

Материалы конференций

Москва, 27 июня 2019 г.

Консультационный совет

Проблемы терапии первично-рефрактерных и рецидивных пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой в Российской Федерации. Что ждет нас в будущем?

Резолюция

Для цитирования: Поддубная И.В., Птушкин В.В., Тумян Г.С. и др. Консультационный совет. Проблемы терапии первично-рефрактерных и рецидивных пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой в Российской Федерации. Что ждет нас в будущем? Резолюция. Современная Онкология. 2019; 21 (3): 6–8. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190660

Conference Proceedings

Moscow, June 27, 2019

Advisory board

The issues of treatment of primary refractory and relapse patients with diffuse large B-cell lymphoma in the Russian Federation. What awaits us in the future?

Resolution

For citation: Poddubnaya I.V., Ptushkin V.V., Tumyan G.S. et al. Advisory board. The issues of treatment of primary refractory and relapse patients with diffuse large B-cell lymphoma in the Russian Federation. What awaits us in the future? Resolution. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (3): 6–8. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190660

Участники экспертного совета

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины, проректор по международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, гл. внештатный гематолог Москвы, зав. отд. инновационных методов лечения подростков и взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член правления Российского профессионального общества онкогематологов

Тумян Гаяне Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов

Османов Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, зав. отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, гл. консультант экспертного совета лаборатории «Гемотест», гл. редактор журнала «Клиническая онкогематология»

Бабичева Лали Галимовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Барях Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. общей терапии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, зав. отд. гематологии и химиотерапии ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы

Капланов Камилль Даниялович – канд. мед. наук, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», гл. специалист-гематолог Комитета по здравоохранению Администрации Волгоградской области, ассистент каф. онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Волошин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, доц., рук. клинического отд-ния химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России

Самойлова Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», гл. внештатный специалист гематолог-трансфузиолог Приволжского федерального округа

Поспелова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе, зав. каф. терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, рук. Городского гематологического центра, Главный гематолог и трансфузиолог Минздрава России по Сибирскому федеральному округу, гл. гематолог Минздрава Новосибирской области

Кравченко Сергей Кириллович – канд. мед. наук, доц., зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

Кувшинов Алексей Юрьевич – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России

Hervé Tilly – д-р мед. наук, проф., Le Centre Henri-Becquerel de Lutte Contre le Cancer, г. Руан, Франция

Воробьев Владимир Иванович – канд. мед. наук, врач-гематолог гематологического отд-ния ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ, DLBCL) является наиболее распространенным вариантом агрессивных лимфопрлиферативных заболеваний взрослых. В 2016 г. в США зарегистрировано 27 650 новых случаев ДВККЛ, в Европе ежегодно выявляется 3–4 случая на 100 тыс. населения [1, 2]. В Российской Федерации на долю ДВККЛ приходится примерно 30–40% (56% – по данным регистра Российского общества онкогематологов) от всех неходжкинских лимфом [3, 4]. Заболеваемость составляет в среднем 4–5 случаев на 100 тыс. населения [5], в 2017 г. в России зарегистрировано примерно 3 тыс. новых случаев ДВККЛ [6]. В возрасте до 18 лет частота этого варианта В-клеточной опухоли не превышает 10%, при этом число больных драматически увеличивается в возрасте после 50 лет.

ДВККЛ 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 экстраанально (40%) [5].

Гетерогенность опухоли объясняется разным профилем экспрессии генов (GER – Gene Expression Profiling), что, несомненно, имеет клиническое значение и ассоциируется с прогнозом заболевания. На основании данных исследования идентифицированы основные молекулярные подгруппы ДВККЛ: лимфома из В-клеток герминального центра (germinal center B – cell like type, GCB) и лимфома из активированных В-клеток (activated B – cell like type, ABC, non-GCB) [7].

Основой лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы, независимо от морфологического варианта, иммуногистохимического профиля и клинического подтипа опухоли, остаются схема СНОР и различные ее модификации. Главным достижением последних десятилетий, существенно улучшившим непосредственные и отдаленные результаты терапии пациентов, явилось добавление к схеме СНОР моноклональных (анти-CD20) антител – ритуксимаба [7].

В то же время, в зависимости от числа неблагоприятных прогностических факторов согласно Международному прогностическому индексу (IPI), у 20–50% пациентов с ДВККЛ разовьются рефрактерность к режиму R-СНОР или разовьются рецидивы после достижения полного ответа на терапию [8]. Таким образом, возможности иммунохимиотерапии R-СНОР признаются неудовлетворительными, а использование опций, предполагающих увеличение доз интенсификации лечения или включение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК,

autologous ASCT) в 1-ю линию, не подкреплены результатами контролируемых исследований [9]. Попытки улучшить режим R-СНОР в широкой популяции ДВККЛ до настоящего времени не увенчались успехом [10–12].

После первого рецидива ДВККЛ лечение пациентов строится в зависимости от того, возможно ли пациенту провести трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или нет. В реальной клинической практике нашей страны консолидирующая высокодозная химиотерапия с аутоТГСК выполняется лишь у небольшого числа пациентов в возрастной группе до 60 лет. Принятие решения о выборе терапии 2-й линии у пожилых больных осложняется большим количеством сопутствующих заболеваний, ограничивающих применение программ, имеющих значимую миело- и экстрамедуллярную токсичность [9]. В целом рецидивирующие/рефрактерные варианты ДВККЛ имеют ограниченные опции лечения и плохой прогноз с медианой общей выживаемости около 6 мес [13].

