

# Новое в лечении фолликулярной лимфомы/лимфомы маргинальной зоны (по материалам конгресса Американской ассоциации гематологов – 2020)

Л.Г. Бабичева✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Актуальность.** Фолликулярная лимфома (ФЛ) и лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ) являются наиболее распространенными вариантами индолентных неходжкинских лимфом (иНХЛ). Несмотря на адекватный выбор терапии 1-й линии, у 10–15% пациентов с иНХЛ развивается рефрактерность, а среди оставшихся в большинстве случаев возникает рецидив заболевания, причем каждая последующая ремиссия короче предыдущей. По данным National LymphoCare Study group, рецидивы, возникшие в течении первых 2 лет (POD24) после начала терапии 1-й линии R-CHOP и при ФЛ, и при ЛМЗ, оказывают негативное влияние на прогноз: 5-летняя общая выживаемость у этих пациентов снижается с 90 до 50%. Арсенал вариантов терапии активно расширяется вместе с глубоким пониманием биологических основ развития болезни. В настоящее время самой актуальной проблемой остается выбор оптимального подхода для каждого конкретного пациента – персонализация терапии. Обзор включает данные клинических исследований по лечению ФЛ и ЛМЗ, представленные на конгрессе Американской ассоциации гематологов в 2020 г. В мире проводится большое количество исследований новых противоопухолевых средств, таких как моноклональные антитела к различным мишеням на поверхности В-клеток, макрофагов, биспецифические антитела, конъюгаты антител, иммуномодуляторы, ингибиторы сигнальных путей В-клеточно-го рецептора (тирозинкиназы Брутона, PI3K-ингибиторы), ингибиторы иммунных контрольных точек и многие другие.

**Заключение.** Взвешенный подход к выбору терапии дает шанс больным ФЛ и ЛМЗ дожить до «следующей эры» новых эффективных противоопухолевых препаратов. Будущие стратегии, учитывая проводимые в настоящее время исследования, транслируют тенденцию отказа от цитотоксической химиотерапевтической составляющей в терапии иНХЛ.

**Ключевые слова:** фолликулярная лимфома, лимфома маргинальной зоны, рецидив, ремиссия, моноклональные антитела, биспецифические антитела, иммуномодулятор, PI3K-ингибитор

**Для цитирования:** Бабичева Л.Г. Новое в лечении фолликулярной лимфомы/лимфомы маргинальной зоны (по материалам конгресса Американской ассоциации гематологов – 2020). Современная Онкология. 2021; 23 (1): 172–184. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200748

## REVIEW

# New developments in the treatment of follicular lymphoma/marginal zone lymphoma (according to the Congress of the American Society of Hematology – 2020)

Lali G. Babicheva✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

**Relevance.** Follicular lymphoma (FL) and marginal zone lymphoma (MZL) are the most common variants of indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL). Despite the adequate choice of the first-line therapy, 10 – 15% of affected patients with iNHL develop refractory disease, and in most of the cases the relapse of the disease among the others patients is detected, and each subsequent remission is shorter than the previous. According to the data of the National LymphoCare Study Group, the relapses that can occur during the first 2 years (POD24) after the beginning of the first-line therapy with R-CHOP in patients with FL, as well as with MZL, have a negative impact on the prognosis: 5-year overall survival in these patients decreases from 90 to 50%. The arsenal of therapy options is actively expanding along with a deep understanding of the biological basis of the disease development. At present, the most topical problem remains the choice of the best approach for each patient – the personalization of the therapy. The review includes the data from clinical trials concerning FL and MZL treatment presented at the Congress of the American Society of Hematology in 2020. There are a large number of studies concerning new anticancer drugs in the world, such as monoclonal antibodies to different targets on the surface of B-cells, macrophages, bispecific antibodies, antibody conjugates, immunomodulators, BCR signaling pathway inhibitors (Bruton tyrosine kinase, PI3K inhibitors), immune checkpoint inhibitors and many others.

**Conclusion.** The development of weighting approach for the choice of therapy will give a chance to patients with FL and MZL to stay alive up to the "next era" of new effective anticancer drugs. Future strategies, according to the current studies, show the trend away from the cytotoxic chemotherapy in iNHL therapy.

**Keywords:** follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, relapse, remission, monoclonal antibodies, bispecific antibodies, immunomodulator, PI3K inhibitor

**For citation:** Babicheva LG. New developments in the treatment of follicular lymphoma/marginal zone lymphoma (according to the Congress of the American Society of Hematology – 2020). Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 172–184. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200748

## Информация об авторе / Information about the author

✉ Бабичева Лали Галимовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8290-5564

✉ Lali G. Babicheva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8290-5564

**Ф**олликулярная лимфома (ФЛ) является вторым по распространенности вариантом неходжкинских лимфом (НХЛ) и наиболее частым – среди индолентных НХЛ (иНХЛ). Течение ФЛ варьируемо, а в принятии решения об индивидуализации лечения учитываются наличие клинических симптомов, сопутствующая патология, наличие цитопении, размер опухолевых очагов и скорость прогрессии. В исследовании А. Yellala и соавт. оценена большая популяция пациентов с ФЛ, получавших лечение в течение 35 лет – 1983–2020 гг. (abs 2955) [1]. Изучены данные 1037 пациентов с медианой возраста на момент постановки диагноза 61 год. У 1/2 (53,3%) пациентов диагностирована ФЛ 1–2-го цитологического типа, оставшаяся группа сочетала ФЛ 3-го цитологического типа и комбинированное поражение. В процессе наблюдения у 7% пациентов были обнаружены вторичные злокачественные новообразования (рис. 1).

Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) во всех группах составила 4,6 года, а общей выживаемости (ОВ) – 12,1 года со значительным преимуществом в группе, получающей ритуксимаб. Интересным стало наблюдение о лучших показателях ВБП при ФЛ 3В–3А типов (9,2 и 5,2 года) в сравнении с 1–2-м цитологическими типами (4,7 и 4,2 года);  $p=0,24$ . А медиана ОВ, напротив, при 3А–3В типах оказалась ниже (10,8 года), чем при ФЛ 1–2-го типов (11,6 и 14,3 года соответственно;  $p=0,081$ ). Когда пациенты с ФЛ 3А и 3В типов были сгруппированы вместе и стратифицированы в соответствии с режимом лечения, популяция, получавшая комбинацию антрациклина и ритуксимаба, имела самые высокие показатели ВБП и ОВ.

Многолетнее наблюдение показало, что почти 1/3 (27%) пациентов переживают 10-летний период и такое же число – вообще не рецидивируют.

### Дебют ФЛ: лечить или не лечить?

Тактика «наблюдай и жди» (watch-and-wait – W/W) по-прежнему актуальна в эру ритуксимаба при бессимптомном течении ФЛ. Исследование клиники Университета Айовы/Майо (SPORE) оценило частоту начала лечения посредством анализа данных проспективной когорты из ресурса молекулярной эпидемиологии (MER) (abs 2056). С 2002 по 2015 г.

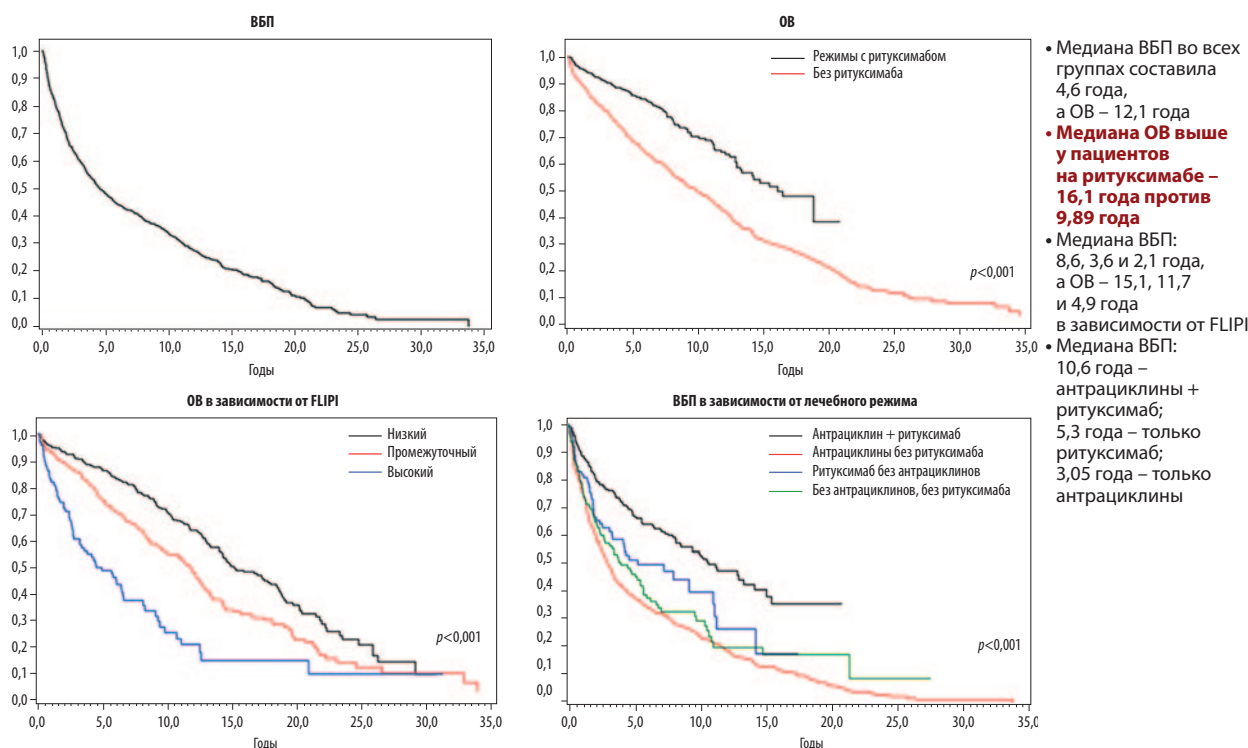
401 пациент с впервые диагностированной ФЛ находился под наблюдением. Исходные характеристики этих пациентов имели благоприятный профиль: нормальный уровень лактатдегидрогеназы – ЛДГ (89%), низкий и средний риск по FLIPI (48 и 35%), отсутствие В-симптомов (97%) и низкую опухолевую нагрузку (72%). При медиане наблюдения 8 (5,9–12) лет только 64% этих пациентов в итоге начали противоопухолевую терапию (рис. 2) [2].

У пациентов, которые соответствовали критериям начала лечения, оно инициировалось чаще в течение первых 2 лет (33,2% против 21,9%) и чаще диагностировалась трансформация в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) в течение 5 лет (8,7% против 4,5%). Несмотря на это, частота летальных исходов от ФЛ в течение 10 лет не различалась между пациентами, удовлетворяющими критериям начала лечения и без таковых – 6,2% против 7,1%.

