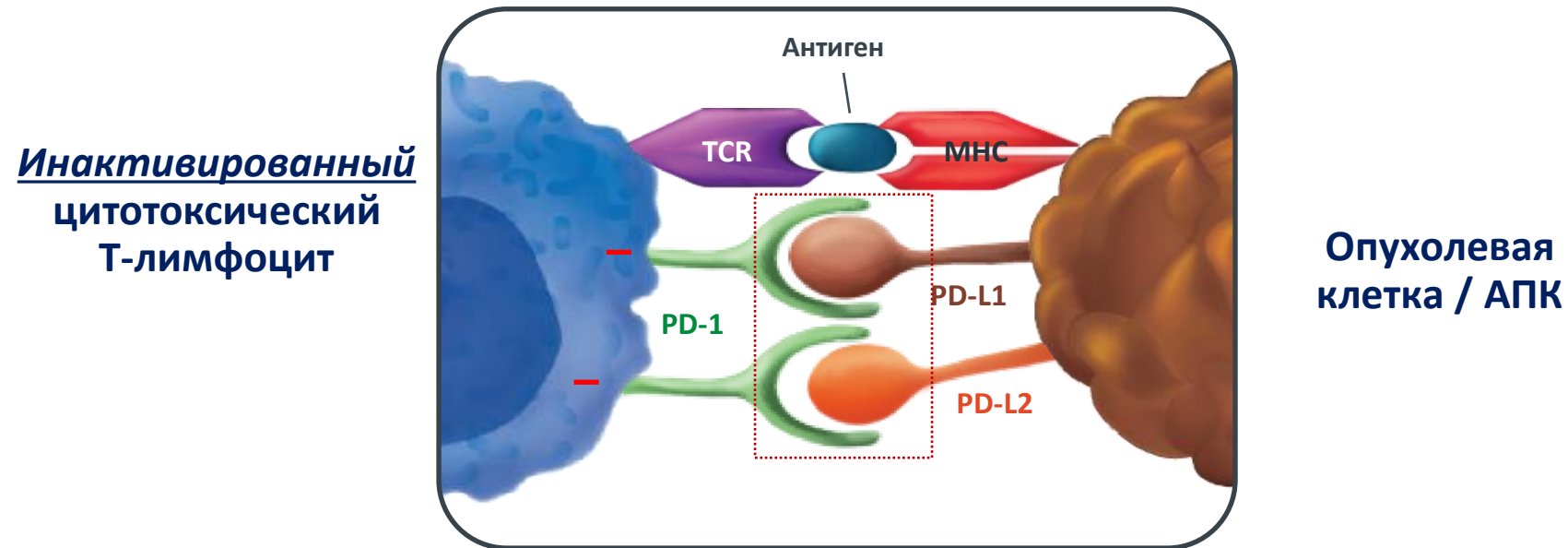


Современные режимы второй линии терапии

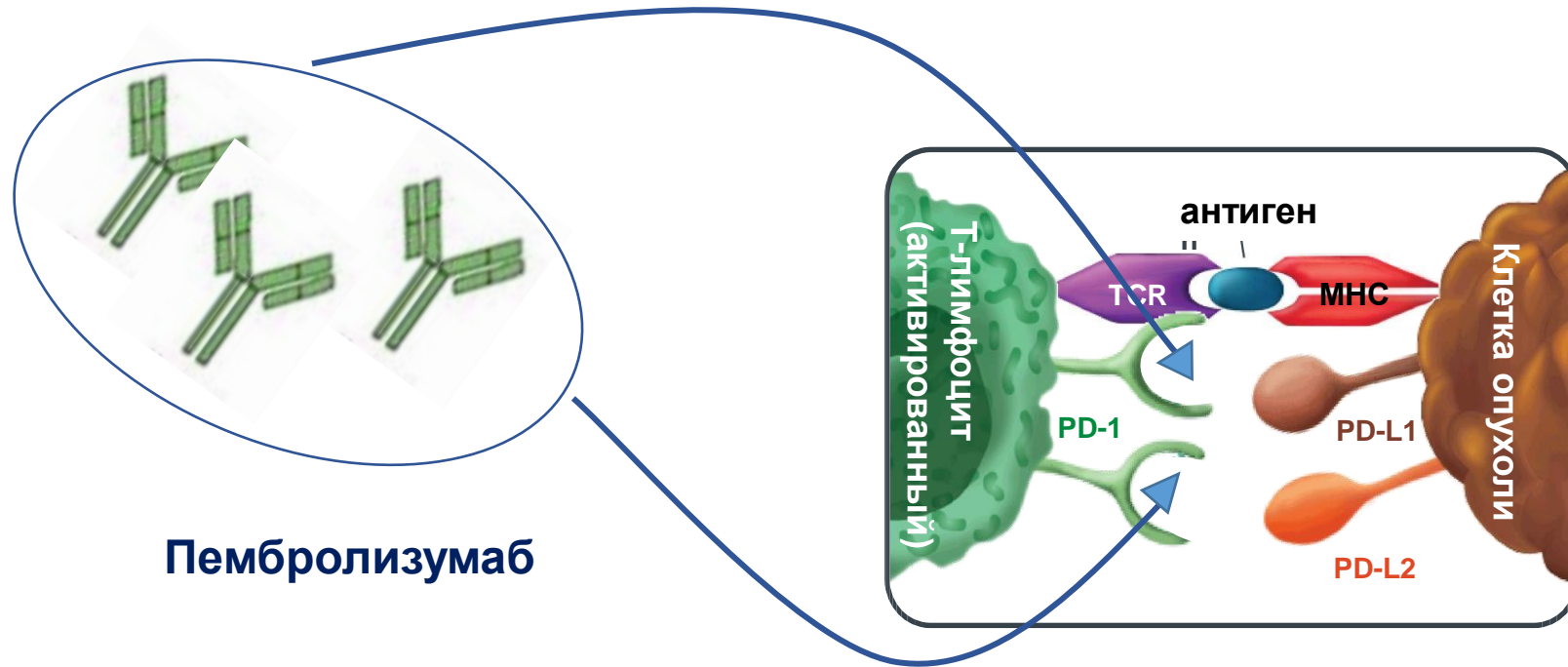
Режим	Режим	n%	% PET негативных	ББП	Источник
Последовательное применение BV и химиотерапии	BV->augICE	65	83% 27% (BV alone)	73% @ 6 yrs	Moskowitz AJ, et al. Blood 2017; ASH 2019
	BV->ICE	56	66% 43% (BV alone)	67% @ 2 yrs	Herrera AF, et al. Ann Oncol 2018
Комбинация BV и химиотерапии	BV-benda	55	74%	62.6% @ 2 yrs 69.8% for ASCT pts	LaCasce, et al. Blood 2018
	BV plus:				
	ICE	39	69%	69% @ 1 year	Stamatoullas, et al. ASH 2019
	DHAP	61	81%	74% @ 2 years	Kersten, et al. Haematologica 2020
	ESHAP	66	70%	71% @ 30 mo	Garcia-Sanz, et al. Ann Oncol 2019
	Gem	42	67%	Too soon	Cole, et al. Lancet Oncol 2018
BV + anti-PD1	BV-nivolumab	91	67%	79% @ 2 years	Herrera, et al. Blood 2018; Moskowitz, et al. ASH 2019
Benda	BEGEV Benda/gem/vinorelbine	59	75%	59% @ 5 yrs 77% for ASCT pts	Santoro, et al. Blood Advances 2020

Блокирование сигнального пути PD-1 – основной механизм ускользания опухоли от иммунного ответа

Связывание рецептора PD-1 со своими лигандами (PD-L1/PD-L2) блокирует противоопухолевый иммунный ответ¹



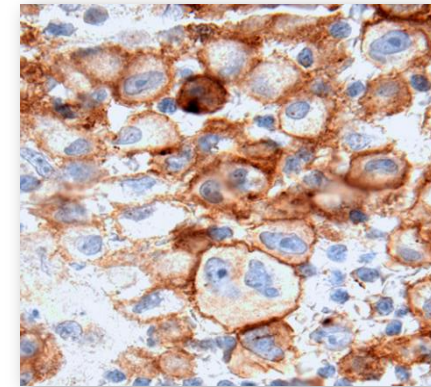
Механизм действия пембролизумаба – активация противоопухолевого иммунного ответа



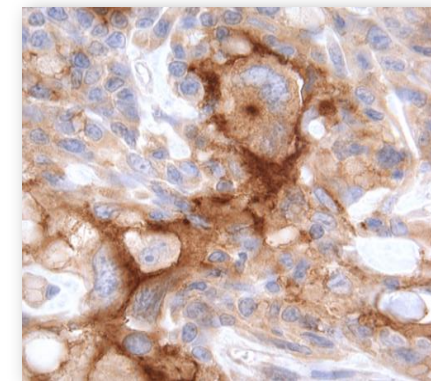
Предотвращая связывание рецептора PD-1 со своими лигандами (PD-L1/PD-L2), анти PD-1 препараты активируют опухолеспецифические цитотоксические Т-лимфоциты микроокружения опухоли и реактивируют противоопухолевый иммунный ответ¹

Амплификация хромосомы 9p24.1 при лимфоме Ходжкина определяет гиперэкспрессию PD-L1

- Лимфома Ходжкина имеет генетически обусловленную восприимчивость к блокаторам PD-1:
- амплификация 9p24.1 определяет гиперэкспрессию PD-1 лигандов на поверхности клеток Б-Р-Ш при лимфоме Ходжкина
- Лиганды PD-1 гиперэкспрессированы на клетках Б-Р-Ш при классической ЛХ
- Гиперэкспрессия PD-1 лигандов на поверхности клеток Б-Р-Ш объясняет «неэффективный иммунный ответ» при ЛХ, который всегда констатируется при гистологическом исследовании биоптатов опухоли

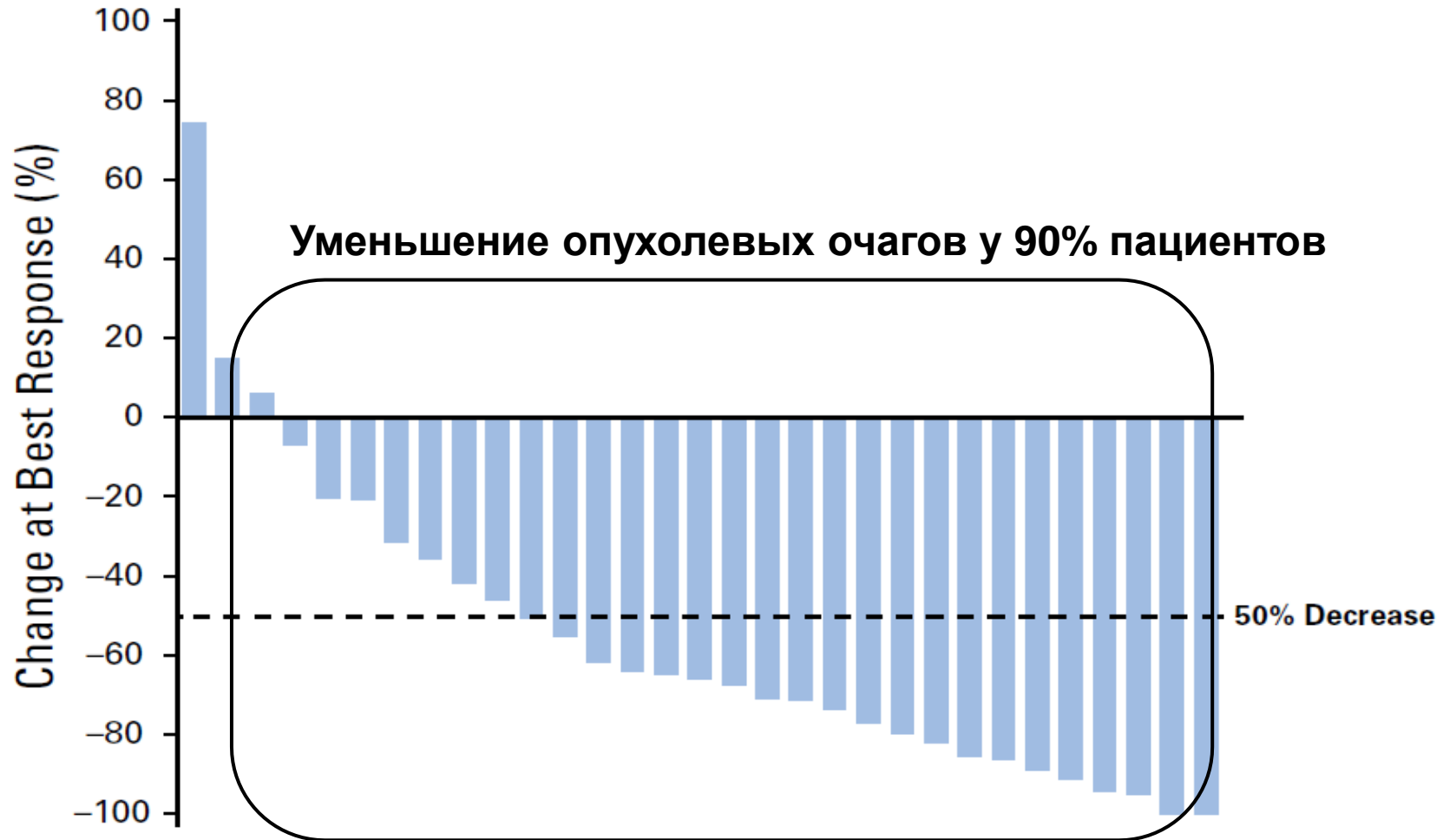


PD-L1



PD-L2

Лимфома Ходжкина: Самая высокая непосредственная эффективность при терапии анти-PD-1 препаратами



**Пембролизумаб у больных с рецидивами
классической лимфомы Ходжкина после
терапии брентуксимаба ведотином:
долгосрочные результаты по
эффективности из исследования Ib фазы
KEYNOTE-013**

Phase 1b KEYNOTE-013 Study

**Philippe Armand,¹ Margaret A. Shipp,¹ Vincent Ribrag,²
Jean-Marie Michot,² Pier Luigi Zinzani,³ John Kuruvilla,⁴
Ying Zhu,⁵ Alejandro D. Ricart,⁵ Arun Balakumaran,⁵
Craig H. Moskowitz⁶**

¹Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; ²Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; ³Institute of Hematology "Seràgnoli" University of Bologna, Bologna, Italy; ⁴Princess Margaret Cancer Centre and University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁵Merck & Co, Inc., Kenilworth, NJ, USA; ⁶Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

KEYNOTE-013: Мультикогортное исследование

В исследование были включены больные со следующими онкогематологическими заболеваниями:

- **классическая лимфома Ходжкина**
- **первичная медиастинальная В-клеточная лимфома**

- миелодиспластический синдромом
- множественная миелома
- неходжкинские лимфомы
- фолликулярная лимфома
- диффузная В-крупноклеточная лимфома¹

Armand P, et al. ASH 2015. Abstract 584.

