

От главного редактора журнала «Современная Онкология» академика РАН И.В. Поддубной

Вступление

Программа Объединенного VI Конгресса гематологов России и III Конгресса трансфузиологов, состоявшегося 21–23 апреля 2022 г. в Москве, включала обсуждение самых актуальных проблем современной гематологии. Среди онкогематологических направлений особое внимание было уделено одной из агрессивных неходжкинских лимфом – диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ). Это обусловлено двумя обстоятельствами: во-первых, заболевание быстро прогрессирует и требует от клинициста незамедлительно принять решение о начале терапии; во-вторых, в настоящее время в арсенале онкогематологов появилась новая лечебная опция – применение препарата из группы иммуноконъюгатов – полатузумаба ведотина, высокая эффективность которого наглядно продемонстрирована на всех этапах развития заболевания.

Онкогематологам хорошо известно, что примерно в 40% случаев ДВКЛ рецидивирует или рефрактерна к стандартной терапии 1-й линии, а при развитии рецидива или рефрактерного течения пациенты с ДВКЛ имеют крайне неблагоприятный прогноз – общая выживаемость составляет в среднем 6 мес. В течение долгого времени после введения в практику схемы R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) в терапии неходжкинских лимфом не отмечалось каких-либо прорывов. В настоящее время данные о молекулярных особенностях опухоли все больше оказывают влияние на выбор тактики лечения.

Особенностью ДВКЛ является чрезвычайная молекулярно-биологическая гетерогенность. Так, иммуногистохимические подтипы GCB или non-GCB, экспрессия белков MYC и Bcl-2 (DEL или non-DEL) являются самостоятельными предикторами неблагоприятного течения заболевания, а подтип BN2 ассоциирован с благоприятным про-

гнозом. Исследователи во всем мире искали новые агенты и разные комбинации, которые могли бы существенно повлиять на прогноз больных ДВКЛ, но истинных изменений в судьбе пациентов достичь не удалось: исследования комбинаций 1-й линии ДВКЛ, включая высокодозные схемы и новые молекулы, не показали преимуществ перед схемой R-CHOP.

Впервые за последние 20 лет об улучшении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при ДВКЛ заговорили в связи с появлением результатов применения иммуноконъюгата полатузумаба ведотина. Это знаковое событие в современной онкогематологии – новый высокоэффективный препарат с новым механизмом действия.

В рамках Объединенного Конгресса 21 апреля состоялся симпозиум, посвященный ДВКЛ, «Создавая историю на страницах книги диффузной В-крупноклеточной лимфомы». Ведущие российские эксперты акцентировали внимание аудитории на морфо-биологической гетерогенности ДВКЛ, значении прецизионной диагностики и сложности ее дифференциальной диагностики с другими вариантами неходжкинских лимфом (проф. А.М. Ковригина), на особенностях структуры и механизма действия нового класса противоопухолевых препаратов – иммуноконъюгатов и высокой эффективности полатузумаба ведотина при рецидивах и рефрактерных формах ДВКЛ (проф. Г.С. Тумян), на обнадеживающей результативности полатузумаба ведотина и перспективах применения инновационных препаратов в 1-й линии терапии ДВКЛ (проф. В.В. Птушкин). Эксперт подчеркнул, что в основе разработки новых терапевтических подходов лежат данные о молекулярно-биологических особенностях ДВКЛ. Большая аудитория практикующих врачей из разных регионов нашей страны с вниманием и оптимизмом восприняла убедительные сведения о новых возможностях терапии ДВКЛ.

Создавая историю на страницах книги диффузной В-крупноклеточной лимфомы

Объединенный VI Конгресс гематологов России и III Конгресс трансфузиологов. Обзор симпозиума 21 апреля 2022 г., Москва

Аннотация

В рамках Объединенного VI Конгресса гематологов России и III Конгресса трансфузиологов России 21 апреля состоялся симпозиум, посвященный диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ). Ведущие российские эксперты обсудили современные тенденции в диагностике, причины неудач и успехов терапии этого гетерогенного заболевания, изменения, которые ожидаются в самое ближайшее время. Во время симпозиума были представлены подробные данные о новой опции терапии ДВКЛ – иммуноконъюгате полатузумаб ведотин. Симпозиум проведен при поддержке компании «Рош».

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия, иммуноконъюгаты, полатузумаб ведотин, исследование POLARIX, исследование G029365

Для цитирования: Создавая историю на страницах книги диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Современная Онкология. 2022;24(2):150–157. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201711

NEWS

Creating a story on the pages of a book about diffuse B-large cell lymphoma

Abstract

Within the framework of VI All-Union Congress of Hematologists of Russia and III Congress of Transfusiologists of Russia, the symposium concerning diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) was held on April 21. Leading Russian experts discussed current trends in diagnosis, the causes of the failures and successes of the treatment of this heterogeneous disease, the changes that are expected in the very near future. During the symposium, the detailed data concerning the new option for DLBCL therapy – polatuzumab vedotin (immunoconjugate) were also presented. The symposium was supported by Roche.

Keywords: diffuse large B cell lymphoma, chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy, immunoconjugates, polatuzumab vedotin, the POLARIX trial, the G029365 trial

For citation: Creating a story on the pages of a book about diffuse B-large cell lymphoma. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):150–157. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201711

21 апреля в рамках Объединенного VI Конгресса гематологов России и III Конгресса трансфузиологов при поддержке компании «Рош» состоялся симпозиум, посвященный диффузной В-крупноклеточной лимфоме

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ:

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад А.И. Савицкого, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО

СПИКЕРЫ:

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, проф., зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Тумян Гаяне Сепуговна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., гл. внештат. специалист-гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы, зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Открывая симпозиум, академик Ирина Владимировна Поддубная представила актуальные данные, касающиеся распространенности, подходов к диагностике и возможностей терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ).

