

Оценка ответа на терапию у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой

От рекомендаций к практике



Лучинин Александр Сергеевич

к.м.н., гематолог, ФГБУН "Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства"

Введение

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) представляет собой доминирующую форму неходжкинских лимфом, отличающуюся агрессивным и гетерогенным клиническим течением. У значительной части пациентов (около 40-50%) наблюдается рефрактерность к терапии или рецидив после инициального стандартного лечения^{1,2}. Современная медицина располагает широким спектром терапевтических подходов, включающих химиотерапию, иммунотерапию и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Правильная и своевременная оценка ответа на лечение играет одну из ключевых ролей в определении эффективности применяемой терапии, формировании дальнейшей стратегии ведения пациента, оптимизации и улучшения результатов выживаемости больных ДВККЛ³.

Методы оценки ответа на терапию ДВККЛ

Стандартная методология оценки терапевтического ответа при ДВККЛ базируется на анализе динамики опухолевой массы и включает в себя ряд критериев и диагностических подходов. Ключевое значение имеют данные позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) и компьютерной томографии (КТ), которые были интегрированы в классификацию ответа на лечение Лугано в 2014 году^{4,5}. ПЭТ-визуализация помогает определять метаболическую активность лимфоидных тканей. Для интерпретации результатов ПЭТ широко применяется пятибалльная шкала Довиля (Deauville score), обеспечивая стандартизированный подход к оценке эффективности терапии (таблица 1 и 2)⁴.

Таблица 1. Пятибалльная шкала Довиля

Балл	Определение
1	Нет поглощения ФДГ
2	Степень поглощения ФДГ \leq чем в средостении
3	Степень поглощения ФДГ $>$ чем в средостении, но \leq печени
4	Умеренно повышенное поглощение ФДГ по сравнению с печенью
5	Значительно повышенное поглощение ФДГ по сравнению с печенью и/или новые очаги поражения
X	Новые области поглощения ФДГ, которые вряд ли связаны с лимфомой

Таблица 2. Критерии метаболического ответа с использованием оценки по шкале Довиля (адаптированной к классификации Лугано).

Категория ответа	Ответ на основе ФДГ-ПЭТ/КТ
Полный метаболический ответ	Оценка Довиль 1–3 лимфатических узлов или экстранодальных очагов с остаточной опухолевой массой или без нее
Частичный метаболический ответ	Оценка Довиль 4–5, визуально сниженное поглощение ФДГ по сравнению с исходным уровнем и остаточная масса(ы) любого размера <ul style="list-style-type: none"> ◆ На промежуточном этапе эти результаты могут указывать на ответную реакцию заболевания; в конце лечения эти результаты указывают на остаточное метаболическое заболевание. ◆ Костный мозг: остаточное поглощение ФДГ костным мозгом $>$ поглощения нормального костного мозга, но снижено по сравнению с исходным уровнем (допускаются диффузные изменения вследствие химиотерапии).
Нет метаболического ответа	Оценка 4 или 5 без существенных изменений в усвоении по сравнению с исходным уровнем (в промежуточном периоде или в конце лечения)
Прогрессирующее метаболически активное заболевание	Оценка Довиль 4–5 с увеличением степени поглощения ФДГ по сравнению с исходным уровнем и/или новыми очагами, потребляющими ФДГ, соответствующими лимфоме (в промежутке или в конце лечения).

Современный подход к оценке терапевтического ответа при ДВККЛ все больше базируется на критериях RECIL (Response Evaluation Criteria in Lymphoma) 2017 года (таблица 3)⁶. Классификация ответа на лечение у пациентов ДВККЛ основывается на стандартизованных критериях, отражающих динамику опухолевого процесса, и включает в себя следующие категории:

- ◆ **Полный ответ (ПО):** характеризуется полной элиминацией всех детектируемых проявлений заболевания после проведенного лечения. Это наиболее благоприятный исход терапии, свидетельствующий о высокой эффективности применяемого протокола.
- ◆ **Частичный ответ (ЧО):** определяется как существенное уменьшение общего объема опухолевой массы, выражающееся в редукции суммы диаметров очагов поражения не менее чем на 30%. При этом сохраняется резидуальная опухолевая ткань, что указывает на неполную, но значимую эффективность терапии.
- ◆ **Минимальный ответ (МО):** определяется как незначительное уменьшение общего объема опухолевой массы, выражающееся в редукции суммы диаметров очагов поражения не менее чем на 10%.
- ◆ **Стабилизация заболевания (СЗ):** характеризуется отсутствием значимых изменений в размерах и распространенности опухолевого процесса. В данном случае не наблюдается ни достаточного уменьшения для квалификации минимального ответа, ни увеличения, соответствующего критериям прогрессирования заболевания.
- ◆ **Прогрессирование заболевания (ПЗ):** диагностируется при увеличении суммарного диаметра опухолевых очагов не менее чем на 20% или при выявлении новых очагов поражения. Данная категория отражает неэффективность проводимой терапии и требует пересмотра лечебной стратегии.