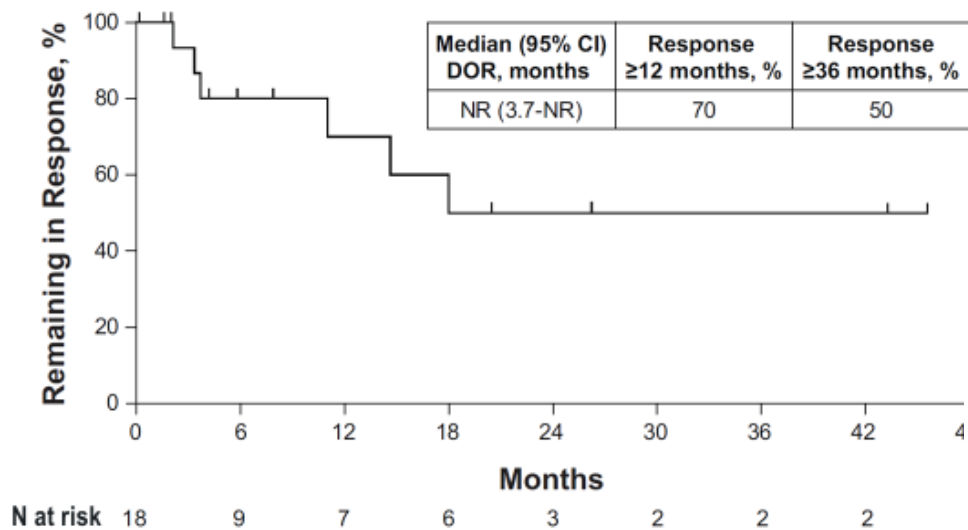
KN 013: Исходные характеристики пациентов (n=31)

Показатель (N = 31)	N (%)*
Пол	
Мужчины	18 (58)
Женщины	13 (42)
Медиана возраста, лет (диапазон)	32 (20 - 67)
Гистологический тип опухоли	
Нодулярный склероз	30 (97)
Смешанно-клеточная форма	1 (3)
Массивное поражение, ≥ 10 см	2 (6)
Неэффективность предшествующей терапии брентуксимабом	31 (100)
Наилучший ответ на терапию BV	
Полный или частичный ответ	10 (32)
Стабилизация заболевания	9 (29)
Прогрессирование заболевания	9 (29)
Неизвестно	3 (10)

Показатель (N = 31)	N (%)*
Линии предшествующей терапии, N	
2	1 (3)
3	9 (29)
4	4 (13)
≥ 5	17 (55)
Рефрактерность к последней линии терапии	21 (68)
Предшествующая аутологичная трансплантация стволовых клеток	22 (71)
Выполнение трансплантации невозможно	8 (26)
Отказались от выполнения трансплантации	1 (3)

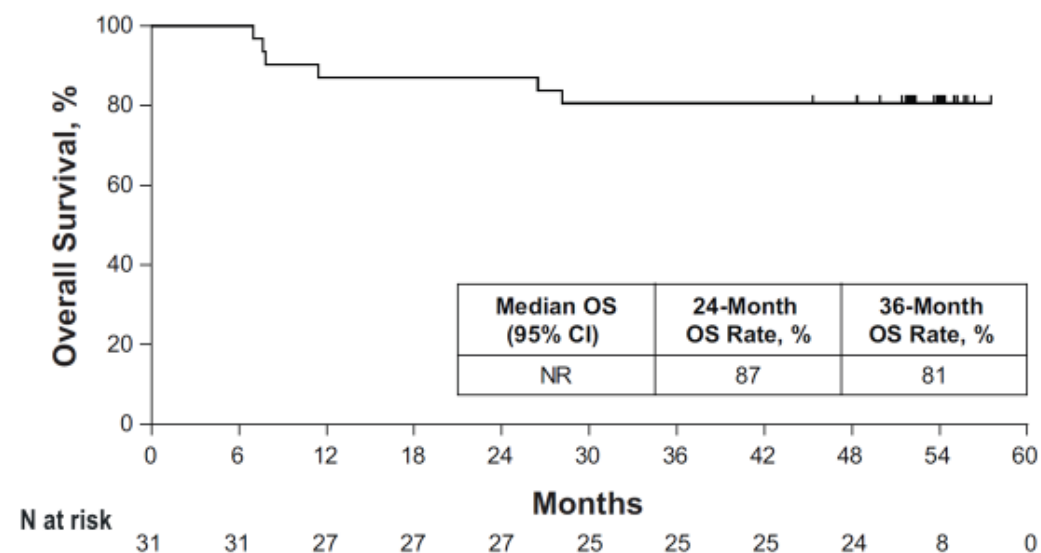
KEYNOTE-013: эффективность пембролизумаба у пациентов с рецидивом классической лимфомы Ходжкина после брентуксимаба ведотина: 4 летние данные¹

Длительность ответа в общей группе (4-х летние данные)



	n = 31
Общий ответ	58%
Полная ремиссия	19%

4-х летняя общая выживаемость (вся группа)



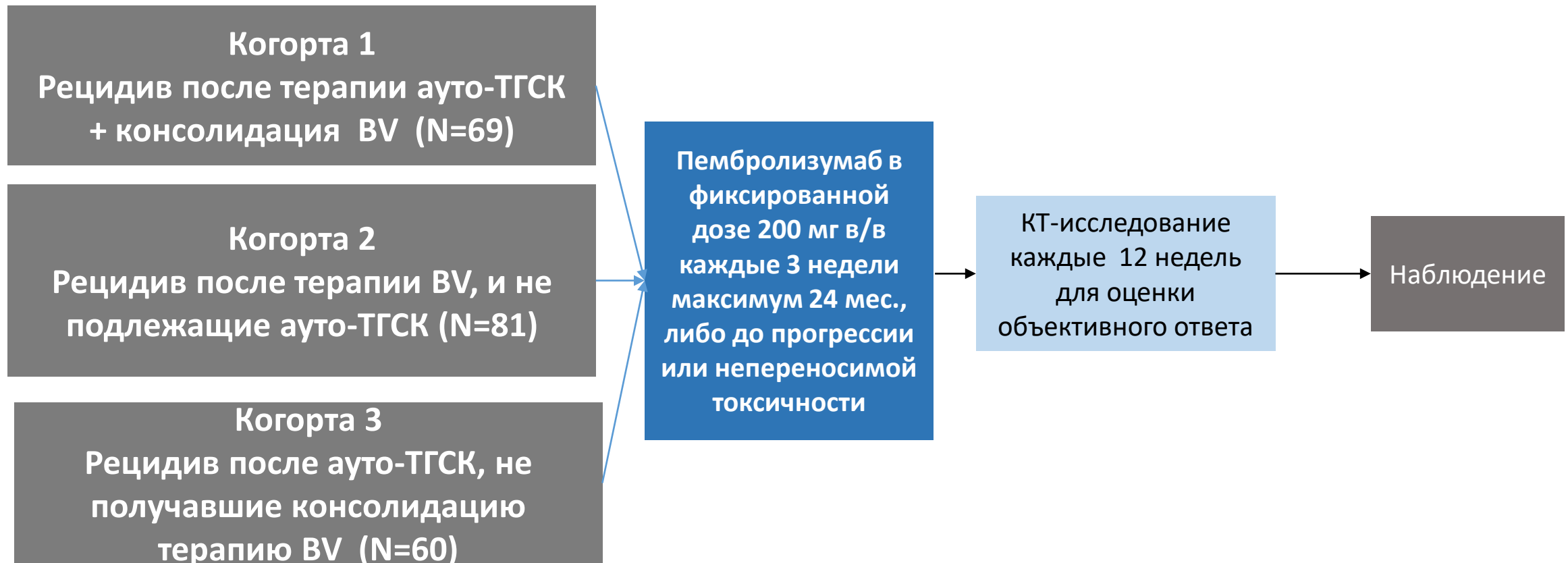
1. Zinzani PL, et al. Presented at ICML Annual Meeting. June 18-22, 2019. Lugano, Switze

KEYNOTE-087

**Мультицентровое, нерандомизированное
исследование II фазы по оценке эффективности
пембролизумаба у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей
лимфомой Ходжкина**

KEYNOTE -087: Многоцентровое, нерандомизированное исследование II фазы по оценке эффективности пембролизумаба у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей лимфомой Ходжкина

- **Первичные точки оценки:** частота объективного ответа (независимая централизованная экспертная оценка)
- **Вторичные точки:** длительность объективного ответа, выживаемость без прогрессии и общая выживаемость



KEYNOTE -087: Основные характеристики

	Общая группа N = 210 n (%)
Возраст, медиана (интервал), годы	35 (18-76)
Мужчины	113 (53.8)
Число предшествующих линий терапии	
≥3	182 (86.7)
<3	28 (13.3)
Предшествующая лучевая терапия	77 (36.7)

	Общая группа N = 210 n (%)
Большая опухолевая масса	8 (3.8)
В симптомы	67 (31.9)
Без предшествующей терапии BV	35 (16.7)
Поражение костного мозга	11 (5.2)

KEYNOTE-087: Оценка непосредственной эффективности терапии

	Когорта 1 после терапии BV и ауто-ТГСК (N=69)	Когорта 2 после терапии BV, не подлежащие ауто-ТГСК (N=81)	Когорта 3 после ауто ТГСК без терапии BV (N=60)	Общая группа (N=210)
ЧОО	76,8%	66,7%	73,3%	71,9%
ПО (ПР)	26,1%	25,9%	31,7%	27,6%
ЧО	50,7%	40,7%	41,7%	44,3%
Стабилизация заболевания	13%	8,6%	11,7%	11%
Время до достижения ответа	2,7 мес.	2,8 мес.	2,8 мес.	2,8 мес.