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире отмечается рост и количества случаев злокачественных новообразований (ЗНО), и числа смертельных исходов; прогноз видится неблагоприятным. В 2020 г. специалисты ВОЗ зафиксировали более 544 тыс. новых случаев неходжкинских лимфом, и около 1/2 случаев имели смертельные исходы. Параллельно почти при всех вариантах ЗНО отмечен рост 5-летней общей выживаемости (ОВ): по результатам уникального исследования, в ходе которого анализировали

статистические показатели 45-летнего периода наблюдения, ОВ пациентов с ЗНО изменилась с 50,3 до 67% [1]. Наибольшие успехи отмечены в области онкогематологии. Они произошли благодаря расшифровке механизмов канцерогенеза и открытию возможностей таргетной и иммунотерапии. Современные тенденции поиска оптимальной терапии основываются на 2 возможностях: прогнозировании течения болезни с помощью разных оценочных шкал, а также использовании результатов уточнения молекулярных подтипов опухоли у пациента и использовании молекулярных оценочных шкал.

В настоящее время данные о молекулярных особенностях опухоли все больше оказывают влияние на выбор терапии. Особенностью ДВКЛ является чрезвычайная молекулярно-биологическая гетерогенность. Так, иммуногистохими-

ческий подтип GCB или non-GCB, экспрессия белков MYC и Bcl-2 (DEL или non-DEL) являются самостоятельными предикторами неблагоприятного течения заболевания, а подтип BN2 ассоциирован с благоприятным прогнозом [2]. Теме уточнения прогноза на основании молекулярно-генетических особенностей опухоли посвящена работа, опубликованная в 2018 г. [3]. Авторы на основании течения болезни выделили 5 кластеров и 1 дополнительную группу (C-MYC+Bcl-2+Bcl-6). Уточнение молекулярно-биологических характеристик первичной опухоли помогает сделать выбор между стандартной и интенсифицированной терапией с момента постановки диагноза. Интенсифицированный вариант лечения, в частности, показан пациентам с выявленной экспрессией белков C-MYC, Bcl-2 и Bcl-6. Информация о характеристиках опухоли в настоящее время также позволяет делать прогноз о 5-летней выживаемости и потенциальных биологических мишенях терапии [4].

В течение долгого времени после введения в практику схемы R-CHOP (ритуксимаб с циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном) в терапии неходжкинских лимфом не отмечалось каких-либо прорывов. Исследователи искали новые агенты и разные комбинации, которые бы могли существенно повлиять на прогноз больных ДВКЛ, но истинных изменений в судьбе пациентов получить не удавалось: исследования комбинаций 1-й линии

ДВКЛ, включая высокодозные схемы и новые молекулы, не показали преимуществ перед схемой R-CHOP.

Отсутствие новых подходов отмечалось на фоне острой в них необходимости, поскольку только они могли сохранить жизнь значимой части пациентов с ДВКЛ: около 40% рецидивируют или рефрактерны к текущей стандартной терапии ДВКЛ 1-й линии [5], в то время как пациенты с рецидивом и рефрактерным течением ДВКЛ имеют крайне неблагоприятный прогноз – ОВ составляет в среднем 6 мес [6]. Впервые за последние 20 лет об улучшении ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) заговорили в связи с появлением результатов применения иммуноконъюгата полатузумаба ведотина. Это знаковое событие, новый препарат с новым механизмом действия.

Полатузумаб ведотин – таргетный препарат, анти-CD79b иммуноконъюгат для терапии ДВКЛ. Он зарегистрирован в России в 2020 г. для лечения в комбинации с бендамустином и ритуксимабом взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной (р/р) ДВКЛ, которые не являются кандидатами на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. К настоящему времени получены результаты двух исследований – POLARIX и GO29365, в ходе которых исследователи оценивали эффективность и безопасность применения схем с включением полатузумаба ведотина в 1-й и последующих линиях терапии ДВКЛ.

Многообразие ДВКЛ: морфологическая и иммуногистохимическая дифференциальная диагностика Обзор выступления профессора Аллы Михайловны Ковригиной

Расширение возможностей морфоиммунологических и молекулярных исследований позволило идентифицировать ДВКЛ, неуточненную (NOS), без дополнительного уточнения как самую многообразную, являющуюся источником новых подтипов. Классификация ДВКЛ, в зависимости от используемого диагностического инструмента, включает молекулярные подтипы (GCB-, ABC-, неклассифицируемые), иммуногистохимические подварианты (GCB-, non-GCB-), а также выделяет double-expressor: C-MYC+, Bcl-2+ лимфому.

Кроме того, на сегодняшний день мы знаем, что существует группа ДВКЛ NOS CD5-позитивных, составляющих 5–10% случаев, и CD30-позитивных ДВКЛ NOS, составляющих 10–20% случаев (MYC-) с достаточно благоприятным прогнозом. Выделена также группа ДВКЛ NOS с экспрессией белка cyclin D1, встречающаяся в 1–15% случаев, значение которой будет уточнено в дальнейшем.

Классификация ВОЗ 2017 г. выделяет как минимум 14 вариантов В-крупноклеточных лимфом (ВКЛ) [7]:

- ДВКЛ, богатая Т-клетками/гистиоцитами;
- первичная ДВКЛ центральной нервной системы;
- первичная кожная ДВКЛ, leg type;
- вирус Эпштейна–Барр (EBV)+ ДВКЛ NOS;
- ДВКЛ, ассоциированная с хроническим воспалением;
- фибрин-ассоциированная ДВКЛ;
- лимфоматозный гранулематоз III стадии;
- первичная медиастинальная (тимическая) ВКЛ;
- внутрисосудистая ВКЛ;
- ВКЛ, ALK+;
- плазмобластная лимфома;
- первичная лимфома серозных полостей;
- HHV-8+ ДВКЛ, NOS;
- высокоагрессивная В-клеточная лимфома с реаранжировкой MYC и Bcl-2 и/или Bcl-6 (крупноклеточная морфология).

Многообразие и крайне затруднительная дифференциальная диагностика ДВКЛ NOS, требующая использовать разные современные методики, наглядно продемонстрированы на клинических примерах.

