

Світові стандарти діагностики та лікування дифузної В-великоклітинної лімфому та можливості їх впровадження в Україні

Актуальність теми вдосконалення чинних стандартів діагностики та лікування дифузної В-великоклітинної лімфому (ДВКЛ) у світі зумовлена тим, що ДВКЛ є найпоширенішим варіантом неходжкінських лімфом, при яких у 30-40% пацієнтів відмічається розвиток рецидивів чи рефрактерності до 1-ї лінії терапії.

З метою ознайомлення онкологічної спільноти з останніми тенденціями ведення пацієнтів з ДВКЛ та оновленими рекомендаціями застосування комбінації полатузумабу ведотину з бендамустином і ритуксимабом (Pola-BR) 3 червня було проведено науковий онлайн майстер-клас «Практичні аспекти ведення пацієнтів з рецидивуючою чи рефрактерною ДВКЛ: загальні принципи та індивідуальний підхід».



Про зміни у лікуванні ДВКЛ протягом року у світі та в Україні розповіла керівниця науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок.

— Протягом тривалого часу золотим стандартом терапії ДВКЛ вважалася схема R-CHOP (циклофосфамід + доксорубіцин + вінкрестин + преднізолон + ритуксимаб), при застосуванні якої 60% хворих одужували, однак у 20-30% пацієнтів відмічалася рецидив, а у 10% — первинна рефрактерність до хіміотерапії (R. Fisher et al., 1993; B. Coiffier 2010). При виникненні у пацієнта рецидиву чи рефрактерності після 1-ї лінії лікування слід розглянути проведення 2-ї лінії терапії та подальшої аутологічної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (аутоТГСК). Однак і в цьому випадку одужання настає тільки у 50% пацієнтів, що пов'язано з ризиком розвитку рецидиву після аутоТГСК. При цьому слід враховувати той факт, що не всім пацієнтам первинно показана аутоТГСК через певні обмеження за віком, наявність супутніх захворювань та відповіді на 2-гу лінію терапії.

Найбільш несприятливим є прогноз у хворих, яким із певних причин не може бути проведена аутоТГСК, що зумовлює потребу пошуку нових опцій лікування. Сьогодні увагу привертає полатузумаб ведотин. Механізм дії останнього зумовлений зв'язуванням моноклонального

антитіла (одного з компонентів препарату) з рецептором CD79b, який експресується на злویкісних В-клітинах. Проникнення лікарського засобу в клітину супроводжується вивільненням цитотоксичного агента (монометилауристатину E – MMAE), який руйнує мікротрубочки клітини, призводячи до її загибелі через пригнічення поділу й індукцію апоптозу. Згідно з настановами Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2020), рекомендовано застосовувати схему Pola-BR у пацієнтів із рецидивуючою чи рефрактерною (р/р) ДВКЛ або В-клітинною лімфомою високого ступеня злویкісності та транслокаціями MYC і BCL2 чи BCL6 після проходження більше ніж 2 попередніх курсів лікування. Через 5 міс настанови NCCN були оновлені з розширенням показань до призначення Pola-BR як 2-ї та 3-ї ліній терапії ДВКЛ (NCCN, 4.2021). Крім того, сьогодні активно вивчається застосування полатузумабу ведотину як 1-ї лінії терапії, а також при р/р ДВКЛ і при периферичній Т-клітинній лімфомі, плазмоклітинних неоплазіях, хронічному лімфолейкозі.

Первинні результати вивчення полатузумабу ведотину у пацієнтів із р/р ДВКЛ у рамках дослідження Ib та II фази свідчили про його ефективність, що стало поштовхом до проведення рандомізованого дослідження II фази GO 29365. У ньому порівнювали ефективність Pola-BR та комбінації бендамустин + ритуксимаб (BR). Медіана виживаності без прогресування (ВБП) за оцінкою незалежного комітету (IRC) у групі Pola-BR склала 9,5 міс, а у групі BR – 3,7 міс (відношення ризиків – ВР – 0,36; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,21-0,63; $p < 0,0002$), що свідчить про зростання ВБП у 2,5 рази при додаванні полатузумабу ведотину до комбінації BR

(рис. 1; L.H. Sehn et al., 2019). За даними позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) у разі використання Pola-BR відмічалася значне покращення повної відповіді до 40% ($p=0,012$) порівняно з BR – 17,5%. Крім того, у групі Pola-BR виявлено зростання загальної виживаності (ЗВ) у 2,5 рази порівняно з такою у пацієнтів, яким призначали комбінацію BR: медіана ЗВ складала 12,4 проти 4,7 міс (ВР 0,42; 95% ДІ 0,24-0,75; $p=0,0023$).

