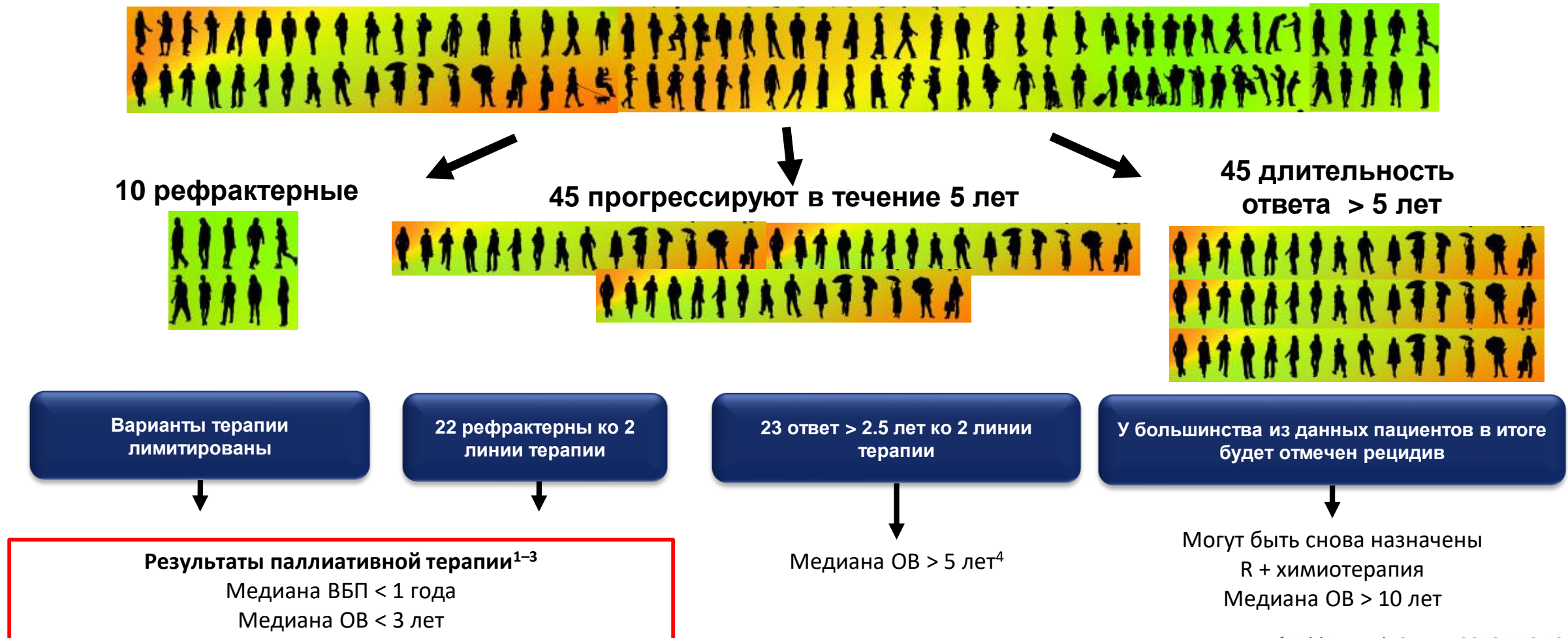


СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНЫХ/ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

Барях Е.А.

У большинства пациентов с ФЛ возникнет рецидив/рефрактерность в течение заболевания