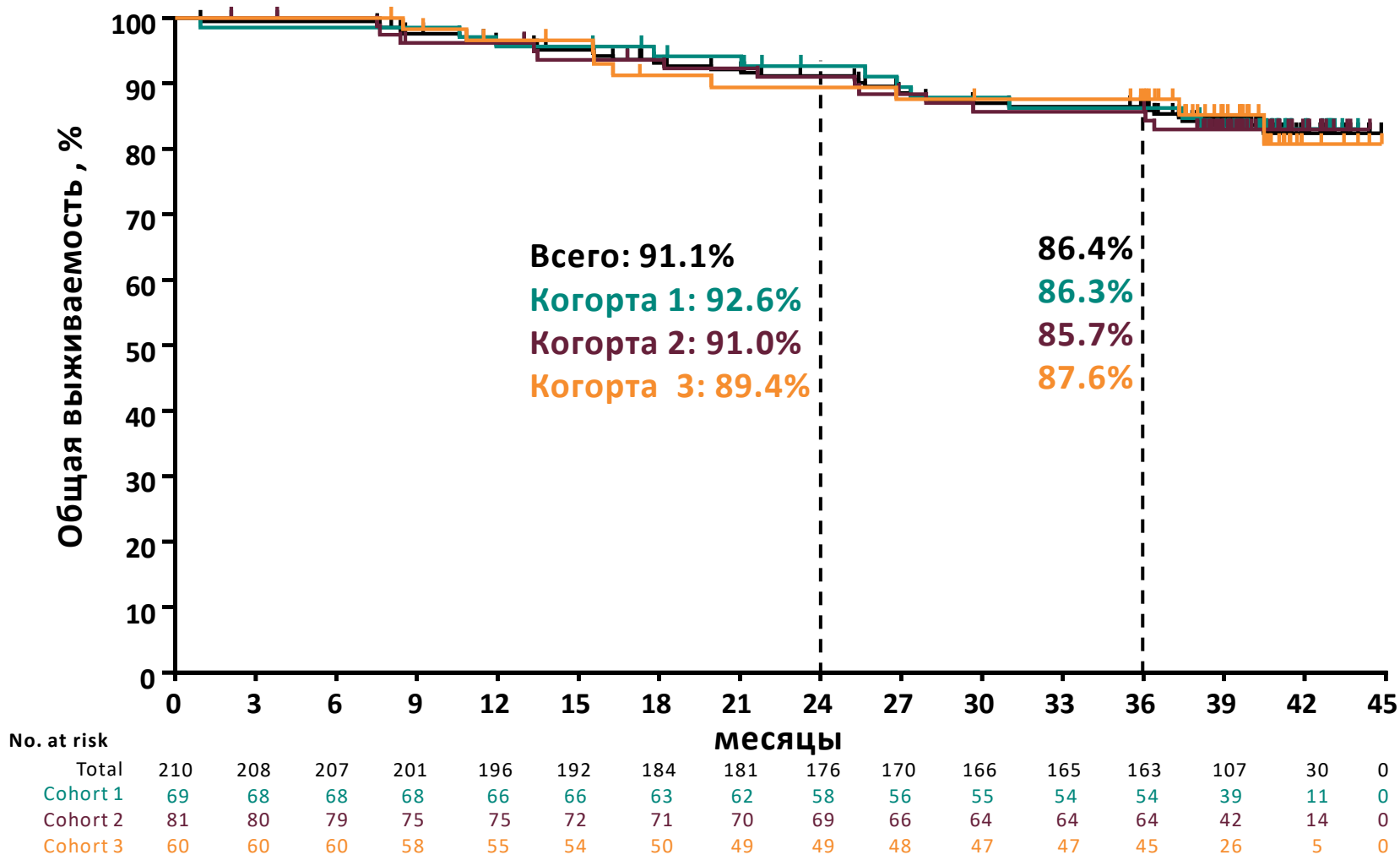
- Во всех подгруппах наблюдалась высокая ЧОО (64-74% с полной ремиссией (20-25%).
- На дату последнего промежуточного анализа (сентябрь, 2016) медиана длительности объективного ответа не была достигнута

KEYNOTE 087: Общая выживаемость у пациентов с различным уровнем ответа

Общая выживаемость	Медиана, мес. (ДИ 95%)	12 мес. ОВ, %	24 мес. ОВ, %
Все пациенты	Нет данных (НД)	96,1	90,9
Полная ремиссия	НД (НД – НД)	100	100
Частичная ремиссия	НД (НД – НД)	94,5	91,1
Стабилизация	НД (26,8 - НД)	100	84,2
Прогрессирование	НД (27,9 – НД)	90,4	77,1

При достижении полной ремиссии 2-х летняя общая выживаемость в общей группе составила **100%**

Keypote 087: 3-летняя общая выживаемость

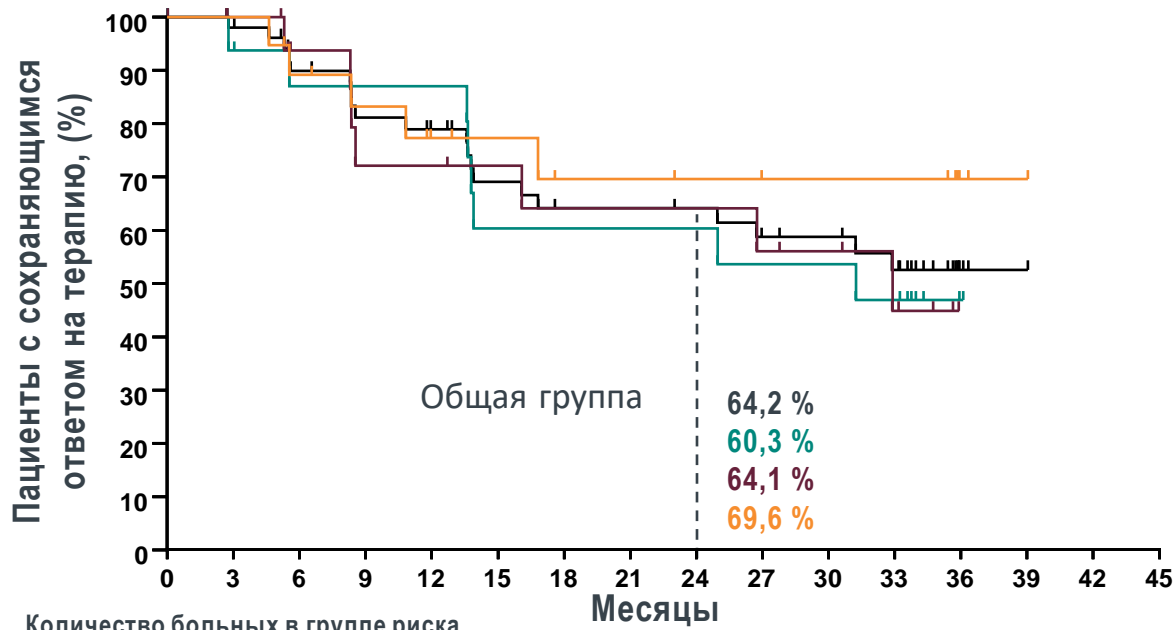


Data cutoff: March 21, 2019.

R. Chen et al., Blood. 2019; 134(14):1144-1153)

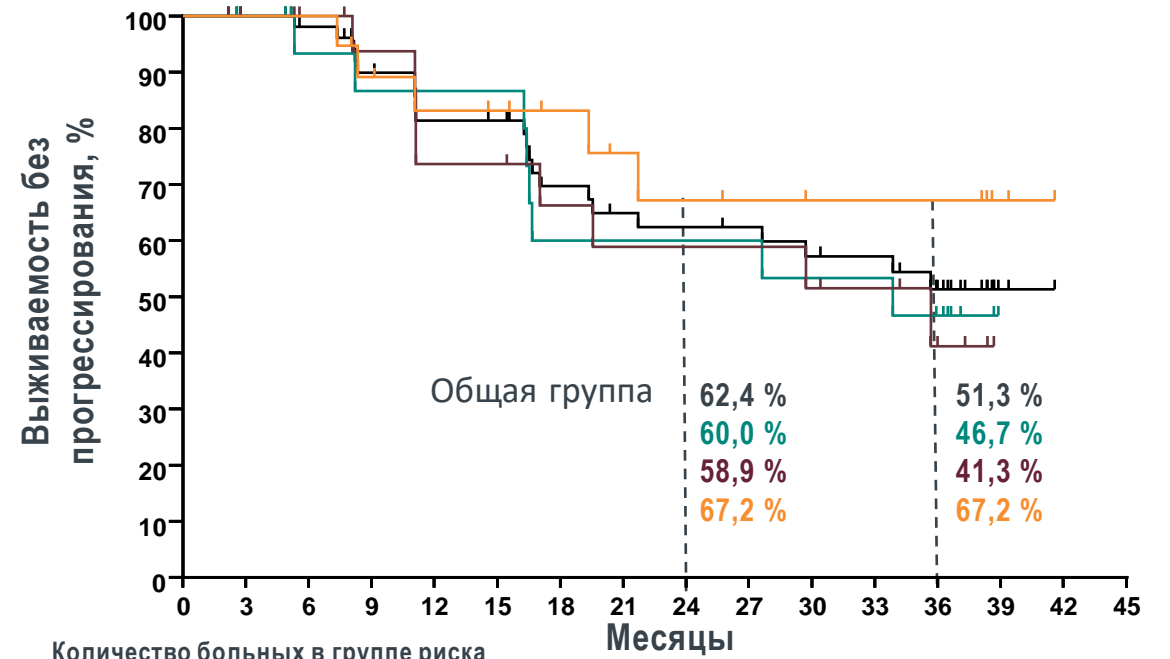
KEYNOTE 087: Длительность ответа и выживаемость без прогрессии у пациентов с полной ремиссией – 3-х летние данные

Длительность ответа



Количество больных в группе риска		Месяцы														
Всего	18	15	13	10	9	8	8	7	6	6	6	6	2	1	0	0
58	51	42	37	34	28	25	25	24	21	20	17	3	1	0	0	
118	15	13	13	13	9	9	9	9	8	8	7	1	0	0	0	
21	17	13	10	10	9	8	8	8	7	6	4	0	0	0	0	
39	19	16	14	11	10	8	8	7	6	6	6	2	1	0	0	

Выживаемость без прогрессирования

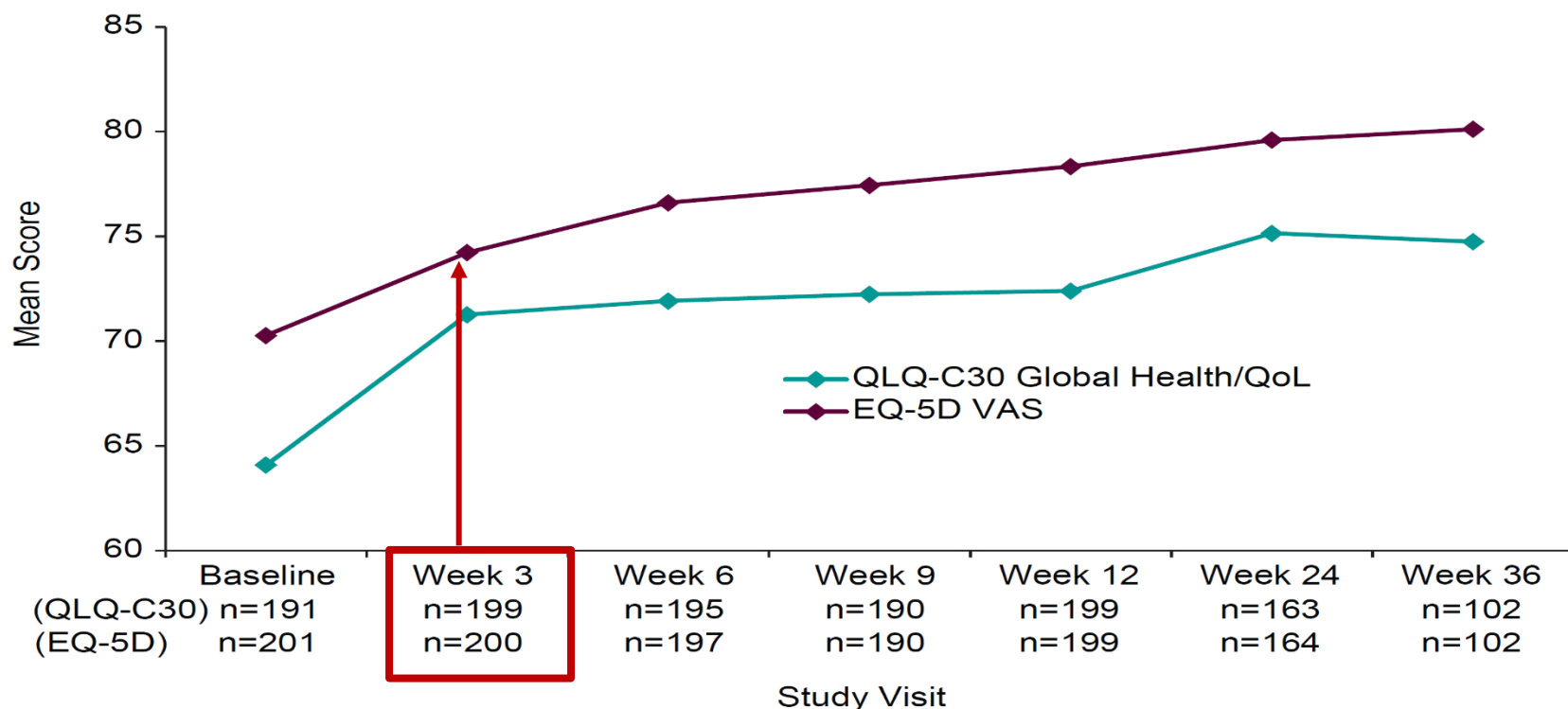


Количество больных в группе риска		Месяцы														
Всего	18	15	13	10	9	8	8	7	6	6	6	2	0 <th>0 <th>0 <th>0</th> </th></th>	0 <th>0 <th>0</th> </th>	0 <th>0</th>	0
58	55	50	43	38	37	29	26	25	24	21	20	16	2	0	0	
118	17	14	13	13	13	9	9	9	9	8	8	6	0	0	0	
21	19	17	14	11	11	9	8	8	8	7	6	4	0	0	0	
39	19	19	16	14	13	11	9	8	7	6	6	6	2	0	0	

RU-KEY-00930 03.2021

Изучение качества жизни в исследовании KEYNOTE- 187

У пациентов, получающих пембролизумаб в течении всего изучаемого периода отмечалось улучшение показателей качества жизни на каждом визите по сравнению с исходным по двум опросникам



Улучшение качества жизни наступает быстро и является значимым преимуществом иммунотерапии анти PD-1 для пациентов с лимфомой Ходжкина

Keynote 087: Заключение

- Пембролизумаб в монотерапии при наблюдении более чем 3 года подтвердил высокую эффективность и безопасность в группах больных с самым неблагоприятным прогнозом (рефрактерным/рецидивным течением ЛХ
 - Ответы были длительные в общей популяции и в каждой из когорт
- Эффективность пембролизумаба в сравнении с брентуксимаба ведотином изучается в исследовании 3 фазы (KEYNOTE-204; NCT02684292)
- Пембролизумаб включен в зарубежные и российские клинические рекомендации для пациентов с рефрактерным/рецидивным течением ЛХ

