



🏠 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

✉ *Для переписки:*
Гаяне Сергеевна Тумян, д-р мед. наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ; e-mail: gaytum@mail.ru

🏠 NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

✉ *For correspondence:*
Prof. Gayane Sergeevna Tumyan, MD, PhD, Head of Department of chemotherapy for hematological malignancies, NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, Prof. of Department of oncology and palliative medicine, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; e-mail: gaytum@mail.ru

ИНТЕРВЬЮ

Новые возможности лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы

Г.С. Тумян

Интервью проводил
д-р мед. наук, профессор Е.А. Османов.

INTERVIEWS

New Prospects for Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma

GS Tumyan

Interview conducted
by Prof. E.A. Osmanov, MD, PhD.

Глубокоуважаемые коллеги — дорогие читатели журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика»!

Нам предоставляется возможность продолжить профессиональный разговор в рамках интервью на тему о диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ) — одного из самых частых нозологически очерченных иммуноморфологических вариантов неходжкинских лимфом взрослых. Мне приятно отметить, что предстоит встреча с известным профессором, крупным специалистом в этой области Г.С. Тумян, возглавляющей отделение онкогематологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина в Москве.

Первое интервью на обозначенную тему опубликовано ранее в 3-м номере нашего журнала в 2020 г. и вызвало большой интерес у широкого круга читателей. Тогда речь шла о рецидивах и рефрактерном течении ДВКЛ в общем контексте возможностей современного противоопухолевого лекарственного лечения. Обсуждались программы терапии на основе

нового препарата полатузумаба ведотина из группы иммуноконъюгатов с профессором Мэттью Матасаром из Мемориального онкологического центра им. Слоуна и Кеттеринга в Нью-Йорке, США.

В настоящем интервью мы попытаемся сохранить общий контекст обсуждения проблемы, однако перенесемся уже в первую линию терапии, а точнее — стандарт лечения ДВКЛ у первичных пациентов. По понятным причинам этот вопрос продолжает сохранять свою особую актуальность и, прежде всего, во взаимосвязи с результатами первого лечения ДВКЛ в реальной клинической практике, а также с учетом существующих международных и национальных рекомендательных систем. Однако о лечении ДВКЛ чуть позже.

На этом месте позвольте мне прервать свое вступительное повествование и обратиться к некоторым базовым достижениям фундаментальной медицинской науки последних 25 лет. Стало ясно, что ДВКЛ сегодня — это не просто диагноз одной болезни, а скорее более широкое собирательное понятие. По сути это целое направление или даже учение, объединяющее чрезвычайно гетерогенную по своим биологическим и клиническим характеристикам группу агрессивных В-крупноклеточных лимфом. Доказательством тому служит простой факт. Со времени опубликования в 1994 г. в журнале «Blood» Европейско-Американского консенсуса (REAL) и до третьего издания классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ-2017 прогресс в понимании иммунобиологии злокачественных лимфоидных опухолей привел к значительному увеличению количества различных клиничко-биологических вариантов ДВКЛ. Если в REAL был обозначен только один, а второй — условный варианты, то в классификации ВОЗ-2017 количество вариантов этой лимфоидной опухоли увеличилось до 14, а список всех разновидностей В-крупноклеточных лимфом («large B-cell lymphomas») составил около 20.

За последнюю четверть века в недрах понятия «диффузная В-крупноклеточная лимфома» прочно сформировались представления клиницистов о молекулярных подтипах GCB и ABC, значении суррогатных иммуногистохимических маркеров, «double-hit» и «triple-hit» лимфомах высокой степени злокачественности, «double-expressor» лимфомах. Все эти знания имеют чрезвычайно важное значение — они работают в клинике в интересах наших пациентов и, прежде всего, с точки зрения выбора терапии при ДВКЛ. Стремительное совершенствование и развитие молекулярно-биологических технологий позволило по результатам полноэкзомного секвенирования выделить при ДВКЛ 5 генетических кластеров в пределах и вне пределов GCB- и ABC-подтипов опухоли, имеющих самостоятельное прогностическое значение. Более того, к настоящему времени уже разработана классификация LymphGen, подразделяющая диффузную В-крупноклеточную лимфому как минимум на 6 подтипов в соответствии с ключевыми молекулярно-генетическими нарушениями. Итак, прогресс очевиден.

Глубокоуважаемая Гаяне Сергеевна, в такой ситуации у меня возникло простое желание сначала обратиться к морфологическим вариантам ДВКЛ точно так, как они прописаны в первой же таблице

и далее по тексту в разделе «Diffuse large B-cell lymphoma, NOS» классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ-2017, и на этой основе сформулировать первые вопросы.

1. Как Вы считаете, какое значение для клиницистов имеет информация о морфологических вариантах ДВКЛ, в какой степени эта информация сегодня отражается в заключениях патоморфологов и насколько она востребована в клинике? Нет ли у Вас ощущения, что в эру стремительного развития молекулярно-биологических и прочих высоких технологий постепенно утрачиваются представления о морфологических особенностях клеточного субстрата лимфоидных опухолей, включая ДВКЛ? Если Вы не возражаете, хотелось бы получить по два ответа на каждый вопрос. Первый ответ — Ваша личная точка зрения клинициста, второй — согласованный с корифеями отечественной гематопатологии. Спасибо!

Глубокоуважаемый Евгений Александрович! Позвольте в первую очередь поблагодарить Вас за приглашение к столь интересному научному диспуту. Признаюсь откровенно, предстоящее интервью вынудило меня погрузиться очень серьезно и глубоко в данную проблему и еще раз все переосмыслить. Хорошо известно, что ДВКЛ — наиболее частый вариант среди злокачественных лимфопролиферативных заболеваний взрослых и потому кажется очевидным, что уже давно отработаны все алгоритмы диагностических процедур и лечебных подходов. На самом деле это огромное серьезное направление в онкогематологии, которое таит в себе много вопросов и загадок.

И первым шагом в путешествии в этот удивительный мир является морфология. Появление новых технологий и углубление наших знаний в области молекулярной биологии, на мой взгляд, представляются важной надстройкой к тому основному базовому фундаменту, коими являются морфологические особенности опухолевой ткани. Я хорошо усвоила урок, который мне давно в частной беседе преподавал очень уважаемый мною гематопатолог, проф. Вадим Валентинович Байков. Если позволите, я немного отвлекусь и перескажу суть нашей беседы. Мне казалось, что нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина по своим клиническим, иммунофенотипическим и молекулярно-генетическим характеристикам скорее относится к группе индолентных В-клеточных лимфом, а потому в следующей версии классификации ВОЗ будет выведена из раздела «лимфома Ходжкина». Вадим Валентинович не согласился со мной, мотивируя тем, что «в диагностике примат морфологии незыблем, а все остальное — дополнение к ней». Он считал, что этот особый вариант опухоли будет обозначен отдельно от классической лимфомы Ходжкина, но останется в этом же разделе (время показало абсолютную его правоту).

Что же дает клиницисту оценка морфологического облика опухоли? В первую очередь она помогает

правильному пониманию принципов систематизации неходжкинских лимфом (НХЛ). Я опять немного отхожу от поставленного вопроса и хочу коснуться истории создания классификации лимфоидных опухолей. Надо отметить, что наиболее важные вехи в этом направлении были связаны с истинно революционными изменениями в медицинской науке, которые перевернули все ранее существующие понятия в иммунологии и онкогематологии. К 70–80-м годам прошлого столетия стало очевидным, что лимфоциты представляют собой гетерогенную группу клеток, которые имеют разное линейное происхождение (Т-, В-, NK-) и выполняют разные функции. Лимфомы стали рассматриваться как опухоли иммунной системы, а лимфоцит перестал восприниматься как конечный продукт дифференцировки, поскольку появилось понятие бласттрансформации. Все эти знания легли в основу создания Кильской классификации, в которой наряду с морфологическими особенностями учитывались иммунофенотип клеток и их соответствие нормальным лимфоцитам разных этапов В- и Т-клеточной дифференцировки. Впервые в классификации появляется новое важное определение неопухолевого эквивалента — «postulated normal counterpart». Именно этот небольшой раздел сохраняется и во всех последующих изданиях классификации ВОЗ. Такой подход позволяет клиницисту сопоставить субстрат опухоли с его нормальными клеточными аналогами и определить как бы место данного варианта НХЛ в ряду различных этапов дифференцировки лимфоидных элементов.

В 1994 г. публикуется пересмотренная Европейско-Американская классификация лимфоидных опухолей (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms, REAL), которая входит в пятерку наиболее цитируемых работ по клинической медицине за это десятилетие. Она включала в себя список лишь из 12 В-клеточных (2 условных) и 11 Т-/NK-клеточных (1 условной) «реальных» вариантов лимфоидных опухолей. Создатели REAL пишут: «Это предварительная попытка навести порядок в хаосе классификации лимфом... Мы уверены, что она должна периодически пересматриваться и обновляться для включения новой научной информации». Все разделы, касающиеся лимфом, в последующих классификациях опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2001, 2008, 2017 гг.) были преемственны по отношению к REAL. В них увеличивается количество новых, четко очерченных вариантов, добавляются знания по генетике и молекулярной биологии, но все же назвать это революцией уже нельзя, это скорее поступательное движение «вглубь» болезни. Мы пытаемся докопаться до механизмов развития опухоли на уровне генов, и это приводит к тому, что ранее описанный один вариант, например диффузная В-крупноклеточная лимфома, сейчас уже представляется «собирательным образом» разных по молекулярно-генетической характеристике опухолей.

Возвращаясь к морфологическим особенностям, следует отметить, что очерченные к настоящему времени три основных морфологических варианта ДВКЛ не претерпели изменений со времен Кильской классификации. Как и прежде, различают **центробластный**

(клетки среднего и крупного размеров с узким ободком цитоплазмы, большим округло-овальным ядром и небольшими 2–4 ядрышками вблизи ядерной мембраны), **иммунобластный** (пласты крупных клеток с умеренной или широкой цитоплазмой, мноморфным ядром с одиночным крупным ядрышком) и **анапластический** (крупные опухолевые клетки с причудливыми многоядрышатыми ядрами) варианты.

Центробластный вариант чаще определяется при GCB-подтипе и в какой-то степени указывает на возможность трансформации опухоли из фолликулярной лимфомы. Иммунобластный вариант скорее ассоциируется с постфолликулярным этапом и ABC-подтипом. Согласно данным Н. Horn и соавт., в 33 % случаев иммунобластной ДВКЛ определяются транслокации с участием гена MYC. Авторы считают, что перестройка MYC является важным патогенетическим признаком иммунобластного варианта опухоли и может объяснить более агрессивное течение заболевания [Horn H, Staiger A, Campo E, et al. Diffuse Large B-cell Lymphomas of Immunoblastic Type Are a Major Reservoir for MYC-IGH Translocations. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(1):61–6]. Эти данные были подтверждены исследователями из Германии при анализе большого клинического материала (протокол RICOVER-60). Было показано, что иммунобластная морфология служит важным фактором риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ДВКЛ, получавших лечение по схеме R-CHOP. Авторы считают, что этот вариант хорошо воспроизводим гематопатолами, косвенно отражает некоторые неблагоприятные молекулярные события, которые трудно обнаружить с помощью других диагностических методов, и может быть полезен в рутинной клинической практике [Ott G, Ziepert M, Klapper W, et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2010;116(23):4916–25].

Таким образом, описание морфологических вариантов ДВКЛ может нести в себе полезную информацию для клиницистов, но я соглашусь с Вами, что, к сожалению, в последнее время подробное микроскопическое описание опухолевой ткани вытесняется сухим иммуногистохимическим (ИГХ) заключением.

Для пояснения данной ситуации и более расширенного ответа на Ваши вопросы я обратилась к ведущему эксперту-онкогематологу, проф. Алле Михайловне Ковригиной. «Я полностью согласна: морфологический субстрат в сочетании с клинико-лабораторными, инструментальными данными, локализацией опухолевого поражения, т. е. всего того, что формирует клинический «образ» заболевания, являются базовыми для диагностики. Безусловно, необходимо учитывать анамнез болезни. ИГХ-исследование и молекулярно-генетические данные являются важной составляющей диагноза, но «надстройкой». Скудность патоморфологического описания и перечень ИГХ-маркеров с констатацией позитивных и негативных реакций, как плюс и минус, к сожалению, распространены в патолого-анатомической практике. Без глубокого знания и понимания морфологии опухолевого субстрата иммуногисто-

химия с так называемым маркерным мышлением не позволяет дать правильный патоморфологический диагноз. Например, среди пластов опухолевых клеток следует поискать в препаратах фолликулоподобные или нодулярные структуры, оценить наличие и описать клетки с ходжкино-подобной морфологией, наличие и выраженность некрозов, характер фиброза (петлистый, очаговый, с участками коллагеноза) или фиброваскулярных прослоек, следует охарактеризовать синусы, фиброзную капсулу. Кроме того, необходимо также отметить выраженность и клеточный состав реактивного микроокружения, в ряде случаев — примерное соотношение опухолевых клеток и реактивного микроокружения. Это позволяет на основе морфологического исследования сформулировать рабочий патоморфологический диагноз с дифференциально-диагностическим рядом нозологий, последующим формированием панели антител для ИГХ-исследования. Данные ИГХ-исследования также подлежат тщательному анализу с необходимостью оценки внутреннего позитивного контроля, указанием в описательной части ответа интенсивности, особенностей иммуногистоархитектоники (например, сопоставление CD20 и CD5, или LEF1 и CD3/CD5, или CD20 и CD30). Иногда важна полуколичественная оценка положительных клеток с указанием интенсивности окраски. Все это позволяет в полной мере охарактеризовать опухолевый субстрат и сформулировать патоморфологическое заключение, которое является основой для клинического диагноза при установлении нозологической формы лимфомы/лимфомы Ходжкина».