По результатам зарубежных наблюдений только 30–40% пациентов отвечают на терапию спасения (salvage-терапию) с последующим использованием высокодозной химиотерапии и аутоТГСК [14]. Даже среди пациентов, которые ответили на salvage-терапию с дальнейшей аутоТГСК, примерно у 50% в конечном итоге будет диагностирован рецидив заболевания. В итоге большинство пациентов с рефрактерной ДВККЛ не имеют эффективных вариантов лечения [15].

Таким образом, в настоящее время остаются серьезные нерешенные проблемы в терапии ДВККЛ: недостаточная эффективность первого лечения у 30–50% пациентов, в том числе первичная резистентность опухоли у 10–15% и ранние рецидивы у 20–25% пациентов. Инновационные предложения эффективных лечебных воздействий, способных кардинально изменить течение болезни как в 1-й линии, так и в рецидиве, отсутствуют.

Особое место среди препаратов, исследуемых в терапии рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ, 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 ДВККЛ. По результатам исследования терапия с полатузумабом ведотином более чем в 2 раза улучшила показатели ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, при этом преимущество терапии с полатузумабом наблюдалось во всех подгруппах вне зависимости от количества предыдущих линий лечения, рефрактерности и молекулярных подгрупп (ABC, GCB). Показатель полного ответа у пациентов с реци-

дивергентной/рефрактерной ДВККЛ в группе полатузумаба ведотина составил 40% (18% в группе сравнения), медиана общей выживаемости – 12,4 мес (4,7 мес в группе сравнения) [15], медиана длительности ответа – 10,3 мес (4,1 мес в группе сравнения). Показатель 2-летней выживаемости без прогрессирования у 31,4% пациентов говорит о долгосрочном контроле заболевания в группе полатузумаба ведотина. 22% пациентов, получивших терапию с полатузумабом, остаются в полной ремиссии на период наблюдения 45,9 мес [17]. 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) Food and Drug Administration и статус «Приоритетные лекарственные

средства» (Priority Medicines – PRIME) European Medicines Agency терапии пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ [18]. Первая в мире регистрация полатузумаба ведотина для терапии рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ произошла в США 20 июня 1918 г.

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

Утверждаю

Председатель экспертного совета И.В. Поддубная

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.
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): vii78–82.
3. Бабичева Л.Г. ДВККЛ: данные регистра Российского общества онкогематологов, Москва, Консультационный совет «Проблемы терапии первично-рефрактерных и рецидивных пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой в Российской Федерации. Что ждет нас в будущем?» Москва, 27 июня 2019 г. [Babicheva L.G. DVKKL: dannye registra Rossiiskogo obshchestva onkogematologov, Moskva, Konsul'tatsionnyi sovet "Problemy terapii pervichno-refrakternykh i retsidiynykh patsientov s diffuznoi V-krupnokletochnoi limfomoi v Rossiiskoi Federatsii. Chto zhdet nas v budushem?" Moskva, 27 iunia 2019 g. (in Russian)]
4. Доронин В.А., Стефанов Д.Н., Никитин Е.А. и др. Раковые регистры. Часть 4. Российский регистр «Лимфопролиферативные заболевания». Современная Онкология. 2012; 14 (4): 15–6. [Doronin V.A., Stefanov D.N., Nikitin E.A. et al. Cancer registries. Part 4. Russian lymphoproliferative disease registry. *Journal of Modern Oncology*. 2012; 14 (4): 15–6 (in Russian).]
5. Поддубная И.В. Онкогематология (современные аспекты). Руководство для врачей. М.: Media Medica, 2005. [Poddubnaya I.V. Oncobematology (modern aspects). A guide for doctors. Moscow: Media Medica, 2005 (in Russian).]
6. Каприн А.Д. и др. Злокачественные новообразования в России. М., 2018. [Kaprin A.D. et al. Malignant neoplasms in Russia. Moscow, 2018 (in Russian).]
7. Суборцева И.Н. Клинико-биологические особенности первичной экстра nodальной диффузной В-крупноклеточной лимфомы. М., 2012. [Subortseva I.N. Clinical and biological features of primary extranodal diffuse B-large cell lymphoma. Moscow, 2012 (in Russian).]
8. Shipp MA Crump et al. SCHOLAR-1 Manuscript Blood lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30 (36): 4462–9.
9. Капланов К.Д. и др. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. *Clin Oncobematol* 2019; 12 (2): 154–64. [Kaplanov K.D. et al. Rezul'taty analiza regional'nogo registra patsientov s diffuznoi V-krupnokletochnoi limfomoi: faktory riska i problemy immunokhimioterapii. *Clin Oncobematol* 2019; 12 (2): 154–64 (in Russian).]
10. Younes A et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and RCHOP in non-GCB DLBCL. *J Clin Oncol* 2019; 37 (15): 1285–95.
11. Vitolo U et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated DLBCL. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3529–37.
12. Vitolo U 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. *Hematological Oncology, Supplement, 15th ICML congress. 2019; 37 (Issue S2): 36–7.*
13. Crump M et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130 (16): 1800–8.
14. 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.
15. Kochenderfer JN, Rosenberg SA. Treating B-cell cancer with T cells expressing antiCD19 chimeric antigen receptors. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10 (5): 267–76.
16. Sebn L et al. Abstract #1683, ASH 2018.
17. Sebn L et al. Abstract #202, ICML 2019.
18. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-06-11b.htm>