Еще одно популяционное исследование включило пациентов с распространенными стадиями из Национальной онкологической базы данных 2011–2016 гг. (NCDB); abs 2941 (рис. 3) [3]. Изучены данные 14 417 пациентов с III/IV стадиями ФЛ, большинство из которых (75%) получали лечение, а 25,4% – находились под наблюдением. Пациенты без лечения были старше, больше женщин, чаще имели предыдущие злокачественные новообразования. ФЛ 1–2-го типа диагностирована в 13 050, а ФЛ 3-го типа – в 4286 случаях. Пациенты с ФЛ 1–2-го типа не имели различий в ОВ в зависимости от того, получали они специфическое лечение или нет, в отличие от популяции с 3-м цитологическим типом ФЛ, для которых отсрочка лечения негативно сказалась на показателях ОВ.

База данных Британской Колумбии по лимфоидным опухолям (BC Cancer Lymphoid Cancer) была использована для анализа, целью которого стало сравнение отдаленных результатов при использовании тактики наблюдения и ритуксимаба в монорежиме у 843 пациентов с 1–3А типом ФЛ с бессимптомным течением. Пациенты, получавшие в период с января 2011 по август 2019 г. моноклональные антитела, составили группу лечения, которая сравнивалась с двумя когортами наблюдения: ретроспективной (OBSE-1) и проспективной (OBSE-2). Ритуксимаб оказался высокоэффективной лечебной опцией для этой категории больных: полная ремиссия (ПР) – 70%,

Рис. 1. 35 лет наблюдения за пациентами с ФЛ (Nebraska Lymphoma Study Group).  
Fig. 1. 35 years of observation of patients with follicular lymphoma – FL (Nebraska Lymphoma Study Group).



- Медиана ВБП во всех группах составила 4,6 года, а ОВ – 12,1 года
- Медиана ОВ выше у пациентов на ритуксимабе – 16,1 года против 9,89 года
- Медиана ВБП: 8,6, 3,6 и 2,1 года, а ОВ – 15,1, 11,7 и 4,9 года в зависимости от FLIPI
- Медиана ВБП: 10,6 года – антрациклины + ритуксимаб; 5,3 года – только ритуксимаб; 3,05 года – только антрациклины

Amulya Yellala, et al. ASH 2020, abs 2955.

Рис. 2. Влияние сроков начала терапии в течение первого десятилетия у пациентов с ФЛ.  
Fig. 2. The effect of the time of the start of therapy during the first decade in patients with FL.

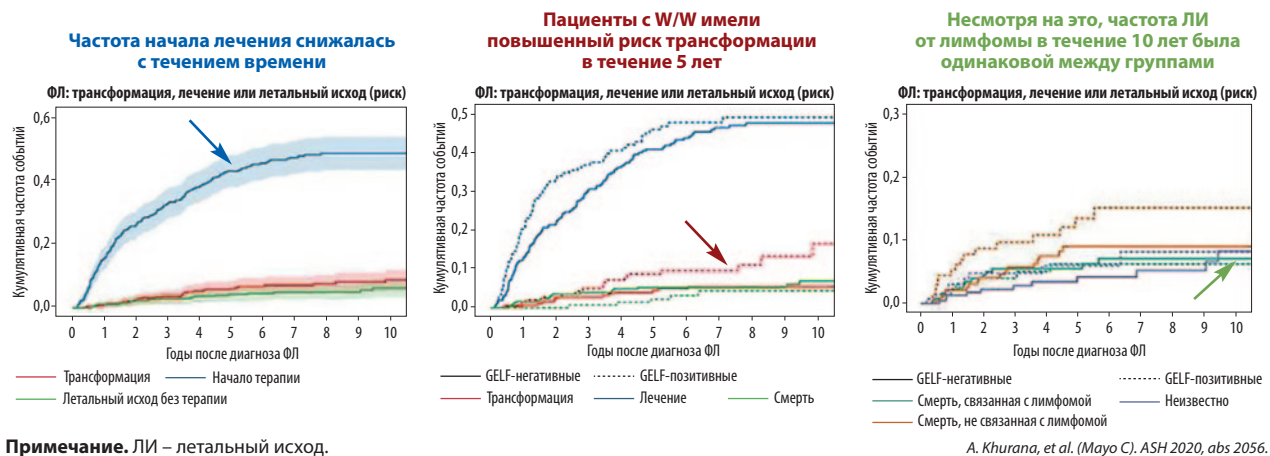
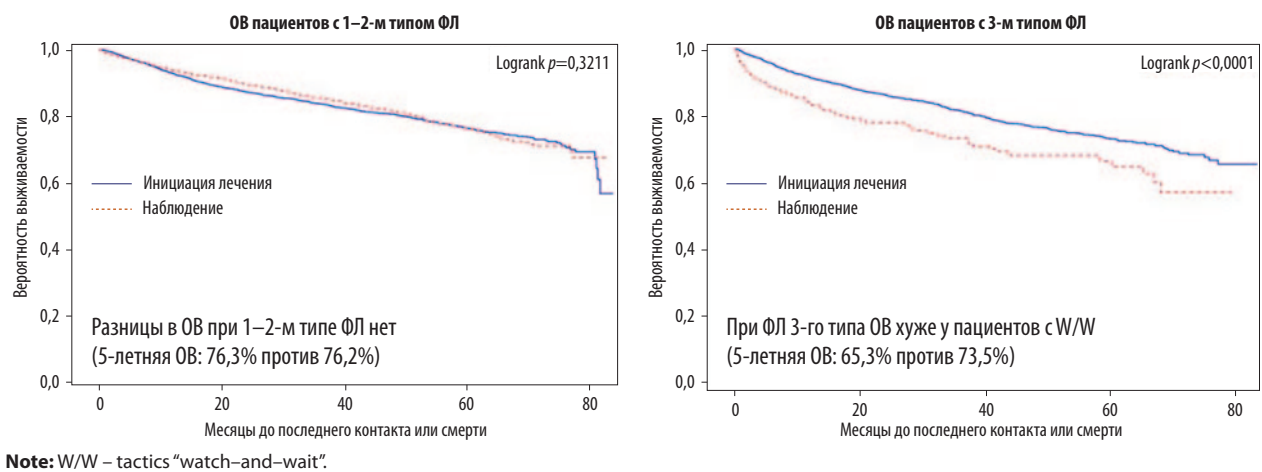


Рис. 3. Лечение в сравнении с W/W при поздних стадиях ФЛ в эру ритуксимаба (анализ National Cancer Database – NCDB).  
Fig. 3. The treatment in comparison with W/W in the late FL stages during the era of rituximab (the analysis of the National Cancer Database – NCDB).

- 13 050 больных ФЛ 1–2-го типа и 4286 – 3-го типа
- W/W 29,8% (1–2-й тип) против 12,5% (3-й тип)
- Исследование подтверждает выводы об отсутствии преимуществ раннего начала лечения у пациентов с продвинутой стадией 1–2-го типа ФЛ в отношении ОВ



частичная ремиссия (ЧР) – 23% и только 6% остались без ответа. В 10 случаях из 18 при неэффективности терапии развилась трансформация (рис. 4) [4].

Медиана времени до начала следующего лечения (ТТНТ) была улучшена в 2 раза при использовании ритуксимаба в сравнении с группами наблюдения: 6,4 и 3,3–3,6 года соответственно. При многофакторном анализе FLPI и R-mono остались независимыми предикторами ТТНТ, но без влияния на ОВ (рис. 5) [4].

## Первая линия лечения ФЛ – иммунохимиотерапия

Диагностическая роль позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при ФЛ остается предметом обсуждения в течение последних лет, при этом наибольший интерес вызывает возможность ранней диагностики трансформации ФЛ (тФЛ). На сегодняшний день нет данных, определяющих выбор терапии у пациентов с ФЛ с высокой метаболической активностью, но без каких-либо документальных подтверждений трансформации. В частности, остается неясным, обеспечивают ли схемы, содержащие антрациклины, такие как R-CHOP, лучший результат, чем R-бендамустин (RB); рис. 6.

В ретроспективное исследование был включен 261 первичный пациент с ФЛ 1–3А типа и  $SUV_{max} \geq 13$ , которые получали лечение по схеме R-CHOP (n=183) или RB (n=78) в 7 онколо-

гических центрах (Haematologica 2020; 105: 1907–13. Abs 2041). Медиана возраста составила 59 лет. Исходные характеристики двух групп достоверно различались по возрасту, частоте В-симптомов и исходному уровню  $SUV_{max}$ . Иными словами, в группе R-CHOP пациенты были чуть моложе, но при этом с большей метаболической активностью опухоли и выраженностью В-симптомов (рис. 7).

Несмотря на неблагоприятный профиль со стороны характеристик опухоли, эффективность лечения при использовании режима R-CHOP оказалась значимо выше – ПР 82% против 69% в группе RB ( $p=0,02$ ). При медиане наблюдения 76 мес достоверной разницы в ВБП не отмечено, но в группе R-CHOP наблюдалась тенденция к улучшению ОВ. Отмечено значительное преимущество в ВБП при использовании поддерживающей терапии ритуксимабом ( $p=0,02$ ) без отклика со стороны ОВ ( $p=0,49$ ). Частота ранних рецидивов (POD24) оказалась идентичной в обеих группах: 24 и 28% соответственно. Несмотря на отсутствие разницы в ОВ, создается впечатление о преимуществе использования антрациклинсодержащего режима у молодых пациентов с высокой метаболической активностью опухоли [5].

## Новые комбинации 1-й линии терапии

Комбинация леналидомид + ритуксимаб (R2) зарекомендовала себя эффективной схемой лечения пациентов с иНХЛ. Ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, блокируя пе-

Рис. 4. Монотерапия ритуксимабом (R-моно) или W/W при распространенных стадиях ФЛ с бессимптомным течением.  
Fig. 4. Rituximab monotherapy (R-mono) or W/W in case of asymptomatic advanced-stages FL.

- 2011–2019 гг. – 301 пациент – R-моно
- Исторический контроль 2004–2010 гг. (n=302) и 2011–2019 гг. (n=240)

Характеристика	Историческая когорта	Историческая/текущая когорта	Текущая когорта		OBSE-2 vs R-mono	Отсутствуют данные
	OBSE-1 (2004–2010)	Значение p	OBSE-2 (2011–2019)	R-mono (2011–2019)		
Число пациентов	302		240	301		
Пол		0,75			1,0	
Женщины	137 (45%)		112 (47%)	141 (47%)		
Мужчины	165 (55%)		128 (53%)	160 (53%)		
Возраст						
Медиана	63 (29–90)	0,23	66 (27–92)	64 (31–90)	0,017	
Старше 60	174 (58%)	0,14	163 (68%)	178 (59%)	0,044	
Статус ECOG					0,35	
≤1	279 (92%)		218 (91%)	281 (93%)		
>1	23 (8%)		22 (9%)	20 (7%)		
Стадия		0,23			<0,001	
2	52 (17%)		71 (30%)	42 (14%)		
3/4	250 (83%)		169 (70%)	259 (86%)		
Количество зон поражения		0,015			0,61	60 (70,1%)
0–4	209 (69%)		178 (74%)	250 (83%)		
>4	64 (21%)		31 (13%)	51 (17%)		
ЛДГ		0,20			0,81	107 (12,7)
Норма	228 (76%)		182 (76%)	263 (87%)		
Повышение	27 (9%)		16 (7%)	20 (7%)		
Гемоглобин, г/л		0,29			0,10	27 (3,2%)
<120	21 (7%)		30 (12%)	24 (8%)		
≥120	258 (85%)		207 (86%)	276 (92%)		
Опухолевый объем		0,97			0,55	
Медиана (см), диапазон	3 (1–16)		3 (0–16)	3 (0–12)		27 (3,2%)
Индекс FLIPI		0,83			0,63	
Низкий риск	91 (30%)		69 (29%)	109 (36%)		
Промежуточный риск	98 (32%)		76 (32%)	121 (40%)		
Высокий риск	45 (15%)		26 (11%)	53 (18%)		

**ЭФФЕКТ R-МОНО: ПР – 70%, ЧР – 23%, без ответа – 6%**

S. Perri, et al. Blood 2020; 136 (1): 23–4. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136457>

редачу сигнала пути NF-κB, также проявляют клиническую активность при ИХЛ. Привлекают внимание данные о том, что пероральный ингибитор протеасом иксазомиб обладает меньшей нейротоксичностью, чем бортезомиб, что делает его перспективным комбинаторным агентом для добавления к режиму R2 (рис. 8).