Морфологическое, иммуногистохимическое и цитогенетическое исследования в первом представленном случае по-

зволило провести дифференциальную диагностику с мантийноклеточной лимфомой и классифицировать диагноз как ДВКЛ, non-GCB-тип, CD5+, CyclinD1+, комплексный карิโอтип с делецией гена TP53. Это действительно крайне редкая ситуация, еще в 2008 г. описаны случаи с экспрессией белка CyclinD1, в большинстве клеток без реаранжировки гена *CyclinD1*. В 2014 г. проанализированы данные по клиническому течению заболевания и не выявлено различий между ДВКЛ CyclinD1+ и CyclinD1-. В последние годы появляются редкие данные о том, что эта проблема действительно актуальна, обсуждается возможное выделение лимфомы серой зоны между плеоморфным вариантом мантийноклеточной лимфомы и ДВКЛ или выделение нового варианта Double-hit лимфомы. Описаны случаи ДВКЛ с реаранжировкой генов *bcl-2* и *bcl-6*, причем это не композитная лимфома, она не содержит новых морфологических участков, это единый субстрат.

Другой клинический случай столь же сложен с позиций дифференциально-диагностического ряда и включал фолликулярную лимфому педиатрического типа, фолликулярную лимфому цитологического типа 3В и ВКЛ с реаранжировкой IRF4. В такой ситуации необходимо проведение FISH-исследования: R-Bcl-6, R-IRF4, R-Bcl-2.

Морфологический субстрат в третьем примере представлен картиной «звездного неба», но при этом исключительно крупноклеточной морфологией. Выявлена реаранжировка гена MYC. Такая лимфома, с беркиттоподобной визуальной картиной, но при этом крупноклеточной морфологией, оказалась ДВКЛ типа GCB, с высокой пролиферативной активностью, single hit MYC-R, которая составляет менее 1% случаев.

Субстрат опухоли четвертого представленного пациента состоял из крупных клеток, с лимфоплазмочитарной инфильтрацией, активным микроокружением. В этом случае речь шла о ДВКЛ NOS EBV-позитивной, морфологические характеристики которой отличались при первичной диагностике и при повторной биопсии в рецидиве.

Представленные проф. А.М. Ковригиной клинические примеры ярко и наглядно демонстрируют многообразие ДВКЛ NOS, сложности дифференциальной диагностики и открывают возможности дальнейшей систематизации накопленных знаний.

Появление иммуноконъюгатов. Полатузумаб ведотин в терапии на этапе рецидива или рефрактерности ДВКЛ Обзор выступления профессора Гаяне Сепуговны Тумян

Проф. Г.С. Тумян начала свое выступление с клинического случая.

Пациент 38 лет, в апреле 2017 г. диагностирована ДВКЛ IIIA стадии, тип non-GCB. Коэкспрессия белков не выявлена, индекс пролиферативной активности Ki67 ~70%. По позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) – распространенный процесс по обе стороны диафрагмы. Все укладывалось в картину «классической» ДВКЛ. Пациент входит в группу промежуточного риска, оснований для интенсификации лечения нет.

- 1-я линия терапии (06–10.2017) – стандартное лечение в виде 6 циклов R-CHOP. В марте 2018 г. развился ранний рецидив заболевания.
- 2-я линия терапии (04–05.2018) – 3 цикла R-IGEV. В июне 2018 г. по данным ПЭТ/КТ незначительное уменьшение размеров и метаболической активности и появление нового забрюшинного лимфоузла (л/у).
- 3-я линия терапии (08–09.2018) – 2 цикла R-DHAP. По ПЭТ/КТ от 11.2018 появление новых зон вовлечения в надключичных л/у слева, в печени.
- 4-я линия терапии (01–03.2019) – 2 цикла R-ICE. По ПЭТ/КТ от 04.2019 полный метаболический ответ с наличием резидуальных забрюшинных л/у. В мае 2019 г. провели мобилизацию и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови и подготовку к высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК). В июне 2019 г. – прогрессирование с поражением забрюшинных л/у.
- 5-я линия терапии (07–09.2019) – 3 цикла R2 (леналидомид + ритуксимаб). По ПЭТ/КТ от 10.2019 выявлено увеличение размеров и накопление радиофармпрепаратов в забрюшинных л/у.

Выбор дальнейшей тактики лечения в такой ситуации – трудная задача. Применение иммуноконъюгата может рассматриваться в качестве возможной опции.

- 6-я линия терапии (06–10.2020) – 6 циклов полатузумаба ведотина (Pola) + бендамустина + ритуксимаба (Pola+BR). Получен полный метаболический ответ. Далее по решению экспертов пациент получил еще 2 дополнительных введения полатузумаба ведотина в монорежиме в ноябре и декабре 2020 г. В марте 2021 г. проведена ВДХТ с аутоТГСК без значимых осложнений. К апрелю 2022 г. сохраняется полный метаболический ответ (18 мес+).

Иммуноконъюгаты (антитело-лекарственные конъюгаты) – это отдельная группа препаратов, которые состоят из трех основных компонентов – моноклонального антитела (МКА), линкера и цитотоксического агента (рис. 1). Иммуноконъюгаты осуществляют доставку высокоцитотоксических агентов непосредственно к опухолевым клеткам, не затрагивая другие делящиеся клетки в организме. Способ сборки компонентов также имеет решающее значение для эффективности препарата. МКА связывается со специфическими белками, входящими в состав рецептора на поверхности опухолевых клеток, и запускает процесс внедрения в них цитотоксического агента, который обладает выраженным противоопухолевым действием в сочетании с высокой токсичностью, которая не позволяет применять его в монорежиме.

Благодаря такому процессу достигается максимальная гибель опухолевых клеток, в то время как воздействие на нормальные клетки сводится к минимуму. В отличие от традиционной химиотерапии (ХТ), действующей неизбирательно и поражающей в том числе здоровые клетки, антитело-лекарственные конъюгаты нацелены на конкретные клетки – молекулярные мишени. Целью применения иммуноконъюгатов является значительное увеличение терапевтического окна по сравнению с ХТ и лучевой терапией. Каждый из компонентов структуры иммуноконъюгата, а также соответствующий опухолевый антиген (АГ) должны соответствовать определенным характеристикам.