Таблица 3. Критерии ответа на лечение по классификации RECIL 2017

Ответ	Критерии			
	Процент изменений от начального уровня	ПЭТ-ФДГ	Вовлечение костного мозга	Новые очаги поражения
ПО	Полное исчезновение всех очагов поражения и наибольший диаметр всех лимфоузлов <10 мм. ≥30% уменьшение суммы наибольших диаметров очагов поражения (ЧО) при нормализации ФДГ-ПЭТ	Нормализация (Довиль 1–3)	Не вовлечен	Нет
ЧО	≥30% уменьшение суммы наибольших диаметров очагов поражения, но не ПО	Положительная (Довиль 4–5)	Любое	Нет
МО	≥10% уменьшение суммы наибольших диаметров очагов поражения, но не ЧО (<30%)	Любая	Любое	Нет
СЗ	Уменьшение <10% или увеличение ≤20% суммы наибольших диаметров очагов поражения	Любая	Любое	Нет
СЗ	>20% увеличение суммы наибольших диаметров очагов поражения Для небольших лимфатических узлов размером <15 мм после терапии минимальное абсолютное увеличение должно составлять 5 мм, а наибольший диаметр должен превышать 15 мм. Появление новых очагов поражения	Любая	Любое	Да/Нет

Следует также отметить, что при подозрении на рецидив или рефрактерность заболевания может потребоваться повторная биопсия для верификации диагноза и анализа гистологических особенностей опухоли.

Сроки и частота оценки ответа на лечение

Динамическая во времени оценка терапевтического ответа при ДВККЛ представляет собой важный аспект в оптимизации лечебного процесса и включает в себя следующие ключевые компоненты:

- ◆ **Финальный анализ:** проводится по завершении текущей линии терапии, обеспечивая комплексный анализ эффективности проведенного лечения.
- ◆ **Промежуточные оценки,** включая ПЭТ/КТ-исследования: осуществляются на регулярной основе в процессе терапии, обычно каждые 2 цикла лечения. Особую значимость данные оценки приобретают при использовании адаптивных терапевтических стратегий, базирующихся на динамике ответа на лечение⁷. Согласно результатам научных исследований и рекомендаций NCCN, промежуточные оценки могут служить основанием для модификации терапевтической стратегии. В частности, хороший ответ на лечение по данным ПЭТ после 2 циклов может являться основанием для дезэскалации терапии, а плохой ответ после 4 циклов – для смены лечения⁸.
- ◆ **Посттерапевтические оценки:** последующее наблюдение за пациентами после лечения имеет решающее значение для раннего выявления рецидивов и лечения долгосрочных последствий. Частота и методы последующего наблюдения могут различаться в разных медицинских учреждениях, однако существуют некоторые общие практики, основанные на клинических рекомендациях и исследованиях. В течение первых 2–3 лет после лечения пациенты, как правило, посещают врача каждые 3 месяца. Такая частота позволяет осуществлять тщательный мониторинг, поскольку большинство рецидивов происходит в эти сроки⁹. После первых 2–3 лет частота посещений обычно уменьшается. Пациенты могут посещать врача каждые 6–12 месяцев в течение пяти лет. Хотя рутинное контрольное ПЭТ-сканирование после лечения обсуждается из-за ее стоимости и потенциальных ложноположительных результатов, некоторые центры используют данный метод для раннего выявления рецидивов. Согласно современным рекомендациям ПЭТ/КТ проводится в первую очередь по окончании лечения, далее каждые 6–12 месяцев в течение первых двух лет или при наличии клинических показаний¹⁰.

Особенности оценки ответа при первой линии и рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ

Методология оценки терапевтического ответа при ДВККЛ демонстрирует значительную вариабельность в зависимости от контекста лечения и стадии заболевания:

1. Терапия первой линии:

В данном контексте оценка ответа характеризуется относительной унификацией вследствие наличия четко регламентированных терапевтических протоколов и стандартизованных критериев ответа. Применяются общепринятые системы оценки, такие как критерии Лугано или RECIL, обеспечивающие последовательность и сопоставимость результатов на начальных этапах лечения. Особую значимость в процессе терапии первой линии приобретают промежуточные оценки. Они играют ключевую роль в идентификации пациентов, для которых может быть целесообразна модификация интенсивности лечения - как в сторону дезэскалации, так и в направлении интенсификации терапии.

