

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-55-64>

ПОЛАТУЗУМАБ ВЕДОТИН В ТЕРАПИИ ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПЫТ ОТДЕЛЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ КЛИНИЧЕСКОГО ГОСПИТАЛЯ «ЛАПИНО»

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, О.Л. Тимофеева¹, Ф.М. Аббасбейли¹, А.Г. Жуков¹, Т.Т. Валиев²

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²кафедра онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Изучение молекулярно-генетических особенностей диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) предполагает применение дифференцированного подхода к лечению агрессивного В-клеточного заболевания, характеризующегося непродолжительной ремиссией при каждой последующей линии терапии. В связи с этим целесообразно использование более эффективных режимов на ранних этапах заболевания. Выделение биологических маркеров и интеграция их в используемые прогностические шкалы могут способствовать персонализированному подходу к терапии, особенно у пациентов с высоким риском быстрого прогрессирования, и увеличению выживаемости.

Представлен собственный опыт применения иммуноконъюгата полатузумаб ведотина в терапии больных с ДВККЛ. Использование комбинации Pola-BR у пациента с non-GCB-вариантом рефрактерной ДВККЛ обеспечило достижение полной ремиссии наряду с удовлетворительной переносимостью и отсутствием значимых нежелательных явлений. Дана оценка применению режима Pola-R-CHP при лечении больного с впервые диагностированным GCB-вариантом генерализованной ДВККЛ.

Ключевые слова: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, полатузумаб ведотин, полная ремиссия, управляемый профиль безопасности

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л. и др. Полатузумаб ведотин в терапии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы: обзор литературы и опыт отделения онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино». MD-Onco 2024;4(2):55–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-55-64>

POLATUZUMAB VEDOTIN IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA THERAPY: LITERATURE REVIEW AND EXPERIENCE OF THE ONCOHEMATOLOGY DIVISION OF THE LAPINO CLINICAL HOSPITAL

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeynalova^{1,2}, O.L. Timofeeva¹, F.M. Abbasbeyli¹, A.G. Zhukov¹, T.T. Valiev²

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Study of molecular and genetic features of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) suggests differential approach to treatment of this aggressive B-cell disorder characterized by short remission after each subsequent therapy line. Therefore, more effective regimens should be used at earlier stages. Identification of biological markers and their integration into prognostic scales can help to personalize therapy, especially in patients with high risk of quick progression and increase survival.

Our own experience of using immunoconjugate polatuzumab vedotin in therapy of patients with DLBCL. The use of Pola-BR combination in a patient with refractory non-GCB DLBCL allowed to achieve full remission alongside satisfactory tolerability and absence of significant adverse events. An evaluation of the Pola-R-CHP regimen in treatment of a patient with newly diagnosed generalized GCB DLBCL is presented.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, polatuzumab vedotin, full remission, manageable safety profile

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Timofeeva O.L. et al. Polatuzumab vedotin in diffuse large B-cell lymphoma therapy: Literature review and experience of the Oncohematology Division of the Lapino Clinical Hospital. MD-Onco 2024;4(2):55–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-2-55-64>

ВВЕДЕНИЕ

Проведенные к настоящему времени многочисленные исследования по изучению одного из самых частых В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний — диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) позволили выделить ее морфологические варианты и молекулярные подтипы, возникающие на разных стадиях лимфоидной дифференцировки и характеризующиеся гетерогенным течением и различным прогнозом. В течение длительного времени при установлении диагноза ДВККЛ и уточнении распространенности заболевания применяются шкалы IPI (International Prognostic Index, Международный прогностический индекс) и NCCN-IPI (National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index, Международный прогностический индекс Национальной сети по борьбе с раком), позволяющие стратифицировать пациентов, определять риск раннего прогрессирования и прогнозировать выживаемость. Вместе с тем в них не учитываются молекулярные подтипы (варианты) [1].

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома подтипа non-GCB (ABC) из активированных В-клеток отличается от GCB-подтипа (из клеток герминального центра) худшим прогнозом. Выявление в опухолевой ткани гиперэкспрессии белков MYC (>40 %) и BCL2 (>50 %) определяет вариант “double-expressor lymphoma” (DEL), а обнаружение с помощью метода флуоресцентной гибридизации *in situ* реарранжировки генов MYC, BCL2, BCL6 говорит о лимфоме высокой степени злокачественности (high grade DHL/THL). Эти варианты ДВККЛ отличаются от GCB-варианта клиническим течением, прогнозом и непродолжительным ответом на проводимую противоопухолевую терапию в режиме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфан, доксорубицин, винкристин, преднизолон), являющимся на протяжении многих лет «золотым стандартом» лечения. В таких случаях применение интенсивных программ считается более оправданным [2–5].

По данным S. Hu и соавт., ДВККЛ (DEL) выявляется примерно в 30 % случаев, преимущественно у пожилых пациентов с распространенным опухолевым процессом, агрессивным клиническим течением, недостаточным ответом на проводимую терапию R-CHOP и низкой выживаемостью (5-летняя общая выживаемость (ОВ) <30 %, выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 27 %) по сравнению с ДВККЛ без коэкспрессии белков MYC и BCL2 [6].

В другом исследовании было показано, что у пациентов с ДВККЛ и коэкспрессией белков MYC и BCL2 повышен риск вовлечения в опухолевый процесс центральной нервной системы, составив при медиане наблюдения 6,8 года 9,7 % по сравнению с наблюдениями, в которых эти белки не выявлялись (2,2 %) ($p = 0,001$) [7].

Влияние более интенсивных режимов терапии, в частности R-EPOCH (ритуксимаб, этопозид, винкристин, циклофосфан, доксорубицин, преднизолон), на выживаемость пациентов с впервые диагностированной ДВККЛ (DEL, high grade DHL/THL), по данным ряда проведенных исследований, различно.