Пембролизумаб включен в Российские клинические Рекомендации по диагностике и терапии лимфопролиферативных заболеваний

Препарат **Китруда® (пембролизумаб)** показан для лечения пациентов:

- с **рефрактерной** классической лимфомой Ходжкина
- с **рецидивом** заболевания **после трех** и более предшествующих линий терапии

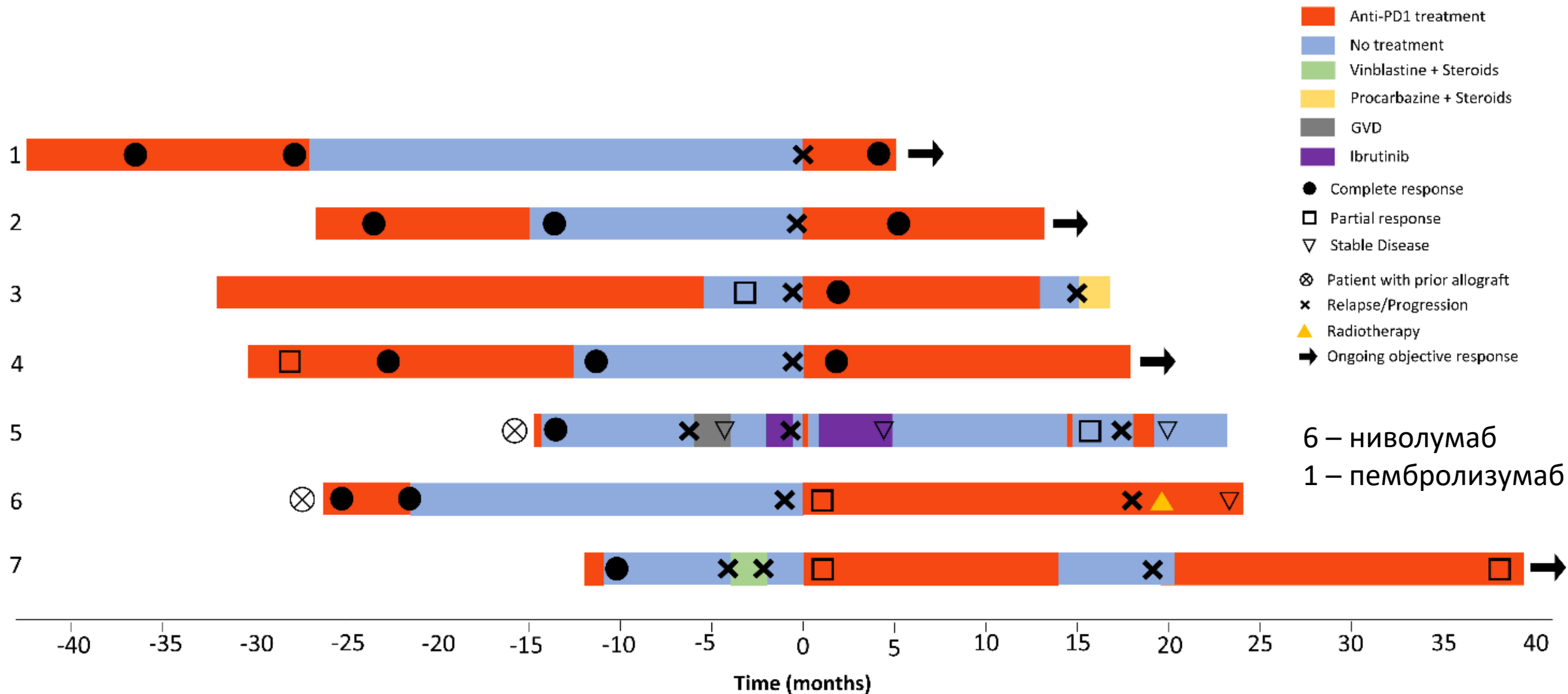


Российское профессиональное общество онкогематологов
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ
Национальное гематологическое общество

**РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Под редакцией академика И.В. Поддубной, академика В.Г. Савченко, 2018 г.

Повторное использование анти-PD1 терапии при рецидиве ЛХ является эффективным



RU-KEY-00930 03.2021

Пембролизумаб в лечении пациентов с РР кЛХ после аутологичной ТГСК

Ключевые критерии включения (когорты кЛХ)

- ≥ 18 лет
- РРкЛХ
- Пациенты, которым проводилась ауто-ТГСК
- Необходимо наличие данных ПЭТ перед ауто-ТГСК
- Не более 3 линий предшествующей терапии
- ECOG PS < 2
- Адекватная кроветворная функция, а также функционирование других органов
- Отсутствие поражения ЦНС, активного аутоиммунного заболевания или аутоиммунного заболевания в анамнезе, а также активного или перенесенного пневмонита

N = 31

Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 недели
(до 8 циклов)

Конечные точки

Первичные

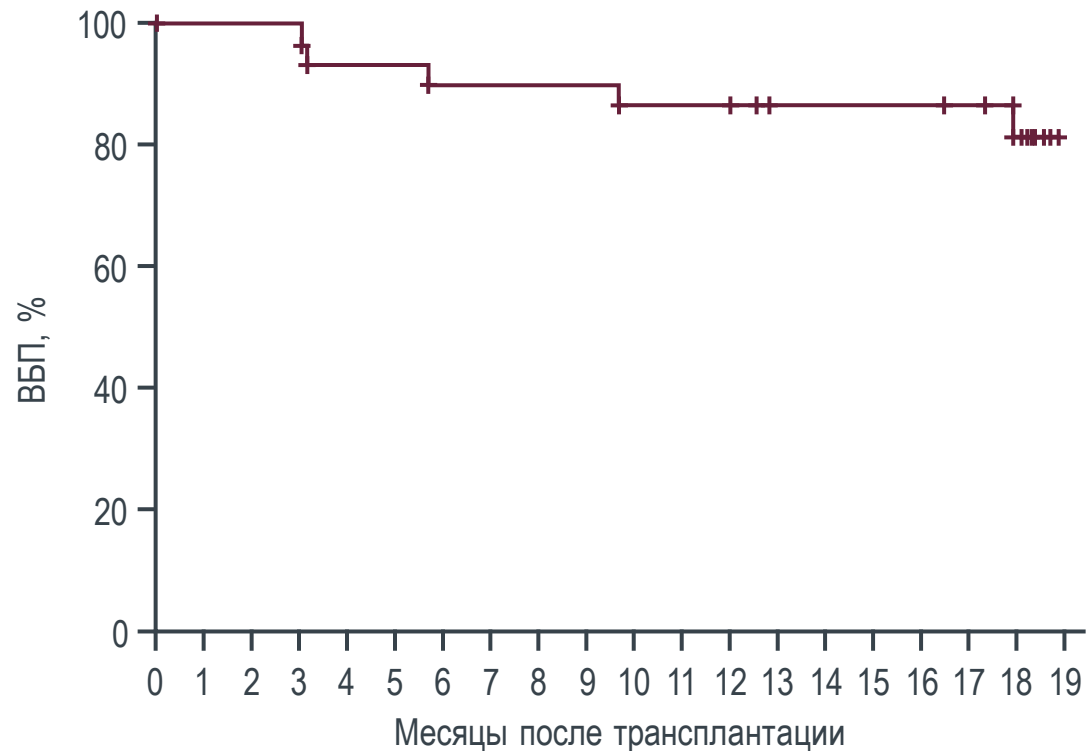
- ВБП через 18 месяцев после аутологичной ТСК

Вторичные

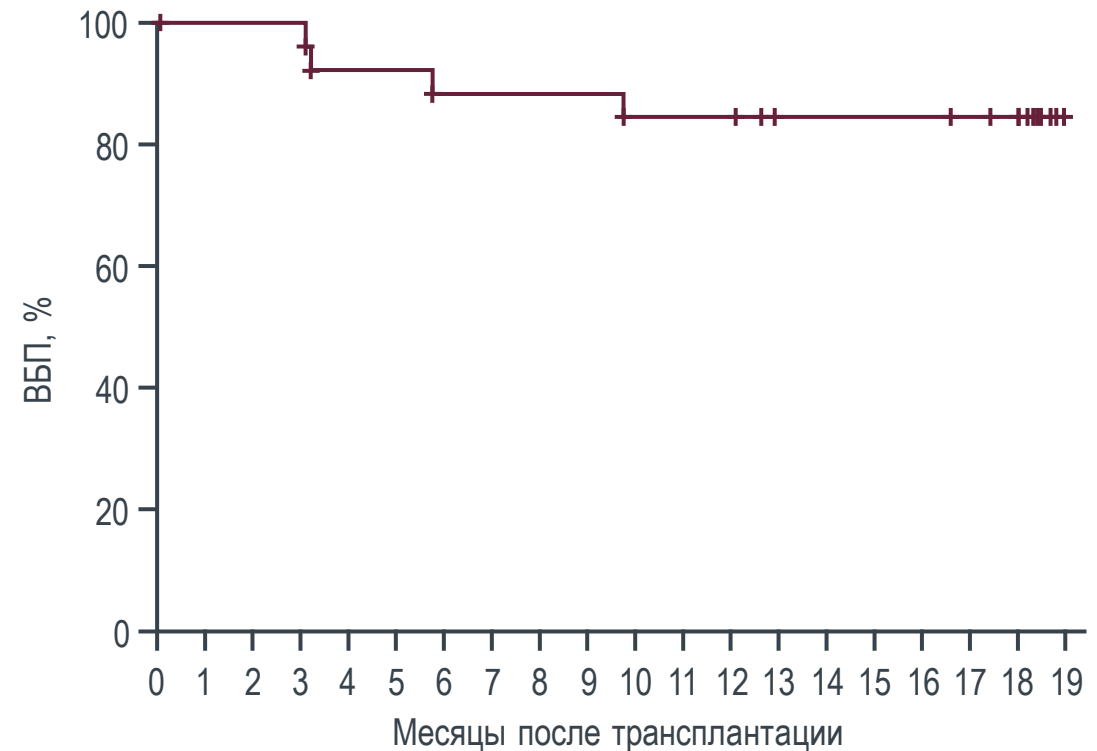
- Безопасность
- ОВ через 18 месяцев
- Частота ответов

Пембролизумаб в лечении пациентов с РР кЛХ после аутологичной ТГСК: выживаемость без прогрессирования

ВБП: Все пациенты



ВБП: Пациенты с ≥ 1 клиническим фактором риска^a

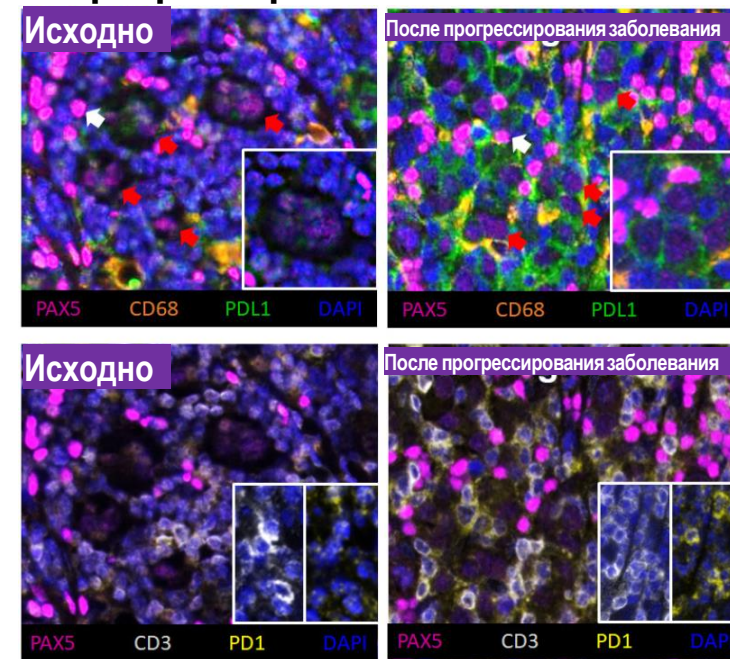


^aПервично рефрактерная форма заболевания или рецидивирующая в течение 1 года, резидуальное проявление заболевания с повышенным накоплением ФДГ при аутологичной ТСК, > 1 линии резервной терапии, экстранодальное поражение или наличие В-симптомов при рецидиве заболевания.
Armand P, et al. *Blood*. 2019;134(1):22-29. Воспроизведено с разрешения Американского общества гематологов, Armand P и соавт. *Blood*. 2019;134:22-29.; разрешение получено через Центр по проверке авторских прав, Инк. (Copyright Clearance Center, Inc.).