Уважаемый Евгений Александрович, таким образом, после обсуждения с проф. А.М. Ковригиной я позволю себе кратко сформулировать два основных положения по заданным вопросам, с которыми, надеюсь, Вы согласитесь.

1. Морфология — это основной фундамент, который вместе с «надстройками» в виде клинических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических данных позволяет правильно установить вариант НХЛ.
2. Клиницисту знание морфологических особенностей опухоли необходимо для правильного понимания принципов систематизации лимфоидных опухолей и, кроме того, может быть полезным для определения прогноза заболевания и выбора наиболее оптимальной противоопухолевой терапии.

2. Впечатляющие достижения в понимании иммунологии диффузной В-крупноклеточной лимфомы, к сожалению, сегодня еще не привели к прорывному улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения этой агрессивной лимфоидной опухоли. На протяжении нескольких десятилетий R-CHOP и ее модификации по-прежнему остаются стандартом первой линии. Результаты признаются неудовлетворительными, поскольку частота первичной рефрактерности

и ранних рецидивов с неблагоприятным исходом от самой опухоли и ее осложнений, по разным оценкам, достигает 40–50 %. К сожалению, невозможно не признать совершенно очевидный разрыв между достижениями в науке и возможностями противоопухолевого лечения при ДВКЛ. По общему признанию, в лечении этой агрессивной злокачественной опухоли крайне необходим дальнейший прогресс с ускоренной разработкой прорывных лекарственных препаратов.

Глубокоуважаемая Гаяне Сергеевна, в этой связи, в каких клинических ситуациях у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой Вы позволяете в клинике отклониться от принятого повсеместно единого стандарта? В чем это выражается в реальной клинической практике, каковы конкретные мотивации и какие цели при этом Вы преследуете?

В 90-е годы прошлого столетия режим CHOP был признан стандартом лечения НХЛ высокой и промежуточной степени злокачественности согласно существующей на тот момент классификации. Ключевым исследованием, которое сделало CHOP «фаворитом» на долгие годы, можно признать протокол, инициированный американскими учеными группы SWOG/ECOG. Цель — сравнить показатели эффективности и безопасности режима CHOP и более интенсивных программ третьего поколения (MACOP-B, m-BACOD, ProMACE-CytaBOM). Различий ни по одному параметру эффективности в рамках рандомизированного исследования у 899 больных с распространенными стадиями НХЛ не получено. В одном из своих интервью проф. R. Fisher сказал, что этот протокол позволил предостеречь огромное число больных от необоснованно токсичного лечения и при этом сэкономить серьезные денежные средства в связи с отказом от применения более интенсивных многокомпонентных программ [Fisher R, Gaynor E, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;328(14):1002–6].

Появление в начале 2000-х годов ритуксимаба знаменует собой новую эру в терапии В-клеточных опухолей. Результаты первого рандомизированного исследования LNH-98.5, в котором сравнивались режимы R-CHOP и CHOP у пожилых пациентов с ДВКЛ, показали значимое уменьшение случаев прогрессирования и развития рецидивов заболевания в группе иммунохимиотерапии. При более длительных сроках наблюдения эти преимущества в эффективности сохранились: 10-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 36 % по сравнению с 20 % при лечении по схеме CHOP, а 10-летняя общая выживаемость (ОВ) — 43 и 27 % соответственно [Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-Term Outcome of Patients in the LNH-98.5 Trial, the First Randomized Study Comparing Rituximab-CHOP to Standard CHOP Chemotherapy in DLBCL Patients: A Study by the Groupe d'Etudes Des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 2010;116(12):2040–5].

Последующие 20 лет и более режим R-CHOP признается «золотым стандартом» лечения больных ДВКЛ. Все попытки улучшить результаты путем интенсификации химиотерапии, такие как увеличение количества циклов R-CHOP с 6 до 8, добавление этопозида (R-CHOP-E), уменьшение интервала между циклами (R-CHOP-14), не увенчались успехом. Не оправдались и большие ожидания, связанные с крупным рандомизированным исследованием III фазы Alliance/CALGB 50303, в которое включено 524 пациента со II–IV стадией ДВКЛ, получавших лечение по программе DA-EPOCH-R или R-CHOP. Оказалось, что режим DA-EPOCH-R связан с большей токсичностью и при этом никак не улучшает показатели ВБП и ОВ. Однако следует отметить, что при субпопуляционном анализе ВБП пациентов в группе высокого риска (IPI 4–5) все же оказалась лучше ($p = 0,0524$) при использовании интенсивного режима DA-EPOCH-R [Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared with R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 2019;37(21):1790–9].

И все же, уважаемый Евгений Александрович, Вы абсолютно правы, есть клинические ситуации, когда нам кажется целесообразным выйти за рамки 6 циклов R-CHOP. В одних случаях это интенсификация лечения в связи с более неблагоприятными характеристиками болезни, в других — деэскалация программы при менее распространенных стадиях ДВКЛ.

Что в реальной клинической практике к настоящему времени мы понимаем под неблагоприятными характеристиками болезни? В первую очередь это те биологические особенности, которые доступны для рутинного определения в большинстве клинических центров. В частности, показано, что при ДВКЛ в опухолевой ткани может определяться повышенная экспрессия белка MYC (порог $\geq 40\%$) в результате множества отличных от геномных перестроек механизмов, таких как мутация, амплификация или изменение числа копий гена. Если при этом выявляется также гиперэкспрессия белка BCL2 (порог $> 50\%$), то мы говорим о «double-expressor lymphoma» (DEL). Важно отметить, что коэкспрессия белков MYC и BCL2 в отсутствие соответствующих хромосомных транслокаций может считаться неблагоприятным прогностическим показателем, но **не является самостоятельным вариантом НХЛ**. Совсем другая ситуация при так называемой double/triple-hit lymphoma (DHL/THL), когда в опухоли определяются перестройки генов MYC и BCL2 и/или BCL6. Этот агрессивный вариант в классификации ВОЗ 2017 г. выделен из ДВКЛ в отдельную нозологическую форму, которая обозначается как В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (high grade B-cell lymphoma).

Согласно данным литературы, DEL встречается примерно в 20–30 % ДВКЛ, чаще связана с пожилым возрастом, плохим соматическим статусом, распространенными стадиями болезни со множественными экстранодальными поражениями, более высоким индексом пролиферации Ki-67, высоким риском по IPI и недостаточным ответом на стандартные режимы иммунохимиотерапии [Hu S, Xu-Monette ZY, 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]. Кроме того, согласно данным K.J. Savage и соавт., наличие коэкспрессии белков MYC/BCL2 в опухолевой ткани сопряжено с высоким риском поражения ЦНС (9,7 и 2,2 % соответственно; $p = 0,001$), причем независимо от происхождения опухолевых клеток и от оценки по шкале ЦНС-IPI [Savage KJ, Slack GW, 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]. Таким образом, группа больных ДВКЛ с коэкспрессией MYC/BCL2 требует более интенсивных лечебных подходов с профилактикой поражения ЦНС. Стандартов терапии для этой категории пациентов нет; обычно предлагается режим R-CHOP с интратекальным введением 3 препаратов (метотрексат, цитарабин, дексаметазон) и применение высоких доз метотрексата (3–3,5 г/м² в 1-й и 15-й дни) после завершения иммунохимиотерапии. Альтернативой может служить программа DA-EPOCH-R с описанной выше профилактикой рецидивов в ЦНС. Такой подход можно применять и у больных ДВКЛ с высоким риском поражения ЦНС или раннего прогрессирования согласно критериям международного прогностического индекса (IPI 4–5) вне зависимости от коэкспрессии белков MYC/BCL2. При большой опухолевой нагрузке во избежание тяжелых, зачастую фатальных осложнений рекомендовано начинать противоопухолевое лечение с предфазы (дексаметазон и циклофосфамид), описанной в программах блоковой терапии.

Следующим обоснованием для отступления от «золотого стандарта» является деэскалация лечения в виде уменьшения количества циклов с 6 R-CHOP до 4 R-CHOP+2R у больных с I–II стадией ДВКЛ без массивных опухолевых поражений («non-bulky»). Так, согласно данным протокола FLYER, 588 пациентов, отвечавших данным критериям, были рандомизированы в две группы терапии. После медианы наблюдения 66 мес. 3-летняя ВБП в двух лечебных группах не различалась. В то же время гематологические и негематологические нежелательные явления отмечались значительно чаще у больных, получавших 6 R-CHOP. Авторы делают вывод, что у молодых пациентов с ДВКЛ и благоприятным прогнозом химиотерапия может быть сокращена без потери эффективности [Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus Six Cycles of CHOP Chemotherapy in Combination with Six Applications of Rituximab in Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma with Favourable Prognosis (FLYER): A Randomised, Phase 3, Non-Inferiority Trial. *Lancet.* 2019;394(10216):2271–81]. В последние годы обсуждается также возможность отказа от консолидирующей лучевой терапии при достижении ПЭТ-отрицательной ремиссии даже у больных с массивными опухолевыми поражениями до начала лечения. И, наконец, мы вынуждены деэскалировать лечение у больных старческого возраста до режима R-mini-CHOP или отказаться от антрациклиновых антибиотиков у пациентов с серьезными сердечно-сосудистыми нарушениями (снижение ФВЛЖ до $< 50\%$).

Это тот небольшой круг отклонений от «золотого стандарта», который представляется на сегодня обоснованным и применяется в нашей рутинной клинической практике. Результаты лечения больных ДВКЛ в целом нельзя признать удовлетворительными, и желание врачей-онкогематологов повысить эффективность терапии вполне понятно. Однако надо понимать, что все попытки применения интенсивной блоковой терапии или высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) «up-front» находятся пока в рамках исследовательских протоколов, а не в плоскости доказательной медицины.

3. Мы живем в интересное время, когда непрерывный фармацевтический конвейер выдает богатый ассортимент уникальных противоопухолевых препаратов различных технологических платформ, причем в сжатые временные сроки. Наряду с лечебными моноклональными антителами раннего и последующих поколений с успехом используются биспецифические антитела, позволяющие уничтожать опухолевые В-клетки с помощью Т-клеток. Большой интерес вызывают иммуноконъюгаты — моноклональные антитела, конъюгированные с различными цитотоксическими агентами. Сегодня уже сложно не учитывать возможности CAR Т-клеточной терапии, когда в клинике используются генетически модифицированные Т-лимфоциты, экспрессирующие химерные антигенные рецепторы таргетной направленности. В целом к настоящему времени уже существует довольно широкий спектр новых, как правило таргетных, противоопухолевых препаратов формата «chemotherapy free», которые по памяти даже трудно перечислить, и многое другое.

В этом контексте часто изображаемая различными исследователями аббревиатура «R-CHOP», обрамленная в круг, воспринимается как упрямый раскаленный шар, вцепившийся в ДВКЛ в качестве стандарта первой линии, от которого в разные стороны разлетаются яркие лучи, взывающие о помощи к новым многообещающим лекарственным препаратам или их сочетаниям в качестве возможных комбинаторных партнеров. Удивительно, но эта картинка в воображении и положенная на бумагу или экран монитора компьютера поразительно схожа как у отечественных гематологов, так и у наших коллег из ближнего и дальнего зарубежья. Одним словом, идет постоянная работа по поиску оптимальных противоопухолевых лекарственных комбинаций в условиях интенсивного поступления предложений для клинического использования новых препаратов различной направленности.

В такой ситуации не могли бы Вы остановиться на возможных комбинаторных партнерах известной и доступной схемы R-CHOP в первой линии терапии ДВКЛ? Насколько для этой цели используются новые агенты? Какие клинические исследования в этом направлении еще продолжаются, уже завершены либо преждевременно прерваны? Какие исследования особо привлекли Ваше внимание и почему?