В исследование I фазы В. Hill и соавт. включили всего 20 пациентов, 15 из которых – с ФЛ (abs 2049). Основной идеей работы была возможность лечения пациентов из группы высокого риска без использования химиотерапевтической составляющей. Действительно, комбинация ингибитора протеасом, иммуномодулятора и моноклонального антитела продемонстрировала обнадеживающую активность: частота объективного ответа составила 61,2%, и в большинстве случаев это был стойкий полный ответ (ПО) – 55,6%. Профиль безопасности оказался ожидаемым, без тяжелых, связанных с лечением, нежелательных явлений (НЯ). Таким образом, R2 можно безопасно сочетать с иксазомибом в дозе 4 мг для лечения первичных пациентов с ИХЛ.

### Рецидивы/рефрактерность

Существует ли оптимальная терапевтическая последовательность во 2-й и последующих линиях при ФЛ? На этот вопрос в своем пленарном докладе дал ответ профессор G. Salles (рис. 9).

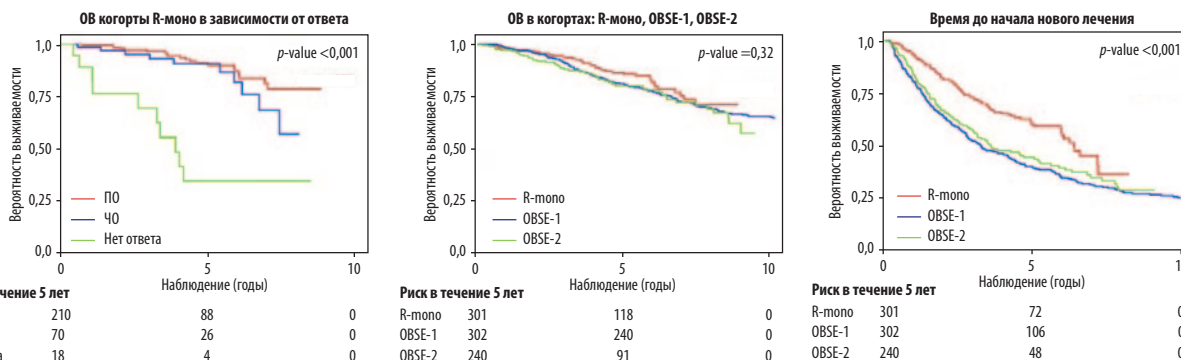
Стратегия терапии отличается у пациентов наивных и предлеченных иммунохимиотерапией (ИХТ). Для когорты, получившей лучевую терапию или монотерапию ритуксимабом и нуждающейся в новом лечении, следующая линия в большинстве случаев состоит из режима ИХТ. На этом этапе приемлемы все режимы, ранее рассмотренные в качестве опций 1-й линии. Недавно одобренная комбинация леналидомид + ритуксимаб (R2) также является возможным вариантом. Для пациентов ослабленных, пожилых или с низкой опухолевой нагрузкой и длительным ответом на монотерапию ритуксимабом (>5 лет) подход ритуксимаб-моно может быть повторен, также может быть использована лучевая терапия (см. рис. 9).

Для пациентов, уже получивших ИХТ в 1-й линии, представляется логичным предложить альтернативный цитотоксический режим, обычно комбинированный с антителом против CD20. В тех случаях, когда СНОР или СVP использовались в качестве основы химиотерапии в первой линии, бендамустин является оптимальным выбором. Обинутузумаб + бендамустин (GB) с последующей поддержкой обинутузумабом были одобрены для пациентов с рефрактерным к ритуксимабу заболеванием со значительным преимуществом в выживаемости. Этот режим является оптимальным для пациентов, рефрактерных к ритуксимабу, которые ранее получали R-CVP или R-СНОР. Следует отметить, что многие схемы, используемые для лечения агрессивных



Рис. 5. R-моно или W/W.  
Fig. 5. R-mono or W/W.

- Медиана времени до следующего лечения в группе R-моно – 6,4 года; W/W – 3,3 и 3,6 года ( $p=0,037$ )
- 5-летняя ОБ – 86, 81, 80% ( $p=0,32$ )
- R-моно – предиктор бессобытийной выживаемости, но не для ОБ



Примечание. ЧО – частичный ответ.

S. Perri et al. Blood 2020; 136 (1): 23–4. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136457>

Рис. 6. R-CHOP или RB с поддержкой ритуксимабом или без у первичных пациентов с ФЛ с высоким SUV при исходной ПЭТ.  
Fig. 6. R-CHOP or RB regimens with or without rituximab in initial patients with FL with high initial PET SUV<sub>max</sub>\*

261 пациент с ФЛ 1–3А и максимальным стандартизированным уровнем захвата фармпрепарата ( $SUV_{max} \geq 13$ )  
R-CHOP – 183; RB – 78  
Медиана возраста – 59 лет

Исходные характеристики различались:

**R-CHOP против RB**  
 возраст: 58 против 62 лет ( $p=0,009$ )  
 В-симптомы: 26% против 10% ( $p=0,005$ )  
 $SUV_{max} > 18$ : 49% против 36% ( $p=0,04$ )

P. Mondello, et al. ASH 2020, abs 2041.

В-клеточных неходжкинских лимфом (В-НХЛ), включающие высокодозный цитарабин, цисплатин/оксалиплатин и др., также могут быть эффективными в условиях рецидива заболевания. Недавно режим R2 был одобрен и для пациентов, не рефрактерных к ритуксимабу. Хотя долгосрочные данные пока отсутствуют, этот режим или его вариант, где обинтузумаб заменяет ритуксимаб, в комбинации с леналидомидом имеют приемлемую переносимость и фиксированную продолжительность лечения и являются привлекательными вариантами в этой клинической ситуации. Многочисленные исследования показали, что высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК) может обеспечить длительные ремиссии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, и эта стратегия широко используется некоторыми учреждениями для пациентов с ранней неудачей лечения (рис. 10).

На конгрессе были представлены обновленные результаты исследования MAGNIFI по подгруппе пожилых пациентов  $\geq 70$  лет – 152 (39%) из 393 включенных в исследование (рис. 11). Как и в общей популяции, режим R2 у пациентов пожилого возраста с рецидивом/рефрактерностью (P/P) ФЛ и ЛМЗ продемонстрировал обнадеживающую эффективность (общий ответ – ОО 75%, ПР – 38%, медиана длительности ответа – ДО не достигнута) в сочетании с приемлемым профилем безопасности: нейтропения (35%) стала единственным осложнением, достигшим 3/4-й степени тяжести (фебрильная нейтропения наблюдалась у 3 пациентов – 2%). Результаты делают эту комбинацию весьма привлекательной для пожилых, представляющих собой наиболее проблематичную в отношении выбора терапии популяцию.

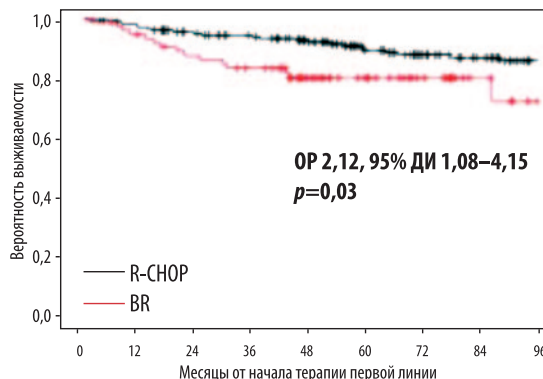
### Трансформация ФЛ

Вопросам тФЛ, основные из которых – каково оптимальное инициальное лечение тФЛ и следует ли пациентам проводить консолидирующую ВДХТ с аутоТГСК, – был посвящен доклад профессора S. Smith (рис. 12).

Рис. 7. R-CHOP или RB с поддержкой R или без у первичных пациентов с ФЛ с высоким SUV при исходном ПЭТ.  
Fig. 7. R-CHOP or RB regimen with or without R in initial patients with high initial PET SUV<sub>max</sub>\*

Результаты индукционной терапии:

ПР  
 Прогрессирование  
**R-CHOP против RB**  
 82% против 69%,  $p=0,03$   
 6% против 18%,  $p=0,02$



При медиане наблюдения 76 мес достоверной разницы ВБП не отмечено ( $p=0,34$ )  
 Для R-CHOP – тенденция к улучшению ОБ ( $p=0,03$ )

P. Mondello, et al. ASH2020, abs2041

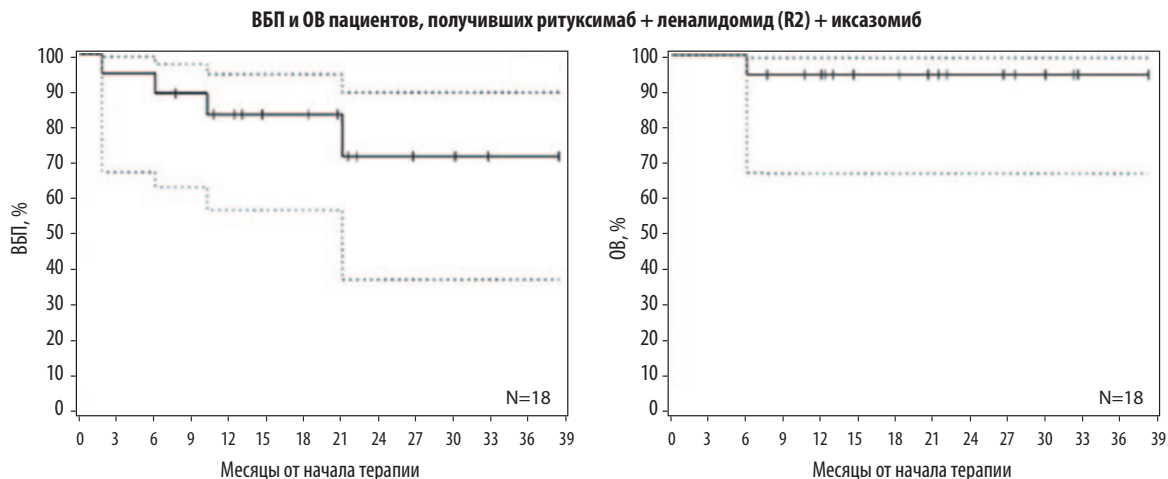
Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Наилучшее инициальное лечение после констатации факта трансформации зависит от предшествующей терапии и морфоиммунологического варианта, полученного при повторной биопсии. Существует несколько клинических сценариев: тФЛ у наивных – нелеченых пациентов с ФЛ (включая одно-временную диагностику ФЛ/тФЛ) и тФЛ после предшествующей ИХТ на основе антрациклина, а также тФЛ, развившейся после предшествующей терапии, которая не включала цитотоксическую химиотерапию. Примером сценария, о котором практически нет данных, являются случаи, когда тФЛ возникает после предшествующей ИХТ на основе бендамустина, и неясно, следует ли лечить этих пациентов аналогичными пациентам, подвергшимся лечению антрациклинами.