2. Рецидивирующая/рефрактерная ДВККЛ

В случае рецидива или рефрактерности (P/P) заболевания процесс оценки терапевтического ответа существенно усложняется, что обусловлено рядом факторов:

- ◆ Необходимость дифференциации истинного прогрессирования заболевания от воспалительных изменений после лечения. Это требует применения более тонких диагностических подходов, включающих повторные биопсии и использование передовых методов визуализации.
- ◆ Разнообразие терапевтических опций для лечения пациентов с P/P ДВККЛ, включая трансплантацию аутологичных стволовых клеток, CAR T-клеточную терапию и другую инновационную иммунотерапию требует разработки и внедрения обновленных критериев оценки, способных адекватно отражать уникальные паттерны терапевтического ответа¹¹⁻¹³.

Концепция «адаптированной к ответу стратегии терапии»

Концепция адаптивной к ответу стратегии лечения при ДВККЛ представляет собой подход к оптимизации лечения, основанный на динамической оценке терапевтического ответа. Данная стратегия предполагает модификацию интенсивности и продолжительности лечения в зависимости от индивидуального ответа пациента на инициальную терапию. Ответ-адаптированная стратегия лечения направлена на минимизацию потенциальной токсичности терапии при сохранении или улучшении терапевтической эффективности.

Заключение

Оценка терапевтического ответа при ДВККЛ представляет собой комплексный, многокомпонентный процесс, оказывающий существенное влияние на тактику ведения пациентов и, как следствие, на клинические исходы заболевания. Данный процесс характеризуется следующими ключевыми аспектами:

- 1. Стандартизация критериев оценки:**
Имплементация унифицированных систем оценки ответа на лечение, таких как критерии Лугано и RECIL, обеспечивает объективизацию и сопоставимость результатов терапии в различных клинических контекстах.
- 2. Интеграция передовых методов визуализации:**
Применение высокотехнологичных диагностических методов, в частности ПЭТ/КТ, позволяет получить детальную информацию о метаболической активности опухоли, что критически важно для точной оценки терапевтического ответа.
- 3. Доказательное обоснование ответ-адаптивных терапевтических решений:**
Комплексная оценка ответа на терапию предоставляет клиницистам валидную основу для принятия обоснованных решений относительно модификации лечебной стратегии, включая интенсификацию или деэскалацию терапии.
- 4. Движение в сторону персонализации терапии:**
Интеграция данных оценки терапевтического ответа в алгоритмы принятия клинических решений способствует индивидуализации лечебного подхода, что потенциально может привести к улучшению общих результатов лечения ДВККЛ.

Список литературы:

1. Padala SA, Kallam A. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. StatPearls, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing; 2024.
2. García-Sancho AM, Cabero A, Gutiérrez NC. Treatment of Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: New Approved Options. Journal of Clinical Medicine. 2023; 13(1): 70. doi:10.3390/jcm13010070.
3. Tavakkoli M, Barta SK. 2024 Update: Advances in the risk stratification and management of large B-cell lymphoma. American Journal of Hematology. 2023; 98(11): 1791–1805. doi:10.1002/ajh.27075.
4. Yoo KH. Staging and response assessment of lymphoma: a brief review of the Lugano classification and the role of FDG-PET/CT. Blood research. 2022; 57(Suppl 1): 75–78. doi:10.5045/br.2022.2022055.
5. 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. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014; 32(27): 3059–3068. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800.
6. Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). Annals of Oncology. 2017; 28(7): 1436–1447. doi:10.1093/annonc/mdx097.
7. Lv F, Xia Z, Xue K, et al. Response-adapted therapy for limited stage diffuse large B-cell lymphoma based on interim PET-CT: preliminary results of a phase 2 study. The Lancet Oncology. 2017; 18: S10. doi:10.1016/S1473-2045(17)30766-0.
8. Eertink JJ, Burggraaff CN, Heymans MW, et al. Optimal timing and criteria of interim PET in DLBCL: a comparative study of 1692 patients. Blood Advances. 2021; 5(9): 2375–2384. doi:10.1182/bloodadvances.2021004467.
9. Alliance (UK) NG. Follow-up of DLBCL. Non-Hodgkin's Lymphoma: Diagnosis and Management, National Institute for Health and Care Excellence (NICE): 2016.
10. Zhang X, Fan W, Xia Z-J, et al. Use of subsequent PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma patients in complete remission following primary therapy. Chinese Journal of Cancer. 2015; 34(2): 70–78. doi:10.5732/cjc.014.10124.
11. Kambhampati S, Herrera AF, Rhee J-W. How to Treat Diffuse Large B-Cell Lymphoma. JACC: CardioOncology. 2023; 5(3): 281–291. doi:10.1016/j.jacc.2023.05.001.
12. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. British Journal of Haematology. 2018; 182(5): 633–643. doi:10.1111/bjh.15412.
13. Duell J, Westin J. The future of immunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. International Journal of Cancer. . doi:10.1002/ijc.35156. doi:10.1002/ijc.35156.