История поиска комбинаторных партнеров при лечении ДВКЛ началась с понимания того, что простая интенсификация химиотерапии не является оптимальным путем, по которому следует идти в будущее. В начале 2000-х годов добавление моноклонального антитела (МКА) ритуксимаба к режиму CHOP позволило без дополнительной токсичности увеличить показатели отдаленной выживаемости примерно на 20 %. Нам казалось, что если идти далее в этом направлении, то, возможно, следующий новый лекарственный агент «X» в комбинации уже с R-CHOP (R-CHOP + X) позволит еще примерно на 20 % повысить эффективность и тогда мы практически подойдем к решению проблемы лечения больных ДВКЛ. Но, увы, как обычно в науке, тем более в медицине, все оказалось не так просто и очевидно.

Уважаемый Евгений Александрович, Вы как руководитель клиники гематологии ведущего онкологического центра нашей страны, несомненно, помните эту дорогу, поскольку мы принимали участие практически во всех масштабных международных исследованиях, проводимых в этой области. Я хочу остановиться, пожалуй, на самом первом проекте, который наглядно показывает, что данные, полученные в эксперименте или у небольшого числа больных, в рамках рандомизированного исследования могут абсолютно не подтвердиться.

Ранее было известно, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет значительную роль в патогенезе, росте и прогрессировании ряда злокачественных опухолей, в т. ч. и НХЛ. Было показано *in vitro* и *in vivo*, что высокий уровень VEGF в сыворотке и повышенная экспрессия его в опухолевой ткани связаны с более высокой опухолевой массой, плотностью микрососудов, быстрыми темпами прогрессирования и более низкими показателями ОБ. Потенциальная роль бевацизумаба (анти-VEGF МКА) оценивалась в клинических исследованиях II фазы группы SWOG на примере 52 пациентов с рецидивами ДВКЛ или мантийноклеточной лимфомы. Серьезных нежелательных явлений не описано. Далее SWOG изучила целесообразность и безопасность добавления бевацизумаба к режиму R-CHOP (RA-CHOP) у 13 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ. Частота общего ответа составила 85 %, а 12-месячная ВБП — 77 %. Было принято решение о начале крупного международного протокола III фазы (MAIN), в которое включили уже 787 первичных больных ДВКЛ, рандомизированных на лечение по схеме R-CHOP или RA-CHOP [Seymour JF, Pfreundschuh M, Trneny M, et al. R-CHOP with or without Bevacizumab in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final MAIN Study Outcomes. *Haematologica*. 2014;99(8):1343]. Однако уже

предварительный анализ показал, что бевацизумаб значимо увеличивает частоту сердечно-сосудистых осложнений (снижение ФВЛЖ в 18 vs 8 % случаев в группе R-CHOP, застойная сердечная недостаточность — 16 vs 7 % соответственно), при этом ВБП по сравнению с таковой при терапии R-CHOP не улучшилась. Исследование было остановлено досрочно, и препарат более никогда не рассматривался при НХЛ.

К этому времени в многочисленных молекулярных исследованиях показано, что факторы транскрипции NF-κB объединяют различные внутриклеточные сигнальные пути, участвующие в реализации иммунного ответа. Активность NF-κB имеет решающее значение для нормального развития и выживания В-клеток. Различные гетеродимеры NF-κB принимают участие в определенных стадиях дифференцировки и активации В-лимфоцитов, а их ингибирование приводит к остановке клеточного деления в фазе G1 и к апоптотической гибели клетки. В дальнейшем отмечено, что именно конститутивно активная передача сигналов BCR/NF-κB отражает ключевой путь выживания при В-клеточных злокачественных опухолях. При ABC-подтипе ДВКЛ этот путь является постоянно активным из-за аутоантигенной стимуляции В-клеточного рецептора (BCR), аутоактивирующих мутаций и посредством передачи сигналов Toll-подобного рецептора через адаптерную молекулу MYD88. Этот сигнальный путь важен и для GCB-подтипа ДВКЛ, однако его тоническая активность менее интенсивна, реже обусловлена активирующими мутациями и осуществляется более избирательно через нижестоящий сигнальный каскад PI3K/Akt/mTOR. Именно поэтому многочисленные исследования были сосредоточены на пути блокирования NF-κB у пациентов с ABC-подтипом ДВКЛ. В этом контексте изучены три потенциально важных новых лекарственных препарата в комбинации с R-CHOP: **ибрутиниб** (ингибитор тирозинкиназы Брутона, ВТК), **бортезомиб** (ингибитор протеасомы, предотвращающий деградацию IκB — антагониста NF-κB) и **леналидомид** (иммуномодулятор, предположительно ингибирующий нижестоящую передачу сигналов NF-κB). Вот на этих трех ключевых исследованиях, в которых наш центр принимал активное участие, я бы хотела остановиться.

Проведено 2 исследования II и III фаз, в которых изучалась эффективность добавления бортезомиба (VR-CHOP) по сравнению с R-CHOP у первичных больных ДВКЛ. В первый протокол включено 206 пациентов с non-GCB-подтипом опухоли, определяемым стандартным ИГХ-алгоритмом. Статистически значимых различий ни по одному показателю отдаленной выживаемости не получено: 2-летняя ВБП составила 77 (R-CHOP) и 82 % (VR-CHOP), 2-летняя ОВ — 88 и 93 % соответственно. Эти же данные были подтверждены в исследовании III фазы, в котором пациенты в зависимости от молекулярного подтипа ДВКЛ (ABC или GCB) были рандомизированы на две разные лечебные группы. Однако и этот дифференцированный и более точный подход не имел успеха. Добавление бортезомиба не увеличило показатели ВБП и не улучшило результаты лечения больных ДВКЛ в целом и в каждой генетической подгруппе отдельно [Davies A, Cummin TE, 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].

В следующем крупномасштабном рандомизированном исследовании III фазы (PHOENIX) проводилось сравнение эффективности R-CHOP +/- ибрутиниб у первичных больных с non-GCB-подтипом ДВКЛ. В протокол включено 838 пациентов с медианой возраста 62 года (при дальнейшем анализе оказалось, что 76 % имели ABC-подтип). Добавление ибрутиниба к R-CHOP не улучшило бессобытийную выживаемость (БСВ) и ОВ ни в группе в целом, ни в когорте больных с молекулярным ABC-подтипом ДВКЛ [Younes A, Sehn LH, 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].

И наконец, леналидомид демонстрирует высокую активность при рецидивах ДВКЛ. Впоследствии препарат изучали в комбинации с R-CHOP (R2-CHOP) в 2 клинических протоколах II фазы, доказывая преимущества в его добавлении. Однако в рамках рандомизированного исследования III фазы (ROBUST) у 570 пациентов с ABC-подтипом ДВКЛ статистически значимых различий по основным показателям эффективности между двумя лечебными группами получить не удалось. Лишь некоторые преимущества по ВБП отмечались при добавлении леналидомида в группе больных с высоким риском (IPI > 3) [Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, 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].

К сожалению, это только небольшая часть из череды «неоправданных ожиданий» по улучшению результатов R-CHOP при ДВКЛ. На других проектах позвольте не останавливаться; как Вы точно заметили, они представлены в нашей условной «солнечной карте-схеме» (рис. 1). Хочу обратить внимание, что во всех описанных выше исследованиях добавление нового препарата к стандартному протоколу приводило к развитию серьезной дополнительной токсичности. Весьма наглядными в этом отношении являются предварительные данные II–III фазы исследования Alliance 051701, представленные на ASH в декабре 2021 г., о применении DA-EPOCH-R +/- венетоклаксом у больных с агрессивными вариантами В-клеточных лимфом (MYC/BCL2 DHL и DEL). Было объявлено о преждевременном закрытии протокола из-за высокой гематологической токсичности, большого количества септических осложнений и летальных исходов (6/35 vs 1/30) и, соответственно, статистически значимо худших показателей ВБП и ОВ в группе с венетоклаксом [Abramson JS, Ruppert AS, Giri S, et al. Randomized Phase II/III Study of DA-EPOCH-R +/- Venetoclax in Previously Untreated Double Hit Lymphoma: Initial Results from Alliance A051701. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):523].

Стандартный режим R-CHOP апробирован десятилетиями у огромного числа больных, и оказывается, что добавление к нему одного, даже нецитостатического,

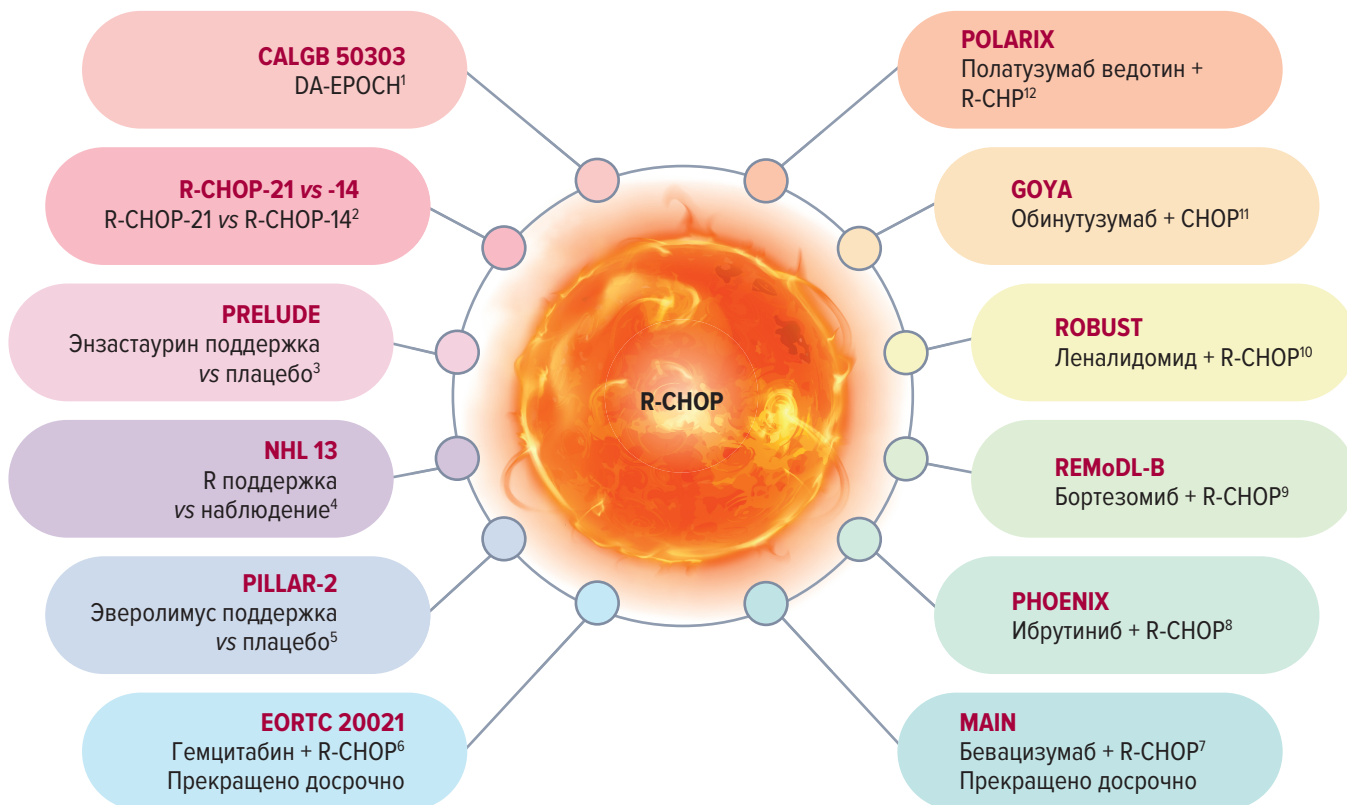


Рис. 1. Исследования различных комбинаций в первой линии терапии ДВКЛ с целью поиска альтернативы схеме R-CHOP (цит. по [1–12])

Fig. 1. The studies of different combinations in first-line DLBCL therapy aimed at finding an alternative to R-CHOP (quoted from [1–12])

¹ Bartlett NL, et al. J Clin Oncol. 2019;37:1790–9. ² Cunningham D, et al. Lancet. 2013;381:1817–26. ³ Crump M, et al. J Clin Oncol. 2016;34(21):2484–92. ⁴ Jaeger U, et al. Haematologica. 2015;100(7):955–63. ⁵ Witzig TE, et al. Ann Oncol. 2018;29(3):707–14. ⁶ Aurer I, et al. Eur J Haematol. 2011;86:111–6. ⁷ Seymour JF, et al. Haematologica. 2014;99:1343–9. ⁸ Younes A, et al. J Clin Oncol. 2019;37:1285–95. ⁹ Davies A, et al. Lancet Oncol. 2019;20:649–62. ¹⁰ Vitolo U, et al. Hematol Oncol. 2019;37:36–7. ¹¹ Vitolo U, et al. J Clin Oncol. 2017;35:3529–37. ¹² Tilly H, et al. N Engl J Med. 2022;386(4):351–63.

агента может увеличить токсичность и препятствовать ритмичному и своевременному выполнению лечения в полном объеме. В этом контексте я бы хотела снова вернуться к протоколу PHOENIX (R-CHOP +/- ибрутиниб). Дополнительный анализ исследования показал значительную взаимосвязь между эффективностью лечения и возрастом. У пациентов моложе 60 лет комбинация ибрутиниба с R-CHOP улучшала все показатели отдаленной выживаемости, но была связана с большим числом серьезных нежелательных явлений (35,7 vs 28,6 %), хотя доля пациентов, получивших не менее 6 циклов R-CHOP, была одинаковой в двух группах (92,9 vs 93,0 %). В то же время у пациентов в возрасте 60 лет и старше добавление ибрутиниба к R-CHOP ухудшило показатели БСВ, ВБП и ОВ, значительно увеличило количество серьезных нежелательных явлений (63,4 vs 38,2 %) и уменьшило долю пациентов, которым выполнена вся программа лечения (73,7 vs 88,8 %). Таким образом, в исследовании не достигнута первичная конечная точка в целом из-за токсичности режима у пожилых больных ДВКЛ.

Это очень важный вывод, который вселяет оптимизм и говорит о сохранении перспективы применения данного препарата. И действительно, в настоящее время проводятся новые клинические исследования с учетом полученной важной информации. У молодых больных ДВКЛ это протокол ESCALADA (R-CHOP +/- ака-

лабрутиниб), у пожилых — R-mini-CHOP + ибрутиниб. Таким образом, при разработке дизайна клинических исследований анализу подвергается вся доступная научная информация, полученная на более ранних этапах изучения нового препарата, как по эффективности, так и по кумулятивной токсичности и лекарственному взаимодействию. Неслучайно «блестящие» результаты, которые получены в рамках одноцентрового нерандомизированного исследования, могут оказаться абсолютно невоспроизводимыми в других лечебных учреждениях и всегда воспринимаются критически с точки зрения доказательной медицины.

4. По всей вероятности, трудно обойти стороной концепцию постулируемого нормального (неопухолевого) клеточного эквивалента (аналога), т. е. того, что обозначается в классификации ВОЗ-2017 как «Cell of origin/postulated normal counterpart». В развитии этой концепции при диффузной В-крупноклеточной лимфоме сегодня принимаются во внимание и молекулярные подтипы опухоли — «Cell of origin subtyping». Не могли бы Вы остановиться на этих понятиях более подробно с акцентом на их значении в клинике? В рамках этих понятий насколько успешной оказалась СОО

(cell of origin)-ориентированная терапия?
В целом каковы перспективы развития этого направления?

Есть научные исследования и публикации, которые можно назвать определенной вехой в учении о том или ином заболевании. Именно к таким относится работа А.А. Alizadeh и соавт., представленная в журнале «Nature» в 2000 г. Впервые было доказано, что разнообразие естественного течения ДВКЛ служит отражением молекулярной гетерогенности этой опухоли. С помощью метода ДНК-микрочипирования были идентифицированы две молекулярные формы ДВКЛ, которые имеют различный профиль экспрессии генов, указывающий на разные стадии дифференцировки В-клеток. Показано, что при одном типе экспрессируются гены, характерные для В-лимфоцитов зародышевого центра (GCB); второй тип отличается экспрессией генов, характерных для активированных В-клеток периферической крови *in vitro* (ABC). Эти два генетических подтипа ДВКЛ имеют разные клиническое течение и прогноз [Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature. 2000;403(6769):503–11].

Эту научную гипотезу расширили в своей не менее масштабной работе А. Rosenwald и соавт., показав на примере анализа опухолевой ткани 240 пациентов с ДВКЛ, что существует три разных профиля экспрессии генов: GCB, ABC и так называемый неклассифицируемый 3-й тип. Два частых онкогенных события при ДВКЛ, такие как транслокация t(14;18) с участием гена *BCL2* и амплификация локуса *c-REL* на коротком плече хромосомы 2, были обнаружены только при GCB-подтипе, и именно эти больные имели наилучшие показатели 5-летней выживаемости после лечения по схеме СНОР. Авторами были определены 4 сигнатуры экспрессии генов (gene-expression signatures), характерные для В-клеток зародышевого центра, пролиферирующих клеток, реактивных стромальных и иммунных клеток лимфатического узла и главного комплекса гистосовместимости II класса. Они показали, что эта предикторная модель, основанная на экспрессии 17 генов, может использоваться для оценки прогноза и ответа на химиотерапию [Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002;346(25):1937–47].

Однако данная методика так и не стала рутинным исследованием и в повсеместной работе была заменена различными ИГХ-алгоритмами (алгоритмы Hans, Choi, Visco-Young), которые были построены по принципу изучения экспрессии суррогатных маркеров (белков), связанных с тем или иным молекулярным подтипом ДВКЛ. Хотя все эти алгоритмы демонстрируют определенное соответствие профилю экспрессии генов (gene expression programming, GEP) и так или иначе отражают происхождение опухолевых клеток (cell of origin, COO), они не заменяют полностью молекулярные исследования (чувствительность ИГХ-методов 75–80 %) и позволяют разделить ДВКЛ на GCB- и non-GCB-подтипы. Следует понимать, что все ИГХ-алгоритмы имеют скорее диагностическое значение и

ставят под сомнение возможность применения их в качестве предикторных моделей, особенно в эпоху иммунохимиотерапии. Неслучайно большинство крупных COO-ориентированных протоколов III фазы учитывает только результаты генетических исследований. Любое клиническое решение, основанное на ИГХ-алгоритме, следует принимать с осторожностью из-за возможного серьезного несоответствия двух разных методов. В последние годы усовершенствования в технологии позволили проводить GEP-анализ не только на свежем материале, но и на архивных парафиновых блоках с использованием современной цифровой платформы анализа результатов (Lymph2Cx). Этот высокоточный метод имеет большую конкордантность с COO и значительно расширяет возможности молекулярных исследований в данной области.

И все же доказать с высокой достоверностью разный прогноз (благоприятный при GCB-подтипе и неблагоприятный при ABC) при лечении ДВКЛ по схеме R-CHOP не удавалось. Было много публикаций «за» и «против» COO-ориентированной терапии. Определенным «взрывом» можно считать 2 публикации, которые практически одновременно появились в печати. Первая работа R. Schmitz и соавт. опубликована в апреле 2018 г., и в ней представлены данные по полногеномному секвенированию 574 образцов опухолевой ткани при ДВКЛ [Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378(15):1396–407]. На основе алгоритма совпадения повторяющихся aberrаций 372 генов были сформированы 4 генетических подтипа: **MCD** (одновременные мутации *MYD88*^{L265P} и *CD79B*), **N1** (мутации *NOTCH1*), **BN2** (перестройка *BCL6* и мутации *NOTCH2*) и **EZB** (мутации *EZH2* и транслокации *BCL2*). Эти подтипы различались фенотипически, имели разный профиль экспрессии генов (подтипы MCD и N1 соответствовали ABC ДВКЛ, а подтипы BN2 и EZB — GCB ДВКЛ), разный ответ на иммунохимиотерапию и разный прогноз.

Буквально через месяц, в мае 2018 г., в печати появилась работа В. Chapuy и соавт., в которой представлен комплексный генетический анализ 304 биоптатов первичных больных ДВКЛ и сконструированы 5 генетических кластеров: два ABC-кластера (**C1**, **C5**), включая ранее не идентифицированный ABC-подтип низкого риска экстрафолликулярного/маргинального происхождения; два GCB-кластера (**C3**, **C4**) с разными прогнозами и таргетными изменениями; ABC/GCB-независимая группа (**C2**) с биаллельной инактивацией *TP53*, потерей *CDKN2A* и связанной с этим геномной нестабильностью [Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma Are Associated with Distinct Pathogenic Mechanisms and Outcomes. Nat Med. 2018;24(5):679–90].

«Скажите на милость, что же со всем этим делать?» — вот основной вопрос, который, я думаю, задавал себе не один клиницист, который практически одновременно ознакомился с этими 2 работами. Сами авторы назвали свое исследование «дорожной картой» в классификации ДВКЛ. И все же, могут ли данные работы иметь практический выход и, отвечая на Ваш вопрос, уважаемый Евгений Александрович, есть ли будущее у COO-ориентированной терапии?

Первый и главный вывод в том, что описанные генетические особенности позволяют по-новому взглянуть на патогенез ДВКЛ и объясняют гетерогенность внутри GCB- и ABC-подтипов. Молекулярное «перепрофилирование» не только углубило наше понимание биологии этого сложного заболевания, но и имеет большой потенциал на будущее. Современные технологии позволяют с новым багажом знаний проводить ретроспективный анализ архивных блоков больных, включенных в исследования с дизайном «R-CHOP +/- X», т. е. мы возвращаемся обратно и пытаемся понять, что мы делали не так в прошлом, чтобы помочь будущим больным. Такая стратегия была применена к формально «провальному» исследованию PHOENIX. Углубленный генетический анализ опухолевой ткани больных ДВКЛ, включенных в этот протокол, показал впечатляющее улучшение 3-летней БСВ $c \leq 50$ до 100 % за счет добавления ибрутиниба к R-CHOP у молодых пациентов с генетическими MCD- и N1-подтипами [Wilson WH, Wright GW, Huang DW, et al. Effect of Ibrutinib with R-CHOP Chemotherapy in Genetic Subtypes of DLBCL. Cancer Cell. 2021;39(12):1643–53]. Несомненно, такие выводы требуют подтверждения в проспективных исследованиях.

Другой путь, по которому идут сейчас исследователи, называют «umbrella-style», при котором применяется тот же принцип «R-CHOP + X», но в качестве «X» в каждом случае выступают разные препараты в зависимости от молекулярных особенностей опухоли. Правда, необходимо отметить, что имеющиеся результаты такой стратегии еще весьма скромные, генетические стратификаторы не унифицированы, лекарственные препараты пока очень ограничены. И все же именно персонализированный алгоритм принятия решений представляется наиболее перспективным в будущем.

5. Принципиально другое направление — поиск универсальной мишени, независимой от ССО (cell of origin), для таргетного воздействия на опухолевые клетки диффузной В-крупноклеточной лимфомы. В этой связи насколько молекула anti-CD79b ADC (antibody-drug conjugate) с прикрепленным цитотоксическим агентом монометилауристатином E, т. е. препарат полатузумаб ведотин, может служить готовым решением острой проблемы по созданию новых лечебных опций при ДВКЛ? Что делает полатузумаб ведотин и эту группу препаратов в определенном смысле уникальными?

Универсальная мишень — это то, с чего по сути началась история таргетной терапии в онкологии в целом. Первое лечебное МКА ритуксимаб было направлено против антигена CD20, который экспрессировался на всех зрелых В-лимфоцитах разных этапов дифференцировки вплоть до плазматической клетки. Применение ритуксимаба можно назвать огромной победой в онкогематологии. К сожалению, появление нового поколения гликоинженерных анти-CD20 МКА (обинутузумаб) уже сложно назвать прорывной технологией при агрессивных лимфомах. И если в лечении

фолликулярной лимфомы у данной молекулы есть преимущества перед ритуксимабом, то при ДВКЛ они отсутствуют. Это стало понятно после публикации результатов крупного рандомизированного исследования III фазы GOYA с участием 1414 первичных больных ДВКЛ (G-CHOP, $n = 704$; R-CHOP, $n = 710$). 5-летние показатели ВВП составили 63,8 и 62,6 %, 5-летняя ОВ — 77,0 и 77,7 % соответственно. Более того, в группе G-CHOP наблюдалось больше нежелательных явлений III–IV степени, в т. ч. нейтропений и инфекций, с серьезными (44,4 vs 38,4 %) и фатальными (6,1 vs 4,4 %) осложнениями [Sehn LH, Martelli M, Trneny M, et al. A Randomized, Open-Label, Phase III Study of Obinutuzumab or Rituximab plus CHOP in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of GOYA. J Hematol Oncol. 2020;13(1):71]. Тем не менее протокол GOYA является самым масштабным проектом при ДВКЛ, охватывающим всю популяцию первичных больных, которые получали лечение по схеме R/G-CHOP независимо от СОО, молекулярных подтипов и клинических показателей. Стало очевидным, что дальнейшие разработка и усовершенствование простых анти-CD20 МКА не приводят к желаемым результатам, а значит, нужны другие мишени и более сложные по механизму действия лекарственные препараты.

Новой универсальной мишенью в лечении ДВКЛ представляется антиген CD19, который экспрессируется начиная с ранних пре-В до терминальных этапов В-лимфоидной дифференцировки в плазматические клетки. Этот трансмембранный гликопротеин из суперсемейства иммуноглобулинов содержит 2 экстрацеллюлярных и 1 длинный внутриклеточный домены. Данный антиген не экспрессируется на других гемопоэтических и иммунных клетках, за исключением некоторых фолликулярных дендритных клеток. Антиген CD19 служит положительным регулятором BCR-сигналинга и необходим для активации, пролиферации В-лимфоцитов и развития гуморального иммунного ответа. Это важная костимулирующая молекула в комплексе с CD21 и CD81 является критической для иницированного Т-лимфоцитами В-клеточного иммунного ответа.

Разработка лечебного анти-CD19 МКА ранее была лимитирована быстрой интернализацией антигена, и только дальнейшая оптимизация аффинности и инжиниринг Fc-региона позволили получить новое эффективное лекарственное средство тафаситамаб. Механизм действия его состоит в активации NK-клеток и макрофагов, что, возможно, объясняет синергизм с леналидомидом как иммуномодулирующим агентом. В исследовании II фазы L-MIND эта комбинация тестировалась у больных с рецидивами ДВКЛ: частота общего ответа составила 43 %, полных ремиссий — 18 % [Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E, et al. Tafasitamab plus Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (L-MIND): A Multicentre, Prospective, Single-Arm, Phase 2 Study. Lancet Oncol. 2020;21(7):978–88]. Благоприятный профиль токсичности позволил комбинировать тафаситамаб + леналидомид с R-CHOP. В настоящее время проводится большое рандомизированное исследование III фазы frontMIND у первичных больных ДВКЛ, в котором изучается R2-CHOP + тафаситамаб в сравнении с R-CHOP.

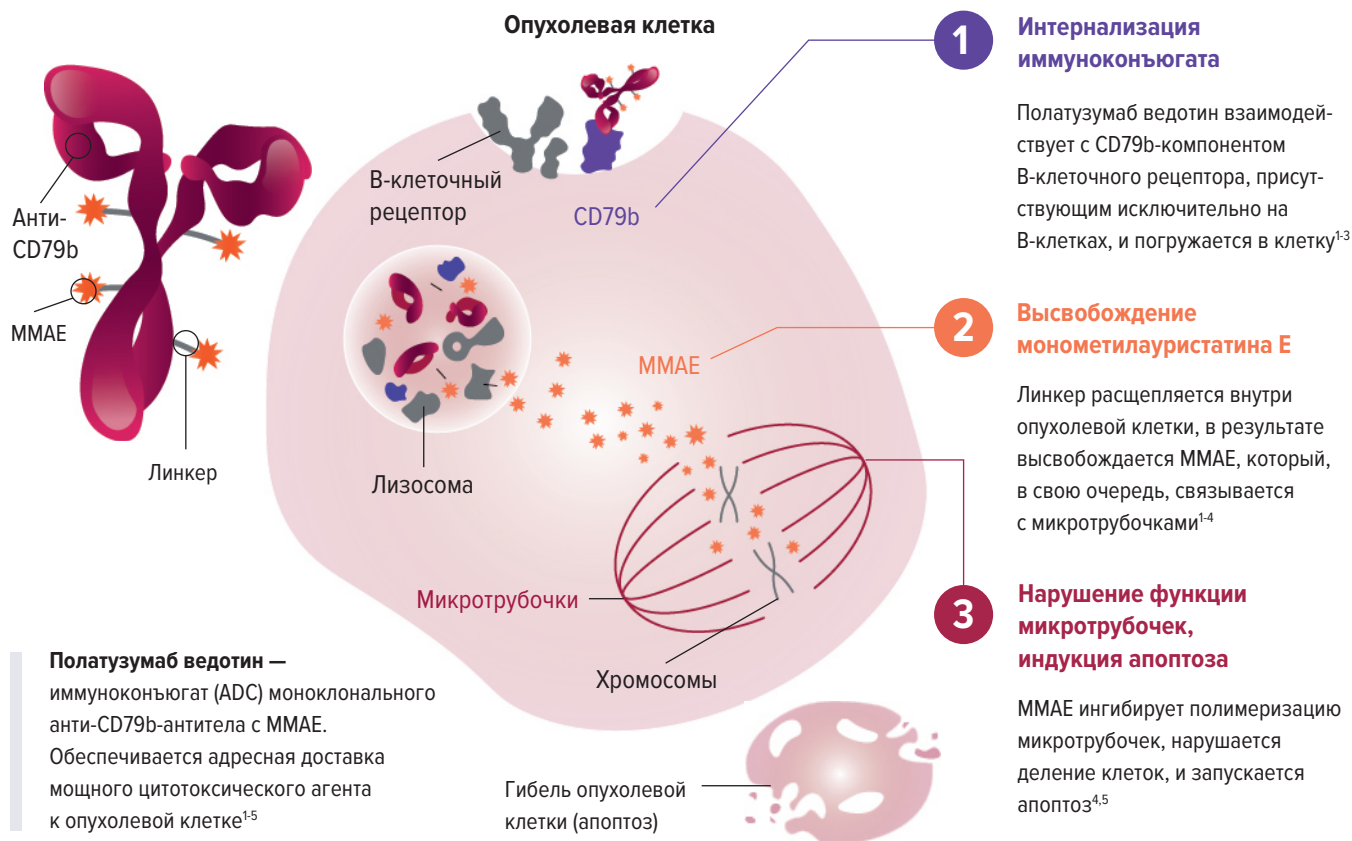


Рис. 2. Механизм действия иммуноконъюгатов на примере полатузумаба ведотина (цит. по [1–5])

Fig. 2. Action mechanism of immunoconjugates, as illustrated in the example of polatuzumab vedotin (quoted from [1–5])

¹ Palanca-Wessels MC, et al. Lancet Oncol. 2015;16:704–15. ² Dornan D, et al. Blood. 2009;114:2721–9. ³ Polson A, et al. Expert Opin Invest Drug. 2011;20:75–85. ⁴ Francisco JA, et al. Blood. 2003;102:1458–65. ⁵ Beck A, et al. Mabs. 2012;4:637–47.

Глубокоуважаемый Евгений Александрович, я понимаю Ваш вопрос относительно полатузумаба ведотина как универсальной мишени, но не совсем могу согласиться с Вами. В реализации противоопухолевого эффекта данного препарата имеет значение не только и не столько выбор правильной и оптимальной мишени CD79b, которая, кстати, именно такой и является. Дальнейшее развитие методов генной инженерии привело нас к созданию нового класса противоопухолевых препаратов — **иммуноконъюгатов** (antibody–drug conjugate, ADC). Вот почему полатузумаб ведотин — это не просто универсальная мишень с высокоаффинным МКА, а совсем другая идеология создания лекарственного препарата, при которой функциональная активность самого антитела и такие важные механизмы, как антитело- и комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность, которые определяют эффективность простых МКА, не имеют значения.

6. Что собой представляет полатузумаб ведотин? Каковы особенности фармакологической структуры препарата? Не могли бы Вы схематично представить особенности механизма действия иммуноконъюгатов на примере полатузумаба ведотина? На чем основывается (строится) оптимизм по созданию последующих поколений препаратов

этой группы? Решение каких конкретных технологических проблем позволит в будущем надеяться на разработку более эффективных, если хотите более перспективных, конъюгированных моноклональных антител новых поколений?

Полатузумаб ведотин представляет собой CD79b-таргетный иммуноконъюгат (ADC), который характеризуется мощным антimitотическим эффектом за счет адресной доставки монометилауристатина E (MMAE) в опухолевые клетки ДВКЛ. Для того чтобы разобраться в функциональных и структурных особенностях препарата, я, с Вашего позволения, попробую вкратце остановиться на главных принципах создания этого класса противоопухолевых лекарственных средств (рис. 2).

Основная идея ученых и разработчиков — целевая гибель опухоли без повреждения нормальных тканей. ADC состоит из трех ключевых компонентов: опухоль-специфического МКА, цитотоксического агента («payload» — полезная нагрузка) и соединяющего их специального химического линкера. Каждый из перечисленных компонентов должен отвечать определенным требованиям для эффективного функционирования этой сложной конструкции.

Идеальная мишень для таргетного воздействия должна быть опухоль-специфической и в значительно меньшей степени представлена на других органах

и тканях для уменьшения нецелевой токсичности. Антиген должен минимально секретироваться в кровотоке и иметь высокую плотность на опухолевой мембране. Вместе с тем гомогенная экспрессия мишени не является абсолютно необходимым условием для эффективности ADC, поскольку гетерогенные опухоли также могут повреждаться так называемым механизмом *bystander killing* (убийства свидетелей), когда оптимальная противоопухолевая активность достигается благодаря способности препарата распространяться через клеточные мембраны и оказывать цитотоксическое воздействие на соседние антигеннегативные опухолевые клетки. Выбранная мишень может не обладать какой-либо функциональной активностью, хотя наличие таких свойств дает дополнительные терапевтические преимущества. Важным также представляется возможность быстрой интернализации, т. е. перемещения ADC внутрь клетки путем эндоцитоза.

Для создания наилучшего профиля иммуногенности ADC используются химерные, гуманизированные или полностью человеческие МКА, в частности иммуноглобулин G (IgG), особенно оптимальным является изотип IgG1 ввиду его длительного периода полураспада. IgG1 может вызывать выраженную антителозависимую клеточную цитотоксичность, комплемент-зависимое повреждение Fc γ -экспрессирующих клеток и активацию фагоцитов. Это повышает эффективность ADC, но может сопровождаться также дополнительной токсичностью. Решением этой проблемы и оптимизацией результатов будет применение IgG4-изотипа или Fc-мутированных вариантов IgG10-изотипа. В целом антитела должны обеспечивать благоприятный баланс между небольшой молекулярной массой, способствующей эндоцитозу, и сниженным периодом полувыведения в плазме, что, наоборот, нарушает воздействие на опухоль.

Химическая структура линкера — важный фактор, определяющий безопасность, специфичность, эффективность и активность ADC. Линкеры должны быть стабильными в кровотоке, но при этом обеспечивать быстрое высвобождение цитотоксического препарата после интернализации (погружения) внутрь опухолевой клетки. Существуют различные параметры, такие как положение и механизм его связывающей активности, которые учитываются при разработке идеального линкера. Линкеры традиционно классифицируются по механизму высвобождения цитотоксина на расщепляемые и нерасщепляемые. В основе расщепляемых линкеров лежат химические, осмолярные и другие различия внеклеточной и внутриклеточной сред. Существует три типа расщепляемых линкеров: гидролизные, дисульфидные и пептидные. Гидролизные линкеры были разработаны одними из первых и при низком pH внутри лизосом подвергаются кислотному гидролизу с высвобождением цитотоксического средства. Действие дисульфидных линкеров основано на повышенной концентрации тиоловых молекул (например, глутатиона) в опухолевых клетках. Пептидные линкеры обеспечивают улучшенный контроль высвобождения за счет присоединения цитотоксического препарата к МКА через дипептидную связь, которая расщепляется в кислой

среде внутри лизосом различными протеазами, такими как катепсин-B и плазмин.

Нерасщепляемые линкеры зависят исключительно от процесса лизосомной деградации после интернализации ADC. По сравнению с расщепляемыми линкерами нерасщепляемые обладают повышенной стабильностью в кровотоке, что позволяет ADC иметь более длительный период полураспада и меньший риск побочных эффектов при сохранении активности цитотоксического агента. Несмотря на успешное применение нерасщепляемых линкеров, важно отметить, что их можно использовать только в тех ADC, которые подвергаются эффективной внутриклеточной интернализации и полной протеолитической деградации.

Лекарственные средства, используемые в ADC, представляют собой небольшие молекулы, но обладающие высокой эффективностью и определенной гидрофильностью. Важным параметром является соотношение препарата и МКА, которое определяется как среднее число молекул препарата, прикрепленных к одному МКА (оптимальным считается 3–4). Это соотношение обеспечивает стабильность препарата в кровотоке, способность его проникать в опухолевые клетки, противоопухолевую эффективность и токсичность ADC в целом.

Цитотоксические средства можно разделить на две основные категории: ингибиторы полимеризации тубулина (микротрубочек) и ДНК-повреждающие агенты. К первой категории относятся ауристатины, которые получают из пептидов морского *Dolabella auricularia*. Для конструкций ADC обычно используют два производных ауристатина: монометилауристин E (ММАЕ, ведотин) и монометилауристин F (ММАФ, мафодотин). ММАЕ имеет нейтральный заряд, что обеспечивает его диффузию через клеточные мембраны и дальнейшее воздействие на соседние опухолевые клетки. ММАФ более гидрофильный и непроницаемый для мембран, что снижает его общую эффективность. К агентам, повреждающим ДНК, обычно относятся противоопухолевые антибиотики, такие как калихеамицин, димер пирролобензодиазепинов, индолинобензодиазепин, дуокармицин, доксорубицин и др.

Иммуноконъюгаты первого поколения включали в себя обычные химиопрепараты, связанные с МКА, однако из-за нестабильности конструкции и недостаточной эффективности требовавшие дальнейшей коррекции. К ADC первого поколения относится анти-CD33 **гемтузумаб озогамицин**, который был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 2000 г. для лечения острого миелоидного лейкоза. Из-за плохо управляемой токсичности препарат был изъят с рынка в 2010 г. и после пересмотра дозы и режима лечения повторно прошел регистрацию FDA в 2017 г.