Крім того, при ПЕТ-оцінюванні повної відповіді було продемонстровано вищу ефективність комбінації Pola-BR у 2-й ліній терапії, ніж у 3-й лінії у хворих, які приймали BR. Це свідчить про перевагу розгляду цієї схеми як 2-ї лінії терапії у пацієнтів з р/р ДВКЛ, які не є кандидатами на аутоТГСК (рис. 2; L.H. Sehn et al., 2018). Застосування Pola-BR виявилось ефективним при усіх підтипах ДВКЛ, особливо при несприятливому підтипі ABC. При оцінюванні профілю безпеки схеми Pola-BR було встановлено дещо вищий вплив цих препаратів на гематологічні показники та частоту розвитку периферичної нейропатії, однак вищезазначені несприятливі явища (НЯ) були контрольованими. На основі результатів дослідження GO 29365, полатузумаб ведотин отримав статус «прогрив у терапії» від Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) та був включений до препаратів програми пріоритетної терапії (Priority medicine, PRIME) від Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) для лікування осіб із р/р ДВКЛ.

Сьогодні активно вивчають й інші перспективні напрями терапії р/р ДВКЛ, до яких належать поєднання полатузумабу

ведотину з R-GemOx (гемцитабін + оксаліплатин + ритуксимаб), застосування нових біспецифічних моноклональних антитіл, нових моноклональних антитіл у комбінації з імуномодуляторами, CAR-T-клітинної терапії та малих молекул. Прикладом біспецифічних препаратів є мезунетузмаб – анти-CD20/анти-CD3 біспецифічне моноклональне антитіло, дія якого спрямована на створення імунного синапсу між Т- та В-клітинами мішенями для подальшого запуску апоптозу пухлинних В-клітин.

У рамках III фази клінічних досліджень продовжують вивчати ефективність комбінації полатузумабу ведотину з R-GemOx та R-ICE (іфосфамід + карбоплатин + етопозид + ритуксимаб), CAR-T-клітинну терапію з залученням CD19- та CD22-антитіл і таргетну терапію малими молекулами (селінексор).

Сучасний принцип ведення хворих на р/р ДВКЛ полягає в першочерговому з'ясуванні можливості виконання аутоТГСК. Якщо у пацієнта наявні протипоказання до аутоТГСК, слід розглядати призначення Pola-BR або ритуксимабу в поєднанні з хіміотерапією чи участь у клінічних дослідженнях. У групі пацієнтів із рецидивом після трансплантації можна визначити можливість подальшої CAR-T-cell терапії (в Україні не доступна) чи використання комбінації Pola-BR. У разі неефективності CAR-T-cell терапії слід рекомендувати застосування схеми Pola-BR, паліативну допомогу чи участь у клінічних дослідженнях.

Таким чином, більшість пацієнтів з ДВКЛ одужують, однак слід пам'ятати й про хворих на р/р ДВКЛ, терапія яких сьогодні потребує особливої уваги.

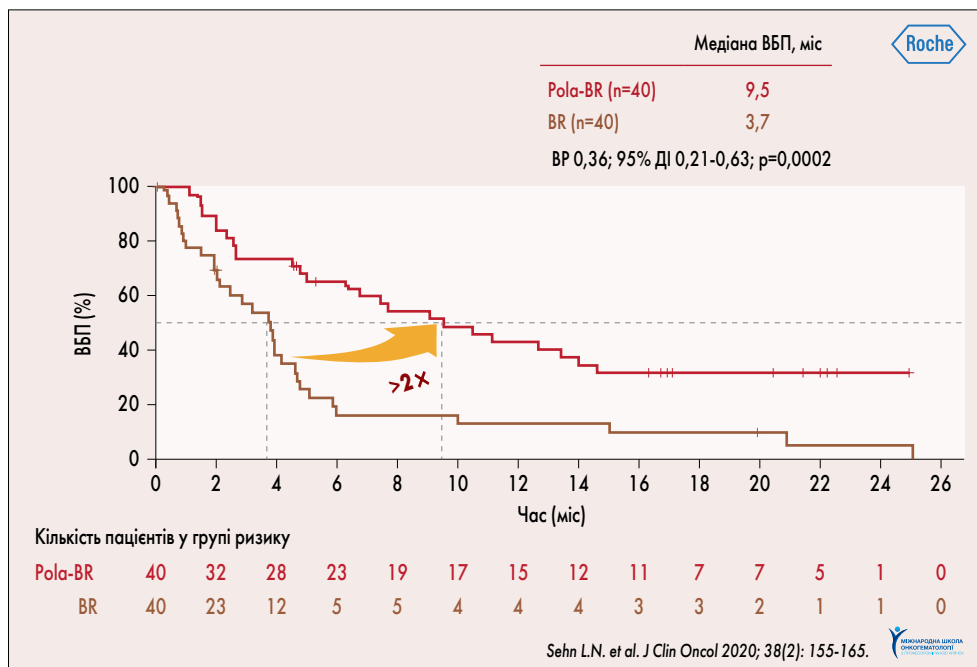


Рис. 1. Порівняння ВБП у групах Pola-BR та BR

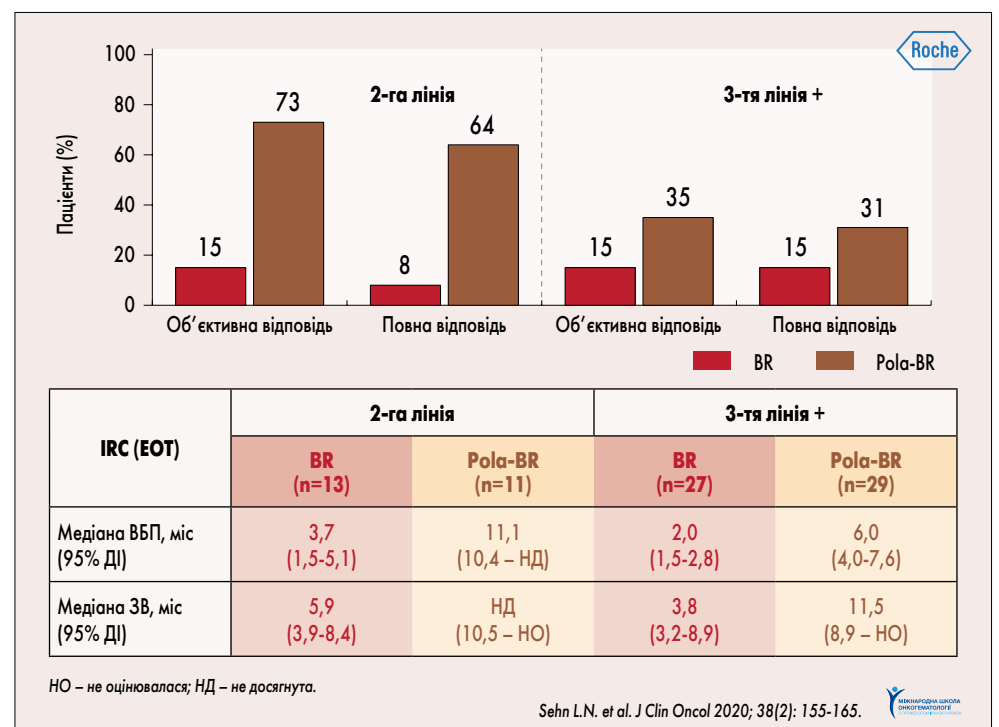


Рис. 2. Об'єктивна та повна відповідь на лікування у групах Pola-BR і BR при ПЕТ-оцінюванні



Експерт МОЗ України за спеціальністю «Гематологія», завідувач відділу медичної генетики ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики

Национального університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко виступив з доповіддю «Чи є зміни в діагностиці ДВКЛ протягом року у світі та Україні?».

– ДВКЛ – гетерогенна група лімфо-проліферативних захворювань, при яких виживаність і клінічний перебіг у частини пацієнтів може бути прогностично сприятливим, а в іншій – навпаки, що зумовлює потребу виділення підтипів ДВКЛ для прогнозування перебігу захворювання та вибору подальшої тактики лікування. Найкращим методом діагностики для визначення варіанта ДВКЛ є молекулярно-генетичне профілювання, однак цей метод дорогий, що обмежує його широке застосування. Доступнішим методом виділення підтипів ДВКЛ є імуногістологічне дослідження. За даними С. Visco та співавт. (2012), у пацієнтів з GCB-варіантом, яких лікували за схемою R-СНОР, відповідь на терапію була кращою порівняно з не-GCB підтипами. При порівнянні даних молекулярно-генетичного профілювання та імуногістохімії було встановлено, що похибка останньої є дещо вищою, це зумовлює певні обмеження у прогнозуванні перебігу захворювання.

У сучасній класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (2016) також виділена В-клітинна лімфома з високим

ступенем злоякісності та перебудовою генів *MYC*, *BCL2* та/або *BCL6*. При цьому, якщо методом флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) було встановлено наявність реаранжування генів *MYC* чи *BCL2* або *MYC* та *BCL6*, лімфома класифікується як double-hit, а при перебудові всіх трьох генів – *MYC*, *BCL2*, *BCL6* – як triple-hit. При виявленні експресії *MYC* та *BCL2* та/або *BCL6* методом імуногістохімії виділяють double-expressor лімфоми. Крайній прогноз спостерігається при відсутності перебудови генів *MYC*, *BCL2*, *BCL6*, дещо гірший – при double-expressor лімфомах і найбільш несприятливий – при double-hit і triple-hit лімфомах (рис. 3).

Для оптимізації коштів первинну діагностику ДВКЛ слід починати з імуногістологічного дослідження з подальшим оцінюванням імовірності виявлення double-hit і triple-hit лімфом та потреби у застосуванні FISH-методу.

Вивчення молекулярних аномалій при ДВКЛ призвело до потреби у розробленні у рамках клінічних досліджень нових молекул для підвищення ефективності лікування цих пацієнтів. Однією з комбінацій лікарських засобів, яку активно вивчають, є Pola-BR. У літературі сьогодні наводяться дані про те, що застосування цієї схеми збільшує медіану ВВП і ЗВ при всіх молекулярних підтипах (табл. 1). Це свідчить про широкі терапевтичні можливості такого поєднання лікарських засобів (L.H. Sehn et al., 2018).

Активне представлення й обговорення нових даних щодо ефективності та безпеки комбінації Pola-BR у розширеній когорті пацієнтів з r/p ДВКЛ у дослідженні GO 29365 проводилося за участю провідних експертів з Канади (доцент **Центру раку Британської Колумбії та Університету Британської Колумбії, доктор медицини Лорі Сейн**), США (онкогематолог

Меморіального онкологічного центру ім. Слоуна – Кеттерінга в Нью-Йорку Метью Матасар), Великобританії (лікар-гематолог **центру клінічної гематології Ноттінгемської університетської клініки Ендрю Мак-Міллан**), Німеччини (лікар-гематолог **Гейдельберзької університетської клініки Саша Дітріх**).



Засідання панелі експертів розпочала **Лорі Сейн**, яка висвітлила нещодавно представлені у рамках конференції Американської асоціації гематології (American Society of Hematology, ASH) дані дослідження GO 29365.

– Згідно з даними досліджень С. Sarkozy та співавт. (2019) і М. Stump та співавт. (2017), проблемну групу хворих на ДВКЛ складають пацієнти з r/p ДВКЛ, оскільки медіана їх виживаності є короткою. У зв'язку з цим сьогодні триває активне вивчення антитіла-імунокон'югату полатузумабу ведотину, терапевтичною мішенню якого є CD79b.

Після опрацювання даних у розширеній когорті пацієнтів дослідження GO 29365 не з'явилися нові застереження щодо безпеки та НЯ. Загалом у хворих, які приймали комбінацію Pola-BR, відзначалися більш виражену гематологічну токсичність і вищий ступінь нейтропенії, що в цілому не відобразилося на зростанні потреби у проведенні додаткових інфузій. Однак варто пам'ятати й про ризик розвитку периферичної нейропатії при прийомі Pola-BR.

Частота повної відповіді на терапію у розширеній когорті хворих складала 38,7%, а загальної відповіді – 41,5%, що збігається з попередньо отриманими результатами у початковій рандомізованій групі цього дослідження. Дворічна ВВП складала 28,4%, а дворічна ЗВ – 38,2%, при цьому 1/4 пацієнтів не потребували подальшої терапії та залишались у фазі тривалої ремісії більше 2 років (рис. 4).