Восстановление иммунной системы после аутологичной ТГСК

Субпопуляция лимфоцитов (Медиана абсолютного количества, клеток на $\times 10^6/\text{л}$)		Временная точка после аутологичной ТГСК ^а					
		Исходный уровень ^б	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев
Эффекторные Т-лимфоциты (CD3+ CD8+)	Пациенты исследования	362,4	378,5	421,7	389,4	380,9	248,3
	Контроль	260,4	372,5	196,5	189,2	222,8	250,8
	<i>P-значение</i>	0,16	0,41	0,056	0,11	0,37	0,37
Т-хелпер (CD3+ CD4+)	Пациенты исследования	200,1	217,5	196,6	193,9	227,9	288,5
	Контроль	290,4	267,6	181,4	222	288,5	319,3
	<i>P-значение</i>	0,16	0,49	0,31	0,62	0,22	0,63
Трег (CD4+ CD25+ CD127-)	Пациенты исследования	24,6	26,6	19,5	18,6	19,1	27,2
	Контроль	35	11,1	14,3	11,7	17,6	21,5
	<i>P-значение</i>	0,52	0,078	0,15	0,036	0,87	0,16
NK-клетки (CD3- CD56+)	Пациенты исследования	260,1	192	148,6	152,7	97,8	130,5
	Контроль	199,4	169,2	89,7	71,2	117,4	110,5
	<i>P-значение</i>	0,081	0,82	0,026	0,026	0,84	0,82
В-лимфоциты (CD19+)	Пациенты исследования	7,8	131,4	155,1	190,9	275,1	269,9
	Контроль	3	143,9	32,3	207,5	297,2	201,3
	<i>P-значение</i>	0,12	0,49	0,022	0,73	0,7	0,94

Биопсия исходно и после прогрессирования заболевания



Верхний ряд: Повышенный уровень экспрессии PD-L1 на клетках Ходжкина и Рид-Штернберга (PAX5+, красные стрелки) и макрофагах (CD68+). Белые стрелки указывают на PAX5+ В-лимфоциты

Нижний ряд: Увеличение уровня экспрессии PD-1 на Т-лимфоцитах (CD3+)

^аОбразцы, полученные вне заданных временных точек, сгруппированы по ближайшим указанным временным точкам. Не у всех пациентов были доступны образцы во всех временных точках. ^б0–45 дней после аутологичной ТГСК.

Armand P, et al. *Blood*. 2019;134(1):22-29. Воспроизведено с разрешения Американского общества гематологов, Armand P и соавт. *Blood*. 2019;134:22-29.; разрешение получено через Центр по проверке авторских прав, Инк. (Copyright Clearance Center, Inc.).

Микробиом кишки и терапия анти-PD-1 и анти-PD-L1

- Выявлена отрицательная связь применения антибиотиков (особенно широкого спектра действия) с клинической активностью ИКТ (снижение ответа и безрецидивной выживаемости) (J. Ahmed et al., 2018)
- При совместном лечении антибиотиками (в течение 30 дн.) и ИКТ пациентов с прогрессирующим почечно-клеточным и немелкоклеточным раком легкого эффективность противоопухолевой терапии снижалась: повышенный риск первично-прогрессирующего течения, снижение показателей выживаемости (L.Derosa et al., 2018)
- Более высокая эффективность наблюдалась в присутствии специфических кишечных микробов, таких как *Bifidobacteria* spp., *Akkermansia muciniphila*, *Enterococcus hirae* и *Bacteroides* spp.
- Сокращение разнообразия фекальных бактерий у молодых взрослых людей, переживших ЛХ, по сравнению с их здоровыми близнецами, способствовала снижению эффективности ИКТ

Лучевая терапия усиливает эффект ИКТ

- В 1969 г. впервые показан тормозящий отдаленный системный эффект ЛТ на локальное облучение при лимфоме в клинике (abscopal effect), ранее (в 1953 г.) это продемонстрировано в лаборатории
- ЛТ индуцирует иммуногенную клеточную смерть: освобождение антигенов, продукция цитокинов и активация комплемента, стимуляция дендритных клеток с повышенной презентацией опухолевых антигенов и активацией Т-лимфоцитов (противоопухолевая вакцина *in situ*)
- В сочетании с применением иммунных ИКТ иммуногенный эффект ЛТ стал наблюдаться значительно чаще, в т.ч. и при ЛХ: в серии случаев комбинированного применения ниволумаба с локальной ЛТ показан полный локальный и системный (абскопальный) ответ
- ЛТ в комбинации с анти-PD1 антителами планируется исследовать в рандомизированном клин. исследовании у пациентов с ЛХ (фаза II, GHSB)

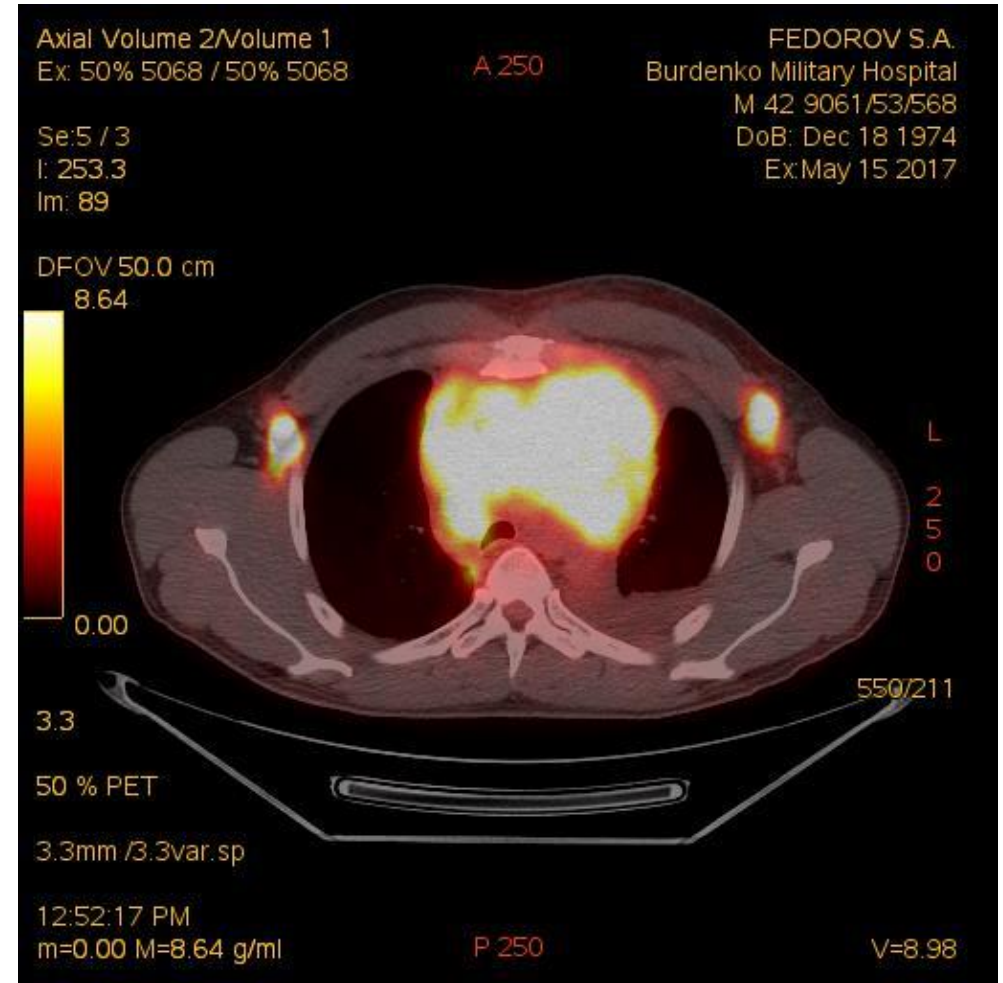
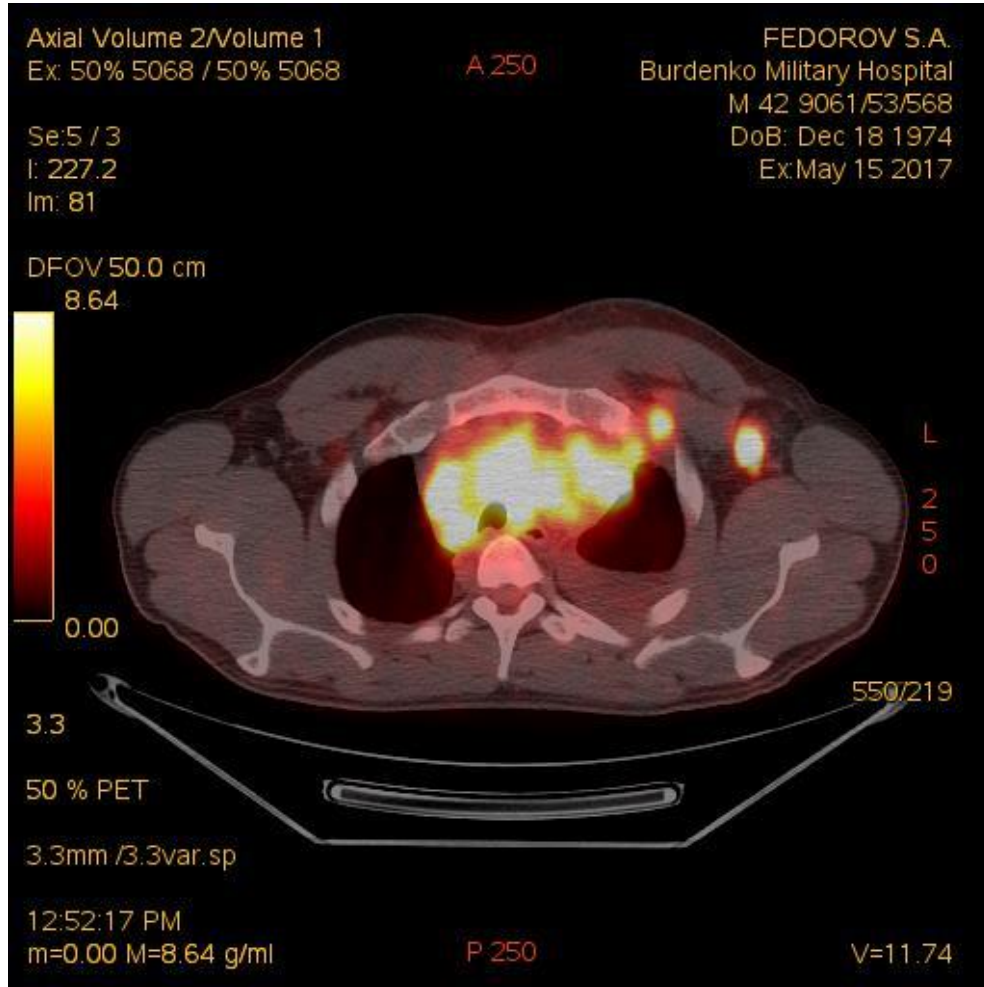
EBV+ ЛХ, экспрессия PD-L1, ИКТ и аспирин

- Вирус Эпштейна-Барр, который часто выявляется при ЛХ, может усиливать экспрессию PD-L1 на клетках Рид-Штернберга через JAK/STAT-путь
- Повышенная экспрессия PD-L1 у больных с EBV+ ЛХ увеличивает их чувствительность к блокаде контрольных точек
- EBV+ ЛХ значительно лучше отвечает на блокаду иммунных ИКТ, чем EBV- ЛХ
- ИКТ эффективны в лечении вирус-ассоциированных раковых заболеваний: приблизительно 20% всех случаев рака у человека связаны с 7 канцерогенными вирусами: HPV, HBV, HCV, EBV, HHV-8, HIV-1 и HTLV-1, которые могут приводить к увеличению экспрессии белков иммунных контрольных точек
- При лечении EBV+ ЛХ синергизм с ИКТ оказывает аспирин, вероятно, из-за индуцирования литической цитотоксичности в EBV-позитивных клетках
- В норме EBV-инфекция в опухолевых клетках обычно ограничивается латентными формами из-за высокого уровня NF-κB (который предотвращает литическую репликацию EBV), а аспирин ингибирует NF-κB, что переводит латентную форму EBV-инфекции в литическую и вызывает гибель опухолевых клеток (эффект «вирус Эпштейна-Барр-против-лимфомы»)
- Использование EBV-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов в сочетании с терапией ИКТ при EBV+ лимфомах, включая EBV+ ЛХ (NCT02973113)

Клинический случай

- Пациент С.А.Ф., р. 18 декабря 1974 г., заболел в 42 года
- **Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз II типа, II_xE В стадия с поражением лимфатических узлов средостения (большая опухолевая масса – до 142x94x133 мм), шеи с обеих сторон, подмышечных областей с обеих сторон, передней грудной стенки (19.05.17).**
- **Осложнения: двусторонний экссудативный плеврит (май 2017).
Токсический гепатит (август 2017).**

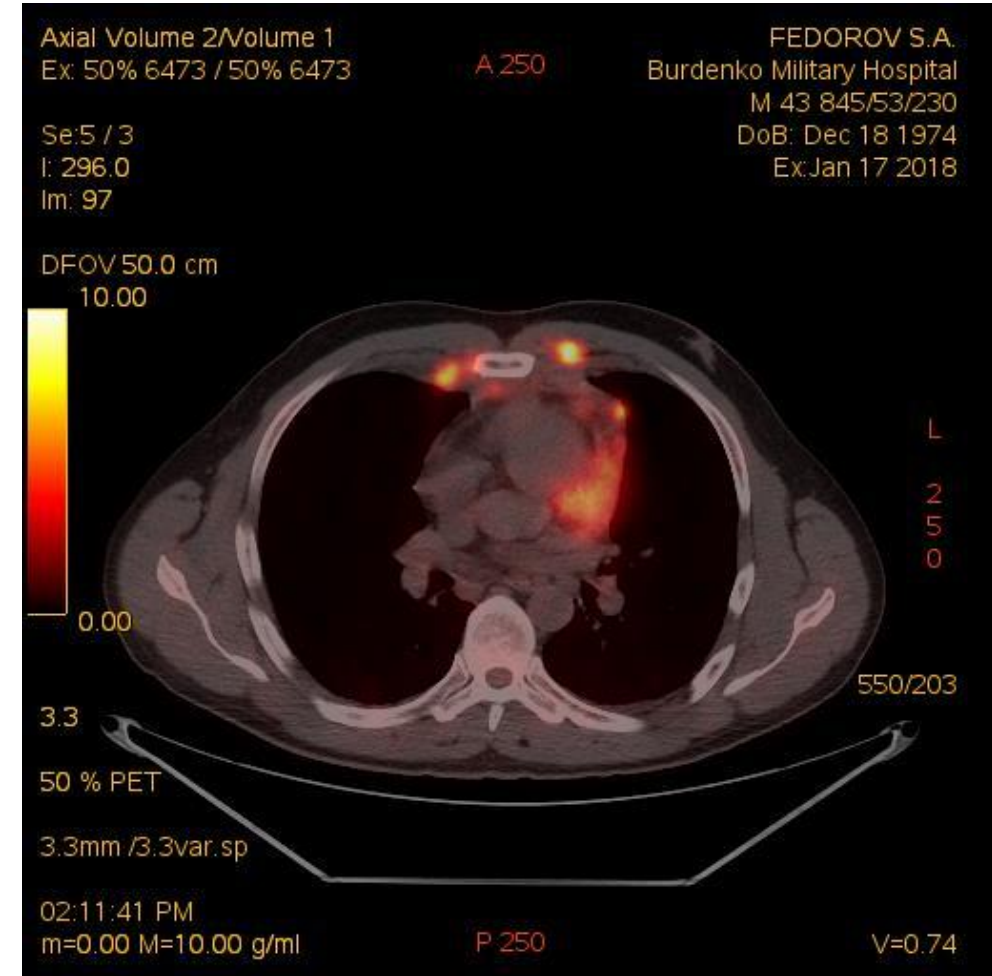
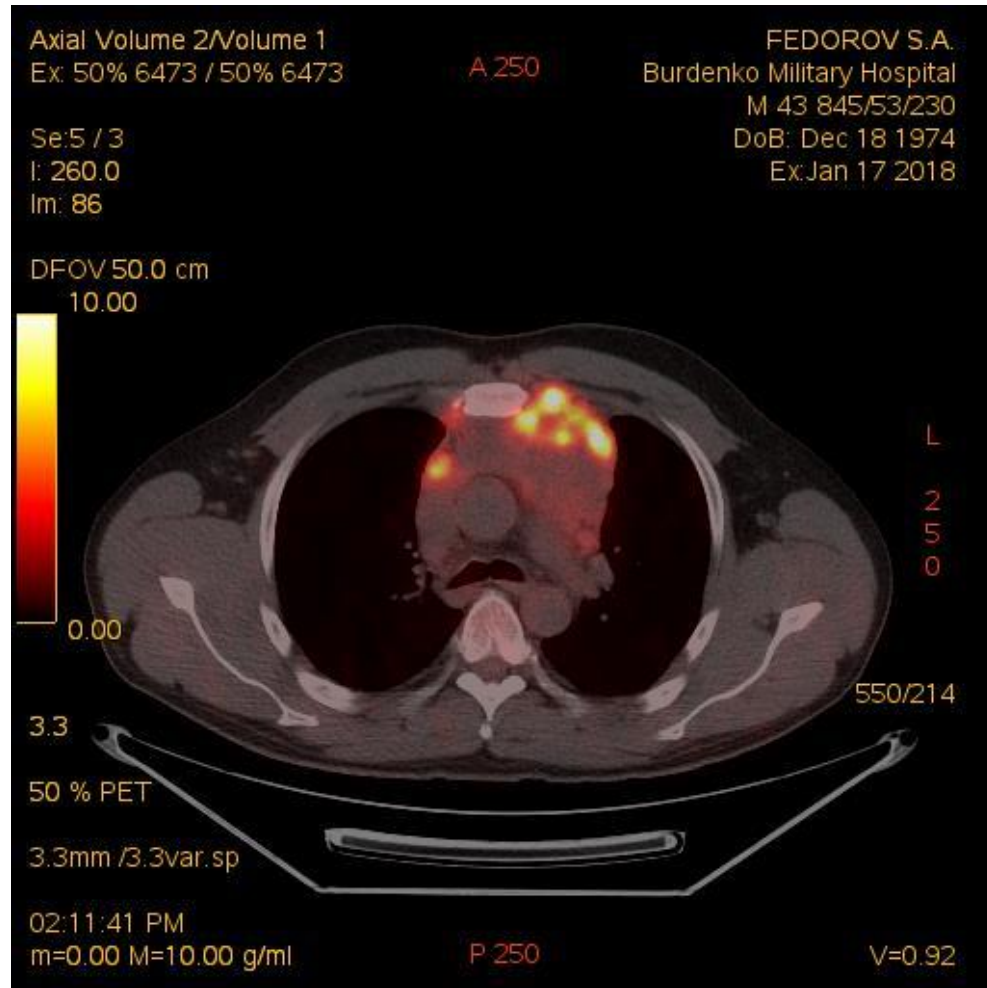
15.05.17



Клинический случай

- Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз II типа, II_xE B
- **Химиотерапия: 8 циклов ABVD (19.05.17-21.12.17); положительная клиническая динамика**
- **Формально – достигнута частичная ремиссия (08.11.17), однако уже через 2 мес. в январе 2018 г. отмечено быстрое прогрессирование**

17.01.18



Клинический случай

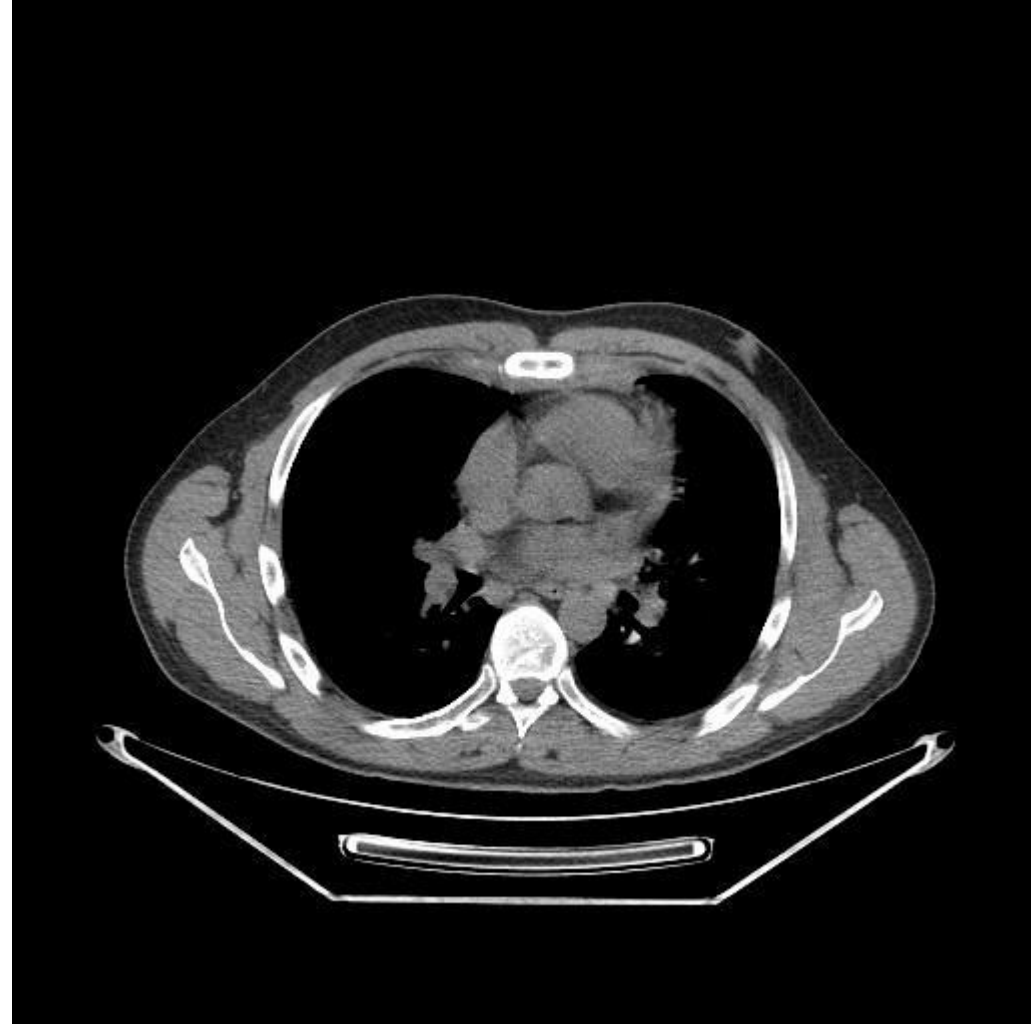
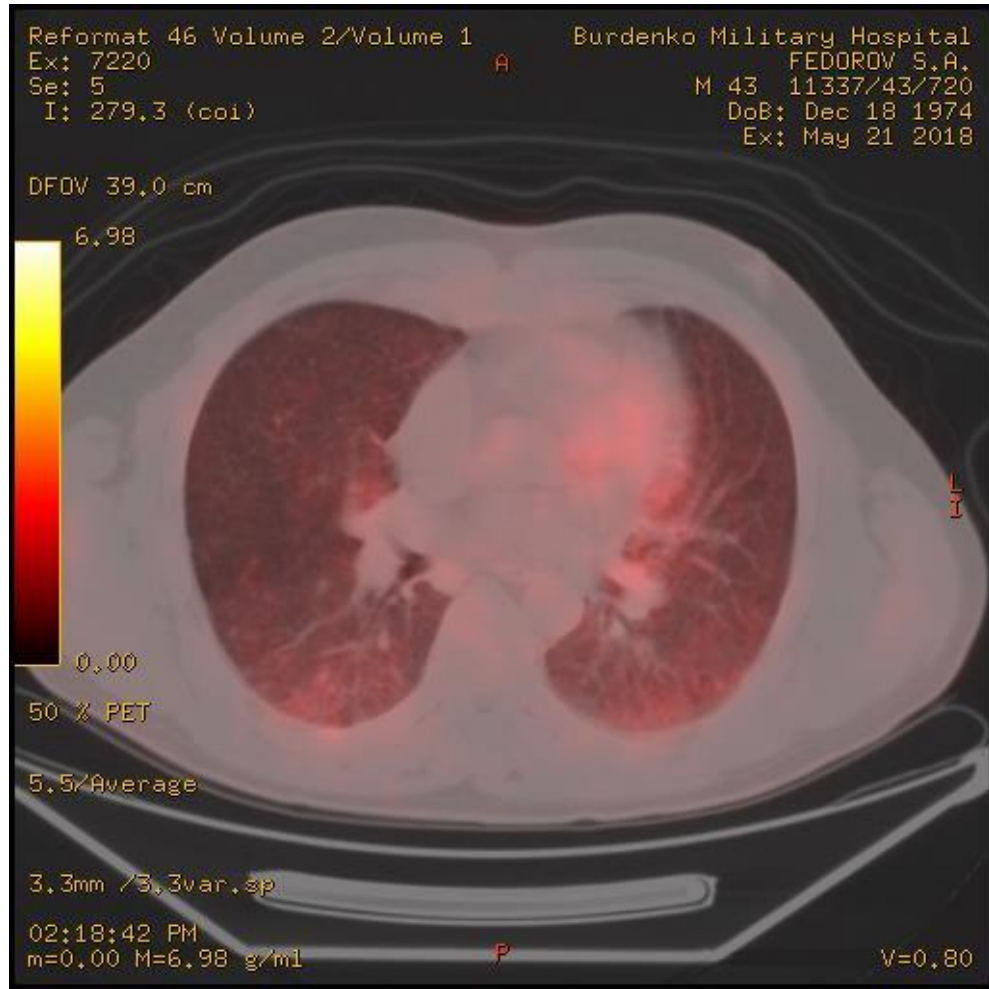
- Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз II типа, II_xE B
- Химиотерапия: 8 циклов ABVD (19.05.17-21.12.17); положительная клиническая динамика
- Формально – достигнута частичная ремиссия (08.11.17), однако уже через 2 мес. в январе 2018 г. отмечено быстрое прогрессирование
- **2 цикла ДНАОХ (09.02.2018-05.03.2018).**
Химиорезистентность (03.04.2018, ПЭТ-КТ 03.04.18).

Клинический случай

- Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз II типа, IIХЕ В
- Химиотерапия: 8 циклов ABVD (19.05.17-21.12.17);
- Формально – достигнута частичная ремиссия (08.11.17), однако уже через 2 мес. в январе 2018 г. отмечено быстрое прогрессирование

- 2 цикла ДНАоХ (09.02.2018-05.03.2018). Химиорезистентность (03.04.2018, ПЭТ-КТ 03.04.18).
- **2 цикла ВеGeV-BV (с брентуксимаба ведотином) – CD30+ ЛХ (с 05.04.18) ПЭТ-КТ 21.05.18 Полная ремиссия**

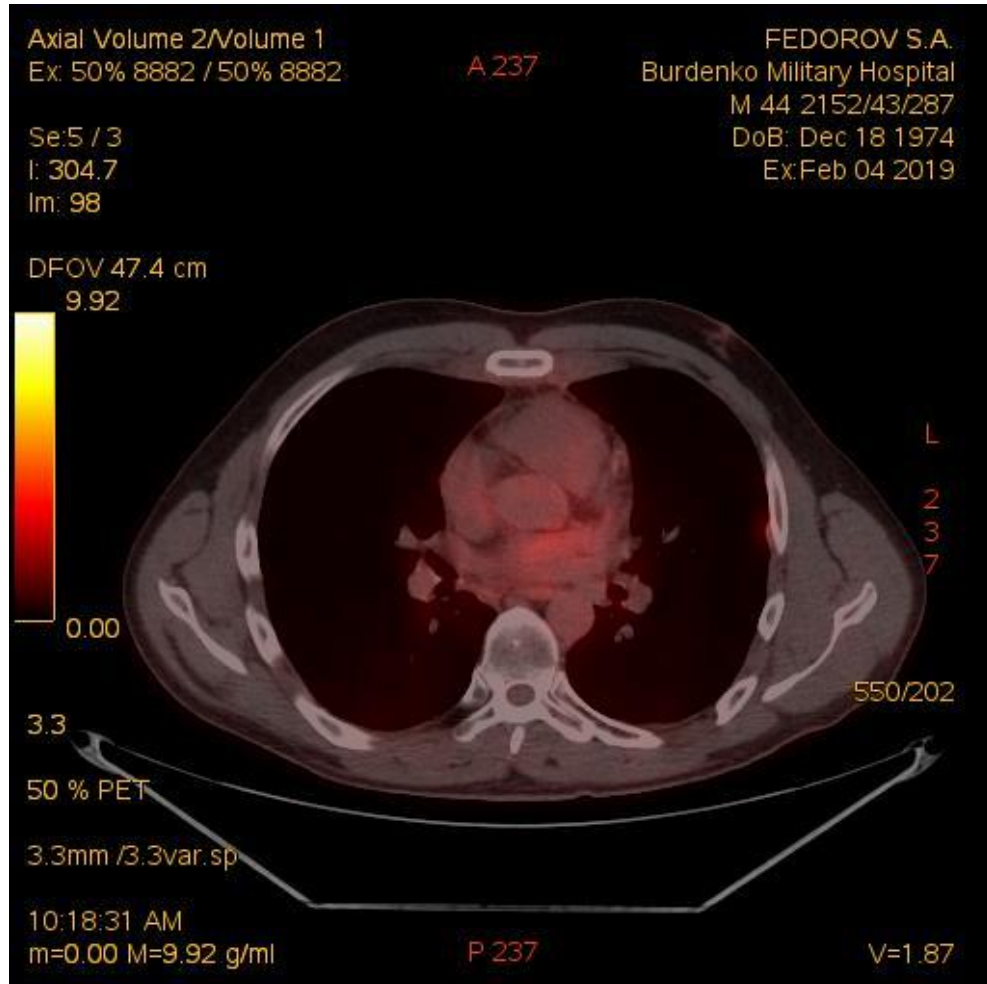
21.05.18



Клинический случай

- Химиомобилизация с Этопозидом – средние дозы, 1400 мг/курс (10.06.18-11.06.18 г.). Сбор гемопоэтических стволовых клеток 20.06.2018 г. ($4,04 \times 10^6$ /кг CD34⁺ клеток). Курс кондиционирования ВeEAC (бендамустин, цитарабин, этопозид и циклофосфамид, 12.07.18-18.07.18).
- Аутологичная трансплантация периферических гемопоэтических стволовых клеток 19.07.2018. ПЭТ-КТ 04.10.18 – сохранение полной ремиссии
- Осложнения: Постцитостатический интерстициальный гемцитабин-ассоциированный пульмонит (май 2018 г.) – **пульс-терапия солугедролом по 500 мг в сут. (29.05.18-01.06.18)**
- Консолидирующая лучевая терапия на область лимфатических узлов средостения, СОД 30 Гр (09.10.18-26.10.18). ПЭТ-КТ 04.02.19 – **сохранение полной ремиссии**

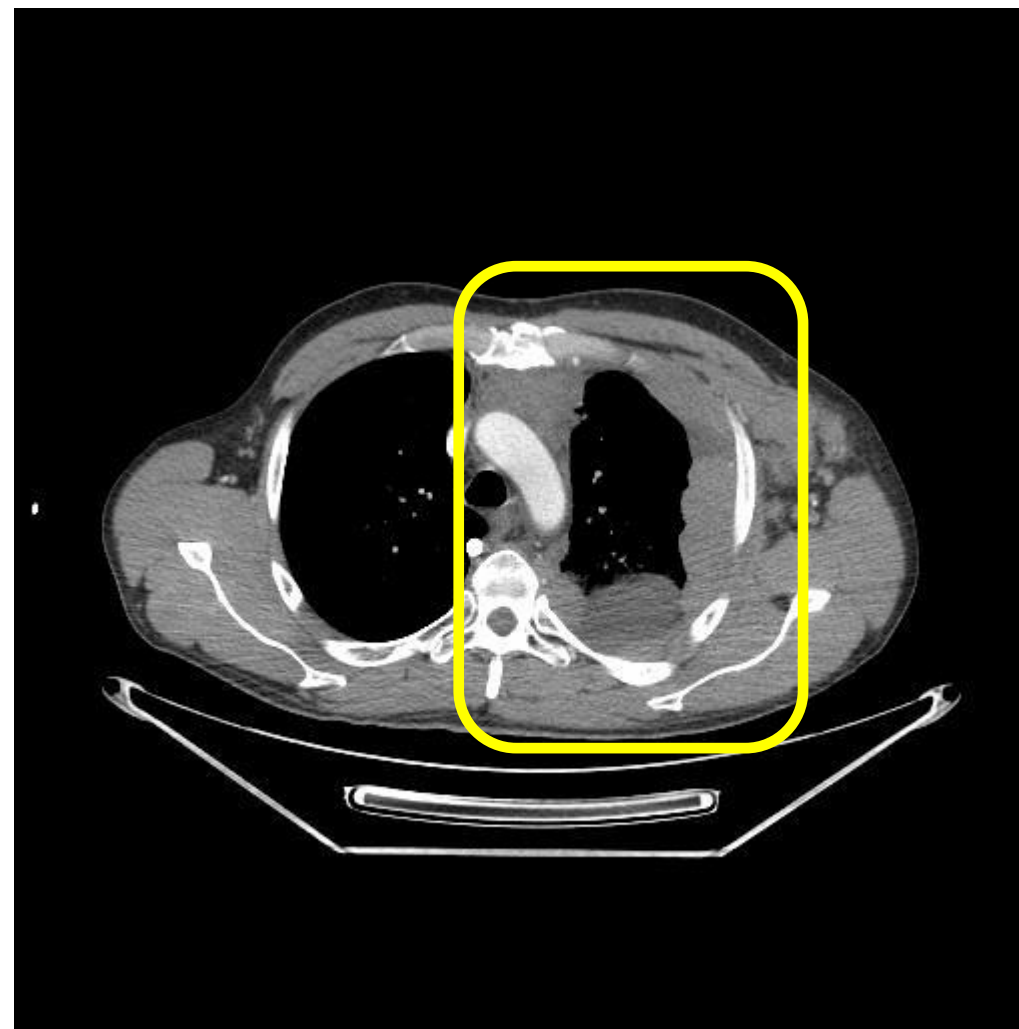
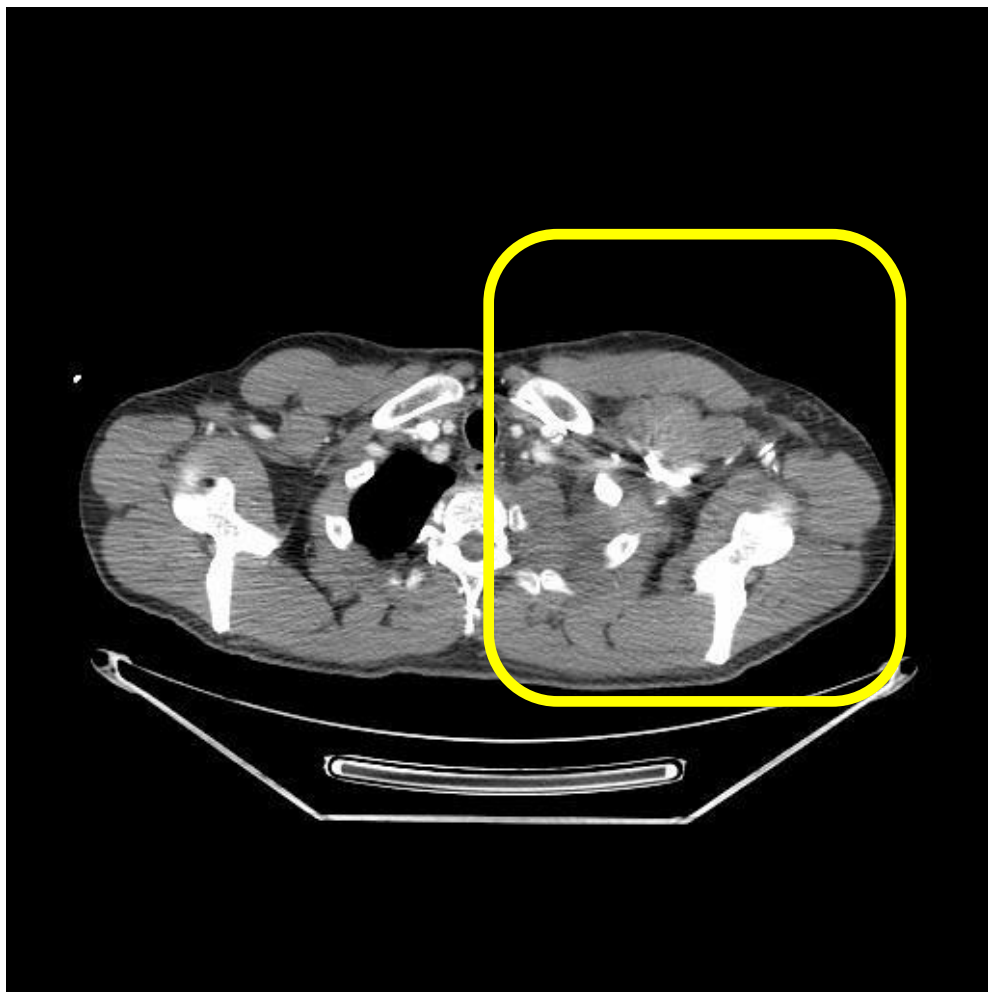
04.02.19



Клинический случай

- Через год – **второй рецидив** с поражением плевры левого легкого, с распространением на мягкие ткани левой надключичной области и отдельных межреберий, левое межпозвонковое отверстие сегмента Th3-Th4 и левые отделы спинномозгового канала (февраль, 2020).

10.03.2020



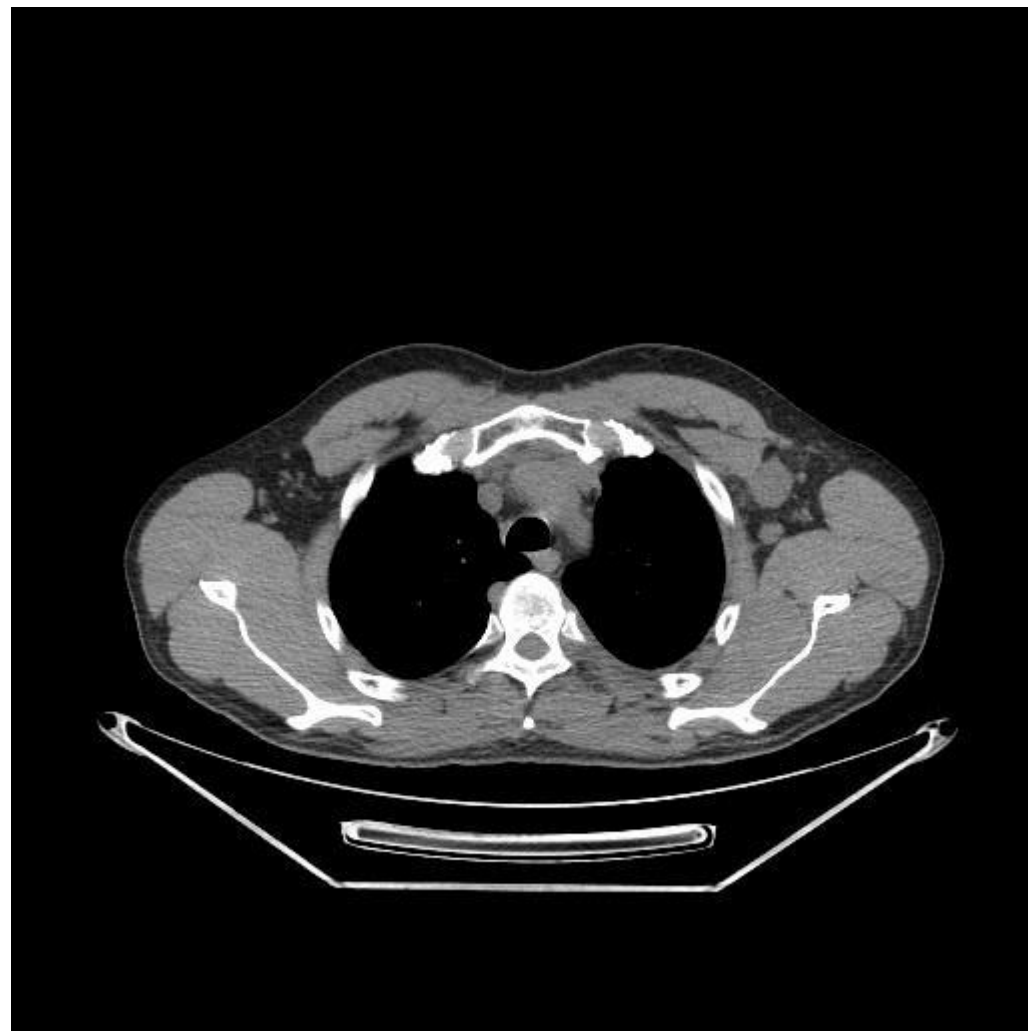
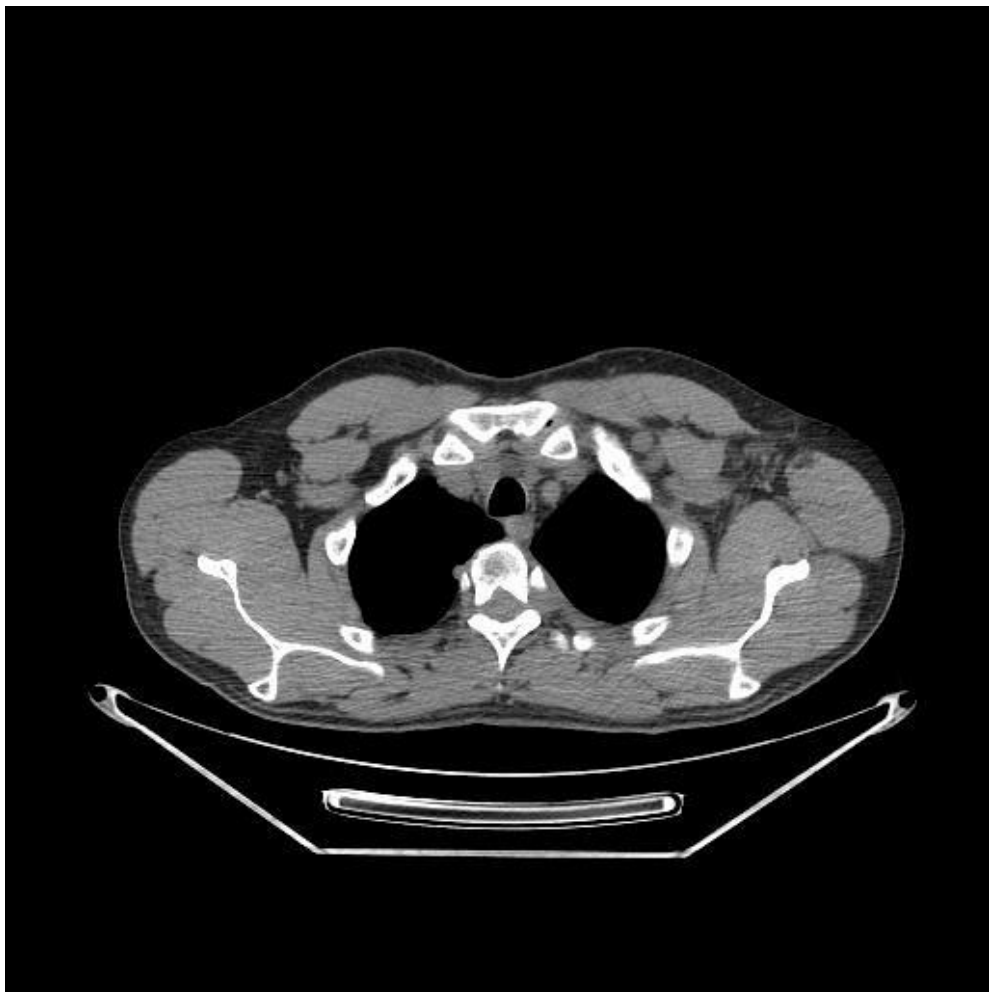
Клинический случай

- Второй рецидив с поражением плевры левого легкого, с распространением на мягкие ткани левой надключичной области и отдельных межреберий, левое межпозвонковое отверстие сегмента Th3-Th4 и левые отделы спинномозгового канала (февраль, 2020).
- Гиперметаболизм также в лимфатических узлах: в правых подмышечных 12 мм, SUV 7,9, в левых ретромаммарных и подмышечных 43x35 мм, SUV 18,9, в левом переднем кардио-диафрагмальном пространстве 26 мм, SUV 11,2, в ретрокруральных справа 15 мм, SUV 15,3 и слева 19 мм SUV 15,9, в аорто-пульмональных до 10 мм и бифуркационном 11 мм SUV 7,8, в левых паравертебральных и межреберных 17x7 мм, SUV 10,0; **ретростернальный конгломерат размерами 53x25x49 мм без признаков гиперметаболизма;**
- 05.03.2020 – биопсия лимфатического узла подмышечной обл слева. Иммуногистохимическое исследование: лимфома Ходжкина, нодулярный склероз II типа

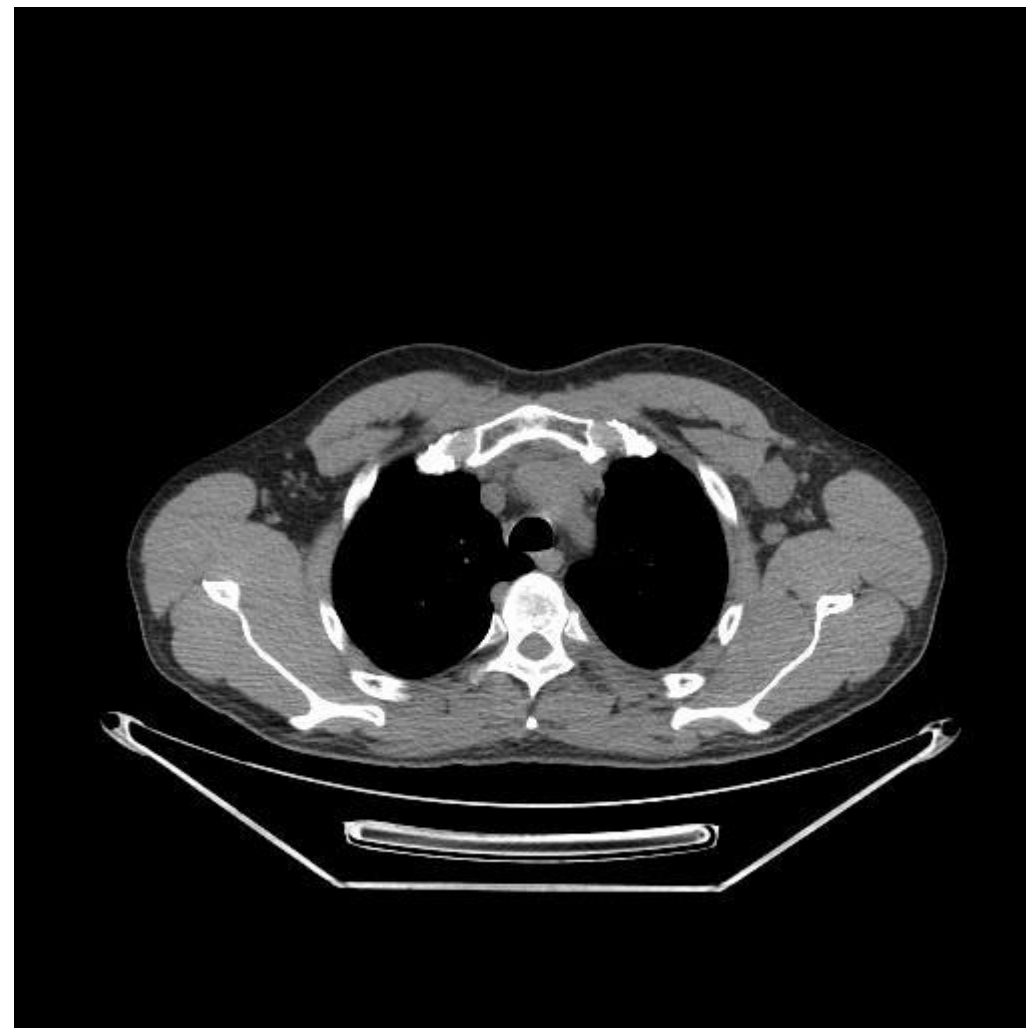
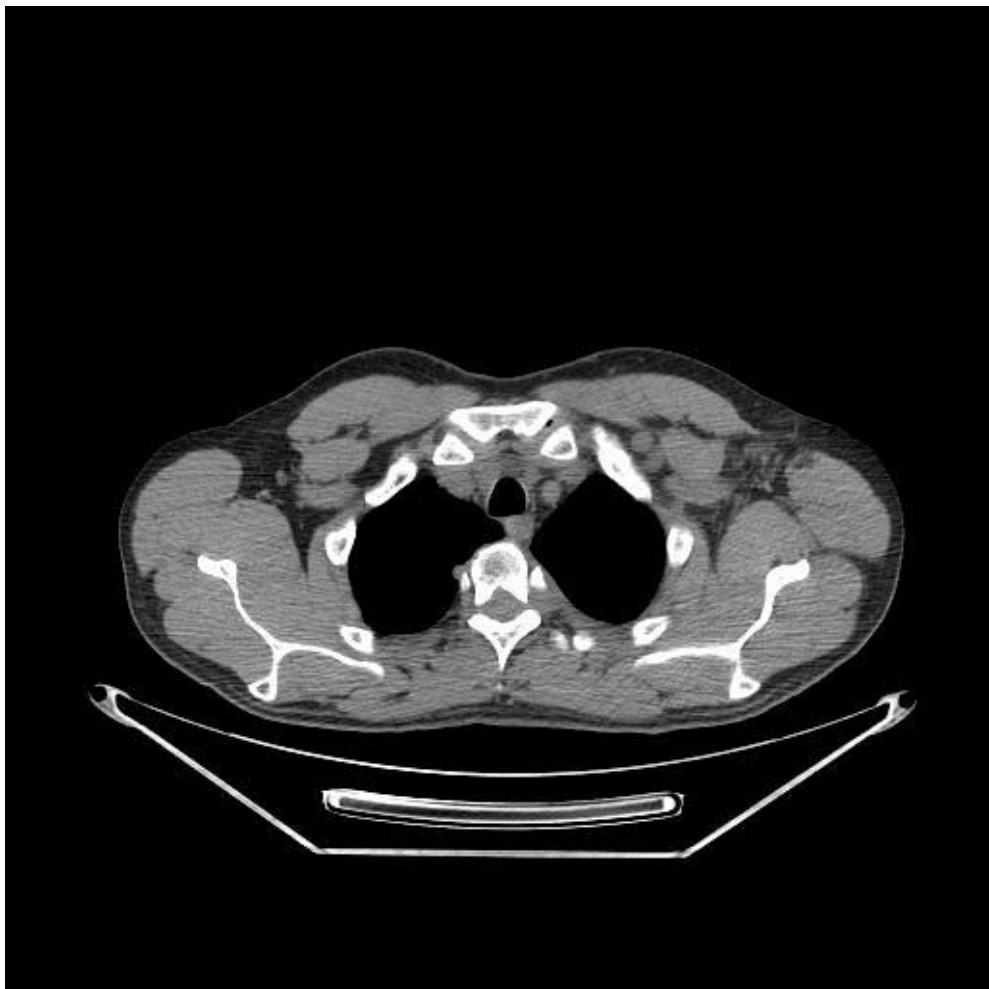
Клинический случай

- Иммунотерапия пембролизумабом по 200 мг №6 (17.03.2020, 10.04.2020; 01.05.2020; 21.05.2020; 10.06.2020; 11.08.2020)
- **Вторая полная метаболическая ремиссия – уже после 3-х инфузий – 12.05.2020 (ПЭТ-КТ)**
- Осложнения: Двусторонний экссудативный плеврит (февраль-март 2020). Новая коронавирусная инфекция, КТ-1 (левосторонняя полисегментарная вирусная пневмония), ДН-0 (август, 2020)

12.05.2020



12.05.2020



В начале марта 2021 г. сохраняется ремиссия заболевания, без терапии

Заключение

- Пембролизумаб в клинических исследованиях продемонстрировал высокую эффективность у больных с рефрактерным рецидивным течением классической лимфомы Ходжкина
 - **72% объективный ответ** (28% полных ремиссий)
 - 3-х летняя ОВ в общей группе - **86,4%**
 - большинство ответов зарегистрированы при первой оценке эффективности терапии
 - во всех когортах отмечено более **90%** уменьшение размеров опухоли
- Пембролизумаб включен в зарубежные и российские клинические рекомендации для пациентов с рефрактерным/рецидивным течением ЛХ
- Пембролизумаб в монотерапии уже в самом начале терапии химиорезистентной ЛХ после ауто-ТГСК может приводить к полной ремиссии, что свидетельствует о высоком терапевтическом потенциале у данной категории больных