K. Devi и соавт. [8] показали, что при медиане наблюдения 2 года медианы ОВ и ВБП в группе больных с ДВККЛ (DHL/THL), получавших терапию R-EPOCH, были аналогичны таковым в группе пациентов с этим же вариантом лимфопролиферативного заболевания, которым проводилось лечение в режиме R-CHOP, составив 13,8 мес против 14,2 мес и 10,5 мес против 10,6 мес соответственно. При этом авторы не отметили увеличения токсичности в случае применения режима R-EPOCH.

Отсутствие значимых различий между частотой и степенью возникших нежелательных явлений (НЯ) в группах больных с ДВККЛ (DHL/THL), получавших R-EPOCH и R-CHOP, было зафиксировано в исследовании Q. Ma и соавт. [9], где наряду с этим в группе R-EPOCH были значимо выше 2-летняя ОВ и ВБП (81,6 % против 58,5 % и 79,8 % против 57,5 %).

В исследовании Y. Chen и соавт. [10], включившем 76 пациентов с high grade ДВККЛ, показано, что не только частота общего ответа, но также ОВ и ВБП были значимо лучше в группе больных, получавших интенсивные программы терапии (R-EPOCH и др.), по сравнению с R-CHOP ($p = 0,007$ и $p < 0,001$ соответственно).

Преобладание в популяции больных ДВККЛ пациентов пожилого возраста с наличием у многих из них сопутствующей патологии, увеличивающей риск развития серьезных НЯ, делает выполнение всей интенсивной программы лечения трудной задачей.

Дальнейшее изучение молекулярной биологии ДВККЛ и понимание того, что сигнальный путь NF-κB является ключевым, а при non-GCB-варианте постоянно активным, позволило рассматривать не только более интенсивные режимы терапии с целью улучшения прогноза заболевания, но и возможность

комбинировать программу R-CHOP с лекарственными агентами других фармакологических групп.

Однако результаты проведенных исследований III фазы показали, что добавление леналидомида (ROBUST) [11], бортезомиба (REMoDL-B) [12] и ибрутиниба (PHOENIX) [13] к программе R-CHOP не улучшило показатели выживаемости. Вместе с тем было отмечено, что в подгруппе больных моложе 60 лет применение ибрутиниба приводило к улучшению ОВ и ВБП наряду с увеличением частоты НЯ, а в подгруппе старше 60 лет — к ухудшению, значимому усилению токсичности проводимого лечения и большему числу незаконченных случаев терапии.

У значительного числа больных, получающих R-CHOP, наблюдаются рефрактерное течение или ранний рецидив заболевания с непродолжительным противоопухолевым ответом и низкой выживаемостью при последующих линиях терапии [14], что предполагает необходимость разработки высокоэффективных лекарственных средств, обеспечивающих улучшение прогноза в этой группе.

Иммуноконъюгаты — новый класс противоопухолевых препаратов, позволяющих избирательно доставлять цитотоксические агенты к опухолевым клеткам с использованием целевых антител.

Полатузумаб ведотин представляет собой моноклональное антитело против антигена CD79b, конъюгированное с цитостатическим агентом монометилауристатином E посредством расщепляемого протеазой линкера. В основе механизма действия — высокоаффинное и селективное взаимодействие моноклонального антитела с CD79b с последующей интернализацией комплекса в лизосому, расщеплением линкера и высвобождением последнего внутри опухолевой клетки, вследствие чего ингибируется образование микротрубочек и индуцируется апоптоз (рис. 1) [15–19].

Изначально эффективность полатузумаба ведотина была оценена при использовании в монорежиме при лечении больных с рецидивами или рефрактерным течением ДВККЛ (p/p ДВККЛ) [20], в комбинации с ритуксимабом [21], а также в комбинации с ритуксимабом и бендамустином (BR) — режим Pola-BR.

Первичные результаты проведенного рандомизированного контролируемого исследования GO29365 позволили получить ускоренную регистрацию полатузумаба в комбинации с BR для лечения пациентов с p/p ДВККЛ. В анализ было включено 80 больных, рандомизированных на 2 группы, в одной из которых больные получали программу BR, в другой — Pola-BR. Всем больным ранее было проведено от 1 до 7 линий