Для пациентов, которые никогда не получали лечения ФЛ или получали нехимиотерапевтические опции, лечение тФЛ следует той же парадигме, что и de novo ДВККЛ или высокоагрессивные варианты НХЛ (в зависимости от гистологии). Ряд исследований показывает, что тФЛ без предварительного лечения антрациклином имеет относительно хороший прогноз, подобный de novo ДВККЛ. Важно отметить, что добавление ВДХТ с

**Рис. 8. R2 (леналидомид + ритуксимаб) + иксазомиб в 1-й линии терапии ФЛ высокого риска: фаза I.**  
**Fig. 8. R2 (lenalidomide + rituximab) + ixazomib in first-line therapy of high-risk FL: The Phase I.**

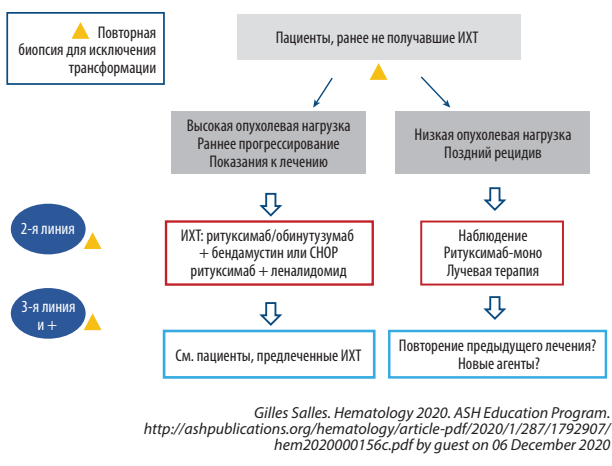
- 20 пациентов (15 – ФЛ)
- Эскалация дозы иксазомиба: 2 мг (n=3), 3 мг (n=3) или 4 мг (n=12) внутрь в 1, 8 и 15-й дни с леналидомидом – 20 мг 1–21-й дни каждые 28 дней. Ритуксимаб – в стандартной дозе в 1, 8, 15, 21-й цикла 1, 1 раз в 28 дней для циклов 2–6 и затем один раз в 2 мес для циклов 7–12. Всего 12 циклов
- Всем пациентам: ацетилсалициловая кислота – для профилактики венозной тромбоземболии и ацикловир – для профилактики активации инфекции *Varicella zoster* (опоясывающий герпес)
- **Результаты:** **ОО – 61,2% (55,6% – ПР, 5,6% – ЧР)**, стабилизация – 22,2% и прогрессирование – 16,7%
- 18 мес ВБП и ОВ – 71 и 94% соответственно



**R2 можно безопасно сочетать с иксазомибом 4 мг для лечения первичных больных иНХЛ.**  
**НЯ при максимальной дозе:** тошнота/рвота (44%), диарея (50%), сыпь (33%), периферическая нейропатия (22%), миалгия/артралгия (17%), инфекция (33%), тромбоземболия легочной артерии – 1 случай  
 По состоянию на июнь 2020 г. медиана наблюдения – 21 мес  
 Четыре пациента прекратили лечение в связи с прогрессированием заболевания; два – с трансформацией в агрессивную лимфому.

B. Hill, et al. ASH 2020, abs 2049.

**Рис. 9. ASH 2020 – Gilles Salles. Варианты лечения пациентов, которые не получали ИХТ в 1-й линии.**  
**Fig. 9. ASH 2020 – Gilles Salles. The treatment options for the patients who did not receive ICT in the first-line therapy.**



**Рис. 10. ASH 2020 – Gilles Salles. Варианты лечения пациентов с неудачей после ИХТ.**  
**Fig. 10. ASH 2020 – Gilles Salles. The treatment options for the patients with poor results after ICT.**



аутоТСК для пациентов, которые ранее не лечились по поводу ФЛ, не улучшает исходы. Таким образом, пациенты с тФЛ без предшествующей химиотерапии по поводу ФЛ должны получать антрациклинсодержащую ИХТ без ВДХТ с аутоТСК.

Не доказана также роль поддерживающей терапии ритуксимабом при тФЛ, подобно пациентам с ДВККЛ de novo (рис. 12).

Пациенты, которые ранее получали ИХТ, имеют худший прогноз. Основной опцией для этой категории пациентов является химиотерапия спасения с консолидирующей ВДХТ с аутоТСК. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТСК) также может рассматриваться для пациентов с Р/Р тФЛ.

Высокая непосредственная эффективность была продемонстрирована в небольшом исследовании Н. Desai и соавт. по использованию комбинации леналидомид с R-СНОР (R2-СНОР) у пациентов с ранее не леченной трансформиро-

ванной ФЛ: частота ОО составила 97%, причем 88% пациентов достигли ПР. Двухлетние ВБП и ОВ составили 84,5 и 96,9% соответственно (рис. 13).

### Новые препараты и комбинации при лечении рецидивов ФЛ

Перспективной группой препаратов в лечении рецидивов ФЛ являются ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (Р1ЗК). Р1ЗК-киназный путь является одним из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека, и контролирует такие процессы, как апоптоз, рост и пролиферация клеток, метаболизм. Активное расширение арсенала препаратов этой группы, таким образом, является абсолютно закономерным фактом.

Рис. 11. MAGNIFI: R2 в подгруппе пожилых >70 лет.  
Fig. 11. MAGNIFI: R2 in the subgroup of older adults >70 years.

	Общая популяция (n=393)	≥70 (n=152)
<b>Характеристика, число (%)</b>		
Медиана возраста, годы (диапазон)	66 (35–91)	76 (70–91)
70–80	108 (27)	108 (71)
старше 80	44 (11)	44 (29)
ФЛ 1–3А типа	317 (81)	121 (80)
ЛМЗ	76 (19)	31 (20)
Стадия III–IV	327 (83)	124 (82)
Статус ECOG 0–1	384 (98)	148 (97)
Большая опухолевая масса	162 (41)	61 (40)
Предшествующая терапия ритуксимабом	372 (95)	142 (93)
Рефрактерность к ритуксимабу	137 (35)	48 (32)
Ранний рецидив	132 (34)	41 (27)
Двойная рефрактерность	80 (20)	23 (15)
<b>Эффективность</b>		
Медиана ВБП, мес	40,1 (37,6-NR) (n=391)	36 (38,3-NR) (n=151)
ОО, число (%)	270/393 (69)	106/141 (75)
ПР + нПР, число (%)	158/393 (40)	54/141 (38)
Медиана длительности ответа, мес	39,0 (36,8-NR)	NR (27,1-NR)

F. Lonsigan, et al. Blood 2020; 136 (1): 30–1. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134193>

**Примечание.** нПР – неподтвержденная полная ремиссия, NR – не достигнута.

Умбралисиб – пероральный двойной ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы дельта (PI3Kδ) и казеин киназы-1ε (CK1ε) – использовался в исследовании II фазы UNITY-NHL (NCT02793583) в качестве монотерапии у ранее леченных больных НХЛ. Включены 208 пациентов с иНХЛ (69 – ЛМЗ, 117 – ФЛ и 22 – хронический лимфолейкоз). Препарат использовался у интенсивно предлеченных пациентов, для которых зарегистрированные терапевтические опции были исчерпаны. Это делает полученные результаты еще более ценными: ОО достигнут почти у 1/2 пациентов (45,3%), при этом в большинстве случаев в виде стойкой ПР (40,2%) с медианой длительности ответа – 11,1 мес (abs 2934); рис. 14 [6].

Другим представленным на конгрессе препаратом стал парсаклизиб – высокоселективный ингибитор PI3Kδ следующего поколения, который показал многообещающую активность у пациентов с ранее леченной ФЛ в исследовании II фазы CITADEL-203 (NCT03126019) (abs 2935). Изучались два режима применения препарата: 20 мг 1 раз в день (QD) в течение 8 нед с последующим приемом либо 20 мг 1 раз в неделю (WG), либо 2,5 мг в день (DG) с обязательной профилактикой пневмоцистной инфекции. Большинство активно предлеченных пациентов ответили на терапию (ОО – 69,8%, ПР – 13,5%), при этом эффект был отсроченным – медиана времени до ответа 8 нед, но стойким – медиана длительности ответа не достигнута. С учетом приемлемого профиля безопасности препарат, несомненно, может считаться перспективной опцией для дальнейшего изучения (см. рис. 14).

В открытом многоцентровом исследовании (NCT01897571) оценивался ингибитор гистон-метилтрансферазы таземетостат в 3-й линии терапии ФЛ в дозе 800 мг перорально 2 раза в день (abs 2047): ОО составил 51%, медиана длительности ответа – 11 мес, медиана ВБП – 12 мес, медиана ОВ не была достигнута. Прогностическое моделирование с использованием 17 базовых переменных выявило возможные предикторы эффективности: для ОО – число предшествующих линий терапии; в качестве возможных предикторов длительности ответа – рефрактерность к ритуксимабу и количество предшествующих линий терапии; для ВБП – рефрактерность к

Рис. 12. Алгоритмы при тФЛ.  
Fig. 12. The algorithms of treatment in case of FL transformation.