Требования к АГ:

- Не должен экспрессироваться на других органах и тканях (уменьшение нецелевой токсичности).
- Должен быть опухоль-специфичным.
- Плотность на опухоли должна быть высокой (примерно $10 \times 3 - 10 \times 9$).
- После связывания должна произойти быстрая интернализация АГ – открепление (эндоцитарные свойства мишени).
- Должен иметь минимальную секрецию в кровотоке.
- Может не обладать какой-либо функциональной активностью (хотя такие свойства способны давать дополнительные терапевтические преимущества).

В настоящее время существует несколько АГ-мишеней, являющихся привлекательными для создания к ним МКА и иммуноконъюгатов в контексте терапии злокачественных лимфом. К ним относятся, в частности, CD19, CD22 и CD79b, у которых высока частота экспрессии на поверхности В-клеток при ДВКЛ.

Требования к МКА:

- Должно иметь высокую аффинность.
- Химерное, лучше гуманизированное.
- Желательно, чтобы МКА не относилось к субклассу IgG3 – для обеспечения быстрого клиренса.

Линкер является связующим звеном между МКА и цитотоксическим агентом. **Требования к линкеру:**

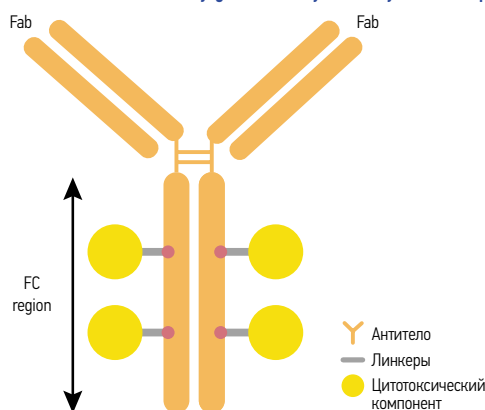
- Должен быть стабильным при циркуляции, эффективно высвобождаться после интернализации, чтобы цитотоксический агент начал работать.
- Расщепляемые линкеры содержат сайт, расположенный между препаратом и местом прикрепления МКА, где происходит расщепление; расщепление может происходить по-разному (гидролиз, ферментативное расщепление амидных связей или восстановительное расщепление дисульфидных связей). Эти процессы происходят в эндосомах или лизосомах.
- Нерасщепляемые линкеры более стабильны при циркуляции, требуют полной лизосомальной протеолитической деградации МКА для высвобождения препарата.

Требования к цитотоксическому агенту:

- Должен обладать цитотоксической активностью в субнаноомольном диапазоне.
- Должен содержать функциональную группу, обеспечивающую успешную конъюгацию с АГ.
- Должен быть растворимым и стабильным в физиологических условиях.

Ингибиторы полимеризации тубулина и ДНК-повреждающие агенты – это варианты цитотоксических агентов. К ингибиторам полимеризации тубулина относятся монометил-

Рис. 1. Структура иммуноконъюгата. Антитело-линкер-цитотоксический компонент.
Fig. 1. The structure of immunoconjugate. Antibody-linker-cytotoxic component.



ауристин Е (ММАЕ) и F (ММАF). ММАЕ является мембранопроницаемым, что позволяет ему диффундировать в межклеточное пространство и поражать соседние с опухолью клетки («уничтожение свидетеля»). Поскольку ММАF более гидрофил и плохо проникает через мембраны, его эффективность ниже. К ДНК-повреждающим агентам относятся мощные противоопухолевые синтетические антибиотики – дуокармизин, калихеамицин, пиролобензодиазепин.

В настоящее время ведутся клинические исследования четырех иммуноконъюгатов для лечения В-клеточных опухолей. Мишенью брентуксимаба ведотина является АГ CD30. Этот препарат зарегистрирован для лечения р/р CD30+ лимфомы Ходжкина и р/р анапластической крупноклеточной лимфомы¹. АГ CD19 является мишенью исследуемого препарата лонкастуксимаб тесрин. CD19 относится к привлекательным мишеням, поскольку он экспрессируется на всех этапах дифференцировки В-клеток. В настоящее время этот препарат еще не зарегистрирован. Мишенью инотузумаба озогамидина – АГ CD22. Этот препарат зарегистрирован для лечения пациентов с р/р CD22+ В-клеточным острым лимфобластным лейкозом из клеток-предшественников². Мишень CD79b является перспективной для разработки терапии при ДВКЛ, поскольку широко распространена – встречается на более чем 95% В-клеток. Полатузумаб ведотин – иммуноконъюгат анти-CD79b МКА с ММАЕ для лечения ДВКЛ – стал поводом для более развернутого дальнейшего рассказа в ходе симпозиума.

Полатузумаб ведотин – CD79b-таргетный антитело-лекарственный конъюгат, который доставляет мощный антимитотический агент ММАЕ к В-клеткам, что приводит к гибели опухолевых клеток. Молекула полатузумаба ведотина состоит из ММАЕ, ковалентно связанного с гуманизованным МКА (IgG1) посредством расщепляемого линкера. МКА обладает высокой аффинностью и селективностью к CD79b, который расположен на поверхности рецепторов В-клеток (CD79b экспрессируется в более чем 95% случаев ДВКЛ). Механизм действия иммуноконъюгата понятен (рис. 2). Полатузумаб ведотин взаимодействует с CD79b-компонентом В-клеточного рецептора, присутствующим исключительно на В-клетках, и погружается в клетку. Линкер расщепляется, что обеспечивает поступление ММАЕ внутрь клетки, и, в свою очередь, связывается с микротрубочками. ММАЕ ингибирует полимеризацию микротрубочек, что

Рис. 2. Механизм действия полатузумаба ведотина³ [8–12].
Fig. 2. Polatuzumab vedotin mechanism of action³ [8–12].