Структура полатузумаба / Polatuzumab structure

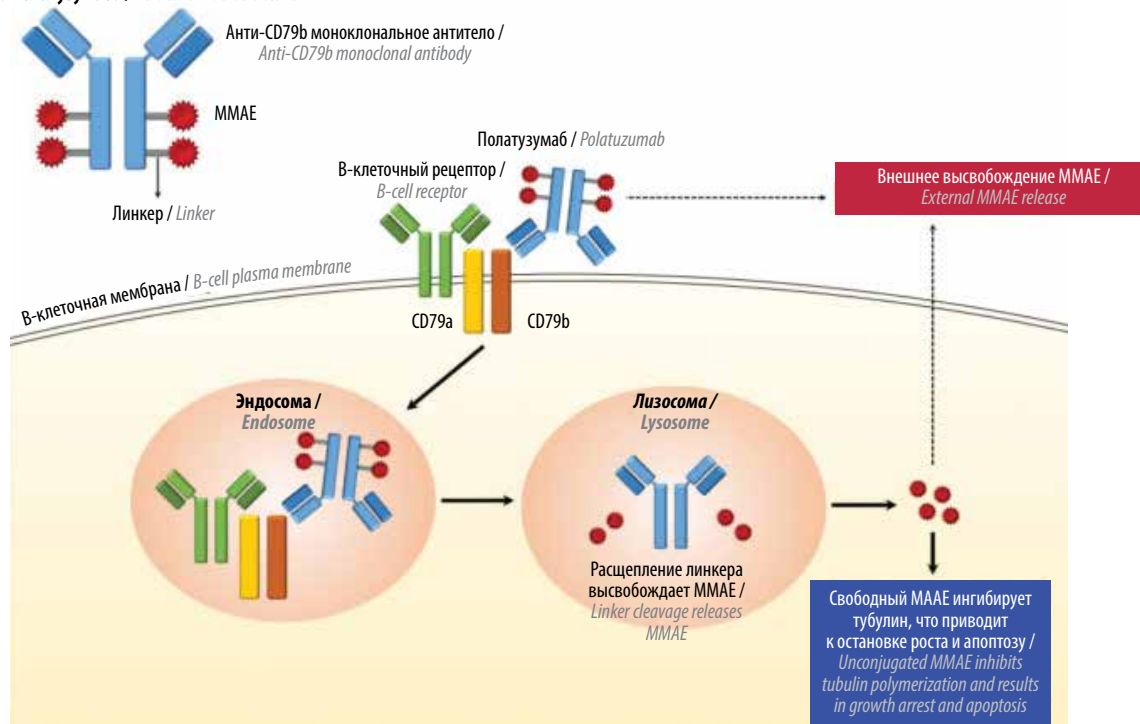


Рис. 1. Механизм действия полатузумаба ведотина [15]. MMAE — монометилауристатин E

Fig. 1. Polatuzumab vedotin mechanism of action [15]. MMAE — monomethyl auristatin E

противоопухолевой терапии, при этом в 80 % случаев отмечалась рефрактерность заболевания. При медиане наблюдения 22 мес полные ремиссии были достигнуты в 15 и 42,5 % случаев, по данным исследователей, медианы ОВ составили 4,7 и 12,4 мес, а ВБП — 2 и 7,6 мес соответственно. Наиболее распространенными НЯ были эпизоды гематологической токсичности (нейтропения — 53,8 % против 38,5 %, анемия — 53,8 % против 25,6 %, тромбоцитопения — 48,7 % против 28,2%), в том числе III–IV степени, которые чаще наблюдались в группе Pola-BR. Вместе с тем необходимость в трансфузиях эритроцитов и тромбоцитов была одинаковой в обеих группах [22, 23].

Позже были представлены обновленные данные исследования GO29365 II фазы, включившего помимо рандомизированных ранее групп пациентов расширенную когорту больных, получавших Pola-BR (106 человек), у большинства из которых (69 %) отмечалась первичная рефрактерность заболевания. Медианы наблюдения составили 48,9 и 48,3 мес для рандомизированных групп (Pola-BR и BR соответственно) и 15,2 мес — для расширенной когорты.

Значимое преимущество в выживаемости при применении полатузумаба в рандомизированных группах сохранялось: медиана ОВ составила 12,4 мес против 4,7 мес, ВБП — 9,2 мес против 3,7 мес соответственно. Частота общего ответа в группе Pola-BR составила 62,5 %, а в группе BR — 25 %, при этом полные ремиссии наблюдались в 52,5 и 22,5 % случаев соответственно. В расширенной когорте больных, получавших Pola-BR, частота общего ответа составила 56,6 %, при этом полные ремиссии были зафиксированы в 52,8 % наблюдений, медиана ВБП — 6,6 мес, ОВ — 12,5 мес.

При длительном наблюдении значимых изменений в профиле безопасности получено не было. Гематологическая токсичность III–IV степени проявлялась в основном нейтропенией — с одинаковой частотой в группе BR и общей когорте Pola-BR (33,3 и 32,5 %). Инфекционные эпизоды III–IV степени были диагностированы в 20,5 и 21,9 % случаев соответственно [24].

В связи с полученными результатами по эффективности и безопасности полатузумаба в терапии больных р/р ДВККЛ в дальнейшем была дана оценка его применению у пациентов с впервые диагностированным заболеванием.

В исследование POLARIX III фазы были включены 879 больных (медиана возраста 65 лет) с преимущественно III–IV стадиями заболевания, промежуточно низким, высоким промежуточным, а также высоким риском раннего прогрессирования (IPi 2–5 баллов). Пациенты были рандомизированы на 2 группы, в одной из которых проводилась терапия R-CHOP, а в другой — Pola-R-CHP (полатузумаб ведотин, ритуксимаб, доксорубин, циклофосфан, преднизолон). Молекулярно-генетические подтипы ДВККЛ

включали GCB, non-GCB, DEL, DHL/THL. При медиане наблюдения 28,2 мес 2-летняя ВБП составила 70,2 и 76,7 %, 2-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) — 69,4 и 75,6 % соответственно, а риск прогрессирования, рецидива или смерти во 2-й группе был ниже на 27 % ($p = 0,02$). Частота достигнутой полной ремиссии в обеих группах не различалась, однако у больных, получавших полатузумаб, противоопухолевый ответ сохранялся в течение более продолжительного времени. Профиль безопасности обоих режимов терапии был сопоставим. Гематологическая токсичность в 2 группах была представлена преимущественно нейтропенией, при этом эпизоды III–IV степени наблюдались с одинаковой частотой. Среди других НЯ наиболее часто (53 %) была диагностирована периферическая нейропатия [25]. Несмотря на то что в данном исследовании различий в ОВ получено не было, в последующем анализе, проведенном W.R. Zhang и соавт. [26], основываясь на прогностических моделях БСВ/ВБП, было показано, что применение режима Pola-R-CHP приведет к увеличению 5-летней ОВ на 6 % по сравнению с R-CHOP.