Ефект від терапії у цих хворих відмічався незалежно від лінії терапії чи статусу рефрактерності, однак результат лікування виявився найбільш вираженим при застосуванні Pola-BR у 2-й лінії терапії та у хворих із відсутністю рефрактерності до лікування.

Таким чином, результати аналізу у розширеній когорті учасників дослідження GO 29365 свідчать про отримання зіставних даних щодо ВВП, ЗВ і безпеки з попередніми даними меншої когорти учасників.



Після презентації нових результатів дослідження GO 29365 у рамках панелі експертів провідні фахівці відповідали на питання учасників заходу. Одне з питань стосувалося розгляду можливостей застосування Pola-BR

у хворих із легкою формою периферичної нейропатії. У відповідь на це запитання **Метью Матасар** зазначив, що Pola-BR можна застосовувати у цих пацієнтів, однак при прогресуванні нейропатії слід припинити лікування до зменшення її вираженості з подальшим відновленням прийому полатузумабу ведотину у меншій дозі.



Під час обговорення вражаючих результатів, які забезпечили застосування комбінації Pola-BR, **Ендрю Мак-Міллан** прокоментував високу якість дослідження, інформативність і відповідність результатів, що відображені належним чином у кривих Каплана – Меєра.

Учасників заходу особливо цікавило виявлення певних предикторів, які б свідчили про ефективність застосування цих препаратів у деякій групі пацієнтів.

Лорі Сейн розповіла, що не було визначено жодного предиктора, який дозволив би спрогнозувати відповідь на терапію у хворих на r/p ДВКЛ, а також відмітила, що ефект від застосування Pola-BR помітний через невеликий проміжок часу. Це дозволяє зробити висновок про необхідність подальшого застосування цієї комбінації. Щодо призначення Pola-BR перед проведенням CAR-T-клітинної терапії **Ендрю Мак-Міллан** зазначив, що ця комбінація поєднувати можна.

Учасників заходу особливо цікавило виявлення певних предикторів, які б свідчили про ефективність застосування цих препаратів у деякій групі пацієнтів. **Лорі Сейн** розповіла, що не було визначено жодного предиктора, який дозволив би спрогнозувати відповідь на терапію у хворих на r/p ДВКЛ, а також відмітила, що ефект від застосування Pola-BR помітний через невеликий проміжок часу. Це дозволяє зробити висновок про необхідність подальшого застосування цієї комбінації.

Щодо призначення Pola-BR перед проведенням CAR-T-клітинної терапії **Ендрю Мак-Міллан** зазначив, що ця комбінація

Продовження на стор. 30.