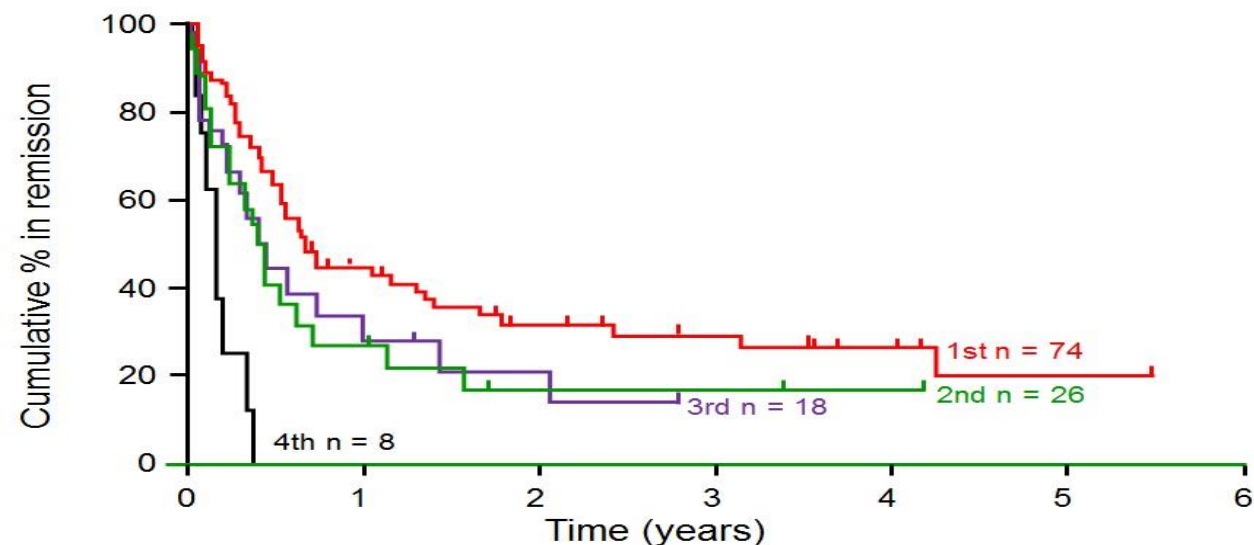
¹Kahl B, et al. Cancer 2010;116:106–14

²Horning SJ, et al. J Clin Oncol 2005;23:712–9

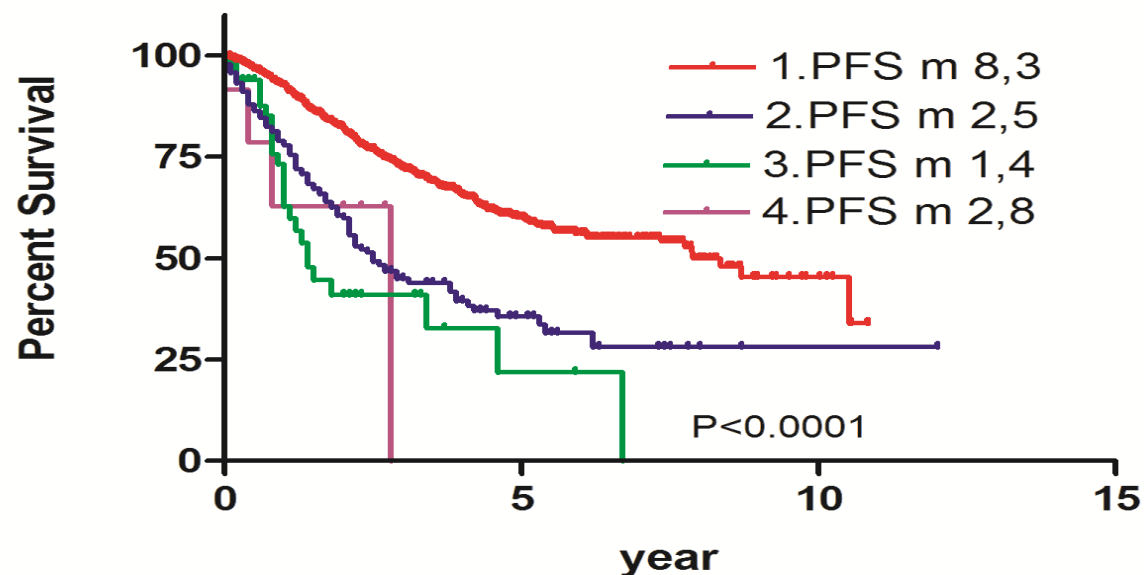
³Czuczman MS, et al. Blood 2012;119:3698–704;

⁴Estimated from EORTC20981 trial: Van Oers MH, et al. J Clin Oncol 2010;28:2853–8

Рецидив/рефрактерная ФЛ



Gallagher CJ, et al. JCO, 1986; 4:1470–1480
Trnony M et al. Blood (ASH) 2008, 1014, updated



Фаза заболевания

Выживаемость (годы)

Диагноз	9.2
Первый рецидив	4.6
Второй рецидив	3.5
Третий рецидив	1,2

ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

- FLIP1, m7-FLIP1
- Суммарный метаболический объем опухоли
- Ответ на индукционную терапию (прогрессия заболевания в течение 24 мес)
- ПЭТ-КТ на момент завершения индукции (статус заболевания)

Прогностический индекс FLIPI (n=4167)

