

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА С УЧЕТОМ КОНЦЕНТРАЦИИ CD20

Флерко Е.С., Курченкова В.И., Морозова О.М.

*Белорусский государственный медицинский университет, 2-я кафедра внутренних болезней, * ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск*

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, CD20, таргетная терапия, ритуксимаб, обинутузумаб.

Резюме: В данной статье отражена сравнительная характеристика препаратов таргетной терапии хронического лимфолейкоза Ритуксимаб и Обинутузумаб (Gaziva). Для оценки эффективности терапии данными препаратами рассматривается показатель минимальной остаточной болезни (МОБ).

Resume: This article reflects the comparative characteristics of drugs for targeted therapy of chronic lymphocytic leukemia Rituximab and Obinutuzumab (Gaziva). To assess the effectiveness of therapy with these drugs, the indicator of minimal residual disease (MRD) is considered.

Актуальность. ХЛЛ – самый частый вид лейкозов у взрослого населения. Заболеваемость составляет около 7 – 7,5:100000 населения в год, соотношение мужчины: женщины – 1, 3:1. Медиана возраста составляет 72 года, менее 10% пациентов заболевают в возрасте до 50 лет. 5-летняя выживаемость пациентов с ХЛЛ в развитых странах достигает 80% среди мужчин и 85% среди женщин. На сегодняшний день лечение с помощью таргетных препаратов помогает достигать успехов в увеличении продолжительности жизни пациентов при достижении ремиссии.

Цель: отразить эффективность препаратов Ритуксимаб и Обинутузумаб (Gaziva) в лечении ХЛЛ с учетом уровня CD20 и возраста пациентов.

Задачи: оценить значимость показателя экспрессии CD20 для определения тактики лечения препаратами Ритуксимаб и Обинутузумаб. Рассмотреть минимальную остаточную болезнь (МОБ) как показатель ответа на терапию ХЛЛ. Произвести сравнительный анализ препаратов Ритуксимаб и Обинутузумаб в практике лечения пациентов с различной экспрессией CD20.

Материал и методы. В исследовании использовалась база данных ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в которую были включены 49 пациентов с ХЛЛ в фазе полной и частичной ремиссии. Пациентам назначался курс терапии, включающих Ритуксимаб и Обинутузумаб в разных вариациях включая вспомогательными препараты. Выбор препарата в основном зависит от уровня экспрессии В-лимфоцитами CD20, так как оба препарата являются моноклональными антителами к данному белку. В отличие от Ритуксимаба, Обинутузумаб является более эффективным препаратом, так как дополнительно вызывает прямую комплемент-зависимую цитотоксичность. Для оценки ответа на терапию был использован показатель минимальной остаточной болезни (МОБ).

Результаты и их обсуждение. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — злокачественное клональное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся

накоплением атипичных зрелых CD5/CD19/CD23-положительных В-лимфоцитов преимущественно в крови, костном мозге, лимфатических узлах, печени и селезёнке.

При выборе тактики лечения пациента и оценки прогноза заболевания учитываются факторы прогноза характера течения ХЛЛ, включающие в себя различные факторы, в т.ч. и мутации пораженных клеток.

Неблагоприятные	Нейтральные	Благоприятные
Del11q, Del17q, CD38, ZAP-70, TP-53	+12	CD20, Del13q

Рис. 1 - Зависимость мутации для прогноза ХЛЛ

В представленной работе путь определения тактики лечения ХЛЛ является концентрация CD20, или В-лимфоцитарного антигена CD20 — белка, корецептора, расположенного на поверхности В-лимфоцитов, участвующего в пролиферации лимфоцитов. Этот антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, здоровых плазматических клетках и здоровых клетках других тканей. Антиген экспрессируется более чем в 95% В-клеточных неходжкинских лимфом. Его высокая концентрация является благоприятным фактором для прогнозирования течения ХЛЛ.

Минимальная остаточная болезнь (МОБ) – состояние, связанное с персистенцией опухолевых клеток в крайне низких концентрациях, ниже предела чувствительности морфологических методов, обуславливающее развитие рецидива.



Рис. 2 – Схема показателей МОБ

1. Прогрессирование заболевания опухоли $\geq 50\%$ (ПЗ)
2. Уменьшение опухоли менее, чем на 50% = стабилизация заболевания (СЗ)
3. Уменьшение опухоли на 50–100% = частичный ответ (ЧО)
4. Опухоль не определяется цитологическими, физикальными методами обследования, КТ = полная ремиссия (ПР)

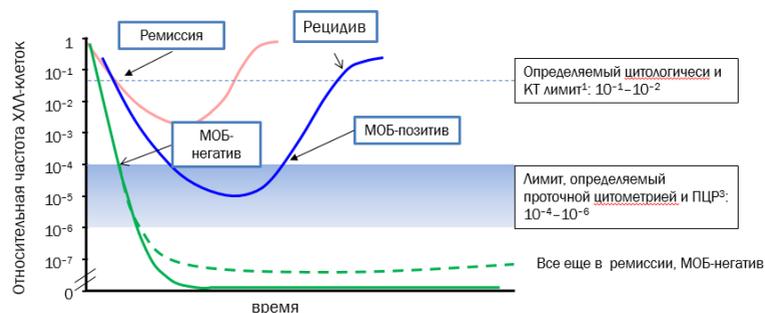


Рис. 3 – Оценка данных МОБ ответа для заключения ремиссии или рецидива ХЛЛ

Степень снижения МОБ имеет важное значение для прогноза выживаемости пациентов с ХЛЛ, что было доказано различными мультицентровыми исследованиями.

При достижении МОБ-статуса БСВ достоверно выше независимо от вида лечения и даже клинического статуса пациента. МОБ может быть использована в качестве инструмента для мониторинга заболевания в будущем, и будет использоваться для решения вопроса о продолжении, прекращении или повторном начале терапии. Тем не менее, его клиническое значение не было полностью исследовано.

Для лечения хронического лимфолейкоза используют химиотерапию, таргетную и поддерживающую терапию. Для лечения ХЛЛ разработано множество таргетных препаратов. В данной работе рассмотрено два препарата со схожим действием: Ритуксимаб и Обинутузумаб.

Ритуксимаб — противоопухолевое и иммуномодулирующее средство. Представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток.

Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза.

Терапия Ритуксимабом подходит: молодым пациентам (<60 лет), вариант ХЛЛ с мутациями VH-генов (CD), нет del17p и del11q, бета-2-микроглобулинов <3,5.

Препарат Обинутузумаб (Gaziva) — антитело II типа с модифицированной схемой гликозилирования, обладающее специфичностью к антигену CD20, напрямую индуцирует гибель клеток, опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) и антителозависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ). Преимущество - максимальная эрадикация МОБ. В основном применяется при: отсутствии ответа на терапию ритуксимабом, возраст пациента >60 лет, финансовой возможности пациента.

В результате данного исследования рассматриваются 4 группы пациентов, разделенных по признакам: 2 группы с уровнем CD20<70%, получавших Ритуксимаб и получавших Обинутузумаб (Gaziva), а также 2 группы пациентов с уровнем экспрессии CD20>70%, получавших соответствующие эти же препараты.

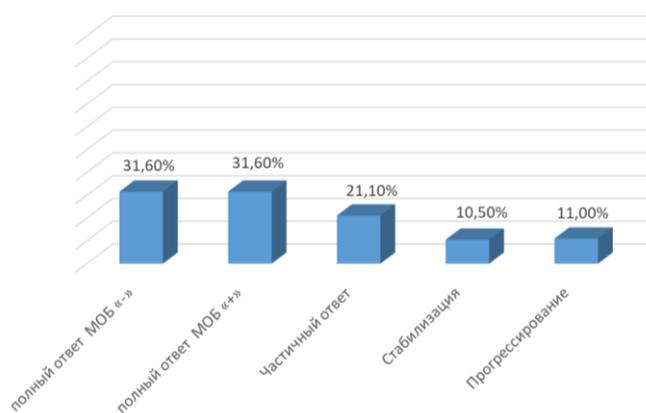


Рис. 4 - Эффективность Ритуксимаба у пациентов с экспрессией CD20 < 70%

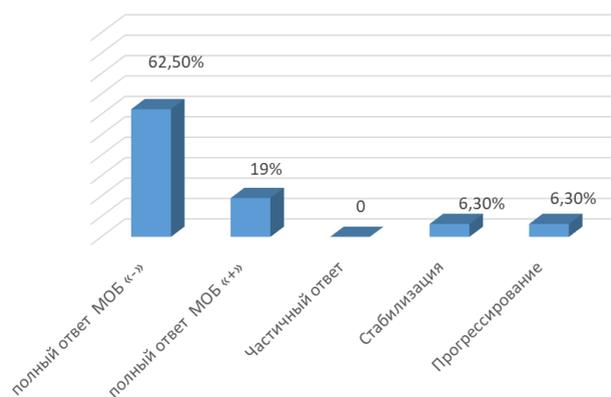


Рис. 5 - Эффективность Ритуксимаба у пациентов с экспрессией CD20 > 70%

В случае получения Ритуксимаба при экспрессии В-лимфоцитами CD < 70% пациенты достигли следующих результатов относительно минимальной остаточной болезни: 31,6% полный МОБ-негативный статус, 31,6% полный МОБ-положительный статус, 21,1% частичный ответ, 10,5% стабилизация МОБ, 11,0% прогрессирование данного показателя. В случае получения Ритуксимаба при CD > 70% у пациентов обнаружили: 62,5% МОБ-негативный статус, 18,8% полный МОБ положительный статус, 6,3% стабилизация МОБ, 6,3% прогрессирование МОБ.

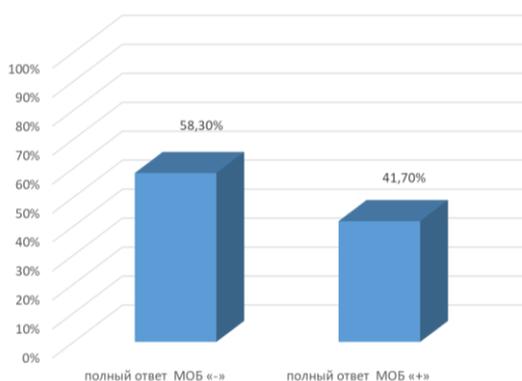


Рис. 6 - Эффективность Обинутузумаба у пациентов с экспрессией CD20 < 70%

У пациентов, в терапии которых использовался Обинутузумаб (Gaziva) и уровень CD20 < 70% были получены результаты: 41,7% МОБ-негативный статус и

58,3% МОБ-положительный статус. Всего 2 пациента с CD20>70% получали Обинутузумаб и у обоих были негативные анализы на МОБ.

Выводы: ритуксимаб-содержащие протоколы терапии являются эффективными для терапии пациентов с ХЛЛ при условии высокой экспрессии уровня CD20 опухолевыми клетками: частота достижения полного ответа в группе CD20>70% составила 81,5% против 63,2% в группе CD20<70%, в том числе МОБ негативный ответ достигнут у 62,5% пациентов с в группе CD20>70% против 31,6% в группе CD20<70%,. Ритуксимаб уступает в эффективности Обинутузумабу (Gaziva) по частоте достижения полного ответа у пациентов с низким уровнем экспрессии CD20 (<70%): 63,2% в группе Ритуксимаба против 100% в группе Обинутузумаба, а также по уровню достижения МОБ-негативного статуса: 31,5% в группе Ритуксимаба против 58,3% в группе Обинутузумаба. Обинутузумаб, с учетом его механизма действия, а также его стоимости, рекомендован для использования у пациентов с ожидаемой низкой эффективностью Ритуксимаб-содержащих протоколов: уровень экспрессии CD20 менее 70%, наличие тяжелой сопутствующей патологии у пациента. МОБ - показатель глубины ответа на специфическое лечение, может быть использован для мониторинга течения заболевания после проведенного лечения, может быть важным показателем для определения дальнейшей тактики ведения пациента: как часто приглашать пациента на контрольный осмотр, проводить ли поддерживающую терапию.

Литература

1. Клинические рекомендации. Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов / Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество, Российское общество онкогематологов. — 2020 : Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020.
2. Комбинация бендамустина и ритуксимаба в терапии рецидивирующего и рефрактерного хронического лимфолейкоза: результаты ретроспективного исследования. / С.В. Сёмочкин, Е.Г. Аршанская, О.Д. Захаров и др. // «Онкогематология» . — 2015. — № 10 (1). — С.16-23. — Режим доступа: <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/134/149>
3. Vidal [Электронный ресурс] / Видаль Бел. – Режим доступа: <http://www.vidal.by>