В последующем A.F. Herrera и соавт. [27] представили предварительные результаты анализа прогностической ценности циркулирующих опухолевых ДНК в исследовании POLARIX. У пациентов с наибольшим снижением их уровня до определенных значений после 1 цикла Pola-R-CHP наблюдалась более длительная выживаемость. Возможно, что при дальнейшем углубленном анализе такая молекулярная характеристика будет являться дополнительным маркером в оценке риска быстрого прогрессирования и способствовать коррекции терапии на ранних этапах.

На основании результатов проведенных исследований полатузумаб ведотин был включен в проект российских клинических рекомендаций «Агрессивные нефолликулярные лимфомы — диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта» 2021–2022 гг.: в 1-й линии терапии ДВККЛ — режим Pola-R-CHP, а при р/р ДВККЛ — Pola-BR [28].

В настоящей статье представлен собственный опыт применения полатузумаба ведотина в лечении больных с ДВККЛ. Дана оценка эффективности и безопасности применения комбинации Pola-BR у пациента с non-GCB-вариантом рефрактерной ДВККЛ и режима Pola-R-CHP в терапии впервые диагностированного GCB-варианта генерализованного заболевания.

ПАЦИЕНТЫ, МЕТОДЫ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» лечение полатузумабом ведотином было инициировано 3 пациентам, у одного из которых иммуноконъюгат применялся в 1-й линии терапии GCB-варианта ДВККЛ.

Пациент, 47 лет, с впервые диагностированным агрессивным В-клеточным лимфопрлиферативным заболеванием с генерализованным опухолевым процессом (периферические, внутригрудные, внутрибрюшные, забрюшинные лимфатические узлы, брыжейка тонкой кишки) и IPI 2 балла получил 6 курсов по программе Pola-R-CHP. Среди НЯ, зафиксированных в процессе терапии, наблюдались эпизоды рецидивирующей герпетической инфекции (простого герпеса), по одному эпизоду фарингита и энтеропатии, однократно — индуцированная нейтропения III степени. Ни одно из развившихся НЯ не повлияло на увеличение межкурсовых интервалов.

С целью оценки противоопухолевого эффекта пациенту была выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Отмечено увеличение количества и размеров всех ранее выявленных внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, а также опухолевых очагов брыжейки тонкой кишки с образованием конгломератов и высоким уровнем метаболизма в них — 5 баллов по шкале Deauville. Учитывая рефрактерное течение ДВКЛ, возраст, отсутствие сопутствующих заболеваний, пациент обратился за консультацией в одно из медицинских учреждений за пределами России. В настоящее время рассматривается вопрос о дальнейшей тактике лечения, в частности о проведении CAR-T-терапии.

У 2 пациентов диагностировано рефрактерное течение ДВКЛ. В одном случае установлен поп-GCB-вариант, в другом — неклассифицируемый вариант. Оба пациента в 1-й линии получили 6 циклов иммунохимиотерапии по программе R-CHOP. После проведенного комплексного обследования, определения объема и распространенности опухоли, установления рефрактерного течения заболевания этим больным была начата лекарственная терапия полатумумабом ведотином в комбинации с ритуксимабом и бендамустином (режим Pola-BR). В настоящее время лечение завершено и оценен противоопухолевый эффект у одного больного, второму пациенту терапия продолжена. Далее представлено клиническое наблюдение одного из этих пациентов.

Пациент Г., 66 лет, впервые обратился в онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино» за консультацией гематолога в августе 2022 г. с жалобами на наличие опухолевого образования в левой паховой области, которое прогрессивно увеличилось за последние 8 мес.

Пациенту в одном из медицинских учреждений была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Выявлено увеличение забрюшинных, тазовых лимфатических узлов до 2–3,6 × 1,7–2,6 см, а также паховых лимфатических узлов с обеих сторон, наибольшими размерами слева (4,5 × 3,7 см) с высоким метаболизмом. В левой надключичной области определялись единичные лимфатические узлы размерами <1 см с повышенной метаболической активностью (рис. 2).



Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Увеличение забрюшинных, тазовых и паховых лимфатических узлов с обеих сторон с высоким метаболизмом

Fig. 2. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. Enlarged retroperitoneal, pelvic and inguinal lymph nodes on both sides with high metabolism

В отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» выполнена эксцизионная биопсия лимфатического узла левой паховой области. При гистологическом исследовании (рис. 3) отмечено наличие диффузного

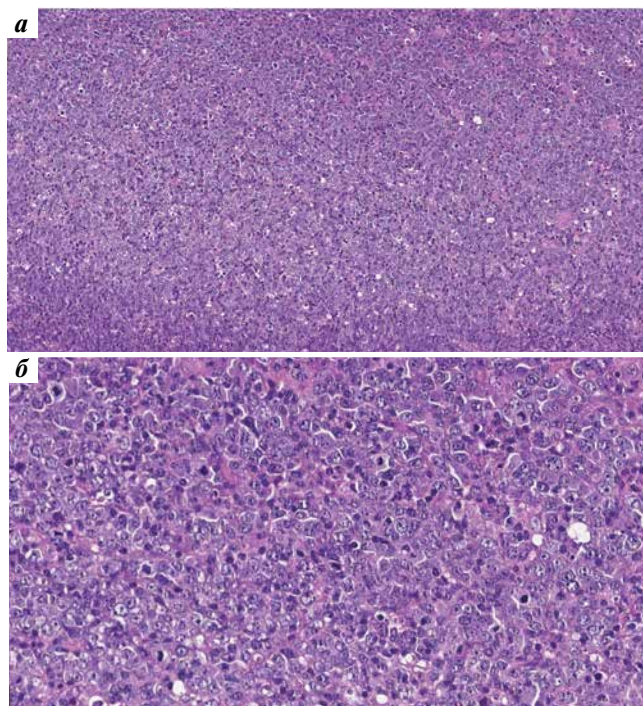


Рис. 3. Гистологическое исследование биоптата пахового лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином): а — диффузный пролиферат из крупных лимфоидных клеток (×100); б — клетки с 1 крупным ядрышком или 1–3 ядрышками около кариолеммы; многочисленные митозы (×200)