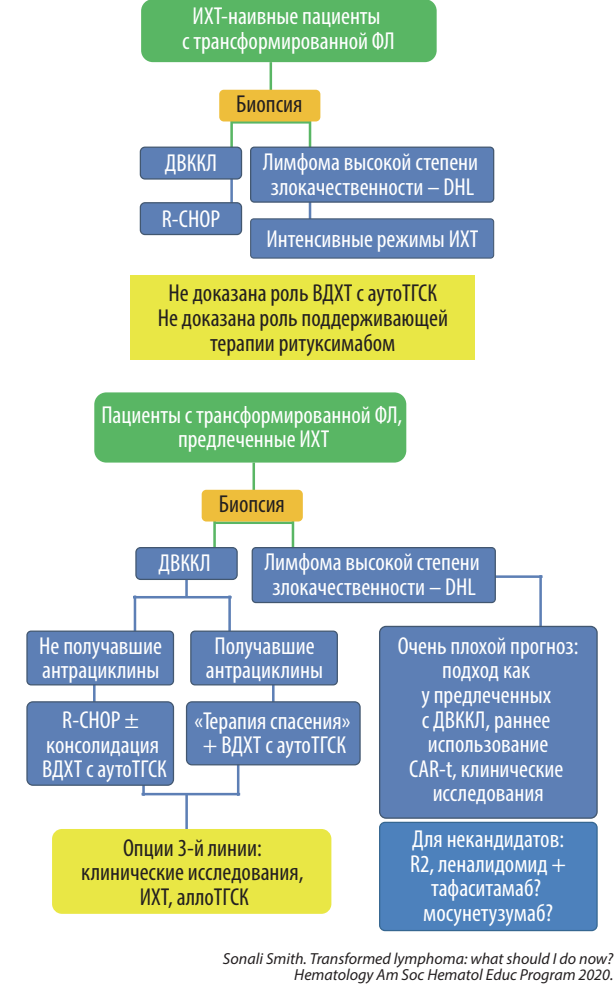
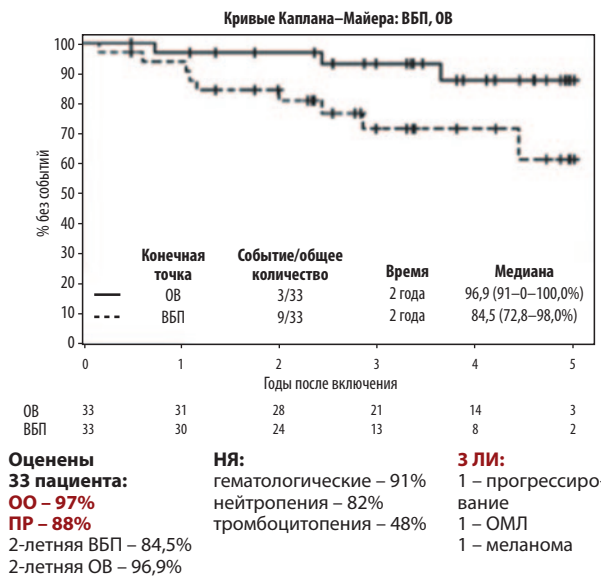


Рис. 13. Леналидомид + R-СНОР (R2-СНОР) при нелеченой трансформированной в ДВККЛ ФЛ: исследование M078E.  
Fig. 13. Lenalidomide + R-CHOP (R2-CHOP) application in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma.

Шесть циклов: R-СНОР, пегфилграстим – 2-й день и леналидомид – 25 мг 1–10-й дни 21-дневного цикла



Sanjal H Desai, et al. Blood 2020; 136 (Suppl. 1): 47–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-141298>

**Примечание.** ОМЛ – острый миелобластный лейкоз.

Рис. 14. Новые препараты и комбинации при лечении рецидивов ФЛ.  
Fig. 14. New drugs and drug combinations in the treatment of the relapses of FL.

**Умбралисиб при Р/Р иНХЛ: фаза II Unity-NHL**

- 208 пациентов с иНХЛ (117 ФЛ)
- Умбралисиб внутрь 800 мг в день



P. Zinzani et al. ASH 2020, abs 2934.

**Парсаклисиб – ингибитор Р13К:  
фаза II CITADEL-203 (NCT03126019)**

2018–2020 гг. – 106 пациентов.  
 Пациенты были распределены для получения парсаклисиба – 20 мг  
 1 раз в неделю (WG) либо 2,5 мг в день (DG). Оценены 96 пациентов.

	WG (n=22)	DG (n=74)	Всего (n=96)
ОО	63,6 (40,7–82,8)	71,6 (59,9–81,5)	69,8 (59,6–78,7)
ПО	13,6	13,5	13,5
ЧО	50,0	58,1	56,3

Медиана времени до ответа – 8 нед  
 Медиана ВБП – 15,8 мес

R. Linch, et al. ASH 2020, abs 2935.

Рис. 15. Таземетостат в 3-й линии терапии ФЛ: фаза II.  
Fig. 15. Tazemetostat in the third-line of FL therapy: The Phase II.

Факторы прогноза для объективного ответа, ДО, ВБП и ОВ		
ОО	Показатель, % (95% ДИ)	Отношение шансов (95% ДИ)
<b>Количество предшествующих линий</b>		
1–2	66 (49–80)	2,93 (1,28–6,75)
>2	40 (27–53)	
<b>Длительность ответа</b>		
Медиана, мес (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	
<b>Рефрактерность к ритуксимабу</b>		
нет	19 (8–NE)	0,21 (0,01)
да	7 (4–12)	
<b>Количество предшествующих линий</b>		
1	7 (0,5–NE)	12,45
2	12 (6–20)	1,46
>2	11 (7–NE)	(0,84)
<b>ВБП</b>		
Медиана, мес (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	
<b>Рефрактерность к ритуксимабу</b>		
нет	22 (14–28)	0,17 (0,0001)
да	8 (5–11)	
<b>Критерии GELF</b>		
нет	41 (14–NE)	0,37 (0,004)
да	11 (6–14)	
<b>Рефрактерное заболевание</b>		
нет	17 (11–NE)	3,08 (0,08)
да	11 (7–14)	
<b>Пол</b>		
женщины	14 (11–20)	0,52 (0,14)
мужчины	11 (4–16)	
<b>ОВ</b>		
Медиана, мес (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	
<b>Рефрактерность к ритуксимабу</b>		
нет	не достигнута (38–NE)	0,43 (0,03)
да	не достигнута (20–NE)	
<b>Миелосупрессия</b>		
нет	не достигнута (38–NE)	0,26 (0,08)
да	не достигнута (23–NE)	
<b>Количество предшествующих линий</b>		
1–2	не достигнута (NE–NE)	0,24 (0,001)
>2	28 (20–NE)	
<b>Примечание.</b> NE – не поддается оценке		

99 пациентов

- ОО 51%
- Медиана ДО 11 мес
- Медиана ВБП 12 мес
- Медиана ОВ не достигнута

G. Salles et al. ASH 2020, abs 2047.

**Сравнение с Р13К**

Методология непрямого сравнения:  
 таземетостат E7438-G000-101 (n=99)  
 иделагалисиб (n=72)  
 дувелисиб (n=129, 64% ФЛ)  
 копангалисиб (n=142, 73% ФЛ)

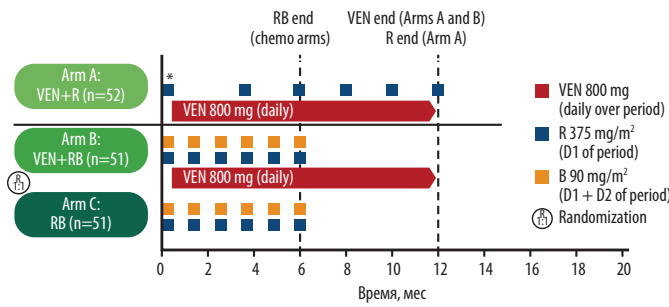
Для лечения Р/Р ФЛ >3-й линии необходимы более переносимые варианты лечения, поскольку пациенты пожилые и предлеченные.

**Таземетостат удовлетворяет эту потребность.**

D. Pradman et al. ASH 2020, abs 2064.

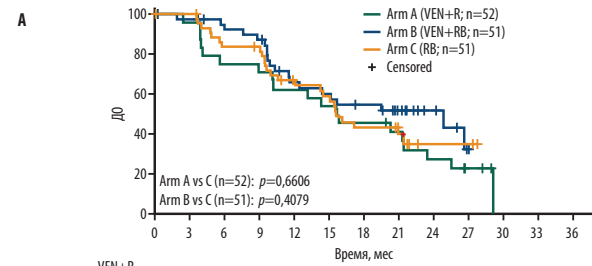


**Рис. 16. CONTRALTO II фаза: венетоклак в комбинации с ритуксимабом и RB при P/P ФЛ.**  
**Fig. 16. The II phase CONTRALTO II study: venetoclax in combination with rituximab and RB in case of relapsed/refractory FL.**

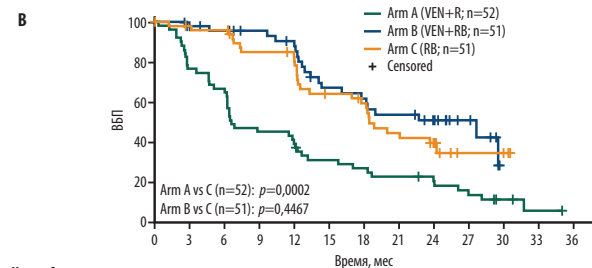


Число (%)	Arm A: VEN+R (n=52)	Arm B: VEN+RB (n=51)	Arm C: RB (n=51)
<b>Первичный ответ</b>			
ОО	18 (35)	43 (84)	43 (84)
ПМО (ПО)	9 (17)	38 (75)	35 (69)
95% ДИ	8,23; 30,33	60,37; 85,67	54,11; 80,89
Различия (95% ДИ)	NA	5,88 (-11,59 - 23,35), p=0,51	
Частичный метаболический ответ (ЧО)	9 (17)	5 (10)	8 (16)
Стабилизация	7 (14)	0	1 (2)
Прогрессирование	23 (44)	2 (4)	5 (10)
Ответ неизвестен	3 (6)	4 (8)	2 (4)

**Примечание.** ПМО – полный метаболический ответ.



Число больных, риск	24	23	18	17	15	13	11	9	6	3	1
Arm A (VEN+R)	24	23	18	17	15	13	11	9	6	3	1
Arm B (VEN+RB)	41	40	36	34	24	22	19	14	7	1	
Arm C (RB)	44	44	36	35	26	23	16	12	3	3	



Число больных, риск	50	39	33	23	20	15	13	11	9	6	3	1
Arm A (VEN+R)	50	39	33	23	20	15	13	11	9	6	3	1
Arm B (VEN+RB)	48	43	41	38	34	25	23	20	15	7		
Arm C (RB)	49	47	46	38	35	27	24	18	12	3	2	

Pier Luigi Zinzani. *Blood* 2020; 136 (23): 2628–37.

**Рис. 17. CONTRALTO II фаза: венетоклак в комбинации с ритуксимабом и RB при P/P ФЛ.**  
**Fig. 17. The II phase CONTRALTO II study: venetoclax in combination with rituximab and RB in case of R/R FL.**

	Arm A: VEN+R (n=52)	Arm B: VEN+RB (n=49)	Arm C: RB (n=50)
<b>НЯ 3/4-й степени тяжести, зарегистрированные более чем у 10% пациентов, число (%)</b>			
Нейтропения	13 (25,0)	29 (59,2)	14 (28,0)
Тромбоцитопения	4 (7,7)	22 (44,9)	3 (6,0)
Анемия	3 (5,8)	7 (14,3)	1 (2,0)
Лейкопения	2 (3,8)	5 (10,2)	2 (4,0)
Фебрильная нейтропения	0	6 (12,2)	3 (6,0)
Рвота	0	5 (10,2)	0
Гипокалиемия	1 (1,9)	6 (12,2)	1 (2,0)

Выводы: дальнейшие исследования оправданы для подтверждения клинической эффективности добавления VEN к схемам ИХТ при ФЛ. Необходима оптимизация дозирования и режима применения VEN, возможно, с учетом того, что непрерывные графики дозирования представляют особый интерес для разных популяций. В настоящее время проводится несколько исследований, изучающих VEN в разных комбинационных стратегиях у пациентов с ФЛ (NCT02956382, NCT03113422, NCT03135262, NCT02611323 и NCT02877550).

Pier Luigi Zinzani. *Blood* 2020; 136 (23): 2628–37.