- Возраст ≥ 60 лет
- Стадия Ann Arbor III-IV
- Гемоглобин < 12 г/дл
- ЛДГ $>$ нормы
- Число зон поражения > 4 (нодальные + экстранодальные)

Группы риска	Число факторов риска	Общая выживаемость	
		5 лет	10 лет
Низкий риск	0-1	91%	71%
Промежуточный риск	2	78%	51%
Высокий риск	≥ 3	53%	36%

FLIPI 1

Возраст > 60 л

Нв < 12 г\л

Стадии III – IV

ЛДГ > N

> 4 зон поражения

FLIPI 2

Эра Ритуксимаба

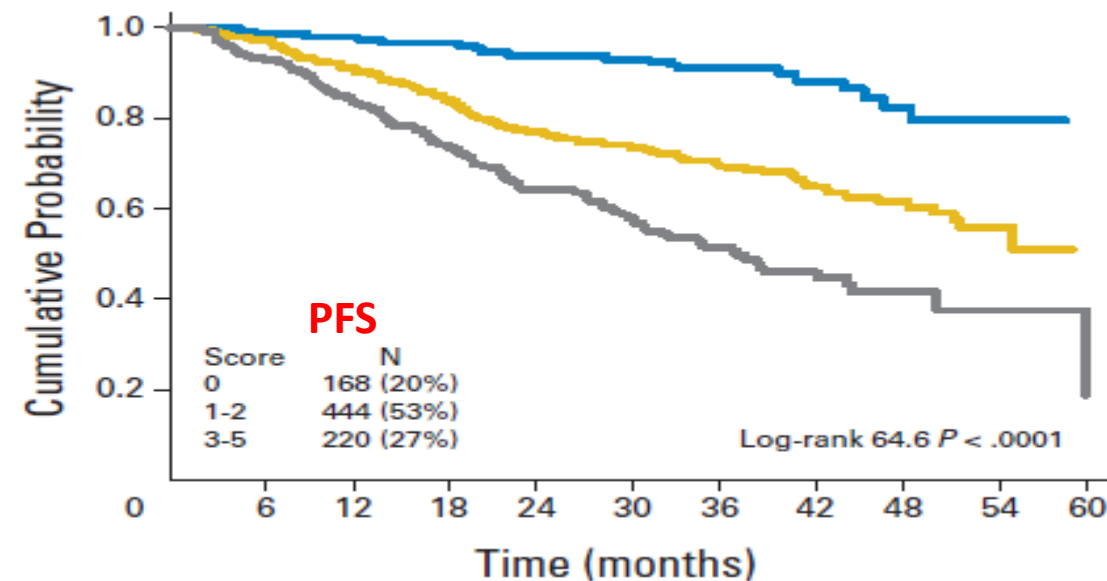
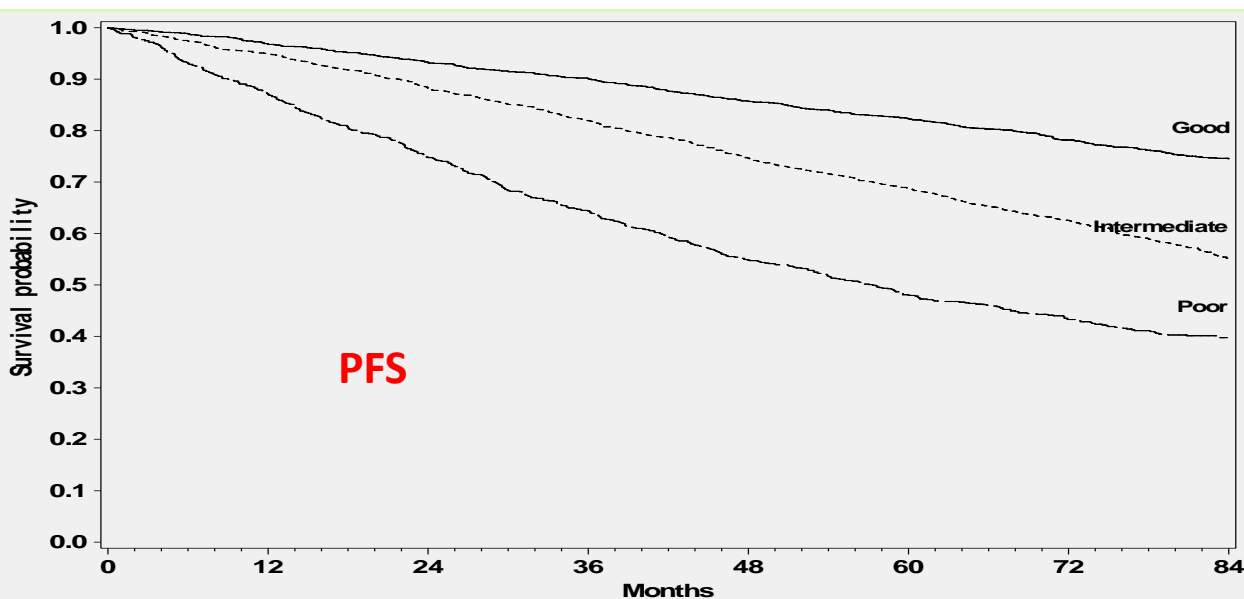
Возраст > 60 л