Fig. 3. Histological examination of an inguinal lymph node (hematoxylin and eosin staining): а — diffuse proliferate consisting of large lymphoid cells (×100); б — cells with 1 large nucleolus or 1–3 nucleoli near the nuclear envelope; multiple mitoses (×200)

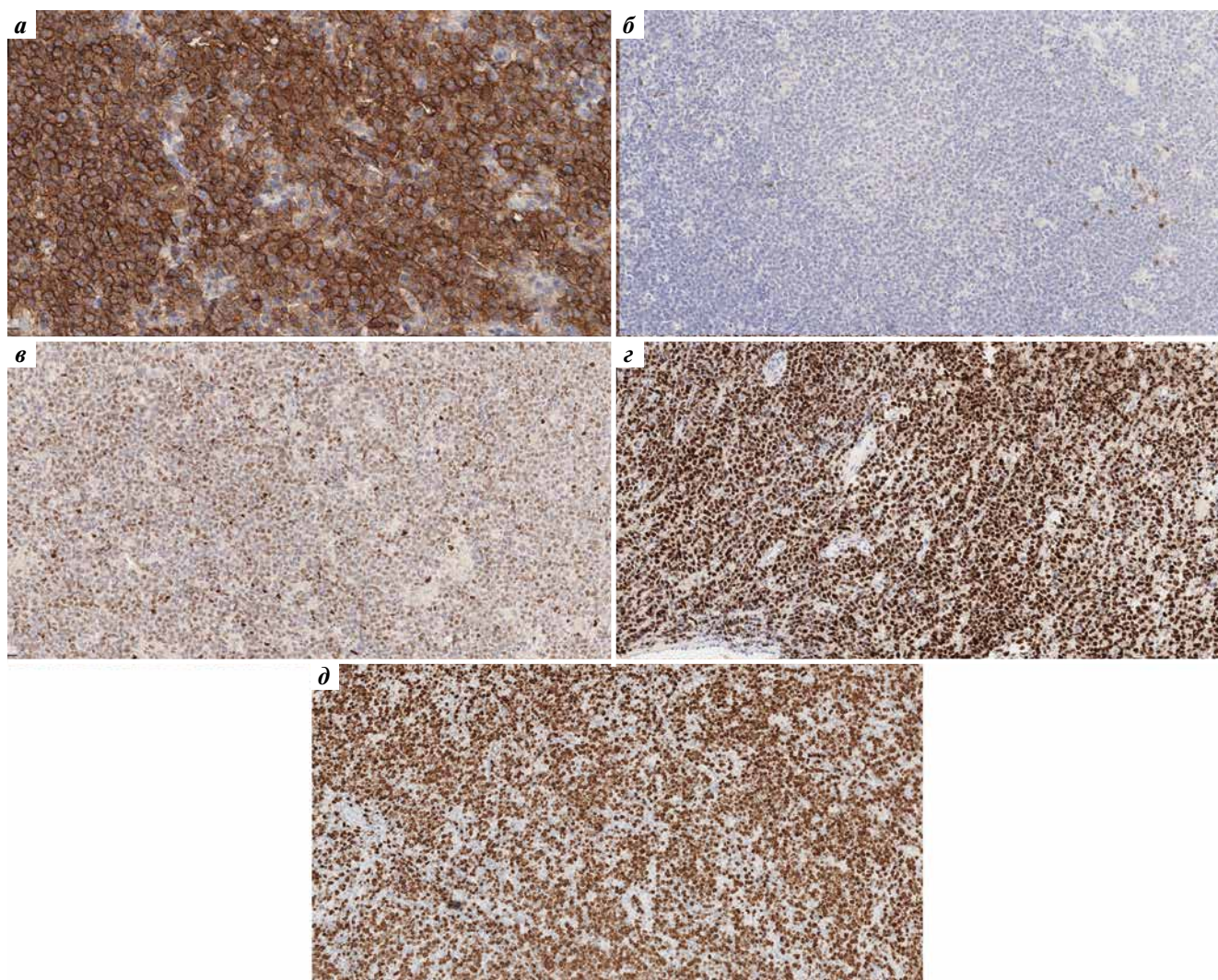


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование: а – диффузная выраженная экспрессия CD20 ($\times 200$); б – отсутствие экспрессии CD10. Позитивно окрашены единичные гранулоциты ($\times 100$); в – BCL6 умеренно экспрессирован в ядрах $>30\%$ клеток ($\times 100$); г – диффузная выраженная ядерная экспрессия MUM1 – около 95% клеток ($\times 100$); д – пролиферативная активность очень высокая: Ki-67 около 90% ($\times 100$)

Fig. 4. Immunohistochemical examination: а – diffuse marked CD20 expression ($\times 200$); б – lack of CD10 expression. Rare granulocytes are positively stained ($\times 100$); в – BCL6 moderately expressed in the nuclei of $>30\%$ of cells ($\times 100$); г – diffuse marked MUM1 expression in about 95% of cells ($\times 100$); д – very high proliferative activity: Ki-67 about 90% ($\times 100$)

пролиферата из крупных лимфоидных клеток с преимущественно центробластной и иммунобластной цитологией, хорошо визуализируемыми крупными нуклеолами (1 ядрышко в центральной части ядра или 1–3 ядрышка около кариолеммы), везикулярными ядрами и бледной скудной цитоплазмой. Обнаружены клетки с полиморфными или многолопастными ядрами, многочисленные митозы.

