ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНО-РЕФРАКТЕРНОЙ И РЕЦИДИВНОЙ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. ЧТО ЖДЕТ НАС В БУДУЩЕМ?

CHALLENGES IN THE TREATMENT OF PRIMARY REFRACTORY AND RELAPSED DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA IN THE RUSSIAN FEDERATION. WHAT WILL THE FUTURE HOLD?

УЧАСТНИКИ КОНСУЛЬТАЦИОННОГО СОВЕТА:

1. Ирина Владимировна Поддубная — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (РМАНПО МЗ РФ), председатель Российского общества онкогематологов.
2. Вадим Вадимович Птушкин — д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», главный внештатный гематолог г. Москвы, заведующий отделом инновационных методов лечения подростков и взрослых ГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», член правления Российского общества онкогематологов.
3. Гаяне Сергеевна Тумян — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, член правления Российского общества онкогематологов.
4. Евгений Александрович Османов — д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующий отделом гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, главный консультант экспертного совета «Лаборатории Гемотест», главный редактор журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика».
5. Лали Галимовна Бабичева — канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, доцент кафедры общей терапии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.
6. Елена Александровна Барях — канд. мед. наук, доцент кафедры общей терапии ФДПО РНИМУ им Н.И. Пирогова, заведующая отделением гематологии и химиотерапии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» ДЗМ.
7. Камиль Даниялович Капланов — канд. мед. наук, заведующий отделением гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», главный специалист-гематолог комитета по здравоохранению Администрации Волгоградской области, ассистент кафедры онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета.
8. Сергей Владимирович Волошин — канд. мед. наук, доцент, руководитель клинического отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.
9. Ольга Сергеевна Самойлова — канд. мед. наук, заведующая отделением гематологии НОКБ им. Н.А. Семашко, главный внештатный специалист гематолог-трансфузиолог Приволжского федерального округа.
10. Татьяна Ивановна Поспелова — д-р мед. наук, профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета, руководитель Городского гематологического центра, главный гематолог и трансфузиолог МЗ РФ по Сибирскому федеральному округу, главный гематолог МЗ НСО.
11. Сергей Кириллович Кравченко — канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.
12. Алексей Юрьевич Кувшинов — канд. мед. наук, врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.
13. Hervé Tilly — д-р мед. наук, профессор, Le Centre Henri-Becquerel de Lutte Contre le Cancer (CLCC), г. Руан, Франция.
14. Владимир Иванович Воробьев — канд. мед. наук, врач-гематолог гематологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ.

© 2020 практическая медицина

РЕЗОЛЮЦИЯ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным вариантом агрессивных лимфопролиферативных заболеваний взрослых. В 2016 г. в США зарегистрировано 27 650 новых случаев ДВКЛ, в Европе ежегодно выявляется 3–4 случая на 100 000 населения [1, 2]. В Российской Федерации на долю ДВКЛ приходится примерно 30–40 % (56 % по данным регистра Российского общества онкогематологов) всех неходжкинских лимфом [3]. Заболеваемость составляет в среднем 4–5 случаев на 100 000 населения [4], в 2017 г. в России было зарегистрировано примерно 3000 новых случаев ДВКЛ [5]. В возрасте до 18 лет частота этого варианта В-клеточной опухоли не превышает 10 %, при этом число больных значительно увеличивается в возрасте после 50 лет.

ДВКЛ объединяет целый спектр опухолей, различающихся по своим клиническим, морфологическим, иммунологическим и молекулярно-биологическим характеристикам. Заболевание отличается чрезвычайным клиническим разнообразием: первичный очаг опухолевого роста может локализоваться как в лимфатических узлах, так и экстранодально (40 %) [4].

Гетерогенность опухоли объясняется разным профилем экспрессии генов (gene expression profiling, GEP), что, несомненно, имеет клиническое значение и связано с прогнозом заболевания. На основании данных исследования были идентифицированы основные молекулярные подгруппы ДВКЛ: лимфома из В-клеток герминативного центра (germinal center B-cell like type, GCB) и лимфома из активированных В-клеток (activated B-cell like type, ABC, non-GCB) [6].

Основой лечения ДВКЛ независимо от морфологического варианта, иммуногистохимического профиля и клинического подтипа опухоли остаются схема CHOP и различные ее модификации. Главным достижением последних десятилетий, существенно улучшившим непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов, стало добавление к схеме CHOP моноклональных (анти-CD20) антител — ритуксимаба [6].

В то же время в зависимости от числа неблагоприятных прогностических факторов согласно международному прогностическому индексу (IPI) у 20–50 % больных ДВКЛ развиваются рефрактерность к режиму R-CHOP или рецидивы после достижения полного ответа на терапию [7]. Таким образом, возможности иммунохимиотерапии R-CHOP признаются неудовлетворительными, а использование опций, предполагающих увеличение дозоинтенсивности лечения или включение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в первую линию, не подкреплено результатами контролируемых исследований [8]. Попытки улучшить режим R-CHOP в широкой популяции ДВКЛ до настоящего времени не увенчались успехом [9–11].

После первого рецидива ДВКЛ лечение пациентов строится в зависимости от того, можно ли пациенту провести аутоТГСК или нет. В реальной клинической практике нашей страны высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутоТГСК на этапе консолидации выполняется лишь у небольшого числа пациентов в возрастной группе до 60 лет. Принятие решения о выборе терапии второй линии у пожилых больных осложняется большим числом сопутствующих заболеваний, которые ограничивают применение программ, имеющих значимую миело- и экстрамедуллярную токсичность [8]. В целом рецидивирующие/рефрактерные варианты ДВКЛ имеют ограниченные опции лечения и плохой прогноз с медианой общей выживаемости около 6 мес. [7].

Согласно результатам зарубежных наблюдений, только 30–40 % пациентов отвечают на терапию «спасения» (salvage) с последующим использованием ВДХТ и аутоТГСК [12]. Даже среди пациентов, которые ответили на терапию «спасения» с дальнейшей аутоТГСК, примерно у 50 % в конечном итоге будет диагностирован рецидив заболевания. В итоге большинство пациентов с рефрактерной ДВКЛ не имеют эффективных вариантов лечения [13].

Таким образом, в настоящее время остаются серьезные нерешенные проблемы в терапии ДВКЛ: недостаточная эффективность первой линии лечения у 30–50 % пациентов, в т. ч. первичная резистентность опухоли у 10–15 % и ранние рецидивы у 20–25 %. Инновационные предложения эффективных лечебных воздействий, способных кардинально изменить течение болезни как в первой линии, так и при рецидиве, отсутствуют.

Особое место среди препаратов, исследуемых в терапии рецидивирующей/рефрактерной ДВКЛ, занимает первый в своем классе конъюгат моноклонального антитела к CD79b и химиотерапевтического агента — полатузумаб ведотин. В исследовании II фазы GO29365 сравнивалась терапия полатузумабом ведотином в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (BR) с режимом BR у 80 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВКЛ. По результатам исследования терапия с полатузумабом ведотином более чем в 2 раза улучшила показатели ответа, выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ), при этом преимущество терапии полатузумабом наблюдалось во всех подгруппах вне зависимости от количества предыдущих линий лечения, рефрактерности и молекулярных подгрупп (ABC, GCB). Показатель полного ответа у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВКЛ в группе полатузумаба ведотина составил 40 % (18 % в группе сравнения), медиана ОВ — 12,4 мес. (4,7 мес. в группе сравнения) [13], медиана длительности ответа — 10,3 мес. (4,1 мес. в группе сравнения). Показатель 2-летней ВБП у 31,4 % пациентов говорит о долгосрочном контроле над заболеванием в группе полатузумаба ведотина. На период наблюдения 45,9 мес. в полной ремиссии остается 22 % пациентов, получавших терапию с полатузумабом [14]. Преимущество в эффективности сочеталось с прогнозируемым и легко управляемым профилем безопасности терапии полатузумабом ведотином.

Полатузумаб ведотин получил статус «прорыв в терапии» (breakthrough therapy designation, BTD) в Управлении по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и статус «приоритетные лекарственные средства» (priority medicines, PRIME) в Европейском агентстве по лекарственным средствам (EMA) при лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВКЛ [15]. Первая в мире регистрация полатузумаба ведотина для терапии рецидивирующей/рефрактерной ДВКЛ произошла в июне 2019 г. в США [15].

Учитывая высокую потребность в новых эффективных опциях терапии ДВКЛ и результаты исследования GO29365, своевременное включение полатузумаба ведотина в Российские клинические рекомендации и дальнейшее внедрение препарата в стандартную терапию у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВКЛ позволят улучшить результаты лечения и прогноз у этой категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. CA: Cancer J Clin. 2016;66(6):443–59.

2. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23(Suppl 7):vii78–vii82.

3. Доронин В.А., Стефанов Д.Н., Никитин Е.А. и др. Раковые регистры. Часть 4. Российский регистр «Лимфопролиферативные заболевания». Современная онкология. 2012;4:15–6.

4. Поддубная И.В. Онкогематология (современные аспекты): Руководство для врачей. М.: Media Medica, 2005. 88 с.

5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018.

6. Суборцева И.Н. Клинико-биологические особенности первичной экстранодальной диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.

7. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017;130(16):1800–8.

8. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю. и др. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. Клиническая онкогематология. 2019;12(2):154–64.

9. Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2019;37(15):1285–95.

10. Vitolo U, Trneny M, Belada D, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35(31):3529–37.

11. Vitolo U, Witzig TE, Gascoyne RD, et al. ROBUST: First report of phase III randomized study of lenalidomide/R-CHOP vs placebo/R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2019;37(Suppl 2):36–7.

12. Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. Am J Hematol. 2013;88(10):890–4.

13. Sehn L, et al. Phase II: Polatuzumab Vedotin + BR for R/R DLBCL. Blood. 2018;132: Abstract 1683.

14. Sehn LH, Flowers C, McMillan A, et al. Estimation of long-term survival with polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab for patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL). Hematol Oncol. 2019;37:257–8.

15. https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-06-11b.htm