

составила 56 лет (30-65), ВЛЦНС – 48 лет (20-65). Гистологический тип опухоли соответствовал диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме в 83% случаев. У 21 пациента (60%) наблюдалось р/р течение заболевания: ПЛЦНС – 81% (n=13/16), ВЛЦНС – 42% (n=8/19). Ниволумаб (ниво) использовался у 12 пациентов (ПЛЦНС – 44% (n=7/16), ВЛЦНС – 26% (n=5/19)). Медиана наблюдения составила 16 мес (0-99): 24,5 мес (0-99) для пациентов с ПЛЦНС, 12 мес (1-34) для пациентов с ВЛЦНС. Один пациент был ВИЧ-инфицирован на момент диагностики ВЛЦНС.

## Результаты

Поражение только паренхимы головного мозга (ГМ) наблюдалось у 23 пациентов (14 ПЛЦНС и 9 ВЛЦНС), только оболочки были затронуты в 7 случаях (1 ПТЛ, 6 ВЛЦНС), сочетанное поражение наблюдалось в 5 случаях (1 ПЛЦНС, 4 ВЛЦНС). У 19 пациентов зарегистрировано вовлечение глубоких структур (11 ПЛЦНС, 8 ВЛЦНС) и у 17 пациентов – множественное поражение (9 ПЛЦНС, 8 ВЛЦНС). У 9 пациентов (25%) (6 (38%) с ПЛЦНС, 3 (15%) с ВЛЦНС) пациентов с ПЛЦНС была выполнена резекция опухоли. Летальность, связанная с лечением, составила 11% (n=4/35). ОВ в течение 1 года составила 74% у пациентов с ПЛЦНС и 69% у пациентов с ВЛЦНС. У пациентов с р/р ВЛЦНС 6-мес. ОВ составила 33%, с р/р ПЛЦНС – 75%. Пациенты получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг (n=4), 1 мг/кг (n=6), 100 мг (n=3) и 200 мг (n=1). Медиана наблюдения за пациентами, получавшими ниво составила 7 мес (0-31). Общий ответ

составил 58% (n=7). Полный ответ наблюдался у 6 пациентов (3 с ПЛЦНС, 3 с ВЛЦНС), частичный ответ – у 1 пациента с ПЛЦНС, у 4 пациентов – стабилизация заболевания (2 с ПЛЦНС, 2 с ВЛЦНС), прогрессирование заболевания – у 1 пациента с ПЛЦНС. Терапия ниволумабом переносилась удовлетворительно. Нежелательными явлениями при применении ниво были иммунный артрит 2 степени, пятнисто-папулезная сыпь. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. 8 пациентов, получавших ниволумаб, живы на момент анализа. Резекции опухоли подверглись 8 (23%) пациентов (6 с ПЛЦНС и 2 ВЛЦНС). Консолидация была выполнена у 11 (31%) пациентов (4 с ПЛЦНС, 7 с ВЛЦНС): 9 пациентам проведена лучевая терапия (5 с ПЛЦНС, 4 с ВЛЦНС), аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток была проведена 1 пациенту с первичной и 5 пациентам с ВЛЦНС.

## Выводы

Консолидация ремиссии проводится у субоптимального количества пациентов. Терапия ниволумабом безопасна и эффективна у части пациентов с первичными и вторичными лимфомами ЦНС. Целесообразность, тайминг и оптимальный режим проведения терапии ниволумабом должны быть установлены в проспективных исследованиях.

## Ключевые слова

Лимфома, центральная нервная система, первичная, вторичная, ниволумаб, терапия.

# Immunochemotherapy in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma

Olesya G. Smykova, Kirill V. Lepik, Elena V. Kondakova, Yury R. Zalyalov, Lilia V. Stelmakh, Elena I. Darskaya, Natalia B. Mikhailova, Boris V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Olesya G. Smykova  
E-mail: olesya.gen@gmail.com

## Introduction

The outcome of patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma (r/r NHL) remains dismal and therapeutic options for those patients are limited. Immunochemotherapy including nivolumab-based regimens and inotuzumab ozogamicin may be promising treatment for this group of patients.

## Patients and methods

We analyzed clinical data of patients with r/r NHL (n=37) including 20 cases with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), 13 patients with primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL), and 4 cases of follicular lymphoma (FL). Their median age was 39 (range, 18–64) years. Most patients (n=29, 78%) had primary chemoresistant disease, the rest patients (n=6, 22%) had a relapse. The median of lines of prior therapy was 4 (range, 2-7) lines. Among this patients, n=23 received 1 to 3 cycles of immunochemotherapy with

nivolumab, bendamustine, gemcitabine and rituximab, within the frame of BeGeRN study (NCT03259529), and 14 patients received 1 to 3 cycles of inotuzumab ozogamicin (IO) treatment.