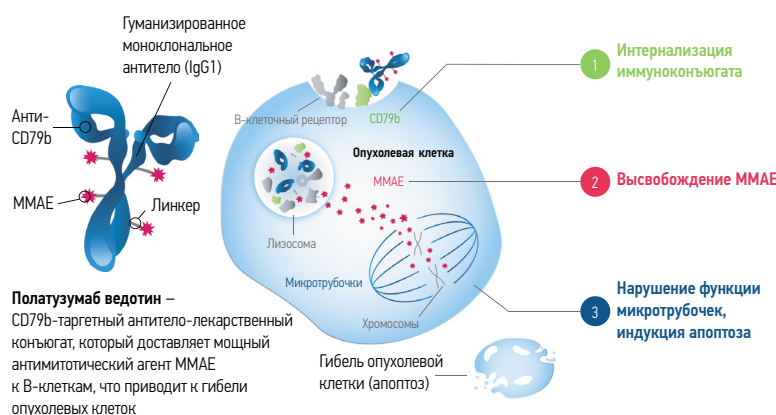


Рис. 3. G029365: дизайн исследования II фазы [13].
Fig. 3. The G029365 trial: the phase II study design [13].

ПАЦИЕНТЫ

- Возраст – 18 лет и больше
- Р/р ДВКЛ

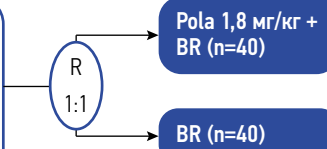
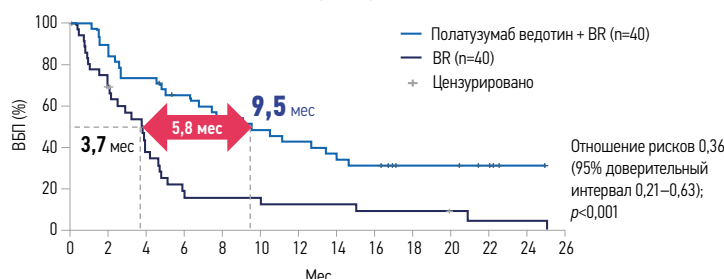


Рис. 4. G029365: влияние полатузумаба ведотина на ВБП [13].
Fig. 4. The G029365 trial: the impact of vedotin polatuzumab on PFS [13].

G029365: комбинация полатузумаб ведотин + BR более чем в 2,5 раза увеличивает ВБП



Число пациентов в группе риска

Pola + BR (II фаза)	40	38	32	28	24	23	21	19	17	16	15	14	12	11	8	7	7	6	5	1	1
BR (II фаза)	40	28	23	18	12	8	5	5	5	4	4	4	4	3	3	3	3	2	1	1	1

приводит к гибели делящихся клеток путем ингибирования процесса деления клеток и индуцирования апоптоза. Проф. Г.С. Тумян представил результаты исследования II фазы G029365, целью которого явилось сопоставление эффективности и безопасности комбинации Pola+BR и схемы BR при р/р ДВКЛ. Первые результаты исследования опубликованы в 2020 г. [13]. Первичная конечная точка (II фаза): частота полного ответа по данным ПЭТ в соответствии с модифицированными критериями Лугано. Пациенты рандомизированы в 2 группы (рис. 3). Полатузумаб ведо-

тин в дозе 1,8 мг/кг в комбинации с BR в сравнении с терапией только BR увеличил более чем в 2,5 раза ВБП и более чем в 2 раза ОБ (рис. 4, 5). CD79b экспрессируется практически на всех В-лимфоцитах, он является универсальной мишенью. Поэтому иммуноконъюгат с анти-CD79b эффективен как при ABC-, так и при GCB-типе ДВКЛ, т.е. возможность его применения не зависит от клеточного происхождения опухоли и не требует предварительного тестирования или молекулярных исследований. Общий ответ в группе полатузумаба ведотина + BR достоверно выше по сравнению с группой BR (рис. 6).

¹Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Адцетрис в РФ. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/adcetris-77098>. Ссылка активна на 25.05.2022.
²Согласно инструкции по медицинскому применению препарата инотузумаб озогамидин в РФ. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/inotuzumab-ozogamicin-3932>. Ссылка активна на 25.05.2022.
³Инструкция по медицинскому применению препарата полатузумаб ведотин, ЛПИ-006599. Режим доступа: https://www.roche.ru/content/dam/rochexx/roche-ru/roche_russia/ru_RU/Instructions/polivy-2021-05-25.pdf/ Ссылка активна на 25.05.2022.

В исследовании II фазы GO29365 у комбинации Pola+BR установлен приемлемый профиль безопасности (табл. 1). Имеют место умеренные гематологическая токсичность, фебрильная нейтропения. Собственный опыт применения полатузумаба ведотина экспертом подтверждает эти данные: препарат хорошо переносится, нейтропения хорошо корректируется с помощью применения колониестимулирующих факторов.

В 2022 г. опубликованы данные ответа на терапию Pola+BR в расширенной когорте пациентов (n=152) [14]. Анализ подгрупп в когортном исследовании также показал эффективность комбинации полатузумаба ведотина с BR в разных популяциях пациентов, включая пациентов высокого риска, вне зависимости от количества ранее проведенных линий терапии. Результаты, опубликованные в 2020 и 2022 г., сопоставимы: у группы Pola+BR частота объективного ответа и медиана длительности ответа совпали (табл. 2). По мнению проф. Г.С. Тумян, результаты, полученные в клиническом исследовании, соответствуют реальной клинической практике.

Вернувшись к клиническому случаю пациента 38 лет с р/р ДВКЛ, у которого после применения 6-й линии терапии, включавшей комбинацию полатузумаба ведотина + BR, достигнута стойкая ремиссия и получена возможность аутотрансплантации, проф. Г.С. Тумян отметила, что в настоящее время в рекомендациях Национальной комплексной онкологической сети полатузумаб ведотин также рассматривается в качестве мостика между медикаментозной терапией и аутологичной или аллогенной трансплантацией.

Это связано с эффективностью и низкой токсичностью препарата, он дает возможность выиграть время, для того чтобы подвести больного к следующему этапу лечения. Сейчас полатузумаб ведотин зарегистрирован в комбинации с бендамустином и ритуксимабом для лечения взрослых пациентов с р/р ДВКЛ, которые не являются кандидатами на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. И чем раньше, с точки зрения линий терапии, начать использовать полатузумаб ведотин, тем большее число полных ремиссий достигается и длительнее эффект от терапии согласно данным исследований и реальной практики.