Нв < 12 г\л

β -2 микроглоб > N

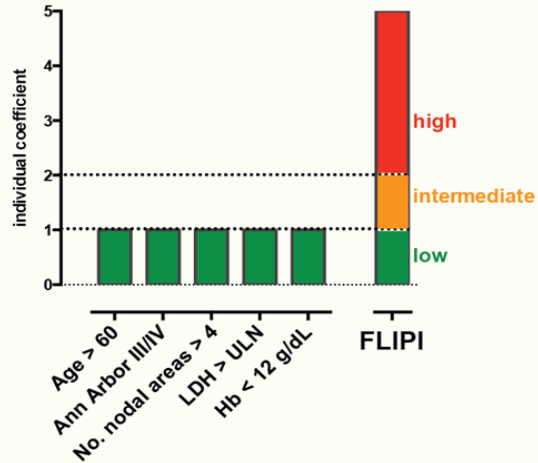
Размер узла > 6 см

Поражением к. м.

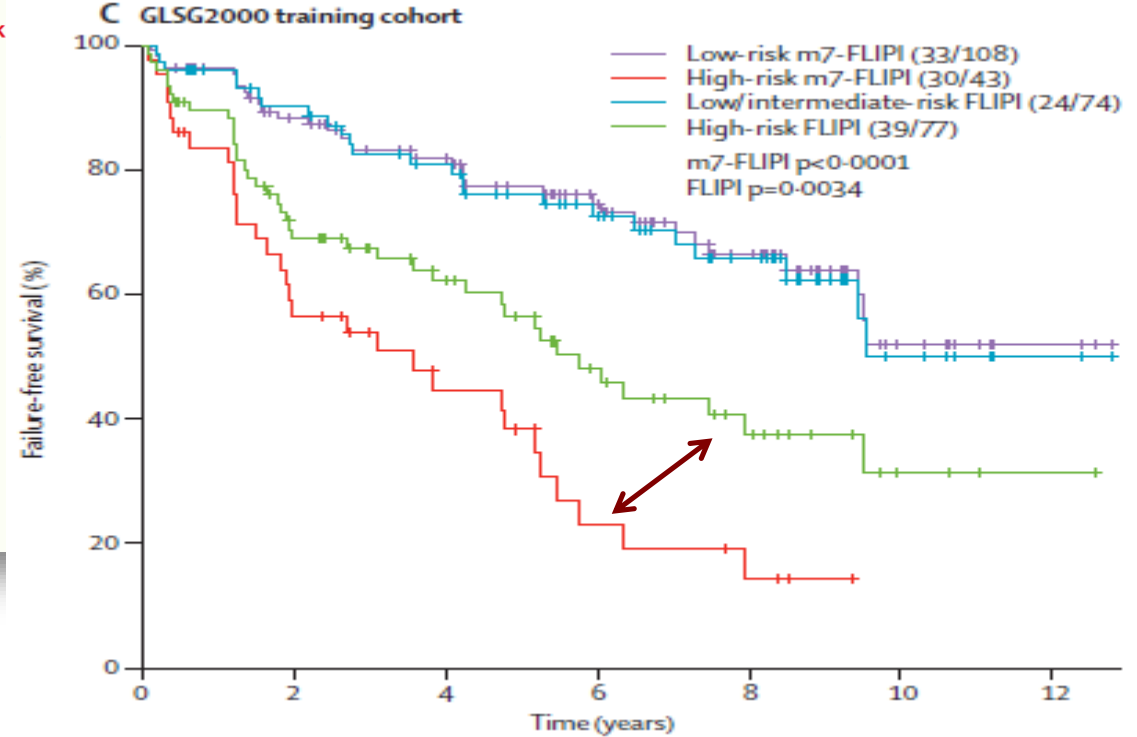
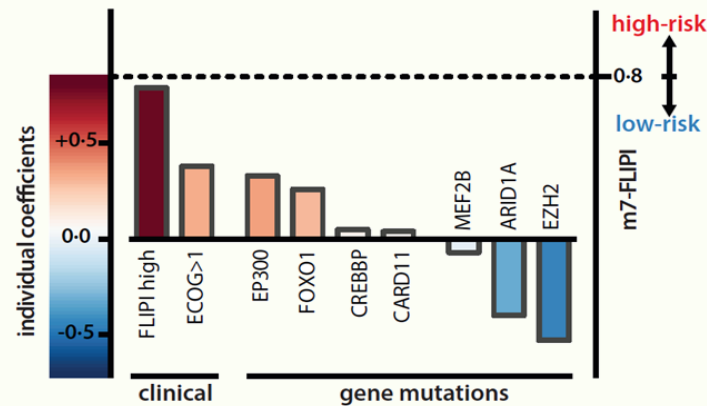