При последующем иммуногистохимическом исследовании (рис. 4) в опухолевых клетках отмечены: диффузная выраженная мембранная экспрессия CD20, умеренная и местами выраженная экспрессия BCL6 ($>30\%$), отсутствие экспрессии CD10 (в разрозненных гранулоцитах). Наряду с этим в 95% опухолевых клеток выявлена

диффузная выраженная ядерная экспрессия MUM1. Уровень пролиферативной активности (Ki-67) был очень высоким – около 90% . Отсутствовала экспрессия CD3, CD5, Cyclin D1, CD23, EBV.

Заключение: гистологическое строение опухоли и ее иммунофенотип соответствуют ДВККЛ с негерминальным фенотипом (non-GCB).

На основании результатов проведенного комплексного обследования установлен диагноз: ДВККЛ (non-GCB-вариант), с поражением левых надключичных, забрюшинных, тазовых, паховых лимфатических узлов с обеих сторон, IIIA стадия. IPI 2 балла. Значимых сопутствующих заболеваний у пациента не диагностировано.



Рис. 5. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Конгломерат лимфатических узлов в левой паховой области (уменьшение на 50 %) с высокой активностью опухоли (4 балла по шкале Deauville)

Fig. 5. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. Conglomerate of lymph nodes in the left inguinal area (reduction by 50 %) with high tumor activity (score 4 per the Deauville scale)

Согласно клиническим рекомендациям, пациенту с сентября 2022 г. по январь 2023 г. было проведено 6 курсов иммунотерапии R-СНОР. Лечение осложнилось развитием двусторонней пневмонии, потребовавшей проведения антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапии.

С целью оценки противоопухолевого эффекта повторно выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, по данным которой отмечено уменьшение всех ранее выявленных лимфатических узлов, однако размеры наибольшего опухолевого конгломерата в левой паховой области сократились лишь на 50 %, а накопление туморотропного препарата в нем свидетельствовало о сохраняющейся высокой активности опухоли — 4 балла по шкале Deauville (рис. 5).

В связи с полученными результатами, свидетельствующими о недостаточном противоопухолевом эффекте и высоком риске прогрессирования в ранний период наблюдения, пациенту была инициирована терапия полатумумабом ведотином в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (режим Pola-BR: ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно в 1-й день, полатумумаб ведотин $1,8\text{ мг/м}^2$ внутривенно во 2-й день, бендамустин 90 мг/м^2 внутривенно во 2-й и 3-й дни; возобновление лечения на 21-й день).

В период с марта по июль 2023 г. проведено 6 курсов. В межкурсовые интервалы вводились гранулоцитарные колониестимулирующие факторы с целью профилактики индуцированной нейтропении.

За время наблюдения НЯ, включая как миелосупрессию, так и негематологическую токсичность, зафиксировано не было; межкурсовые интервалы соблюдались, коррекции доз вводимых лекарственных препаратов не требовалось. Пациент отмечал удовлетворительную переносимость терапии.



Рис. 6. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Конгломерат лимфатических узлов в левой паховой области $1,3 \times 1\text{ см}$ (уменьшение на >80 %). Полный метаболический ответ (2 балла по шкале Deauville)

Fig. 6. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. Conglomerate of lymph nodes in the left inguinal area, size $1.3 \times 1\text{ cm}$ (reduction by >80 %). Full metabolic response (score 2 per the Deauville scale)

С целью повторной оценки противоопухолевого эффекта выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ: отмечена значимая положительная динамика в виде полного регресса множественных ранее выявленных лимфатических узлов и уменьшения опухолевого конгломерата в левой паховой области до $1,3 \times 1\text{ см}$ (>80 %) со снижением метаболической активности в нем (2 балла по шкале Deauville) (рис. 6). Достигнут полный метаболический ответ.

В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением, сохраняется полная ремиссия ДВККЛ, планируется очередное контрольное обследование.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение иммунотерапевтических режимов с включением анти-CD20-антитела ритуксимаба у больных с впервые диагностированной ДВККЛ позволило достигнуть ремиссии в 60–70 % наблюдений. Однако в 30–40 % случаев возникает рецидив, рефрактерный к последующему лечению почти в половине наблюдений [29, 30]. Для пациентов, не являющихся кандидатами для проведения высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), в такой ситуации методы лечения ограничены.

Впервые диагностированная ДВККЛ промежуточного и высокого риска (PI 3–5 баллов) отличается неблагоприятным прогнозом вследствие раннего прогрессирования и непродолжительной ОВ вне зависимости от молекулярного варианта заболевания [31].

Изучение молекулярно-генетических особенностей ДВККЛ позволило рассматривать дифференцированный подход к терапии как оптимальную тактику, а дальнейшее изучение патогенеза, причин гетерогенности течения заболевания и различного ответа

на терапию в настоящее время остается актуальной задачей.

Гетерогенное течение ДВККЛ обусловлено возникновением множественных генетических повреждений с участием различных онкогенных путей. Известно, что транслокации *BCL2* и *MYC*, мутации метилтрансферазы *EZH2* наблюдаются при GCB-варианте, в то время как поп-GCB-вариант связан преимущественно со структурными изменениями, нарушающими терминальную дифференцировку В-клеток (инактивация PRDM1), и с конститутивной активацией транскрипционного комплекса NF-κB (наиболее частые мутации: TNFAIP3, CARD11, CD79B и MYD88). Общими для обоих вариантов ДВККЛ являются транслокации *BCL6* и инактивация генов ацетилтрансферазы (*CREBBP* и *EP30021*) [32].

Изучение молекулярных характеристик опухолевого микроокружения и определение дифференциальной экспрессии кластеров генов, ассоциированных с его элементами, предполагает выделение экотипов, которые могут способствовать пониманию механизмов резистентности опухоли с последующей разработкой новых терапевтических стратегий [33].

