

Терапия ранних рецидивов хронического лимфолейкоза: развитие проблемы

Итоги проведения проекта с обсуждением возможности оптимизации подходов к терапии

Аннотация

В течение 2021 г. Российским обществом онкогематологов при поддержке компании «Эббви» реализован проект, позволяющий российским гематологам обсудить возможности оптимизации подходов к терапии ранних рецидивов хронического лимфолейкоза. На финальном совещании сформулировано консолидированное мнение специалистов для нескольких клинических ситуаций.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, ранние рецидивы, таргетная терапия, венетоклак

Для цитирования: Терапия ранних рецидивов хронического лимфолейкоза: развитие проблемы. Современная Онкология. 2021;23(4):610–611. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201331

NEWS

The therapy for early relapsed chronic lymphocytic leukemia: the development of the problem

The results of the project with the discussion concerning the possibility of optimization approaches for the therapy

Abstract

The Russian Oncohematology Society with the support of AbbVie completed the project that allows Russian hematologists to discuss the possibilities of optimization approaches for the therapy for early relapsed chronic lymphocytic leukemia, during 2021. The consolidated opinion of the specialists for several clinical situations was formulated at the final meeting.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, early relapses, targeted therapy, venetoclax

For citation: The therapy for early relapsed chronic lymphocytic leukemia: the development of the problem. Journal of Modern Oncology. 2021;23(4):610–611. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201331

Вопрос о лечении ранних рецидивов хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) представляет особую актуальность при рассмотрении подходов к терапии рецидивов ХЛЛ в целом. В российских и международных клинических рекомендациях ранний рецидив рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза, требующий особого внимания. Именно поэтому Российское общество онкогематологов при поддержке компании «Эббви» инициировало проект с обсуждением возможности оптимизации подходов к терапии ранних рецидивов ХЛЛ.

26 марта 2021 г. при поддержке компании «Эббви» состоялся онлайн дискуссионный клуб «Современные подходы к терапии ранних рецидивов ХЛЛ» с участием одного из ведущих специалистов из Германии профессора Клеменса Вендтнера (Clemens Wendtner), а также ведущих российских экспертов: академика И.В. Поддубной, проф. Е.А. Никитина, проф. Н.Б. Михайловой, Т.Н. Моисеевой, Е.А. Стадник, М.О. Ивановой, Т.Е. Бялик. Около 50 врачей-гематологов из различных регионов России, Казахстана и Беларуси подключились как слушатели к данному мероприятию. Во вступительном слове академик И.В. Поддубная подчеркнула важность применения таргетной терапии (ТТ) при раннем рецидиве ХЛЛ, обоснованной в текущей версии Национальных клинических рекомендаций.

Профессор К. Вендтнер представил последние данные клинических исследований, а также поделился практическим опытом терапии пациентов с ранними рецидивами в Германии в эпоху COVID. Он представил данные 5-летнего периода наблюдения в исследовании MURANO [1] и отметил, что снижение риска прогрессирования на 81% через 5 лет (по сравнению со стандартной химиотерапией) [отношение рисков 0,19 (95% доверительный интервал 0,15–0,26); $p < 0,0001$] является, безусловно, значимым результатом.

Е.А. Никитин поделился собственным опытом терапии и представил данные публикаций, говорящие о необходимости быстрого начала терапии после прогрессирования на ибрутиниб [2, 3]. Своим опытом поделились также Н.Б. Михайлова, Т.Н. Моисеева, Е.А. Стадник, М.О. Иванова, Т.Е. Бялик. В частности, Т.Е. Бялик отметила большую потенциальную привлекательность венетоклаксосодержащих комбинаций, в том числе пока не зарегистрированных в Российской Федерации, в терапии рецидивов ХЛЛ. Н.Б. Михайлова и М.О. Иванова представили свой опыт терапии и отметили, что, к сожалению, доступность ТТ все еще ограничена. Все участники согласились с тем, что именно ТТ является основным выбором в терапии ранних рецидивов ХЛЛ, однако ее применение ограничено не только экономическими причинами, но и вследствие недостаточной доступности цитогенетических исследований, определяющих выбор ТТ согласно российским и международным клиническим рекомендациям.

Для уточнения ситуации в различных регионах РФ была проведена онлайн-онкоплатформа при модерации академика И.В. Поддубной. В течение нескольких дней 9 ведущих онкогематологов из различных регионов России отвечали в онлайн-режиме на вопросы о подходах к терапии ранних рецидивов ХЛЛ и делились информацией о доступности лабораторных методов, позволяющих оптимизировать выбор терапии. Мы благодарим Е.М. Володичеву (Тула), М.О. Иванову (Санкт-Петербург), К.Д. Капанова (Москва), Т.Ю. Клиточенко (Волгоград), В.А. Лапина (Ярославль), Т.А. Митину (Московская область), В.З. Молоствову (Хабаровск), А.В. Пройдакова (Сыктывкар), Г.Н. Хусаинову (Казань) за активное участие в дискуссии.