Сочетание клинических и молекулярных параметров в прогностической модели при ФЛ

Current prognostication
(clinical features only):
FLIPI

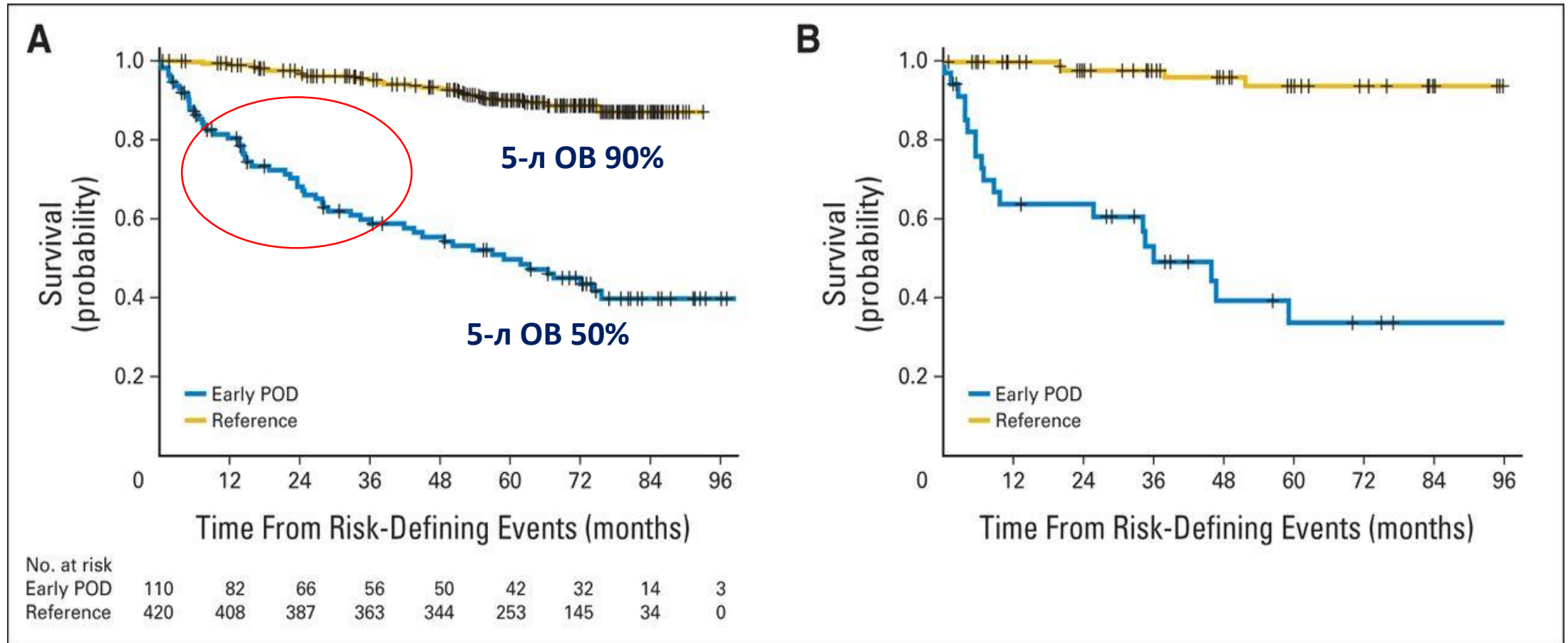


Clinicogenetic risk model:
"m7-FLIPI"