любой терапии, критерии GELF и пол. Несмотря на скромную частоту объективных ответов, возможность получения длительных ремиссий для пациентов в 3+ линии терапии является весьма ценным достижением.

Дополнительное преимущество таземетостата продемонстрировали данные систематического обзора публикаций клинических испытаний иделалисиба, дувелисиба и копанлисиба в сравнении с использованием таземетостата в качестве терапии 3+ линии ФЛ (abs 2064). Была выбрана методология непрямого сравнения с поправкой на соответствие (МАИС) в связи с тем, что все исследования были нерандомизированными. Результаты этого анализа показали, что после корректировки исходных популяционных различий таземетостат удовлетворяет потребность в более безопас-

ном лечении, поскольку он связан с низким относительным риском развития НЯ по сравнению с иделалисибом, дувелисибом или копанлисибом при сопоставимых показателях эффективности (рис. 15).

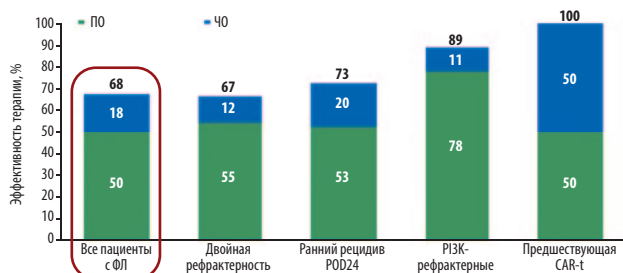
Открытое рандомизированное исследование фазы II CONTRALTO оценивало безопасность и эффективность комбинаций BCL-2 ингибитора венетоклакса с ритуксимабом (VEN+R), венетоклакса с режимом RB (VEN+RB) и только RB при рецидивирующей/рефрактерной ФЛ. В целом были проанализированы 163 пациента. По непосредственной эффективности группа без химиотерапии (VEN+R) явно уступила двум остальным (VEN+BR и BR), между которыми значимых различий, к сожалению, выявлено не было (ОО 84% vs 84%, ПР 75% vs 69% соответственно); рис. 16, 17 [7].

VEN+RB продемонстрировал самую высокую токсичность при более низкой интенсивной дозе RB, в сравнении с дозонтенсивностью режима RB группе С – без венетоклакса (частота НЯ 3/4-й степени равна 93,9% против 60,0%), но при этом эффективность была сопоставимой. Оптимизация дозы и графика введений может улучшить эффективность и переносимость режима VEN+RB, в то время как данные VEN+R требуют дальнейшего изучения.

Высокую эффективность демонстрируют биспецифические антитела: мосунетузумаб, глофитамаб и эпоритамаб.

По состоянию на 21 января 2020 г. 62 пациента с рефрактерной, активно предлеченной ФЛ получали мосунетузумаб в дозах 0,4/1,0/2,8 мг и 1/2/13,5 мг – пошаговое повышение. Более 1/2 пациентов (53%) имели двойную рефрактерность, почти 1/2 (48%) отнесены к POD24, а 6% пациентов получали предшествующую терапию CAR-T. Учитывая крайне неблагоприятный профиль включенных в программу пациентов, частота ОО может быть охарактеризована как сверхвысокая – 68%, при этом в 1/2 случаев (50%) это была ПР. Достигнутый эффект оказался достаточно стойким: при медиане наблюдения – 14,4 мес более 1/2 пациентов (62%) оставались в ремиссии. Медиана продолжительности ответа составила 20,4 мес, медиана ВБП – 11,8 мес. Неблагоприятные события часты (97%), но при этом серьезные нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 1/3 больных (35%): гипофосфатемия (23%; транзиторная и клинически бессимптомная) и нейтропения (21%; с низкой частотой фебрильной нейтропии – 2%); рис. 18. [8]

**Рис. 18. Мосунетузаб при Р/Р ФЛ: I фаза, эскалация дозы.**  
**Fig. 18. Mosunetuzumab in case of relapsed/refractory FL: The Phase I, dose escalation.**



S. Assulin et al. Blood 2020; 136 (1): 42-4. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-135839>

**Повышение дозы глофитамаба обусловило высокую эффективность у пациентов с Р/Р НХЛ**

Предфаза – обинутузаб – 7 дней  
 Глофитамаб – повышение дозы 2,5/10/16 мг или 2,5/10/30 мг  
**Пациентов – 32**  
**ФЛ 1–3А – 10**  
**ОО – 62,5%, ПМО – 40,6%**  
**ФЛ – ОО – 100,0%, ПМО – 75,0%**

Martin Hutchings. Glofitamab Step-up Dosing Induces High Response Rates in Patients with Hard-to-Treat Refractory or Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. Blood 2020.

**Эпкоритамаб – биспецифическое анти-CD3/CD20 антитело для подкожного введения – при Р/Р В-НХЛ**

67 пациентов:  
 ДВКЛ – 45 (67%), ФЛ – 12 (18%), мантийноклеточная лимфома – 4 (6%)  
 Медиана линий – 3  
 CAR-T получали – 6  
 Рефрактерные – 55%  
**ОО – 100%**  
**ПР – 66,7%**  
 НЯ: пирексия (70%), местные реакции в месте инъекции (48%) и усталость (45%)

	ДВКЛ		ФЛ	
	≥12 мг	≥48 мг	≥0,76 мг	≥12 мг
Оцениваемая группа	18	7	8	3
ОО	66,7	100	100	100
ПО	6 (33,3)	2 (28,6)	2 (25,0)	2 (66,7)
ЧО	6 (33,3)	5 (71,4)	6 (75,0)	1 (33,3)
Стабилизация	1 (5,6)	0	0	0
Прогрессирование	5 (27,8)	0	0	0

Martin Hutchings. Subcutaneous Epcoritamab Induces Complete Responses with an Encouraging Safety Profile across Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes, Including Patients with Prior CAR-T. Therapy: Updated Dose Escalation Data, Blood, 2020.

Martin Hutchings. Glofitamab Step-up Dosing Induces High Response Rates in Patients with Hard-to-Treat Refractory or Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. Blood 2020.

**Рис. 19. Эффективность и безопасность тисагенлеклейцела (tisa-cel) при Р/Р ФЛ: промежуточный анализ исследования ELARA фаза II.**  
**Fig. 19. The efficiency and safety of tisa-cel in case of relapsed/refractory FL: interim analysis of the Phase II ELARA study.**

- По состоянию на 26 мая 2020 г. включены 98 пациентов, 97 получили tisa-cel
- Медиана линий терапии – 4 (2–13), аутоТСК – 36%
- Рефрактерны – 77%
- Медиана наблюдения – 9,9 мес
- Эффект оценен у 52: **ОО – 84,8%, вероятность ответа длительностью ≥6 мес – 89,7%**
- НЯ степени тяжести (Grade) ≥3 – 69%: нейтропения (28%); синдром высвобождения цитокинов – 48%, тоцилизумаб потребовался – 15, неврологическая токсичность – 10%

Nathan H Fowler, et al. Blood 2020; 136 (Suppl. 1): 1–3.

**Рис. 20. Повторное использование аксиабтагена (axicabtagene ciloleucel – axi-cel) у пациентов с Р/Р иНХЛ в ZUMA-5.**  
**Fig. 20. The repeat application of Axi-Cel in patients with relapsed/refractory iNHL in the ZUMA-5 trial.**

- 11 пациентов (9 – ФЛ, 2 – ЛМЗ)
- III–IV стадия – 82%, FLIP 3–5 – 91%
- Медиана линий терапии – 4 (2–7), рефрактерные – 82%
- Эффект: ПР – 10/11, ЧР – 1
- ДО – 8,3 мес
- Ретрит: 11 пациентов: 10 – ЧР, 1 – ПР
- Выводы:  
 – повторное введение Axi-Cel эффективно  
 – аналогичный профиль безопасности при повторе  
 – более низкая опухолевая нагрузка во время повторного лечения  
 – необходимы подтверждающие данные с большим числом пациентов и более длительным наблюдением

Kh. Chaves, et al. ASH 2020, abs 2036.

Столь же выразительные для крайне предлеченной категории пациентов результаты были получены при использовании двух других препаратов из этой же группы: глофитамаба и эпкоритамаба.

Представлены промежуточные результаты исследования ELARA II фазы по использованию tisa-cel при Р/Р ФЛ. Несмотря на небольшой период наблюдения и группу пациентов (оценено 52 случая), учитывая крайне неблагоприятную в прогностическом отношении популяцию больных, результаты, несомненно, можно охарактеризовать обнадеживающими: ОО – 84,8%, у 89,7% ДО более 6 мес (рис. 19).

Обсуждалась возможность повторного применения CAR-T-терапии. После первого лечения с использованием Axi-cell в исследовании ZUMA-5 11 пациентов с ФЛ получили повторное введение CAR-T. При этом у 10 пациентов достигнута ЧР, а у 1 пациента – ПР. Интересным наблюдением стала низкая медиана пикового уровня CAR-T-клеток у пациентов, потребовавших повторного их применения, несмотря на то что повторное введение Axi-cell продемонстрировало высокую частоту ответов у пациентов с Р/Р ФЛ при аналогичном первом лечебно-профиль безопасности (abs 2036); рис. 20 [9].

**Лимфома маргинальной зоны**

ЛМЗ – редкое заболевание с гетерогенной клинической картиной, которая включает три варианта: экстранодальную ЛМЗ

**Рис. 21. ЛМЗ: новости ASH 2020.**  
**Fig. 21. Marginal zone lymphoma (MLZ): ASH 2020 news.**



Alessandro Broccoli, Pier Luigi Zinzani. How do we sequence therapy for marginal zone lymphomas? <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2020/1/295/1792989/hem202000157c>

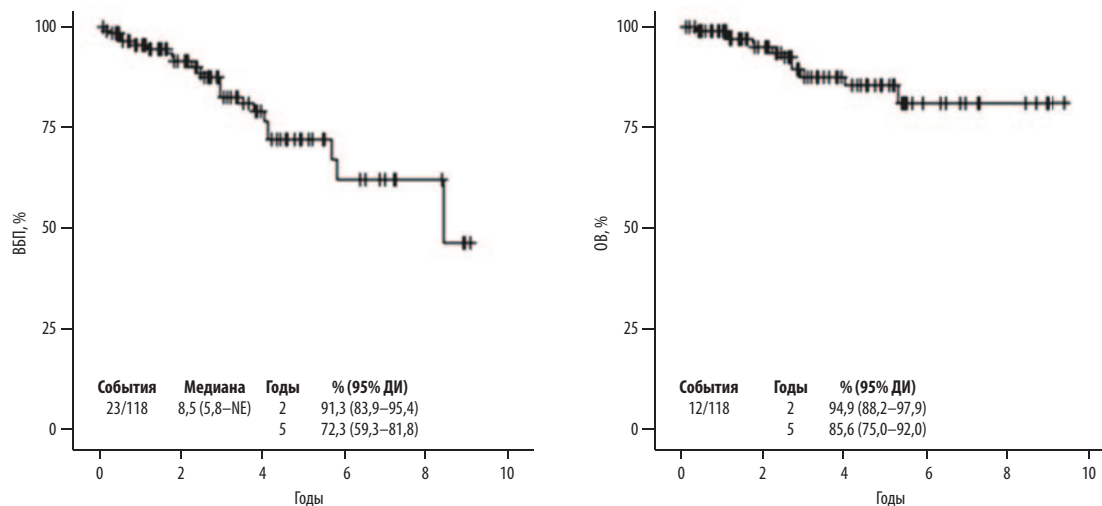
(ЭЛМЗ), которая составляет почти 70% всех ЛМЗ, на втором по частоте месте – ЛМЗ селезенки (примерно 20% случаев) и нодальную ЛМЗ, наиболее редко встречающуюся (рис. 21).