## Results

At the median follow-up of 16 months (2 to 23), an objective response (OR) after BeGeRN treatment was noted in 12 patients (52%), with complete response (CR), and partial response (PR) observed in 7 (30%) and 5 (22%) patients, respectively. Two responding patients underwent autologous HSCT, and two other responding patients received allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT). Median duration of response (DOR) for all 12 patients with OR was 5 months (range, 2 to 23+). Among eight patients who achieved OR without HSCT, only 3 remain alive in remission. Two patients who received auto-HSCT had a relapse. One patient improved the response after allo-HSCT from PR to CR, and the two patients with allo-HSCT remain

in CR with no signs of GVHD (for 13 and 15 months). The probabilities of 1-year OS and PFS rates were 54% and 30%, respectively. The regimen was well tolerated, the most common adverse events were hematological toxicity and 1 patient (4%) developed autoimmune cytopenia. Among 14 patients receiving IO, OR was observed in n=6 (43%) patients, CR and PR were registered in 2 (14%) and 4 (29%) patients, respectively. Median DOR for all 6 patients with OR was 2 months (range, 2 to 45). One responding patient underwent allo-HSCT and remains in CR (12 months). The probabilities of 1-year OS and PFS rates were 52% and 21%, respectively. The regimen was well tolerated, the most common adverse events were hematological toxicity, elevated transaminases, and 1 patient (7%) developed veno-occlusive disease.

## Conclusions

Immunochemotherapy with nivolumab-based regimens or IO has acceptable toxicity and can lead to an objective response in patients with r/r NHL. However, durability of response to therapy is not long, and consolidation with allo-HSCT is needed.

## Keywords

B-cell non-Hodgkin lymphoma, nivolumab, inotuzumab ozogamicin.

## Иммунотерапия у пациентов с рефрактерными/рецидивирующими В-клеточными неходжкинскими лимфомами

Олеся Г. Смыкова, Кирилл В. Лепик, Елена В. Кондакова, Юрий Р. Залялов, Лилия В. Стельмах, Елена И. Дарская, Наталья Б. Михайлова, Борис В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### Введение

Результаты терапии пациентов с рефрактерными или рецидивирующими В-клеточными неходжкинскими лимфомами (р/р НХЛ) до настоящего времени остаются неудовлетворительными, и терапевтические возможности для этих пациентов ограничены. Иммунотерапия на основе ниволумаба и инотузумаба озогамидина (ИО) может быть перспективным методом лечения для этой группы пациентов.

### Пациенты и методы

Мы проанализировали данные 37 пациентов с р/р НХЛ, среди них 20 – с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), 13 – с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (ПМВККЛ) и 4 больных – с фолликулярной лимфомой (ФЛ). Медиана возраста составляла 39 (от 18 до 64) лет. У большинства пациентов (29 случаев, 78%) была первичная химиорезистентность, у остальных 6 пациентов (22%) был отмечен рецидив НХЛ. Медиана линий предшествующей терапии составляла 4 (2-7) линий. 23 из этих пациентов получали 1-3 цикла иммунотерапии ниволумабом, бендамустином, гемцитабином и ритуксимабом по протоколу VeGeRN (NCT03259529), и 14 получали 1-3 цикла ИО.

### Результаты

При медиане наблюдения 16 (2-23) месяцев, объективный ответ (ОО) после терапии VeGeRN был достигнут у 12 пациентов (52%), полный ответ (ПО) и частичный ответ (ЧО) был отмечен, соответственно, у 7 (30%) и 5 (22%) пациентов. Двум пациентам, ответившим на терапию, была проведена ауто-ТГСК и еще двум ответившим пациентам была выполнена алло-ТГСК. Медиана продолжительности достигнутого ответа (ПДО) для всех 12 ответивших пациентов составила 5 (2-23+) ме-

сяцев. Среди 8 пациентов, которые достигли ОО и которым не выполнялась ТГСК, только 3 живы и находятся в ремиссии НХЛ. У обоих пациентов с ауто-ТГСК был рецидив. Один пациент улучшил ответ после алло-ТГСК с ЧО до ПО, и оба пациента с алло-ТГСК остаются в ПО без признаков РТПХ (13 месяцев и 15 месяцев). Вероятность 1-летней ОВ и БПВ составила, соответственно, 54% и 30%. Протокол хорошо переносился пациентами, наиболее распространенными побочными эффектами были гематологическая токсичность, и у одного пациента (4%) развилась аутоиммунная цитопения. Среди 14 пациентов, получавших ИО, ОО наблюдался в 6 случаях (43%), ПО и ЧО – у 2 (14%) и 4 (29%) пациентов, соответственно. Медиана ПДО для всех 6 ответивших пациентов составила 2 (2-45) месяца. Одному ответившему пациенту была выполнена алло-ТГСК, и он остается в ПО (12 месяцев). Вероятность 1-летней ОВ и БПВ составила, соответственно, 52% и 21%. Терапия ИО хорошо переносилась пациентами, наиболее частыми побочными эффектами были гематологическая токсичность, повышение трансаминаз, и у одного пациента (7%) развилась вено-окклюзионная болезнь печени.

### Выводы

Иммунотерапия с применением схем на основе ниволумаба или ИО имеет приемлемую токсичность и может привести к объективному ответу у части пациентов с р/р НХЛ. Однако длительность сохранения ответа непродолжительна, и необходима консолидация достигнутого ответа с помощью алло-ТГСК.

### Ключевые слова

В-клеточные неходжкинские лимфомы, ниволумаб, инотузумаб озогамидин.