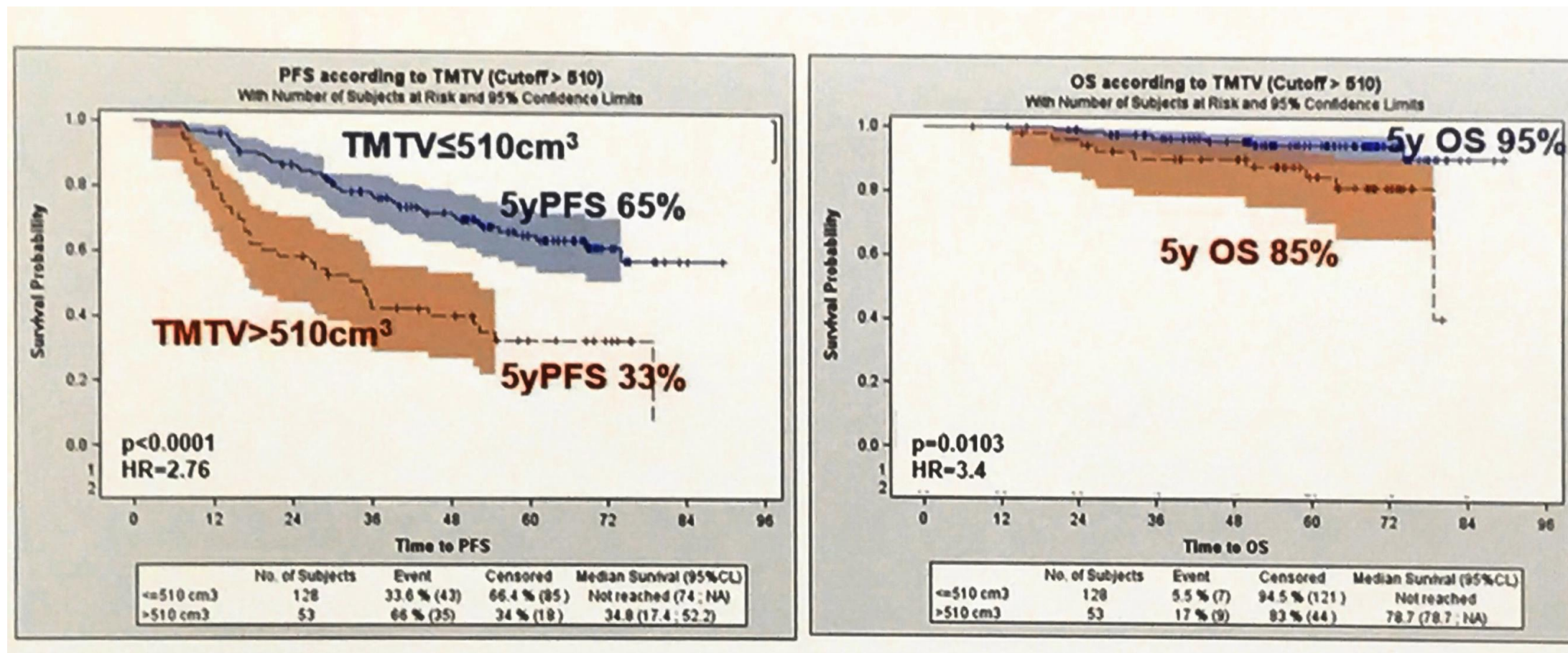


Рецидив в течение 2-х лет после R-СНОР является неблагоприятным прогностическим фактором при ФЛ

Данные National LymphoCare Study group (A) и независимая валидизация на примере 147 больных ФЛ (B)