Учитывая редкость встречаемости этой нозологии, возникают сложности в проведении клинических испытаний, специально предназначенных для пациентов исключительно с

Рис. 22. RB в I линии терапии при ЭЛМЗ: международный анализ.

Fig. 22. RB in the first-line therapy in patients with MZL: international analysis.

- 118 пациентов (2008–2019 гг.) из 11 центров США и Италии
- Частые локализации: легкие (22%), желудок (13,6%), глаз (11%), мягкие ткани (10,2%), слюнные железы (10%) и желудочно-кишечный тракт (7,6%)
- **Эффект: ПР – 96 (81,4%), ЧР – 13 (11%), стабилизация – 2 (1,7%), прогрессирование – 4 (3,4%) и неизвестно – 3 (2,5%)**
- Инфекционные осложнения – **14%** (герпес – 25%, пневмония – 18,7% и грипп – 18,7%)
- Трансформация в ДВКЛ – **5,9%**
- Вторичные злокачественные новообразования – **6%**



**5-летняя ВВП – 72,3%; 5-летняя ОВ – 85,6%; без разницы между пациентами с ПР или ЧР и независимо от поддержки ритуксимабом (17% – мало); без различий у пациентов с ЛМЗ желудка и внежелудочных локализаций.**

Alderuccio, et al. Blood 2020; 136 (1): 2–3. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-137620>

ЛМЗ. Поэтому большинство данных о лечении этого варианта НХЛ экстраполированы из исследований с участием пациентов с индолентными В-НХЛ или из ретроспективных обзоров. В большинстве случаев нынешние руководящие принципы основаны на рекомендациях экспертов, а не на доказательствах, полученных из рандомизированных исследований.

В своем пленарном докладе P. Zinzani отметил, что функциональные и анатомические особенности каждого пораженного органа как первичного очага ЛМЗ должны учитываться при выборе подходов и при планировании лечения, чтобы максимизировать эффективность и уменьшить непосредственные и отдаленные неблагоприятные события.

В международный анализ с участием 11 центров США и Италии были включены 118 пациентов с медианой возраста 61,5 года и преимущественно генерализованным процессом (III–IV стадии – 79,7%). В качестве инициального лечения пациенты получали продемонстрировавшую высокую непосредственную эффективность комбинацию RB – ПР достигнута у подавляющего большинства пациентов (81,4%). Важным наблюдением стали доказанная морфологически трансформация у 5,9% пациентов и вторичные злокачественные новообразования, развившиеся у 6% больных. Это исследование представляет собой крупнейший на сегодняшний день анализ, оценивающий активность и безопасность режима RB в 1-й линии терапии ЭЛМЗ (рис. 22) [10].

При ЛМЗ экспрессия CD5 является редким явлением. E. Khsu и соавт. изучили результаты терапии ЛМЗ с использованием R-моно или RB в зависимости от экспрессии CD5. В исследование были включены 213 пациентов с медианой возраста 68 лет. Случаи CD5+ характеризовались наличием делеции del(7q) в 9%, трисомии 12-й хромосомы в 17% и экспрессией CD23 в 9% случаев и ассоциировались с неблагоприятными клиническими проявлениями, в том числе вовлечением костного мозга, повышением ЛДГ, анемией, секрецией моноклонального парапротенина, продвинутой стадией. Даже трансформация чаще развивалась среди пациентов с CD5+ опухолью (9% против 2%,  $p=0,13$ ). Результаты терапии, как непосредственные, так и отдаленные, продемонстрировали лучшие результаты в группе RB по сравнению с R-моно в

1-й линии для CD5+ пациентов, что позволяет рекомендовать более активную терапевтическую тактику для этой категории пациентов (рис. 23) [11].

Профессор P. Zinzani в своем пленарном докладе представил алгоритмы терапии пациентов с ЛМЗ. В основе выбора инициального лечения при MALT-лимфоме желудка должны быть тщательное локорегионарное стадирование с применением эндоскопии с ультрасонографией и определение ассоциации с *Helicobacter pylori*. Рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) рекомендуют назначать эрадикационную анти-HP-терапию всем пациентам с HP+ лимфомой желудка независимо от стадии. Комплексные рекомендации Онкологической сети рекомендуют антибактериальную терапию при HP+ MALT-лимфомах, но при отсутствии транслокации t(11;18), которая является предиктором отсутствия ответа на антибиотики. Пациенты с HP+ и t(11;18) должны дополнительно к анти-HP-терапии получать либо локальную лучевую терапию (ISRT), либо системное лечение ритуксимабом.

Выбор инициального лечения при локальных стадиях внежелудочных MALT-лимфом согласно имеющимся рекомендациям основывается на возможности локорегионарной терапии (хирургия и лучевая терапия); рис. 24.

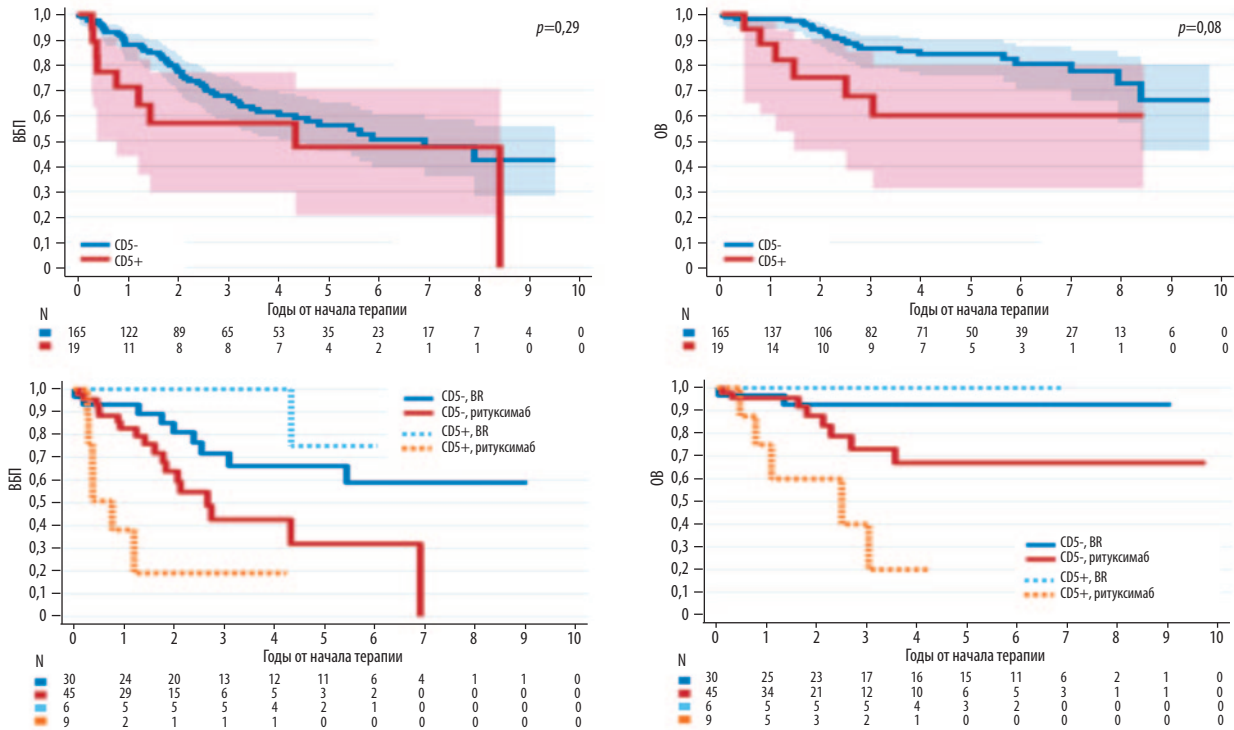
Распространенные стадии требуют системного подхода при наличии клинических симптомов.

Лечение ЛМЗ селезенки должно быть незамедлительно начато у пациентов с массивной спленомегалией и цитопенией. Аутоиммунные проявления, такие как аутоиммунная гемолитическая анемия или тромбоцитопения, нередко у пациентов с лимфомой маргинальной зоны селезенки и могут осложнить течение заболевания. Оптимальным подходом в данной клинической ситуации может быть ритуксимаб в монорежиме с дальнейшим решением вопроса о целесообразности спленэктомии. У пациентов с ассоциацией ЛМЗ селезенки с вирусом гепатита С следует рассмотреть вопрос о противовирусной терапии. ИХТ является опцией выбора в случае неудачи лечения 1-й линии (рис. 25).

Леналидомид в сочетании с ритуксимабом (R2) показал клиническую активность у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной иНХЛ. В исследовании III фазы MAGNIFY были включены 393 пациента, из них 76 (19%) – с ЛМЗ [12]. Медиана возраста

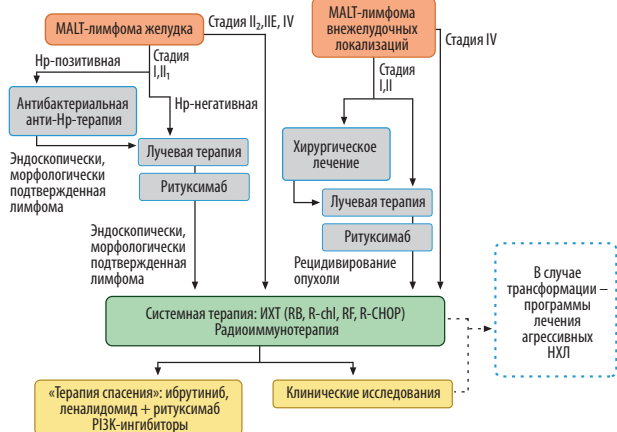
Рис. 23. Экспрессия CD5 при ЛМЗ как фактор плохого прогноза при применении R-моно, но не RB.  
Fig. 23. CD5 expression in case of MZL as a poor prognostic factor when using R-mono, but not RB.

- 213 пациентов, CD5+ 10,8% (чаще при ЛМЗ селезенки – 24%, нодальной ЛМЗ – 11%, MALT – 5%;  $p=0,003$ )
- ОО: R-моно был значительно ниже для CD5+, чем CD5- (22% против 78%,  $p=0,003$ )
- в группе RB – 100% и 93% соответственно,  $p=0,72$ )
- **CD5+ ЛМЗ характеризуется диссеминированным дебютом и худшими показателями ОО, ВБП и ОБ при использовании R-моно в 1-й линии. Комбинация RB в этой подгруппе предпочтительнее.**



A. Hsu, et al. Blood 2020; 136 (1): 50–1. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134498>

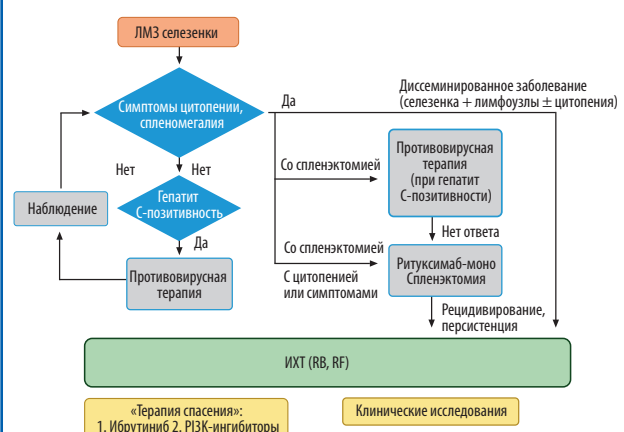
Рис. 24. Алгоритмы ведения пациентов с ЛМЗ.  
Fig. 24. Algorithms for the management of patients with MZL.