Представляют интерес и перспективные будущие возможности в лечении ДВКЛ. К ним относятся:

- иммуноконъюгат лонкастуксимаб теизин (конъюгат CD19 с пирролобензодиазепином) – еще изучается;
- МКА: анти-CD19(IgG1) гуманизированное МКА тафаситамаб (MOR208) – активно изучается;
- биспецифические антитела: анти-CD3/CD20 МКА мосунетузумаб, глофитамаб, эпоритамаб;
- CAR-T-клеточная терапия.

Рис. 5. GO29365: влияние полатузумаба ведотина на ОБ [13].

Fig. 5. The GO29365 trial: the impact of vedotin polatuzumab on OS [13].

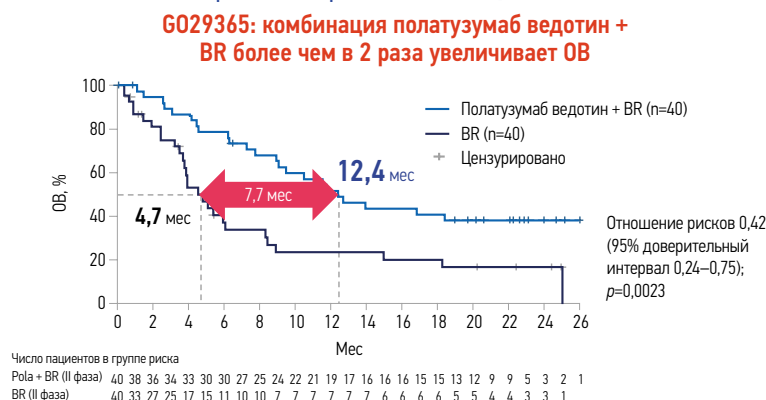


Рис. 6. GO29365: эффективность терапии в зависимости от клеточного происхождения опухоли [13].

Fig. 6. The GO29365 trial: the efficacy of therapy depending on the cellular origin of cancer [13].



Таблица 1. GO29365: установлен приемлемый профиль безопасности комбинации Pola+BR при р/р ДВКЛ [13]
Table 1. The GO29365 trial: showed acceptable safety profile of the combination of Pola and BR in patients with R/R DLBCL [13]

Нежелательные явления 3–4-й степени, %	Pola+BR (n=39)	BR (n=39)
Анемия	28	18
Нейтропения	46	33
Тромбоцитопения	41	23
Фебрильная нейтропения	10	13
Периферическая нейропатия	0	0
Инфекции	23	20

Таблица 2. GO29365: данные ответа на терапию [14]
Table 2. The GO29365 trial: the response data for therapy [14]

Общие данные ответа, n (%), если не указано иное	Рандомизированная когорта		Расширенная когорта Pola+BR (n=106)	Объединенная группа Pola+BR* (n=152)
	BR (n=40)	Pola+BR (n=40)		
Частота объективного ответа	7 (17,5)	17 (42,5)	44 (41,5)	64 (42,1)
Полный ответ	7 (17,5)	17 (42,5)	41 (38,7)	61 (40,1)
Наилучший объективный ответ	10 (25,0)	25 (62,5)	60 (56,6)	88 (57,9)
Наилучший полный ответ	9 (22,5)	21 (52,5)	56 (52,8)	80 (52,6)
Медиана длительности ответа, мес (95% доверительный интервал)	10,6 (4,0–19,6)	10,9 (5,7–40,7)	9,5 (7,9–12,1)	10,3 (8,6–14,6)

*Частота ответов в расширенной когорте соответствовала рандомизированной группе Pola+BR; 10 (25%) пациентов из рандомизированной когорты Pola+BR имели длительность ответа (DOR) >25 мес (диапазон 26–49 мес).

Подводя итоги, профессор Г.С. Ту- мян перечислила следующие важные положения:

- Больные с рецидивом ДВКЛ имеют крайне неблагоприятный прогноз.
- Стандартом 2-й линии терапии у молодых является ВДХТ с ау- тоТГСК, но выполнить ее удается менее чем у 30% больных, при этом 3-летняя бессобытийная выжива- емость в неблагоприятной группе составляет примерно 20%.

Первая линия терапии ДВКЛ. Что нас ждет Обзор выступления проф. Вадима Вадимовича Птушкина

Начало выступления было посвящено ретроспективе терапии ДВКЛ и поис- ка новых решений, позволяющих улуч- шить перспективы больных. В истории терапии ДВКЛ за последние десятиле- тия имели место два крупных успеха: разработка в 1960-х гг. схемы СНОР, на фоне применения которой долговре- менная выживаемость составляла около 30%, и использование ритуксимаба, до- полнение которого к схеме СНОР под- няло долговременную выживаемость пациентов еще примерно на 25%.

За последние 20 лет предприняты многочисленные попытки разработать новые препараты и добавить к схеме R-CHOP новые агенты (обинтузумаб, леналидомид, ибрутиниб) в терапии 1-й линии ДВКЛ, однако исследования не продемонстрировали существенных преимуществ. Причина неуспеха кро- ется в высокой гетерогенности ДВКЛ. Расшифровка большинства поломок стала возможной благодаря совре- менным возможностям исследования структуры ДНК. Было как минимум 3 попытки формирования кластеров из полученных данных: по путям акти- вации, по поломкам, по дефектам кон- кретных генов. Группы исследователей из Великобритании и США получили сходные результаты по кластеризации основных клеточных поломок и пу- тей активации. Оказалось, что внутри кластеров чувствительность к терапии сильно различается, есть благоприятные и неблагоприятные подтипы.

Стало также понятно, что примене- ние таргетных препаратов с учетом ак- тивации конкретного патологическо- го пути при конкретном подтипе может повысить эффективность терапии. При этом важно не только выбирать препа- раты исходя из конкретного подтипа опухоли, но и комбинировать их преци- зионным образом. Впервые этот подход при ДВКЛ опробован китайскими уче- ными в исследовании Guidance-01 [15]. Это первое исследование II фазы, учи- тывающее генетические подтипы и до- полняющее стандартную терапию R-CHOP таргетным препаратом, исходя из потенциального эффекта. Получен- ные результаты сопоставлялись с исто- рическими данными. Пять режимов

- В случае рецидива после ау- тоТГСК или невозможности ее выполнения реальных терапев- тических опций не было долгое время. Новые препараты и клеточ- ные технологии или только про- ходят исследования, или недос- тупны в Российской Федерации (CAR-T-клеточная терапия).
- Иммуноконъюгаты демонстриру- ют высокую эффективность и низ- кую токсичность, что позволяет их

рассматривать как платформу для будущих комбинаций в терапии ДВКЛ.

- Полатузумаб ведотин представ- ляется эффективным, облада- ющим управляемым профилем безопасности и доступным пре- паратом, который может изме- нить стандарты лечения рециди- вов ДВКЛ.

R-CHOP-X способны привести к стой- кой ремиссии с управляемыми побоч- ными эффектами. Исследование достиг- ло первичной конечной точки – полного ответа, однако подбор терапии был до- статочно сложным, поскольку учитыва- лось множество параметров.

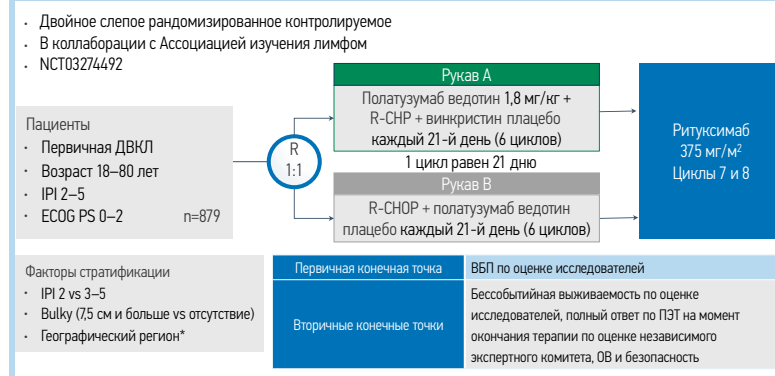
Более простой путь – это, напри- мер, использование в перспективе CAR-T-терапии, направленной на АГ CD19. В исследовании II фазы ZUMA-12 аксикабтагена силогейсела в 1-й ли- нии терапии пациентов с ВКЛ высо- кого риска удалось достичь почти 90% уровня объективного ответа, 78% пол- ных ремиссий, неплохого результа- та беспрогрессивной выживаемости и ОВ, при том что в исследование вклю-

чили пациентов сверхнеблагоприят- ного прогноза [16]. Часть пациентов погибли в результате прогрессии за- болевания и развития нежелательных явлений: CAR-T-терапия имеет суще- ственную токсичность.

Альтернативный вариант – это при- менение при ДВКЛ биспецифических антител, которые воздействуют на раз- ные активные иммунные клетки. Осо- бенностью биспецифических анти- тел является способность соединять АГ на опухолевой клетке не только с лимфоцитами, которых недостаточно, но и с макрофагами, Т-лимфоцитами, НК-клетками, гранулоцитами. Важно, что биспецифические антитела могут комбинироваться со стандартной ХТ.

Рис. 7. POLARIX: дизайн исследования [17].

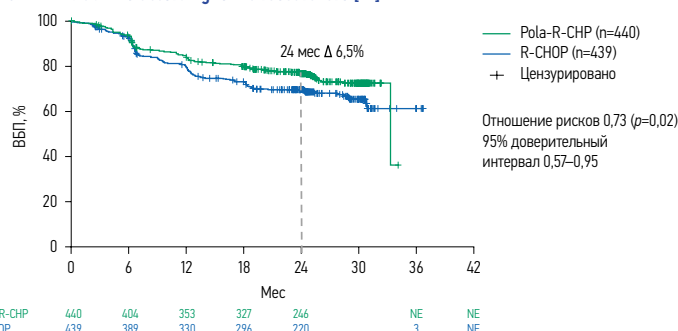
Fig. 7. The POLARIX trial: the study design [17].



Примечание. *Западная Европа, США, Канада и Австралия vs Азия и остальной мир. Бессобытийная выживаемость для оценки эффективности (время от рандомизации до прогрессирования/рецидива, смерть по любой причине, начало любой независимой в протоколе антилимфомной терапии или подтвержденная биопсией остаточная болезнь после завершения лечения). ECOG PS – пятибалльная шкала для оценки общего состояния онкологического больного, созданная Восточной совместной группой по изучению онкологических заболеваний; IPI – международный прогностический индекс; R – рандомизация; R-CHOP – ритуксимаб плюс циклофосфид, доксорубин, преднизолон.

Рис. 8. POLARIX: ВБП по оценке исследователей [17].

Fig. 8. The POLARIX trial: PFS according to the researchers [17].



На текущий момент CAR-T-клеточная терапия и биспецифические антигены не зарегистрированы на территории РФ.

Иммуноконъюгаты в терапии 1-й линии ДВКЛ

Активно обсуждаемый в последние годы вариант 1-й линии терапии – это добавление полатузумаба ведотина к стандартной терапии. Для уточнения эффекта пациентам с ДВКЛ проводят исследование III фазы POLARIX [17]. Это большое (почти 900 пациентов) международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, дизайн которого приведен на рис. 7. Представительство и сопоставимость по факторам риска в группах пациентов одинаковы. Важно, что впервые за долгие годы получено четкое статистически значимое снижение риска прогрессирования, рецидива или смерти на 27% (рис. 8).

Ранее при терапии самыми разными таргетными препаратами такого эффекта достичь не удавалось. Очень важно, что переносимость в группе полатузумаба ведотина + R-CHP оказалась лучше, чем в группе R-CHOP, а профиль безопасности в обеих группах сопоставим (табл. 3). Однофакторный анализ исследования POLARIX показал, что все группы пациентов имеют преимущество от комбинации полатузумаб ведотин + R-CHP (Pola-R-CHP): улучшение показателей ответа и выживаемости, независимо от подтипа опухоли и молекулярного профиля.

Основным выводом исследования стало обоснование использования схемы Pola-R-CHP у первичных пациентов с ДВКЛ.

В.В. Птушкин привел мнение главного исследователя POLARIX проф. Херве Тилли: «ДВКЛ является агрес-

Таблица 3. POLARIX: профиль безопасности
Table 3. The POLARIX trial: safety profile

Нежелательные явления, абс. (%)	Pola-R-CHP (n=435)	R-CHOP (n=438)
Нежелательные явления любой степени тяжести	426 (97,9)	431 (98,4)
Нежелательные явления 3–4-й степени тяжести	251 (57,7)	252 (57,5)
Серьезные нежелательные явления	148 (34,0)	134 (30,6)
Нежелательные явления 5-й степени	13 (3,0)	10 (2,3)
Нежелательные явления, ведущие к отмене терапии:		
• любое лечение	27 (6,2)	29 (6,6)
• полатузумаб ведотин/винкристин	19 (4,4)	22 (5,0)
Нежелательные явления, приведшие к снижению дозы (любое лечение)	40 (9,2)	57 (13,0)
Примечание. Профиль безопасности сопоставим в группах. Меньше нежелательных явлений, ведущих к снижению дозы, наблюдалось в группе Pola-R-CHP.		

сивным заболеванием, и, несмотря на непрерывные исследовательские усилия, за последние 20 лет на передовой достигнуты ограниченные успехи в лечении. Результаты исследования POLARIX представляют собой важный прогресс, дающий надежду людям с этим заболеванием». Преимущества в 1-й линии терапии ДВКЛ, вероятно, более позитивно повлияют на нагрузку, связанную с болезнью, а также исходы дальнейшей терапии.

Заканчивая свое выступление, проф. В.В. Птушкин перечислил следующие ключевые позиции:

- По-прежнему существует значительная неудовлетворенная потребность в 1-й линии ДВКЛ: примерно 60% пациентов излечиваются, но все еще примерно 40% рецидивируют или рефрактерны к текущей терапии.
- Важнейший фактор успеха в достижении целей лечения – использовать наиболее эффективные препараты уже в 1-й линии терапии ДВКЛ.

- POLARIX (Pola+R-CHP) – это первое за 20 лет исследование, показавшее пользу по сравнению с R-CHOP без дополнительной токсичности, что потенциально может переопределить стандарт терапии 1-й линии ДВКЛ.
- Продолжаются исследования новых классов препаратов: иммуноконъюгатов, биспецифических антител, CAR-T-терапии.

Подводя итоги заседания, академик И.В. Поддубная отметила, что многие возможности сегодняшнего дня пока еще находятся на уровне научного и клинического интереса, в I и II фазах клинических исследований. В то же время существует реальная возможность пересмотреть стандарты терапии ДВКЛ и включить в нее препарат из нового класса иммуноконъюгатов. Полатузумаб ведотин зарегистрирован по показаниям – рецидив и рефрактерные формы ДВКЛ, а результаты исследования POLARIX могут служить основанием для расширения показаний к применению полатузумаба ведотина у ранее нелеченных больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cancer death rates are falling; five-year survival rates are rising. Available: <https://ourworldindata.org/cancer-death-rates-are-falling-five-year-survival-rates-are-rising/> Accessed: 18.04.2022.
2. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1396–407. DOI:10.1056/NEJMoa1801445
3. Chapuy B, Stewart J, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 2018;24(5):679–90. DOI:10.1038/s41591-018-0016-8
4. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell*. 2020;37(4):551–68.e14. DOI:10.1016/j.ccell.2020.03.015
5. Feugier P, Hoof AV, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4117–26. DOI:10.1200/JCO.2005.09.131
6. 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. DOI:10.1182/blood-2017-03-769620
7. Клинические рекомендации по лечению агрессивных неходжкинских лимфом. Проект 2021–2022. Режим доступа: https://rusoncology.ru/klinrec/agressivnye-nefollikulyarnye-limfomy-proekt-2021-2022/#_Toc96601232/ Ссылка активна на 18.04.2022 [Klinicheskie rekomendatsii po lecheniiu aggressivnykh nefollikulyarnykh lim-fom. Proekt 2021–2022. Available: https://rusoncology.ru/klinrec/agressivnye-nefollikulyarnye-limfomy-proekt-2021-2022/#_Toc96601232/ Accessed: 18.04.2022 (in Russian)].
8. Palanca-Wessels MC, Czuczman M, Salles G, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):704–15. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70128-2
9. Dornan D, Bennett F, Chen Y, et al. Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2009;114(13):2721–9. DOI:10.1182/blood-2009-02-205500
10. Polson A, Ho WY, Ramakrishnan V. Investigational antibody-drug conjugates for hematological malignancies. *Expert Opin Invest Drug*. 2011;20:75–85. DOI:10.1517/13543784.2011.539557
11. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood*. 2003;102(4):1458–65. DOI:10.1182/blood-2003-01-0039
12. Beck A, Lambert J, Sun M, et al. Fourth World Antibody-Drug Conjugate Summit: February 29 – March 1, 2012, Frankfurt, Germany. *Mabs*. 2012;4(6):637–47. DOI:10.4161/mabs.21697
13. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):155–65. DOI:10.1200/JCO.19.00172
14. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022;6(2):533–43. DOI:10.1182/bloodadvances.2021005794
15. Zhang M, Xu P, Wang L, et al. Genetic Subtype Guided Rituximab-Based Immunotherapy Improves Outcome in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: First Report of a Randomized Phase 2 Study. *Hematol Oncol*. 2021;39(Suppl. 2). DOI:10.1002/hon.26_2879
16. Neelapu SS, Dickinson M, Munoz J, et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial. *Nat Med*. 2022;28(4):735–42. DOI:10.1038/s41591-022-01731-4
17. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351–63. DOI:10.1056/NEJMoa2115304



OMNIDOCTOR.RU