Иммуноконъюгаты второго поколения используют цитотоксины в 100–1000 раз более эффективные, чем обычные химиотерапевтические средства. Они обладают субнанолярной активностью и имеют высокую плотность соотношения с МКА (4:1). Три препарата этого поколения зарегистрированы для лечения лимфоидных опухолей: **брентуксимаб ведотин** (анти-CD30 ADC, одобрен FDA в 2011 г. для лечения рецидивов лимфомы Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомы), **инотузумаб**

озогамицин (анти-CD22 ADC, одобрен FDA в 2017 г. для лечения рецидивов острого В-лимфобластного лейкоза) и, наконец, **полатузумаб ведотин**, на котором, собственно, я и хотела остановиться.

На первых этапах исследования при В-клеточных опухолях были выбраны два препарата с одинаковым механизмом действия и разными точками прикрепления. Антигены CD79 и CD22 экспрессируются на мембране нормальных и опухолевых В-клеток. Огромный и длительный опыт применения ритуксимаба позволяет утверждать, что повреждение нормальных В-лимфоцитов анти-CD20 МКА не несет в себе серьезную проблему для безопасности. Анти-CD79b (полатузумаб ведотин — Pola) и анти-CD22 (пинатузумаб ведотин — Pina) представляют собой МКА, конъюгированное с ММАЕ через расщепляемый протеазой линкер. После интернализации и высвобождения ММАЕ ингибирует полимеризацию микротрубочек, что приводит клетку к апоптозу. Оба препарата изучались в комбинации с ритуксимабом при В-НХЛ. В исследовании ROMULUS показано, что независимо от экспрессии CD79b лечение R-Pola или R-Pina было примерно одинаково эффективным у пациентов с рецидивами ДВКЛ (частота общего ответа 54 %, медиана ВВП 5,6 мес.). Однако при фолликулярной лимфоме результаты лечения R-Pola превзошли таковые при использовании R-Pina. Кроме того, в случае применения R-Pola частота серьезных нежелательных явлений оказалась ниже. Таким образом, общее соотношение риска и пользы благоприятствовало для дальнейшего исследования полатузумаба ведотина при В-клеточных опухолях [Morschhauser F, Flinn IW, 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–e265].

Имуноконъюгаты второго поколения действительно оказались высокоперспективными препаратами, которые продолжают интенсивно изучаться при многих опухолях по новым показаниям и в новых комбинациях. ADC третьего поколения имеют более широкое терапевтическое окно, отличаются сайт-специфической конъюгацией препарата, что обеспечивает его высокую эффективность и безопасность. Кроме того, новые ADC могут содержать улучшенные цитотоксические агенты и новые структуры антител, такие как бипаратопические МКА (захватывают два эпитопа одного или разных антигенов).

7. Не могли бы Вы еще раз напомнить, какие характеристики и особенности молекулы CD79b послужили основанием для признания ее в качестве привлекательной мишени при неходжкинских лимфомах? Если можно, несколько слов: необходимо ли тестирование на этот иммуногистохимический маркер, какова его распространенность и интенсивность экспрессии на опухолевых В-клетках ДВКЛ?

Антигенраспознающий В-клеточный рецептор (BCR) абсолютно необходим для созревания В-лимфо-

цитов и формирования репертуара антител. Именно с него начинается цепь передачи сигнала внутрь клетки, которая в зависимости от различных условий может приводить к активации, пролиферации, дифференцировке или апоптозу В-лимфоцитов. Молекула CD79 — это составная часть BCR. Она представлена двумя ковалентными гетеродимерами CD79a/CD79b, которые связываются с мембранными иммуноглобулинами и образуют комплекс BCR.

Гетеродимер CD79a/CD79b необходим для инициации сигнального каскада, который в итоге приводит к интернализации комплекса BCR, его переносу в поздние эндосомы и презентации антигена. Биологическая особенность антигена CD79 делает его особенно привлекательной мишенью для использования в ADC, поскольку антитела против CD79, таким образом, могут быть доставлены к лизосомам. Это позволяет использовать более стабильные нерасщепляемые линкеры, которые, как правило, менее токсичны, поскольку высвобождение цитотоксического агента происходит только внутри клетки-мишени.

Антиген CD79b экспрессируется на всех нормальных и опухолевых В-лимфоцитах и не представлен на мембране других клеток и тканей. Его экспрессия определяется более чем в 95 % случаев ДВКЛ, в связи с чем тестирования или ИГХ-определения уровня CD79b перед началом терапии полатузумабом ведотином не требуется.

8. Глубокоуважаемая Гаяне Сергеевна, в руководимой Вами клинике полатузумаб ведотин уже используется в рамках программы раннего доступа у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Не могли бы Вы поделиться собственным впечатлением от препарата и первыми результатами его использования, если это возможно? В каких комбинациях Вы используете полатузумаб ведотин, в рамках каких исследований и у какой категории пациентов, их число?

Наш центр имеет пусть небольшой, но собственный опыт применения полатузумаба ведотина у пациентов с ДВКЛ. Мы включили в программу раннего доступа 5 больных с рецидивами/рефрактерным течением заболевания в возрасте 36–59 лет (медиана 56 лет). Полатузумаб ведотин вводился в дозе 1,8 мг/кг в виде 90-минутной внутривенной инфузии в комбинации с режимом BR (бендамустин и ритуксимаб). Именно в этой комбинации в дальнейшем препарат прошел регистрацию на территории РФ. Всего предполагалось провести 6 циклов. Перед началом и после завершения программы всем пациентам выполнялась ПЭТ/КТ. На протяжении всего лечения больным проводилась профилактика инфекционных осложнений (сульфаметоксазол + триметоприм по 960 мг внутрь 2 раза в неделю, ацикловир 800 мг/сут внутрь), премедикация антигистаминными препаратами и антипиретиками перед введением полатузумаба ведотина.

Сразу хочу поделиться общим впечатлением: препарат чрезвычайно прост в применении (все курсы терапии проводились амбулаторно) и вместе с тем

демонстрирует высокую эффективность в крайне сложных клинических ситуациях. У всех наших пациентов ко времени вступления в программу имели место распространенные стадии ДВКЛ со множественными экстранодальными поражениями. Больные получали 2–6 линий предшествующей терапии, причем у 2 пациентов отмечалась резистентность к последнему режиму, а у 3 — первичная рефрактерность опухоли. Лечение оказалось эффективным у 4 из 5 больных, при этом у 3 был достигнут полный метаболический ответ. Больные получили суммарно 27 циклов. У 1 пациента отмечалось прогрессирование опухоли после 4-го цикла, в другом наблюдении лечение было прервано после 5-го цикла в связи с выявлением гепатита В. Из осложнений обращает на себя внимание нейтропения I–II степени в 11 (44 %) случаях и III–IV степени — в 7 (28 %). Все пациенты в перерывах между циклами получали ростовые факторы. У 1 больного наблюдалась кожная сыпь, которая регрессировала после 2-го цикла. У 2 пациентов имела место реактивация гепатита В после 5-го и 6-го циклов соответственно без значимого повышения уровня печеночных ферментов. Больные получали противовирусную терапию, ухудшения общего состояния не отмечено. Программа в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ стартовала в августе 2020 г. Ко времени публикации у 2 больных сохраняются полные ремиссии длительностью 18 и 20 мес. соответственно, у 2 других — развились рецидивы через 8 и 14 мес. наблюдения. У 1 больного в полной ремиссии через 3 мес. после завершения программы с целью консолидации полученного эффекта выполнена ВДХТ с аутоТГСК.

Уважаемый Евгений Александрович, безусловно, делать какие-либо серьезные выводы на таком небольшом числе наблюдений, наверное, некорректно, но тем не менее в клинике уже сложилось собственное впечатление от препарата и оно вселяет оптимизм. По крайней мере, у нас было ощущение, что лечение на основе полатузумаба ведотина позволяло найти выход из тупиковых ситуаций, в которых оказывались наши пациенты. Думаю, дальнейшие исследования позволят нам применять полатузумаб ведотин на более ранних этапах лечения, с другими комбинаторными партнерами, что, возможно, приведет к общему дальнейшему улучшению результатов лечения больных ДВКЛ.

9. По каким клиническим показаниям полатузумаб ведотин зарегистрирован для применения при диффузной В-крупноклеточной лимфоме? На основании каких клинических исследований и когда они были одобрены FDA, EMA и регуляторными органами нашей страны?

Основанием для повсеместного ускоренного одобрения препарата стали результаты рандомизированного контролируемого исследования II фазы G029365 по оценке эффективности и безопасности режима Pola-BR в сравнении с BR у больных с рецидивами/рефрактерным течением ДВКЛ. В исследование включено 80 пациентов, рандомизация 1:1. Первичной конечной точкой выбрана частота полного ответа по данным ПЭТ

в соответствии с модифицированными критериями Луго-2014 [Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059–68]. В группе с полатузумабом ведотином медиана возраста больных составила 67 лет (диапазон 33–86 лет). Большинство пациентов (85 %) имели распространенные стадии болезни, получали в среднем 2 линии предшествующей терапии (диапазон 1–7 линий), у 25 % ранее выполнялась ВДХТ с аутоТГСК. Полный ответ достигнут у 42 и 15 % пациентов соответственно ($p = 0,026$). Добавление полатузумаба ведотина к BR более чем в 2,5 раза увеличило показатели отдаленной выживаемости: при медиане наблюдения 22 мес. медиана ВВП составила 9,5 и 3,7 мес. ($p = 0,001$), медиана ОВ 12,4 и 4,7 мес. соответственно ($p = 0,002$). У 28 % пациентов из группы с полатузумабом ведотином удалось достичь длительной ремиссии, составившей 2 года и более. Нежелательные явления III–IV степени в группе Pola-BR были следующие: анемия (28 %), нейтропения (46 %), тромбоцитопения (41 %), фебрильная нейтропения (10 %).

Таким образом, полатузумаб ведотин в комбинации с BR для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВКЛ после как минимум 2 линий предшествующей терапии прошел ускоренное одобрение FDA в июне 2019 г. В январе 2020 г. Европейское медицинское агентство (EMA) завершило регистрацию полатузумаба ведотина в комбинации с BR для лечения взрослых пациентов с рецидивами/рефрактерной ДВКЛ, которые не являются кандидатами на аутоТГСК. Препарату присвоен статус «breakthrough designation» FDA (прорывная инновация) и «PRIME» (приоритетная терапия) EMA. В Российской Федерации регуляторными органами полатузумаб ведотин был одобрен по тем же показаниям, как и в EMA, в ноябре 2020 г.

10. В продолжение предыдущего вопроса давайте вспомним, с чего все начиналось при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, на каких этапах болезни и когда? Pola + BR(G), Pola + R-GemOx, Pola + R-ICE — какой период в лечении ДВКЛ отражают перечисленные программы? По каким показаниям и в каких клинических исследованиях они использовались? И, наконец, каковы результаты, каков в целом потенциал схем противоопухолевого лечения ДВКЛ на основе полатузумаба ведотина?

Безусловно, все начиналось с поиска возможностей лечения больных с рецидивами и рефрактерным течением ДВКЛ. Крупное международное ретроспективное исследование SCHOLAR-1 (Retrospective Non-Hodgkin Lymphoma Research), включавшее 636 больных с рефрактерным течением ДВКЛ, показало крайне негативные перспективы для этой категории препаратов: частота полного ответа при последующих линиях составляет 7 %, а медиана ОВ не превышает 6,3 мес. [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].

Отвечая на ваш предыдущий вопрос, я уже говорила о весьма обнадеживающих результатах протокола G029365 по оценке эффективности и безопасности режима Pola-BR в сравнении с BR, которые послужили основанием для повсеместной регистрации препарата. Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что в данное исследование была включена популяция пациентов, трудно поддающихся лечению. В группе Pola-BR 53 % имели первичную рефрактерность, 75 % были рефрактерными к последнему режиму терапии, 46 % получали не менее 3 линий предшествующего лечения. Еще один момент, на который хотелось бы обратить внимание: в протоколе были предусмотрены анализ биомаркеров, определение уровня экспрессии CD79b, изучение COO и коэкспрессии белков MYC/BCL2 (DEL). Хочу еще раз подчеркнуть, что уровень экспрессии CD79b никак не коррелировал с ответом на полатузумаб ведотин, а больные, получавшие инновационный препарат, выиграли независимо от всех перечисленных биологических характеристик опухоли.

Ускоренная регистрация препарата вызвала несколько настороженных откликов в научной литературе относительно небольшого числа пациентов ($n = 40$), включенных в протокол. В связи с этим очень интересными были результаты в расширенной когорте дополнительно включенных 106 пациентов с рецидивами ДВКЛ, получавших Pola-BR, для дальнейшей оценки безопасности и эффективности программы. В итоге, уже с учетом расширенной когорты, частота объективных ответов составила 41,5 % (полные ремиссии 38,7 %). При медиане наблюдения 48 мес. медиана ВВП и ОВ по оценке независимого экспертного комитета составила 6,6 и 12,5 мес. соответственно. В субпопуляционном анализе удалось выделить категорию пациентов, которые особенно выиграли от комбинации Pola-BR: полатузумаб ведотин применялся в качестве терапии второй линии, у пациентов без первичной рефрактерности и, наконец, в ситуациях, когда рефрактерности к последнему режиму не отмечалось. В этих подгруппах частота полного ответа составила 74, 89 и 92 % соответственно. Никаких новых дополнительных сигналов по токсичности не выявлено [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].

Учитывая значительный и устойчивый контроль над опухолью, а также хорошо управляемый профиль безопасности, полатузумаб ведотин стал привлекательным препаратом для дальнейшего изучения. В настоящее время продолжаются 2 крупных рандомизированных исследования при рецидивах ДВКЛ. Первое касается сравнения Pola-R-GemOx с R-GemOx (POLARGO, III фаза, NCT04182204) у всех больных с рецидивами ДВКЛ, второе — сравнения Pola-R-ICE с R-ICE (II фаза, NCT04665765) и включает только кандидатов на ВДХТ с аутоТГСК при первом рецидиве заболевания. Хочу отдельно обратить внимание, что в последнем исследовании полатузумаб ведотин изучается как в режиме «спасения» перед аутоТГСК, так и в качестве консоли-

дации через 30–60 дней после выполнения трансплантации, что указывает на еще одну возможную нишу для применения данного препарата. Таким образом, комбинации с полатузумабом ведотином могут стать потенциально эффективным мостиком как к аутоТГСК, так и к CAR T-клеточной терапии (данная опция уже обозначена в рекомендациях NCCN, хотя существуют определенные опасения в связи с известной T-клеточной деплецией после применения бендамустина).

11. Не могу не отметить, что уже тогда по первым результатам применения перечисленных выше программ при ДВКЛ настойчиво обсуждались перспективы ускоренного продвижения полатузумаба ведотина и его комбинаций в первую линию терапии у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Существовало общее мнение, что именно у этой категории пациентов без предшествующего противоопухолевого лечения результаты могут оказаться значительно лучше. Глубокоуважаемая Гаяне Сергеевна, как Вы считаете, оправдались ли эти надежды? Иными словами, мы логично подошли к кульминации Вашего интервью, когда вполне можно перейти к развернутому обсуждению клинического исследования POLARIX, не так ли? Каковы Ваши общие впечатления по дизайну исследования?

Действительно, продвижение препарата в первую линию началось очень быстро и это связано в первую очередь с удовлетворительным профилем его безопасности. Сначала был проведен фармакокинетический анализ и изучено лекарственное взаимодействие комбинации полатузумаба ведотина с R/G-CHP у первичных больных ДВКЛ ($n = 75$). Полученные результаты сравнивались с данными предыдущих исследований. Было показано, что фармакокинетика полатузумаба ведотина была одинаковой в группах лечения и не зависела от линии терапии. Экспозиция Pola с R/G-CHP была аналогична экспозиции без CHP; экспозиция R/G-CHP в присутствии Pola была сопоставима с таковой в ее отсутствие, клинически значимых лекарственных взаимодействий с R/G-CHP не отмечено [Shemesh C, Agarwal P, Lu T, et al. Pharmacokinetics of polatuzumab vedotin in combination with R/G-CHP in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2020;85(5):831–42]. Уже к этому времени были доступны данные по 82 первичным пациентам с ДВКЛ, включенным в оценку безопасности и активности применения комбинации Pola + R/G-CHP (25 в фазу Ib и 57 в фазу II). Была выбрана оптимальная по эффективности и переносимости доза — 1,8 мг/кг каждые 3 нед. В итоге в анализ безопасности вошли данные 66 пациентов (45 с Pola-R-CHP; 21 с Pola-G-CHP). Наиболее частыми нежелательными явлениями III степени или выше были нейтропения (30 %), фебрильная нейтропения (18 %) и тромбоцитопения (9 %). Периферическая полинейропатия I степени была у 27 % пациентов,

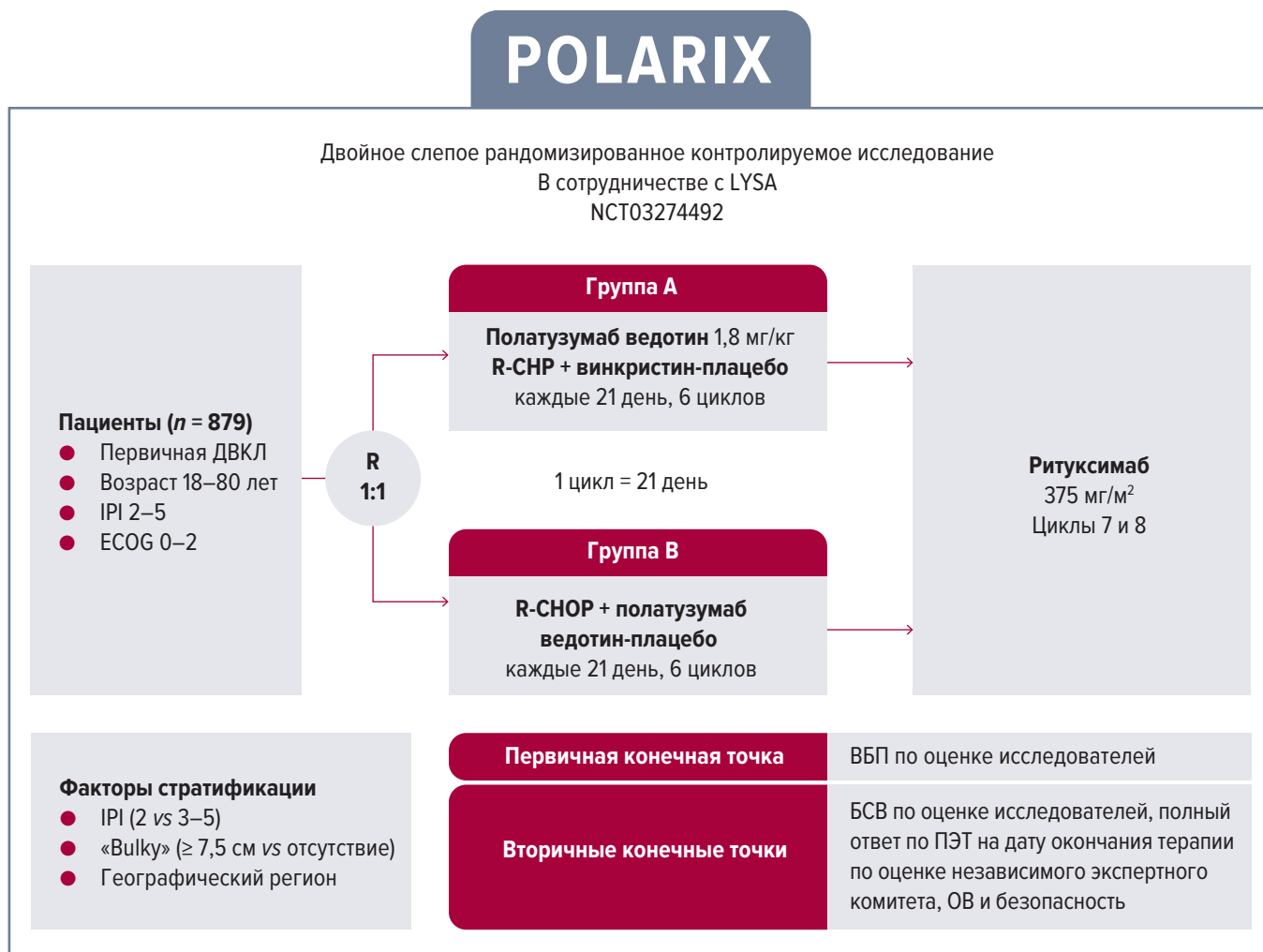


Рис. 3. Дизайн исследования POLARIX (цит. по [Tilly H, et al. N Engl J Med. 2022;386(4):351–63])

Fig. 3. POLARIX trial design (quoted from [Tilly H, et al. N Engl J Med. 2022;386(4):351–63])

II степени — у 11 %, III степени — у 3 %. При медиане наблюдения 21,5 мес. общий ответ составил 89 % (n = 59), у 51 (77 %) пациента констатирована полная ремиссия. Полученные данные подтверждают целесообразность дальнейшего изучения Pola + R/G-СНР у первичных больных ДВКЛ в рамках крупного рандомизированного исследования [Tilly H, Morschhauser F, Bartlett N, et al. Polatumumab vedotin in combination with immunochemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: an open-label, non-randomised, phase 1b-2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):998–1010]. Необходимо отметить, что в литературе уже были опубликованы результаты исследования GOYA, которые показали отсутствие различий по всем параметрам между группами больных, получавшими ритуксимаб или обинутузумаб. Таким образом, стало очевидным, что стандартом лечения при ДВКЛ остается режим R-СНОР, который и должен сравниваться с любой новой комбинацией.

Уважаемый Евгений Александрович, мне просто хотелось на этих примерах показать, как шаг за шагом идет рождение новой программы лечения, однако при этом вы опять не можете быть уверены, что уже в рамках рандомизированного исследования высказанная ранее гипотеза будет подтверждена. Еще

раз хочу подчеркнуть, а может, и предостеречь от использования в клинической практике непроверенных комбинаций лекарственных препаратов, хотя хорошо понимаю специалистов, которые в ограниченном доступе к протоколам и инновационным лекарственным средствам пытаются помочь своим пациентам.

Возвращаясь к нашему разговору, POLARIX — это именно тот удачный пример, когда проведенные поэтапно различные исследования, сначала при рецидивах заболевания, затем уже в первой линии терапии, приводят к логической кульминации — повышению эффективности лечения без дополнительной токсичности (рис. 3). Дизайн клинического исследования POLARIX очень простой и понятный: это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в которое включено 879 первичных больных ДВКЛ в возрасте 18–80 лет с IPI 2–5 и с относительно сохраненным соматическим статусом (ECOG 0–2). После рандомизации 1:1 пациенты получали либо 6 курсов Pola-R-СНР-21+2R (плацебо соответствовало винкрестину), либо 6 курсов R-СНОР+2R. Больные были далее стратифицированы по географическим регионам, баллам IPI (2 или 3–5), наличию или отсутствию массивных очагов поражения («bulky» ≥ 7,5).

12. Почему в циклах 7 и 8 предусмотрен только ритуксимаб? В чем причина исключения винкристина из схемы с полатузумабом ведотином?

В протоколе германской группы (M. Phreundschuh, 2008) проводилось прямое сравнение эффективности и безопасности двух режимов (6 R-CHOP-14+2R и 8 R-CHOP-14) у первичных больных ДВКЛ в возрасте 60–80 лет. Было показано статистически значимое преимущество в 3-летних ВБП и ОВ при использовании 6 циклов R-CHOP с 2 дополнительными введениями ритуксимаба. Начиная с 2015 г. в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) стандартом лечения пожилых больных ДВКЛ признана программа 6R-CHOP-21+2R. Кроме того, уже доступны данные протокола GOYA, где 74 % пациентов получили 6 циклов R-CHOP, а остальные 26 % — 8 циклов (различий в эффективности нет, а токсичность 8 циклов выше). Для минимизации вариабельности и во избежание необоснованной токсичности в протоколе POLARIX полатузумаб ведотин добавлялся к принятому стандарту лечения (6 Pola-R-CHP-21+2R).

Хорошо известно, что механизм действия винкристина и цитотоксического агента ММАЕ очень схожий и связан с ингибированием полимеризации микротубулина, важного структурного элемента клеточного деления. Следует отметить, что ММАЕ примерно в 100–1000 раз активнее винкристина, поэтому их комбинация потенциально могла привести к высокой перекрестной токсичности. Эти данные послужили основанием для исключения винкристина из комбинации с полатузумабом ведотином (Pola-R-CHP).

13. Насколько сбалансированными были исходные демографические и базовые клинико-лабораторные характеристики в разных группах пациентов? Каковы иммунобиологические характеристики диффузной В-крупноклеточной лимфомы у популяции пациентов, включенных в исследование POLARIX?

В протокол были включены пациенты с разными вариантами В-крупноклеточных лимфом, включая DEL и DHL. Критериями исключения были трансформированная ДВКЛ, фолликулярная лимфома цитологического типа 3В, лимфомы «серой» зоны, первичная медиастинальная (тимическая) В-клеточная лимфома, первичная выпотная и кожные ДВКЛ. Исходные клинические характеристики были хорошо сбалансированы по полу, возрасту, степени распространенности болезни, статусу по IPI. Небольшие различия (< 5 %) касались распределения больных в зависимости от подтипа ДВКЛ: ABC-подтип был в 30,9 и 35,2 % случаев в группах Pola-R-CHP и R-CHOP, GCB-подтип — в 55,8 и 49,7 % соответственно. DEL диагностирована у 38,4 и 41,3 % пациентов, DHL — у 7,9 и 5,7 % соответственно. Таким образом, в протокол POLARIX включались по сути все категории первичных больных ДВКЛ, без каких-либо ограничений по прогностическим параметрам. Не было различий и

в сроках инициации лечения от момента постановки диагноза (26 и 27 дней соответственно).