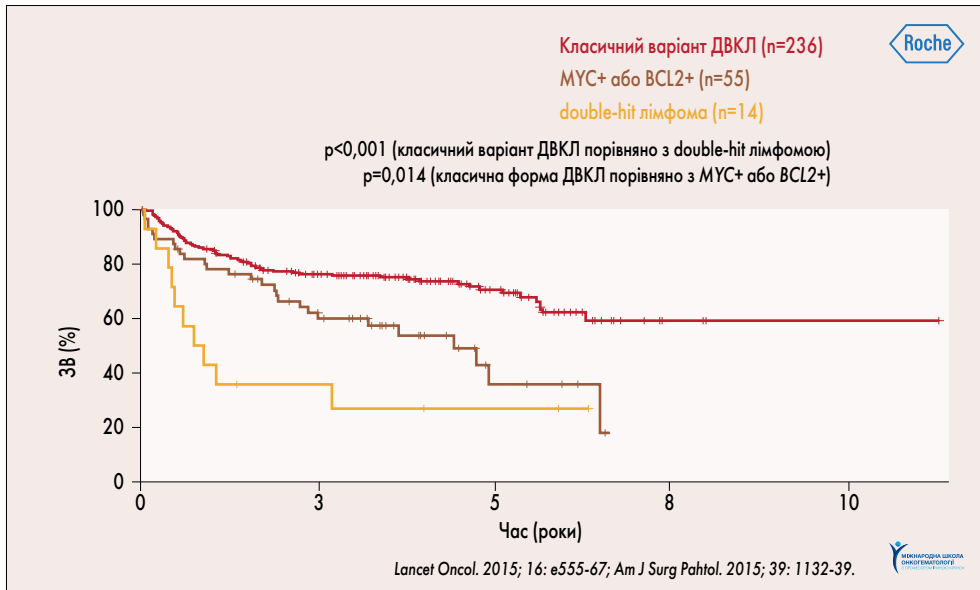


Рис. 3. Прогнозування виживаності при ДВКЛ

Підгрупи	Медіана ВВП, міс (95% ДІ)		Медіана ЗВ, міс (95% ДІ)		Примітка
	BR	Pola-BR	BR	Pola-BR	
COO					
ABC	2,0 (1,5-5,0)	10,8 (6,3; NO)	4,7 (3,7-15,0)	15,4 (10,5 – NO)	COO визначається експресією гена за допомогою аналізу NanoString або IHC з використанням критеріїв Ханса, якщо NanoString недоступний
GCB	1,9 (1,0-4,5)	2,5 (1,9 – NO)	3,8 (1,9 – NO)	7,2 (4,1 – NO)	
DE-статус					
DE	1,4 (0,5 – NO)	7,0 (2,3 – NO)	4,6 (1,5 – NO)	8,9 (6,2 – NO)	DE: гіперекспресія MYC IHC (≥40% позитивних ядер пухлини); гіперекспресія BCL2 (≥50% пухлинних клітин з інтенсивністю забарвлення цитоплазми ≥2+)
He-DE	3,1 (1,9 – NO)	6,2 (2,6 – NO)	4,5 (3,7 – NO)	10,0 (4,4 – NO)	

ВВП і ЗВ при застосуванні Pola-BR довші, ніж при BR, у всіх підгрупах походження клітини COO та DE.
 COO – походження клітини, молекулярний підтип пухлини; ABC – пухлина з активованих В-клітин; GCB – пухлина з гермінативного центру; DE – сумісна (подвійна) експресія білків.

Sehn L.N. et al. ASH 2018. Abstr 1683.

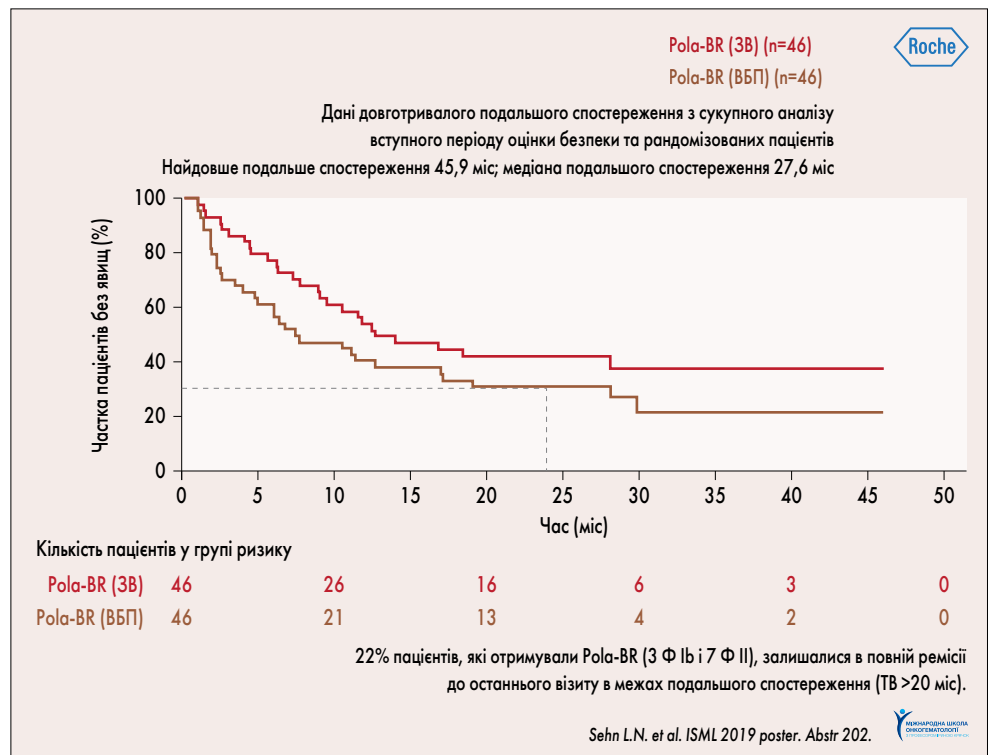


Рис. 4. Довготривала виживаність пацієнтів при лікуванні Pola-BR