В исследовании R. Schmitz и соавт. [34] были выделены генетические подтипы ДВККЛ с различным прогнозом. Так, подтипы MCD и N1 соответствовали поп-GCB-варианту и характеризовались более короткой выживаемостью в отличие от подтипов BN2 и EZB, которые наблюдались при GCB-варианте ДВККЛ.

В. Чаруу и соавт. [35] представили результаты генетического анализа, выполненного по другой методике, где также показали, что наряду с уже известными вариантами GCB и поп-GCB в каждом из них имеются гетерогенные подтипы. В частности, внутри варианта GCB выделен подтип высокого риска с изменениями сигнальных путей (BCR/PI3K, JAK/STAT, BRAF).

Выявленные генетические особенности могут объяснять гетерогенное течение ДВККЛ и при дальнейшем изучении, применении технологии геномного секвенирования способствовать поиску новых таргетных лекарственных средств.

Возможно, что в представленном нами наблюдении именно генетический подтип обусловил полный ответ на терапию полатумабом ведотином при рефрактерном течении поп-GCB-варианта ДВККЛ в отличие от сохраняющейся высокой активности опухоли у больного с GCB-вариантом впервые выявленного заболевания.

Согласно имеющимся клиническим рекомендациям, пациента молодого возраста с рефрактерным агрессивным В-клеточным лимфопролиферативным заболеванием целесообразно рассматривать как кандидата для проведения 2-й линии лекарственного лечения с последующей ВДХТ и аутоТГСК. В то же время, по данным некоторых исследователей, альтер-

нативой в такой ситуации может быть применение CAR-T-терапии.

В исследование TRANSFORM было включено 184 пациента с р/р ДВККЛ, являющихся кандидатами для ВДХТ и аутоТГСК. Больные были распределены на 2 группы, в одной из которых проводилась платиносодержащая химиотерапия с последующей ВДХТ и аутоТГСК в случае достижения противоопухолевого ответа, в другой применялся CAR-T клеточный продукт. Результаты исследования при медиане наблюдения 17,5 мес показали значимое улучшение ВБП (медиана не достигнута против 6,2 мес, $p < 0,0001$), ОБ (медиана не достигнута против 29,9 мес, $p = 0,0987$) и частоты достижения полной ремиссии (74 % против 43 %, $p < 0,0001$) в группе больных, получавших CAR-T-терапию, по сравнению со 2-й группой [36].

Преимущество CAR-T в достижении 2-летней БСВ (41 % против 16 %) и частоты общего ответа при медиане наблюдения 25 мес (83 % против 50 %) по сравнению со стандартными режимами химиотерапии 2-й линии с последующей ВДХТ и аутоТГСК у больных с р/р ДВККЛ было показано в рандомизированном исследовании ZUMA-7 III фазы [37].

В связи с этим рассмотрение CAR-T-терапии как оптимальной опции у нашего пациента, получившего Pola-R-CHP в 1-й линии, является обоснованным и повышает вероятность благоприятного исхода.

Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования, направленные на прогнозирование клинического течения различных генетических подтипов ДВККЛ.

Полатумаб ведотин в представленных нами наблюдениях у обоих пациентов характеризовался благоприятным профилем безопасности и удовлетворительной переносимостью, что полностью согласуется с данными литературы и позволяет рассматривать возможность его применения в комбинации с другими средствами различных фармакологических групп в терапии ДВККЛ при последующих исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности клинического течения ДВККЛ, сокращение продолжительности ремиссии после каждой последующей линии лекарственной терапии предполагают необходимость применения более эффективных режимов на ранних этапах.

Дальнейший поиск биологических маркеров и интеграция их в используемые прогностические шкалы могут способствовать персонализированному подходу к терапии, особенно у пациентов с высоким риском быстрого прогрессирования, и увеличению выживаемости.

Проведение фармакоэкономических исследований наряду с большей продолжительностью наблюдения пациентов позволят в будущем обоснованно изменить имеющиеся стандарты 1-й линии терапии ДВККЛ.

Благоприятный и управляемый профиль безопасности полатузумаба ведотина предполагает возможность комбинации с лекарственными агентами различного механизма действия, что в совокупности с идентифициро-