14. Не могли бы Вы более подробно остановиться на подгруппах пациентов в исследовании POLARIX и их значениях? Каковы результаты оценки выживаемости без прогрессирования в целом и по подгруппам? В каких конкретных подгруппах результаты противоопухолевого лечения в рамках исследования POLARIX оказались значительно лучше?

Уважаемый Евгений Александрович, я хочу сразу оговориться, что к данным подгруппового анализа надо подходить очень аккуратно, и постараюсь объяснить почему. Изначально дизайн данного протокола не предусматривает сравнение различных подгрупп больных, а это значит, что самостоятельный их анализ и какие-то выводы из него могут столкнуться с определенными неточностями, поскольку не предполагается соблюдение такого же баланса внутри этих подгрупп, как в группах в целом. Если демографическая и клиническая характеристики в группах Pola-R-CHP и R-CHOP соблюдены до разницы менее 5 %, то внутри подгруппы из-за небольшого числа наблюдений эти различия могут быть более существенными.

Тем не менее не могу пройти мимо интересного наблюдения. Мы в самом начале интервью говорили о том, что антиген CD79b экспрессируется на поверхности всех В-клеток и лечение полатузумабом ведотином, направленное на эту универсальную мишень, можно назвать COO-независимой терапией. В то же время, по данным субпопуляционного анализа, именно больные с ABC-подтипом ДВКЛ значительно выигрывают от назначения Pola. Так, 2-летняя ВБП при ABC ДВКЛ составляет 83,9 и 58,5 % соответственно (отношение рисков [ОР] 0,44; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,2–0,4). У больных с GCB ДВКЛ различий между двумя лечебными группами нет: 2-летняя ВБП равна 75,5 и 76,9 % соответственно (ОР 1,0; 95% ДИ 0,7–1,5). Эти данные пока трудно комментировать. Авторы пишут в статье, что будет проведен дополнительный биомаркерный анализ, который, возможно, позволит объяснить данные различия. Если же вернуться к субпопуляционному анализу, то можно сказать, что наибольшие преимущества в добавлении полатузумаба ведотина получили больные старше 60 лет (2-летняя ВБП 77,9 и 69,5 % соответственно; ОР 0,7), с ABC-подтипом ДВКЛ, высоким (3–5) IPI (75,2 vs 65,1 %; ОР 0,7) и коэкспрессией белков MYC/BCL2 (75,5 vs 63,1 %; ОР 0,6). Как видите, я практически перечислила все факторы риска, определяющие неблагоприятный прогноз при ДВКЛ, и именно у этих больных особенно наглядно проявляется эффективность применения Pola-R-CHP.

15. О чем свидетельствуют результаты оценки бессобытийной, безрецидивной и общей выживаемости? Достигнута ли в исследовании первичная конечная точка и в чем она выражалась? Что Вы скажете о ключевых

вторичных конечных точках? Какие конкретные различия, полученные в исследовании, оказались статистически достоверными или, как сейчас принято говорить, значимыми? И вообще какова в целом статистическая мощность исследования, как она определялась?

Первичной конечной точкой в исследовании была выбрана выживаемость без прогрессирования (ВВП), рассчитанная исследователями от момента рандомизации до прогрессирования, рецидива или смерти по любой причине. Ключевыми вторичными конечными точками были бессобытийная выживаемость (БСВ) (событием считались прогрессирование, рецидив заболевания, смерть по любой причине, начало противоопухолевого лечения, не обозначенное изначально в протоколе, подтверждение биопсией остаточной болезни после завершения лечения), полный метаболический ответ по данным ПЭТ-КТ после окончания терапии и, наконец, общая выживаемость (ОВ). Дополнительно также оценивалась безрецидивная выживаемость (только у пациентов с полной ремиссией). Необходимо отметить, что авторы очень тщательно подошли к выбору конечных точек и правильно рассчитали статистическую мощность исследования. В оценку ВВП, БСВ и ОВ были включены все 875 больных, рандомизированных в исследование, и первичные анализы были выполнены после того, как произошло 228 событий (прогрессирование заболевания, рецидив или смерть) у пациентов, которые наблюдались не менее 24 мес.

Итог оказался убедительным и оптимистичным: первичная конечная точка была достигнута и исследование считается положительным!

На момент среза данных в июне 2021 г. при медиане наблюдения 28,2 мес. риск прогрессирования, рецидива или смерти был значимо ниже в группе Pola-R-CHP по сравнению с R-CHOP (ОР 0,73; $p = 0,02$): 2-летняя ВВП составила 76,7 и 70,2 % соответственно. Интересен тот факт, что частота полного метаболического ответа в двух группах не различалась, но при использовании Pola-R-CHP ремиссии оказались более длительными, что отразилось на показателях 2-летней БСВ (75,6 и 69,4 % соответственно; $p = 0,02$) и безрецидивной выживаемости. Авторы планируют проведение дополнительного анализа, включая исследование циркулирующих опухолевых ДНК (ctDNA), которое позволит на молекулярном уровне оценить глубину противоопухолевого ответа. Что касается ОВ, то проведен промежуточный срез данных, поскольку при медиане наблюдения 28 мес. было зафиксировано очень мало событий; согласно статистической модели, окончательную оценку ОВ следует проводить в конце 2022 г.

16. Можно ли заключить, что за последние 20 лет POLARIX — это первое международное двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование III фазы, в котором убедительно продемонстрировано превосходство схемы Pola-R-CHP в сравнении

с комбинацией R-CHOP у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой? В чем это конкретно выразилось?

Да, Евгений Александрович, именно так и можно заключить: как Вы сами часто говорите, «подкоп» под единый и не свергаемый стандартный режим R-CHOP произошел. Впервые за долгие годы после внедрения ритуксимаба получены статистически значимые различия в ВВП при добавлении полатузумаба ведотина к схеме R-CHP, и с этим фактом уже не поспоришь!

17. Как Вы думаете, повлияют ли результаты, полученные в клиническом исследовании POLARIX, на ландшафт лечебных возможностей в первой линии при диффузной В-крупноклеточной лимфоме? У какой категории пациентов с de novo ДВКЛ назначение Pola-R-CHP лично Вы признали бы обязательным независимо от проблем, связанных с финансовой «токсичностью» препарата полатузумаб ведотин и схемы в целом?

Я думаю, стандарты первой линии терапии ДВКЛ будут пересмотрены на основании данных POLARIX и это связано с тем, что речь идет об агрессивной опухоли, при которой обычно имеется один шанс на успех (one hit disease — «болезнь одного выстрела»). Замена винкристина на полатузумаб ведотин без дополнительной токсичности позволяет снизить риск рецидива и смерти на 27 %. Особенно это очевидно у пожилых больных с ABC-подтипом ДВКЛ, высоким прогностическим индексом (PI 3–5) и биологически неблагоприятными характеристиками опухоли (DEL).

18. Каковы, на Ваш взгляд, перспективы включения Pola-R-CHP в российские и международные клинические рекомендации в качестве стандарта первой линии терапии у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой? Где Вы видите место новой комбинации Pola-R-CHP в первой линии терапии ДВКЛ? Можно ли уже сегодня изменение стандарта первой линии терапии ДВКЛ представить как простую замену одной комбинации препаратов на другую, а именно R-CHOP на Pola-R-CHP? Что этому мешает или может воспрепятствовать? Насколько это реально выполнимая задача в контексте понимания, что ДВКЛ — это скорее собирательный термин, а не «одна болезнь»? Насколько оправдана в такой ситуации концепция «единого стандарта» первой линии терапии при ДВКЛ и в целом при В-крупноклеточных лимфомах?

Конечно, просто вытеснить R-CHOP из повседневной практики первой линии терапии ДВКЛ за рубежом и, особенно, у нас в стране нам не позволит

финансовая «токсичность», связанная с ценой нового препарата. Евгений Александрович, я врач, и из меня получился бы плохой экономист, но если взвесить все «за» и «против», то вот что получается.

«За»:

- не нужно выполнение сложных и наукоемких исследований для назначения препарата;
- на 27 % меньше частота прогрессирования, рецидивов и летальных исходов;
- меньше пациентов, нуждающихся в проведении второй и последующих линий терапии (22 % в группе Pola-R-CHP и 30 % в группе R-CHOP), причем речь идет об очень дорогостоящем лечении. Так, ВДХТ с аутоТГСК выполнена у 17 и 31 больного соответственно, а CAR T-клеточная терапия — у 9 и 16;
- полатузумаб ведотин имеет благоприятный профиль токсичности и может применяться в амбулаторном режиме;
- программа лечения предполагает только 6 введений полатузумаба ведотина.

«Против»:

- высокая стоимость препарата и в целом комбинации Pola-R-CHP, несопоставимая с дешевым R-CHOP;
- отсутствие различий в сроках ОВ у больных ДВКЛ.

Вот примерно такая вырисовывается картина, и я думаю, проведение фармакоэкономических исследований, а также получение более свежих данных по ВВП и ОВ с большей продолжительностью наблюдения позволят обоснованно подойти к изменению стандарта первой линии терапии ДВКЛ.

19. И, наконец, чрезвычайно важные вопросы, связанные с безопасностью пациентов. Что Вы скажете о переносимости и профиле безопасности комбинации противоопухолевых препаратов Pola-R-CHP по результатам клинического исследования POLARIX? Насколько управляемый профиль безопасности изученной в исследовании новой схемы в сравнении с R-CHOP? Какова частота и насколько профиль нежелательных явлений приемлемый? На какие нежелательные явления следует прежде всего обращать внимание практикующему гематологу?

Препарат хорошо переносится, число больных с нежелательными явлениями III степени и выше в двух группах не различалось (60,7 и 59,8 % соответственно). Наиболее частыми нежелательными явлениями III степени и выше были нейтропения (28,3 и 30,8 % соответственно в группах Pola-R-CHOP и R-CHOP), фебрильная нейтропения (13,8 vs 8,0 %), анемия (12,0 vs 8,4 %), инфекции (15,2 vs 12,6 %). Нежелательные явления послужили причиной отмены терапии у 6,2 и 6,6 % пациентов в указанных группах соответственно. Периферическая полинейропатия

II степени развилась у 13,8 % больных из группы Pola-R-CHOP и в 16,7 % случаев при лечении по схеме R-CHOP; нейропатия III степени отмечалась крайне редко (1,6 и 1,1 % соответственно). В целом лечение переносится удовлетворительно, дополнительных сигналов по безопасности не получено.

20. В каких еще клинических исследованиях изучается эффективность и безопасность лечения на основе полатузумаба ведотина в первой и последующих линиях терапии ДВКЛ?

Полатузумаб ведотин изучается в первой линии терапии агрессивных В-клеточных лимфом в комбинации с DA-EPOCH-R, у пожилых и ослабленных больных в сочетании с R-mini-CHOP. При рецидивах и резистентном течении ДВКЛ кроме перечисленных выше протоколов тестируется комбинация Pola с биспецифическими МКА (мозунетузумаб и глофитамаб), Pola-R в сочетании с венетоклаксом или леналидомидом. Благоприятный профиль токсичности позволяет комбинировать препарат как с цитостатическими средствами, так и с новыми лекарственными препаратами с различным механизмом действия.

21. В завершение Вашего интервью позвольте задать последний вопрос, ставший уже традиционным с тех пор, как объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции. Что Вы скажете о COVID-19 в связи с диффузной В-крупноклеточной лимфомой? Как учитывается тот факт, что в исследовании POLARIX апробирована новая схема, включающая и ритуксимаб, и полатузумаб ведотин, направленные против В-клеточного антигена CD20 и пан-В-клеточной молекулы CD79b соответственно, т. е. два препарата, выполняющие одинаковую функцию моноклональных антител? Как это может повлиять на течение COVID-19?

Уважаемый Евгений Александрович, я затрудняюсь ответить на этот вопрос, какой-то четкой информации или ассоциации по новому препарату и COVID-19 у меня нет. Есть хорошо известные данные по ритуксимабу, но даже с учетом негативного влияния анти-CD20 МКА на течение новой коронавирусной инфекции нигде в рекомендациях не предполагался отказ от его применения при ДВКЛ. Сегодня мы с осторожностью, но можем говорить, что частота тяжелых случаев заболеваемости COVID-19 снижается и у нас появились серьезные возможности борьбы с инфекцией. Все это внушает определенный оптимизм, что и с этой бедой человечество все-таки справится.

Глубокоуважаемая Гаяне Сергеевна, спасибо огромное за Ваше интервью! С пожеланием всего самого доброго и до новых встреч!