Суммируя полученные данные, хотелось бы отметить, что по оценке экспертов на долю ранних рецидивов приходится

не менее 30% всех рецидивов при ХЛЛ. Факторы, которые, безусловно, должны влиять на выбор терапии, включают в себя определение статуса 17p/TP53, IGHV, del11, del13, del12 и желательно также комплексного кариотипа. Однако следует отметить, что доступность тестирования зависит от региона. В настоящее время FISH-тестирование по полису обязательного медицинского страхования доступно в Москве и еще нескольких регионах. В остальных регионах все виды тестирования выполняются только за средства пациента или благотворительной помощи. Определение комплексного кариотипа осложнено еще и тем, что в настоящее время отсутствует четкое определение данного критерия (наличие 3 или 5 аберраций, сочетание с делецией 17p).

Как правило, тестирование проводится у ранее не леченных пациентов или в рецидиве (если не проводилось ранее). Определение 17p/TP53 рекомендуется проводить после выявления каждого рецидива.

В реальной клинической практике выбор терапии чаще всего зависит от доступности препарата в регионе. В целом же при наличии неблагоприятных цитогенетических факторов оптимальным выбором является ТТ. В том случае, если данные цитогенетики при раннем рецидиве недоступны, то по возможности именно ТТ является наиболее привлекательным выбором. Выбор таргетного препарата должен основываться на индивидуальных характеристиках пациента (возраст, коморбидность и др.), а также особенностях препарата. В частности, необходимо учитывать возможности достижения полной ремиссии (ПР) и/или МОБ-негативного статуса (МОБ – минимальная остаточная болезнь), в первую очередь у молодых пациентов. Фиксированная по времени терапия также является более привлекательной для ряда пациентов и позволяет более точно спрогнозировать финансовую нагрузку на здравоохранение.

И на заключительном этапе проекта проведено национальное рабочее совещание по подходам к терапии ранних рецидивов ХЛЛ. В ходе рабочего совещания участникам было предложено рассмотреть 3 клинические ситуации для получения консолидированного мнения специалистов:

1. Наличие у пациента факторов неблагоприятного цитогенетического прогноза (17p делеции, TP53 мутации, немутированного статуса IGHV, комплексного кариотипа):

а) в настоящее время в регионах существуют некоторые затруднения с регулярным определением данных факторов, главным образом финансового характера. Необходимы дальнейшая работа и консолидация усилий, направленных на обеспечение пациентов необходимым объемом исследо-

ваний в рамках Федерального фонда обязательного медицинского страхования;

б) статус IGHV рекомендовано определять перед началом 1-й линии терапии;

в) наличие 17p делеции, TP53 мутации, комплексного кариотипа рекомендовано определять перед каждой новой линией терапии;

г) при наличии данных факторов рекомендуется назначение ТТ;

д) в рандомизированных клинических исследованиях продемонстрирована высокая эффективность ингибитора BCL-2 венетоклакса у пациентов с 17p делецией, TP53 мутацией, немутированным статусом IGHV, комплексным кариотипом как в 1-й линии терапии [4], так и при ранних рецидивах ХЛЛ [1, 5, 6], превосходящая стандартную химиотерапию. Венетоклакс является одним из препаратов выбора у пациентов с ранними рецидивами и подтвержденным наличием цитогенетических факторов неблагоприятного прогноза.

2. Пациенты с ранним рецидивом и отсутствием факторов неблагоприятного прогноза. С учетом данных персонального опыта и ряда публикаций эксперты пришли к выводу, что ранний рецидив в большинстве случаев потенциально связан с наличием факторов неблагоприятного прогноза, возможно, делеции 11q, NOTCH1 и других, которые не определяются в рутинной практике. В этом случае также следует считать, что назначение ТТ будет наиболее эффективным.

3. Пациенты с ранним рецидивом и неизвестным цитогенетическим статусом. Как говорилось, в ряде регионов существуют проблемы с выявлением стандартных цитогенетических факторов неблагоприятного прогноза. Кроме того, с учетом возможных неблагоприятных аберраций, не определяемых в рутинной практике, таких пациентов следует рассматривать как кандидатов на ТТ.

Таким образом, раннее назначение ТТ при рецидивах ХЛЛ, особенно отмечающихся в период до 24 мес, является целесообразным с медицинской точки зрения.

4. Выбор ТТ должен определяться с учетом возраста, коморбидного статуса, необходимой сопутствующей терапии:

а) преимуществом венетоклакса является высокая возможность достижения МОБ-негативного статуса и его поддержание [1, 4–6];

б) как следствие этого, высокая вероятность достижения ПР, в том числе МОБ-негативных ПР;

в) фиксированная по времени терапия, позволяющая дать пациенту возможность «отдыха от терапии».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kater AP, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Five-Year Analysis of Murano Study Demonstrates Enduring Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD) in a Subset of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Patients (Pts) Following Fixed-Duration Venetoclax-Rituximab (VenR) Therapy (Tx). ASH. 2020; Oral presentation 125.
- Jain P, Keating M, Wierda W, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood*. 2015;125(13):2062-7. DOI:10.1182/blood-2014-09-603670
- Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):80-7. DOI:10.1001/jamaoncol.2014.218
- Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2225-36. DOI:10.1056/NEJMoa1815281
- Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):269-77. DOI:10.1200/JCO.18.01580
- Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4042-54. DOI:10.1200/JCO.20.00948

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021