Alessandro Broccoli, Pier Luigi Zinzani. How do we sequence therapy for marginal zone lymphomas? <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2020/11/295/1792989/hem202000157c>

Примечание. Hr – Helicobacter pylori.

Рис. 25. Алгоритм терапии при ЛМЗ селезенки.  
Fig. 25. Algorithm of therapy in case of MZL.



Alessandro Broccoli, Pier Luigi Zinzani. How do we sequence therapy for marginal zone lymphomas? <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2020/11/295/1792989/hem202000157c>

пациентов с ЛМЗ составила 68 лет, подавляющее большинство (89%) имели III/IV стадию и 95% – ранее получали ритуксимаб-содержащую терапию. Частота ОО в общей популяции составила 68%, для группы варианта MALT эффeктивность оказалась наиболее высокой – ОО 87%, ПР – 47% без достижения медианы ДО, что позволяет сделать выводы о целесообразности использования режима R2 при Р/Р ЛМЗ – опции, зарегистрированной в Российской Федерации (рис. 26).

Занубрутиниб (BGB-3111) – высокоселективный необратимый ингибитор тирозинкиназы Брутона следующего поколения, специально разработанный для минимизации внецеле-

вого ингибирования киназ семейства TEC и EGFR, которые, предположительно, связаны с развитием фибрилляции предсердий, тромбоцитопенией и кровотечениями. В исследовании MAGNOLIA приняли участие 68 интенсивно предлеченных пожилых пациентов с медианой возраста 70 лет. При медиане наблюдения 6,8 мес частота ОО составила 60%, большей частью в виде ЧР – 45%. Треть пациентов прекратили лечение, в основном в связи с прогрессированием заболевания. Учитывая благоприятный профиль безопасности и проявленную активность в группе активно предлеченных пожилых пациентов, занубрутиниб заслуживает дальнейшего



Рис. 26. Режим R2 при Р/Р ЛМЗ: MAGNIFY фаза IIIb.  
Fig. 26. R2 regimen in case of relapsed/refractory MZL: the Phase IIIb MAGNIFY study.

Эффективность в общей популяции (ФЛ+ЛМЗ) и в группах ЛМЗ					
	Общая популяция (ФЛ+ЛМЗ) (n=393)	Общая ЛМЗ (n=74)	Нодальная ЛМЗ (n=43)	ЛМЗ селезенки (n=16)	MALT (n=15)
Медиана ВБП, мес (95% ДИ)	40,1 (37,6–NR)	41,2 (38,4–NR)	41,6 (26,5–NR)	38,4 (5,4–41,2)	NR (16,6–NR)
ОО, n (%)	270 (69)	50 (68)	29 (67)	8 (50)	13 (87)
ПО + неподтвержденная полная ремиссия (НПО), n (%)	158 (40)	29 (39)	18 (42)	4 (25)	7 (47)
Медиана ДО, мес (95% ДИ)	39,0 (36,8–NR)	38,6 (29,4–NR)	39,0 (22,4–NR)	35,8 (40,5–NR)	NR (NR–NR)

Blood 2020; 136 (1): 24–5. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134363>

Рис. 27. 339: Занубрутиниб при Р/Р ЛМЗ: исследование MAGNOLIA (BGB-3111-214).  
Fig. 27. 339: Zanubrutinib in relapsed/refractory MZL: the MAGNOLIA study (BGB-3111-214)

Характеристика пациентов, эффективность	
	Рецидив/рефрактерная ЛМЗ (n=68)
<b>Характеристика:</b>	
Мужской пол, n (%)	36 (52,9)
Статус ECOG 0–1	63 (92,6)
Поражение костного мозга	29 (42,6)
<b>Эффективность (n=67)</b>	
ОО	40 (60,0) [47,00; 71,51]
<b>Лучший ответ</b>	
ПР	10 (15,0)
ЧР	30 (45,0)
Стабилизация	18 (27,0)
Прогрессирование	7 (10,0)
Неизвестно	1 (1,5)
Прекращение до оценки	1 (1,5)
<b>Осложнения (n=68)</b>	
Все НЯ	61 (89,7)
≥3-й степени	20 (29,4)
Серьезные НЯ	18 (26,5)

- 68 пациентов; 67 оценены
- **ОО – 60%, ПР – 15%, ЧР – 45%**
- Медиана ДО и ВБП не достигнуты
- НЯ ≥ Grade3 – нейтропения (7,3%)
- Серьезные НЯ: фибрилляция предсердий, гипертермия, пневмония и тромбозитопения (по 1 случаю)

S. Opat, et al. Blood 2020; 136 (1): 28–30. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134611>

Рис. 28. COVID-19 и индолентные лимфомы: часто задаваемые вопросы (Gilles Salles. ASH 2020).  
Fig. 28. COVID-19 and indolent lymphomas: frequently asked questions (Gilles Salles. ASH 2020).

#### Проблемы:

- COVID-19
  - Высокий риск смерти (×2,5 раза)
  - Эффективность вакцинации
  - После анти-CD-20 моноклональных антител ???
1. Задержка терапии, если возможно = «наблюдай и жди»
  2. Использовать лучевую терапию (малые дозы)
  3. Но не идти на компромисс, если системная терапия необходима
  4. Избегать бендамустина и поддерживающей терапии анти-CD-20
  5. Вакцинация возможна с интервалом 6–9 мес после анти-CD-20-терапии

изучения в качестве одной из возможных опций терапии Р/Р ЛМЗ (рис. 27) [13].

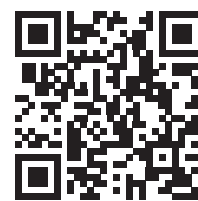
В настоящее время мы переживаем сложный период и приобретаем с новыми условиями специализированной помощи пациентам с иНХЛ. Профессор G. Salles в заключении своего пленарного доклада отметил повышенный риск фатальных осложнений при инфицировании COVID-19, акцентировал внимание на подходы мониторинга с минимальным количеством визитов и переходом на дистанционные формы консультирования, призвал к активному применению тактики «наблюдай и жди» при отсутствии показаний к лечению, а при их наличии – воздержанию в период пандемии от использования бендамустина и анти-CD-20-моноклональных антител. Активно обсуждались вопросы вакцинации для пациентов с иНХЛ, многие из которых на сегодняшний день остаются без ответа. Исключением являются пациенты в ремиссии, которые в течение минимум 6 мес не получали иммуносупрессивную терапию, в том числе анти-CD-20-моноклональные антитела, для которых вакцинация от COVID-19 может принести наибольшую пользу (рис. 28).

## Литература/References

1. Yellala A, Lyden ER, Nutsch H, et al. Thirty-Five Year Follow-up Analysis of Follicular Lymphoma Patients Treated through the Nebraska Lymphoma Study Group: Prognostic Factor Analysis and Outcomes. Blood 2020; 136 (1): 7–8. DOI: 10.1182/blood-2020-142743
2. Kharana A, Mwangi R, Ansell SM, et al. Estimates and Timing of Therapy Initiation during the First Decade for Patients with Follicular Lymphoma Who Were Observed at Diagnosis. Blood 2020; 136 (1): 7–8. DOI: 10.1182/blood-2020-141011
3. Dong N, Saeed H, Isenalmbe L, et al. Initial Treatment Vs Watch and Wait in Advanced-Stage Follicular Lymphoma in the Rituximab Era - an Analysis of the National Cancer Database (NCDB). Blood 2020; 136 (1): 44. DOI: 10.1182/blood-2020-138749
4. Perri S, Lee DG, Freeman CL, et al. Rituximab Monotherapy Compared to Observation in Patients with Newly Diagnosed Asymptomatic Advanced Stage Follicular Lymphoma: A Retrospective Population-Based Analysis. Blood 2020; 136 (1): 23–4. DOI: 10.1182/blood-2020-136457
5. Mondello P, Strati P, Meryman RW, et al. R-CHOP Versus R-Bendamustine with or without Rituximab Maintenance in Newly Diagnosed Follicular Lymphoma Patients with High SUV at Baseline PET. Blood 2020; 136 (1): 39–40. DOI: 10.1182/blood-2020-136438
6. Zinzani PL, Samaniego F, Jurczak W, et al. Umbralisib, the Once Daily Dual Inhibitor of PI3K $\delta$  and Casein Kinase-1 $\epsilon$  Demonstrates Clinical Activity in Patients with Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Results from the Phase 2 Global Unity-NHL Trial. Blood 2020; 136 (1): 34–5. DOI: 10.1182/blood-2020-134851
7. Zinzani PL, Flinn IW, Yuen SLS, et al. Venetoclax-rituximab with or without bendamustine vs bendamustine-rituximab in relapsed/refractory follicular lymphoma. Blood 2020; 136 (23): 2628–37. DOI: 10.1182/blood.202005588
8. Assulin S, Kim WS, Sehn LH, et al. Mosunetuzumab Shows Promising Efficacy in Patients with Multiply Relapsed Follicular Lymphoma: Updated Clinical Experience from a Phase I Dose-Escalation Trial. Blood 2020; 136 (1): 42–4. DOI: 10.1182/blood-2020-135839
9. Chaves KH, Jacobson CA, Sehgal AR, et al. Retreatment With Axicabtagene Ciloleucef (Axi-Cel) in Patients With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma in ZUMA-5. Blood 2020; 136 (1): 34. DOI: 10.1182/blood-2020-135871
10. Alderucci JP, Beaven AW, Shouse G, et al. Frontline Bendamustine and Rituximab in Extranodal Marginal Zone Lymphoma: An International Analysis. Blood 2020; 136 (1): 2–3. DOI: 10.1182/blood-2020-137620
11. Hsu A, Zayac A, Kurt H, et al. CD5 Expression in Marginal Zone Lymphoma (MZL) Predicts Worse Outcomes with Rituximab (R) but Not with Bendamustine/Rituximab (BR). Blood 2020; 136 (1): 50–1. DOI: 10.1182/blood-2020-134498
12. Coleman M, Andorsky DJ, Yacoub A, et al. Patients with Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma in the MAGNIFY Phase IIIb Interim Analysis of Induction R2 Followed by Maintenance. Blood 2020; 136 (1): 24–5. DOI: 10.1182/blood-2020-134363
13. Opat S, Marcus Robert, Portell CA, et al. Phase 2 Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. Blood 2019; 134 (1): 5256. DOI: 10.1182/blood-2019-122629

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU