

**Информация для цитирования:**

Неверов М.Д., Косинова М.Н., Ооржак О.В., Котова А.А., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е. В., Мозес К.Б., Черных Н.С., Центр Я. НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА ВЗРОСЛЫХ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) // Медицина в Кузбассе. 2023. №2. С. 130-134.

**Неверов М.Д., Косинова М.Н., Ооржак О.В., Котова А.А., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е. В., Мозес К.Б., Черных Н.С., Центр Я.**

Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева, Кемеровский государственный медицинский университет, Кемеровский государственный университет, г. Кемерово, Россия, Медицинский центр Сорока, Беэр Шева, Израиль



## НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА ВЗРОСЛЫХ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) относится к группе орфанных заболеваний, является одним из вариантов агрессивных неходжкинских лимфом взрослых. В Российской Федерации на долю ДВКЛ приходится примерно 30-40 % от числа всех злокачественных лимфом, в 2020 г. в России было зарегистрировано примерно 10112 впервые установленных злокачественных лимфом, из них порядка 3000 новых случаев ДВКЛ. В течение двух последних десятилетий наиболее распространенной схемой лечения ДВКЛ, независимо от морфологического варианта, иммуногистохимического профиля и клинического подтипа опухоли, остается схема иммунохимиотерапии с применением ритуксимаба и различные ее модификации. Попытки улучшить режим применения препарата в широкой популяции ДВКЛ в течение 20 лет не показывали положительных результатов.

В представленной статье описан редкий клинический случай ДВКЛ с положительным применением полатазумаба, первого в своем классе конъюгата моноклонального антитела к CD79b и цитотоксического агента.

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома; тактика ведения

**Neverov M.D., Kosinova M.V., Oorzhak O.V., Kotova A.A., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V., Moses K.B., Chernykh N.S., Tsenter Y.**

Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,  
Kemerovo State Medical University,  
Kemerovo State University, Kemerovo, Russia,  
Soroka Medical Centre, Be'er Sheva, Israel

### ADULT NON-HODGKIN'S LYMPHOMA (CLINICAL CASE)

Diffuse B-large cell lymphoma (DVCL) belongs to the group of orphan diseases, is one of the variants of aggressive non-Hodgkin lymphomas of adults. In the Russian Federation, DVCL accounts for approximately 30-40 % of all malignant lymphomas, in 2020, approximately 10112 newly diagnosed malignant lymphomas were registered in Russia, of which about 3000 new cases of DVCL. Over the past two decades, the most common treatment regimen for DVCL, regardless of the morphological variant, immunohistochemical profile and clinical subtype of the tumor, remains the immunochemotherapy regimen with the use of rituximab and its various modifications. Attempts to improve the regime in a wide population of DVCL for 20 years have not shown positive results.

This article describes a rare clinical case of DVCL with the use of polatuzumab vedotin, the first in its class conjugate of a monoclonal antibody to CD79b and a cytotoxic agent.

**Key words:** diffuse B-large cell lymphoma; management tactics

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) относится к группе орфанных заболеваний, является одним из вариантов агрессивных неходжкинских лимфом взрослых. В Российской Федерации на долю ДВКЛ приходится примерно 30-40 % от числа всех злокачественных лимфом, в 2020 г. в России было зарегистрировано примерно 10112 впервые установленных злокачественных лимфом, из них порядка 3000 новых случаев ДВКЛ [1, 2].

В течение двух последних десятилетий наиболее распространенной схемой лечения ДВКЛ, независимо от морфологического варианта, иммуногистохимического профиля и клинического подтипа опухоли,

остается схема иммунохимиотерапии с применением ритуксимаба R-СНОР и различные ее модификации. Попытки улучшить режим R-СНОР в широкой популяции ДВКЛ в течение 20 лет не показывали положительных результатов [3-6]. Наибольший риск прогрессирования заболевания имеют пациенты высокой группы риска по международной прогностической шкале (МПИ, IPI). Для пациентов с высоким риском прогрессирования по шкале особенно актуально применение новых эффективных подходов терапии первой линии для достижения более длительных ремиссий и/или потенциального излечения [7].

Важным этапом в изучении возможностей терапии первой линии пациентов с ДВКЛ стало исследование полатузумаба ведотина, первого в своем классе конъюгата моноклонального антитела к CD79b и цитотоксического агента для терапии ДВКЛ, в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном — исследование POLARIX. Исследование показало значительно более высокую выживаемость без прогрессирования в группе полатузумаба ведотина (Pola-R-CHP) по сравнению с R-CHOP при медиане наблюдения в 28,2 месяцев (отношение рисков [ОР] 0,73; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,57–0,95; P = 0,02) [8]. Применение комбинации полатузумаба ведотина в первой линии (Pola-R-CHP) демонстрирует положительный тренд снижения риска прогрессирования при более длительном наблюдении при медиане наблюдения 39,7 месяцев [9].

Рецидивирующие/рефрактерные варианты ДВКЛ также имеют ограниченные опции лечения и неблагоприятный прогноз с медианой общей выживаемости около 6 месяцев [10]. Полатузумаб ведотин показал существенное преимущество перед стандартными схемами терапии при изучении терапевтических подходов для пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ДВКЛ. В исследовании II фазы GO29365 сравнивалась терапия полатузумабом ведотином в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (BR) с режимом BR у 192 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВКЛ. По результатам исследования терапия с полатузумабом ведотином более чем в 2 раза улучшила показатели ответа, выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ), при этом преимущество терапии полатузумабом наблюдалось во всех подгруппах вне зависимости от количества предыдущих линий лечения, рефрактерности и молекулярных подгрупп (ABC, GCB) [11, 12]. Показатель полного ответа у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВКЛ в группе полатузумаба ведотина составил на этапе рандомизированной фазы 42,5 % в сравнении с 17,5 % в группе сравнения; 39,6 % в объединенной группе полатузумаба ведотина; медиана ВБП — 9,2 месяцев (3,7 месяца в группе сравнения); медиана ОВ — 12,4 месяцев (4,5 месяца в группе сравнения) [13]. В исследовании GO29365 полатузумаб ведотин в комбинации с бендамустином и ритуксимабом продемонстрировал высокую эффективность в сочетании с прогнозируемым и управляемым профилем безопасности для пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВКЛ.

Полатузумаб ведотин получил статус «прорыв в терапии» в Управлении по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и статус «приоритетные лекарственные средства» (priority medicines, PRIME) в Европейском агентстве по лекарственным средствам (EMA) при лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВКЛ [14].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Пациентка М.**, 59 лет находилась в Кузбасской клинической больнице им. С.В. Беляева, с диагнозом «Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, неспецифицированная, CD 20+, негерминального типа».

Женщине проведена химиотерапия с применением полатузумаба ведотина.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, неспецифицированная, CD 20+, негерминального типа выставлен на основании иммуногистохимического исследования миндалины. По СКТ органов брюшной полости множественные увеличенные гомогенные лимфатические узлы максимальным диаметром до 35–40 мм, сливающиеся между собой в массивные конгломераты, максимальным размером в брыжейке — 140 × 60 × 112 см нечеткими и бугристыми контурами, накапливающие контрастное вещество. Печень нормальных размеров. Очаговых изменений не выявлено. В поджелудочной железе по задне-нижней поверхности головки определяется гипотензивное овальной формы образование с нечеткими ровными контурами 38 × 22 × 29 мм — увеличенный лимфоузел? Селезенка не увеличена. По СКТ органов грудной клетки — интерстициальные изменения в легких. Лимфаденопатия средостения и корней легких. Умеренно выраженная шейная и аксиллярная лимфаденопатия. В условиях Кемеровского областного клинического онкологического диспансера проведена биопсия пахового и подмышечного лимфоузла справа, по результату — бластноклеточная лимфома. Поступила в гематологическое отделение ККБ им. С.В. Беляева для дообследования, проведения курса химиотерапии. Всего проведено 6 курсов, однако по ПЭТ/КТ — метаболическая активность в обеих молочных железах, лимфатических узлах брюшной полости и малого таза, а также в аксиллярной области справа и подбородочных лимфатических узлах с двух сторон, локальный участок гиперметаболизма в матке. Повышение метаболической активности в области кольца Пирогова-Вальдейра и ротоглотке. По МРТ головного мозга — очаговые изменения (размер 1,0 × 0,9 × 1,7 см), более вероятно метастазы.

Для определения дальнейшей тактики ведения пациентки проведена видеоконсультация в НИИ фундаментальной и клинической иммунологии. Учитывая прогрессирование с поражением головного мозга, рекомендована терапия высокодозой метотрексата, возможно в сочетании темозоломидом. Проведена терапия.

При повторной госпитализации в отделение гематологии на очередной курс химиотерапии, онкологический консилиум рекомендовал терапию по протоколу цитозар + метотрексат. После курса агранулоцитоз, тромбоцитопения. Проводилась посиндромная, симптоматическая, заместительная гемо-

компонентная терапия. На фоне лечения динамика положительная, лабораторно пациентка восстановилась. Консультирована нейрохирургом, запланированную трепанобиопсию пациентка перенесла удовлетворительно, осложнений нет, по результату – гипоклеточный костный мозг с вторичными изменениями (постцитостатическими?), опухолевой крупноклеточной инфильтрации не выявлено.

При продолжении химиотерапии к курсу химиотерапии цитозар + метотрексат добавлен ревлимид, перенесла удовлетворительно. Курс химиотерапии осложнился цитостатической цитопенией, фебрильной нейтропенией, проводилась сопроводительная терапия, заместительная гемокомпонентная терапия, антибиотикотерапия. Проведена люмбальная пункция, которая показала, что данных за нейролейкемию нет.

В межкурсовой период пациентка отмечает однократный эпилептический приступ. Осмотрена неврологом, рекомендован прием противоэпилептического препарата. При выполнении ПЭТ/КТ в динамике картина метаболической активности процесса с очагами гиперфиксации в головном мозге, лимфоузлах шеи, корнях легких с двух сторон, в паренхиме обеих молочных желез с локальными участками в правой молочной железе, в проекции тела матки, в стенке кишки в правой подвздошной области. В сравнении с исследованием, проведенным ранее, отмечается отрицательная динамика в виде появления новых очагов поглощения.

На основании полученных результатов ПЭТ/КТ, проведен онкологический консилиум, решение которого: Учитывая множественное очаговое поражение ЦНС, легких, лимфоузлов шеи, органов малого таза, резистентность опухоли согласно ранее проведенной телемедицинской консультации, пациентке показано начало курсовой химиотерапии Полатузумаб ведотин + BR + Леналидомид.

Первый курс данной химиотерапии пациентка перенесла удовлетворительно, осложнений нет. На фоне проведенной терапии неврологическая симптоматика регрессировала. Выполнено МРТ головного мозга в динамике, по данным которого отек головного мозга с тенденцией к снижению.

При плановой госпитализации в отделение гематологии для продолжения курсовой химиотерапии по данным дообследования МРТ: в сравнении с предыдущим исследованием наблюдается положительная динамика в виде уменьшения зон вазогенного отека в правых лобной и теменной долей, левой лобной доли. Со стороны образований – явной динамики в размерах не отмечено, но определяется изменение структуры за счет появления жидкостных компонентов. Смещение срединных структур головного мозга на момент исследования не определяется, желудочки мозга прежнего размера, минимально асимметричны. Ствол мозга не деформирован,

без признаков дислокации. Миндалины мозжечка типично расположены. Выполнена люмбальная пункция, согласно цитологическому исследованию ликвора – данных за нейролейкемию нет. Однако в общем анализе крови выявлено нарастание лейкопении, агранулоцитоза, тромбоцитопении, ввиду чего очередной курс химиотерапии отложен.

При контрольном МРТ картины головного мозга – на момент сканирования отмечается увеличение площади и интенсивности вазогенного отека перифокально образованиям в правом полушарии головного мозга. Ранее описанные очаги в лобных долях без заметной динамики. Со стороны ранее выявленных образований более четко определяется кистозный компонент, размеры без явных признаков увеличения. Появления других образований в динамике не выявлено. Нарастание дислокации не отмечено.

Проведен очередной онкологический консилиум, решением которого пациентке показано продолжение начатой курсовой химиотерапии Полатузумаб ведотин + BR + Леналидомид. Клинически эпилептические приступы усилились до четырех раз, осматривалась неврологом, выполнено КТ головного мозга, коррекция кратности приема Бензонала. По данным МРТ головного мозга – ранее выявленные неправильной формы кистозно-солидные очаги в правой гемисфере головного мозга без увеличения в размерах с преимущественно периферическим типом накопления контрастного вещества, отмечается увеличение перифокального отека и смещение срединных структур влево на 6 мм. Полостная система не расширена, асимметрична. При контроле ПЭТ/КТ картины гиперфиксация в правой лобной и теменной долях в проекции объемных образований, выявленных при МРТ, а также нормализация метаболической активности и размеров лимфоузлов шеи, корней легких; снижение метаболической активности очагов в правой молочной железе, регресс очага в стенке кишки в правой подвздошной области; снижение метаболической активности очага в теле матки в пределах высоких значений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной статье описан редкий клинический случай диффузной В-крупноклеточной лимфомы, одного из вариантов агрессивных неходжкинских лимфом взрослых. Применение полатузумаба продемонстрировало эффективность и приостановление прогресса в течении заболевания.

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases /ed. I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow, 2018. 470 p. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению

лимфолиферативных заболеваний /под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. Москва, 2018. 470 с.) <https://rusoncohem.ru/wp-content/uploads/2019/02/Rossii-skie-klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-limfoproliferativnyh-zabolevanii-2018.pdf>

- Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) / ed. HELL. Kaprina, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIОI im. P.A. Herzen, 2021. 252 p. Russian (Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность) /под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2021. 252 с.)
- Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, et al.; PHOENIX investigators. 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): 1285-1295. DOI: 10.1200/JCO.18.02403
- Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021; 384(9): 842-858. DOI: 10.1056/NEJMra2027612
- Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022; 386(4): 351-363. DOI: 10.1056/NEJMoa2115304
- International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 329(14): 987-994. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402
- Herrera A, McCord R, Kimes P, Jardin F, Lenz G, Trneny M, et al. Risk Profiling of Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) By Measuring Circulating Tumor DNA (ctDNA): Results from the POLARIX Study. *Blood.* 2022; 140(Supplement 1): 1297-1300. DOI: 10.1182/blood-2022-157559
- Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022; 386(4): 351-363. DOI: 10.1056/NEJMoa2115304
- Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017; 130(16): 1800-1808. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620
- Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv.* 2022; 6(2): 533-543. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005794
- Sehn LH, Flowers C, McMillan A, Morschhauser F. Estimation of long-term survival with polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab for patients with relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma (r/r dlbcl). *Hematol Oncol.* 2019; 37(S2): 257-258. DOI:10.1002/hon.66\_2630
- Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020; 38(2): 155-165. DOI: 10.1200/JCO.19.00172
- FDA approves first chemoimmunotherapy regimen for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Electronic resource. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-chemoimmunotherapy-regimen-patients-relapsed-or-refractory-diffuse-large-b-cell>. Accessed: April 4, 2023.
- European Commission approves Roche's Polivy for people with previously treated aggressive lymphoma. Electronic resource. Available at: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-01-21>. Accessed: April 4, 2023.

#### Сведения об авторах:

НЕВЕРОВ Михаил Дмитриевич, врач гематолог, гематологическое отделение, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

КОСИНОВА Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая гематологическим отделением, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

ООРЖАК Орлан Валерийович, канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением № 1, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: oorjakov@mail.ru

КОТОВА Александра Александровна, врач акушер-гинеколог, гинекологическое отделение, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, директор Медицинского института, ФГБОУ ВО КемГУ; зам. главного врача по научной деятельности, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru

#### Information about authors:

NEVEROV Mikhail Dmitrievich, hematologist, hematology department, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

KOSINOVA Marina Vladimirovna, candidate of medical sciences, head of the hematology department, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

OORZHAK Orlan Valeriyovich, candidate of medical sciences, head of surgical department N 1, Kuzbass Regional Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: oorjakov@mail.ru

KOTOVA Alexandra Alexandrovna, obstetrician-gynecologist, gynecological department, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, director of the Medical Institute, Kemerovo State University; deputy chief physician for research activities, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент, кафедра поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

ЦЕНТЕР Яэль, патологоанатом, Медицинский центр Сорока, Беэр Шева, Израиль. E-mail: tsenter1998@mail.ru

MOZES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: kbsolo@mail.ru

CHERNYKH Natalia Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

CENTER Yael, pathologist, Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel. E-mail: tsenter1998@mail.ru

**Корреспонденцию адресовать:** ЕЛГИНА Светлана Ивановна, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.  
Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: elginas.i@mail.ru