ванными биологическими маркерами, позволяющими выделить когорту пациентов, наиболее чувствительных к терапии анти-CD79b-антителом, будет способствовать значимому улучшению прогноза ДВКЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ruppert A.S., Dixon J.G., Salles G. et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood* 2020;135(23):2041–8. DOI: 10.1182/blood.2019002729
- Sehn L.H., Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021;384(9):842–58. DOI: 10.1056/NEJMra2027612
- WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Revised 4th edn. WHO Press, 2017.
- Scott D.W., King R.L., Staiger A.M. et al. High-grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood* 2018;131(18):2060–4. DOI: 10.1182/blood-2017-12-820605
- Rosenwald A., Bens S., Advani R. et al. Prognostic significance of *MYC* rearrangement and translocation partner in diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol* 2019;37(35):3359–68. DOI: 10.1200/JCO.19.00743
- Hu S., Xu-Monette Z.Y., Tzankov A. et al. *MYC/BCL2* protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood* 2013;121(20):4021–31. DOI: 10.1182/blood-2012-10-460063
- Savage K.J., Slack G.W., Mottok A. et al. Impact of dual expression of *MYC* and *BCL2* by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood* 2016;127(18):2182–8. DOI: 10.1182/blood-2015-10-676700
- Devi K., Shaikh M.U., Ali N.B. et al. Outcomes of patients with double/triple expressor diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with R-DA-EPOCH/R-CHOP: a single-center experience. *Leuk Res Rep* 2021;16:100284. DOI: 10.1016/j.lrr.2021.100284
- Ma Q., Chang Y., Li L. et al. Efficacy of dose-adjusted EPOCH plus rituximab/R-CHOP regimens and the prognosis analysis in patients with *MYC*, *BCL2/BCL6* gene copy number gain lymphoma and double-hit lymphoma: results from a single institution retrospective clinical study. *Cancer Manag Res* 2019;11:1363–72. DOI: 10.2147/CMAR.S192143
- Chen Y., Cai Q., Chang Yu. et al. High-intensity chemotherapy improved the prognosis of patients with high-grade B-cell lymphoma. *Front Immunol* 2022;13:1047115. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1047115
- Nowakowski G.S., Chiappella A., Gascoyne R.D. et al. ROBUST: a phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2021;39(12):1317–28. DOI: 10.1200/JCO.20.01366
- Davies A., Cummin T.E., Barrans S. et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(5):649–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30935-5
- Younes A., Sehn L.H., Johnson P. et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37(15):1285–95. DOI: 10.1200/JCO.18.02403
- Crump M., Neelapu S., 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
- Sawalha Y., Maddocks K. Profile of polatuzumab vedotin in the treatment of patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: a brief report on the emerging clinical data. *Onco Targets Ther* 2020;13:5123–33. DOI: 10.2147/OTT.S219449
- Инструкция по медицинскому применению препарата Полатузумаб ведотин, ЛП-006599. Instructions for the medical use of the drug Polatuzumab vedotin, LP-006599.
- Polson A.G., Yu S.F., Elkins K. et al. Antibody-drug conjugates targeted to CD79 for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017;110(2):616–23. DOI: 10.1182/blood-2007-01-066704
- Papageorgiou S.G., Thomopoulos T.P., Liaskas A., Vassilakopoulos T.P. Antibodies in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma: moving beyond rituximab. *Cancers (Basel)* 2022;14(8):1917. DOI: 10.3390/cancers14081917
- Assi R., Masri N., Dalle I.A. et al. Polatuzumab vedotin: current role and future applications in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Hematol Int* 2021;3(1):21–6. DOI: 10.2991/chi.k.210305.001
- Palanca-Wessels M.C., 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
- Morschhauser F., Flinn I.W., Advani R. et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol* 2019;6(5):e254–e65. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30026-2
- European Medicines Agency. POLIVY summary of product characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_en.pdf (accessed 11.09.2020).
- Sehn L.H., Herrera A.F., Flowers C.R. et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38(2):155–165. DOI: 10.1200/JCO.19.00172
- Sehn L., 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
- Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H. 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
- Zhang W.R., Liu X., Zhong Q.Z. et al. Prediction of 5-year overall survival of diffuse large B-cell lymphoma on the pola-R-CHP regimen based on 2-year event-free survival and progression-free survival. *Cancer Med* 2024;13(1):e6899. DOI: 10.1002/cam4.6899
- Herrera A.F., McCord R., Komes P. et al. Risk profiling of patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by measuring circulating tumor DNA (ctDNA): results from the POLARIX study. *Blood* 2022;140(Suppl 1):1297–300. DOI: 10.1182/blood-2022-157559

28. Проект клинических рекомендаций «Агрессивные нефоликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта». Доступно по: <https://rusoncohem.ru/klinrec/agressivnye-nefollikulyarnye-limfomy-proekt-2021-2022/> (дата доступа: 15.12.2022).
Draft clinical recommendations “Aggressive non-follicular lymphomas - diffuse large-cell B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, Burkitt lymphoma”. Available at: <https://rusoncohem.ru/klinrec/agressivnye-nefollikulyarnye-limfomy-proekt-2021-2022/> (access 15.12.2022).
29. Sarkozy C., Sehn L.H. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018;31(3):209–16. DOI: 10.1016/j.beha.2018.07.014
30. Fabbri N., Mussetti A., Sureda A. Second-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma: evolution of options. *Semin Hematol* 2023;60(5):305–12. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.12.001
31. Shi X., Liu X., Li X. et al. Risk stratification for diffuse large B-cell lymphoma by integrating interim evaluation and International Prognostic Index: a multicenter retrospective study. *Front Oncol* 2021;11:754964. DOI: 10.3389/fonc.2021.754964
32. Pasqualucci L., Trifonov V., Fabbri G. et al. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma. *Nat Genet* 2011;43(9):830–7. DOI: 10.1038/ng.892
33. Hilton L.K., Scott D.W., Morin R.D. Biological heterogeneity in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2023;60(5):267–76. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.11.006
34. Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W. et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378(15):1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445
35. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J. 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
36. Abramson J.S., Solomon S.R., Arnason J.E. et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of phase 3 TRANSFORM study. *Blood* 2023;141(14):1675–84. DOI: 10.1182/blood.2022018730
37. Locke F.L., Miklos D.B., Jacobson C.A. et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):640–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: разработка дизайна исследования, выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, анализ публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи, научное консультирование;
О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, наблюдение за пациентом;
А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;
Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: research design development, implementation of diagnostic procedures, analysis and interpretation of data, analysis of publications on the topic of the article, article writing;
P.A. Zeynalova: research design development, analysis of publications on the topic of the article, scientific editing of the article, scientific consulting;
O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, monitoring the patient;
A.G. Zhukov: diagnostics, expert assessment of data, scientific consulting;
T.T. Valiev: analysis of publications on the topic of the article, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>
Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>
А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированные согласия на публикацию их данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consents to the publication of their data.

Статья поступила: 25.03.2024. Принята к публикации: 22.04.2024.

Article submitted: 25.03.2024. Accepted for publication: 22.04.2024.