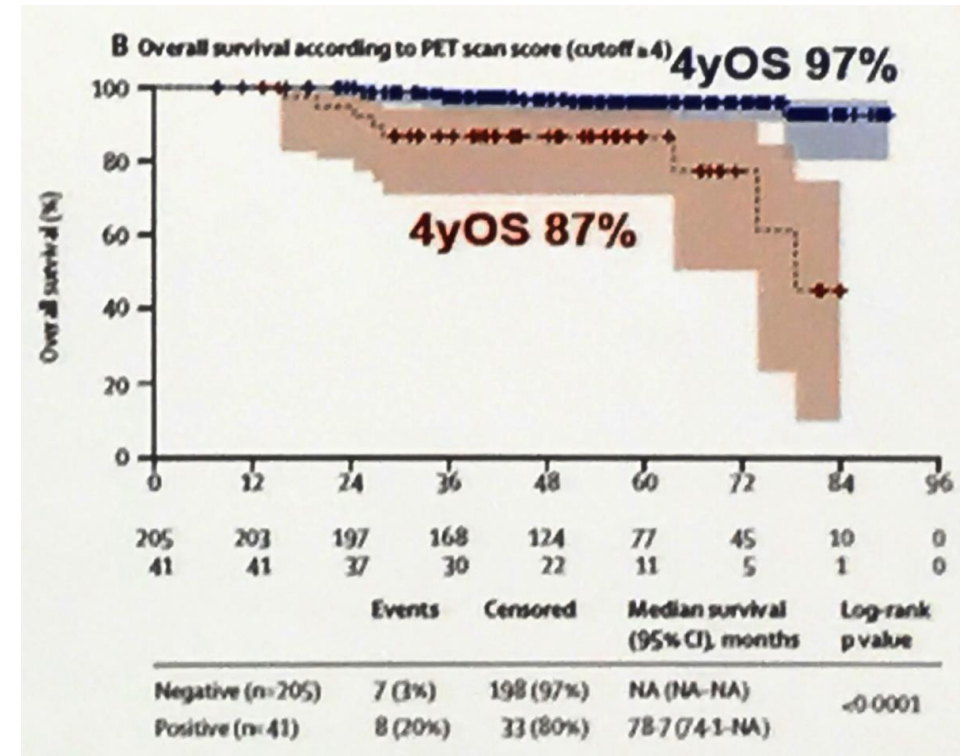
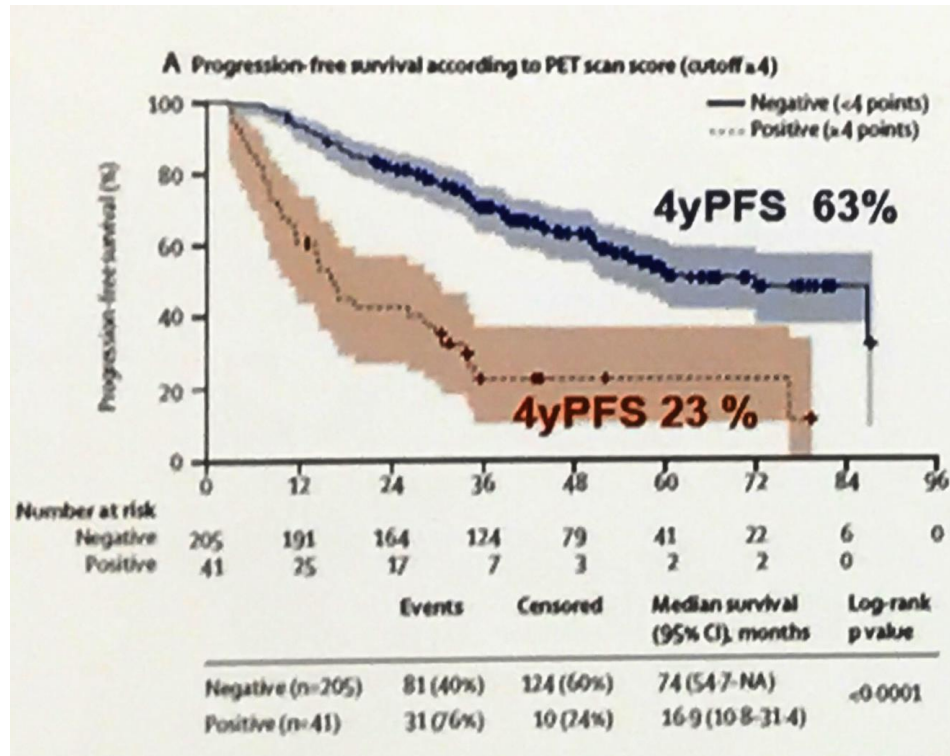
Суммарный метаболический объем опухоли



Медиана БПВ у пациентов с низким СМОО > 6 лет
Медиана БПВ у пациентов с высоким СМОО < 3 лет

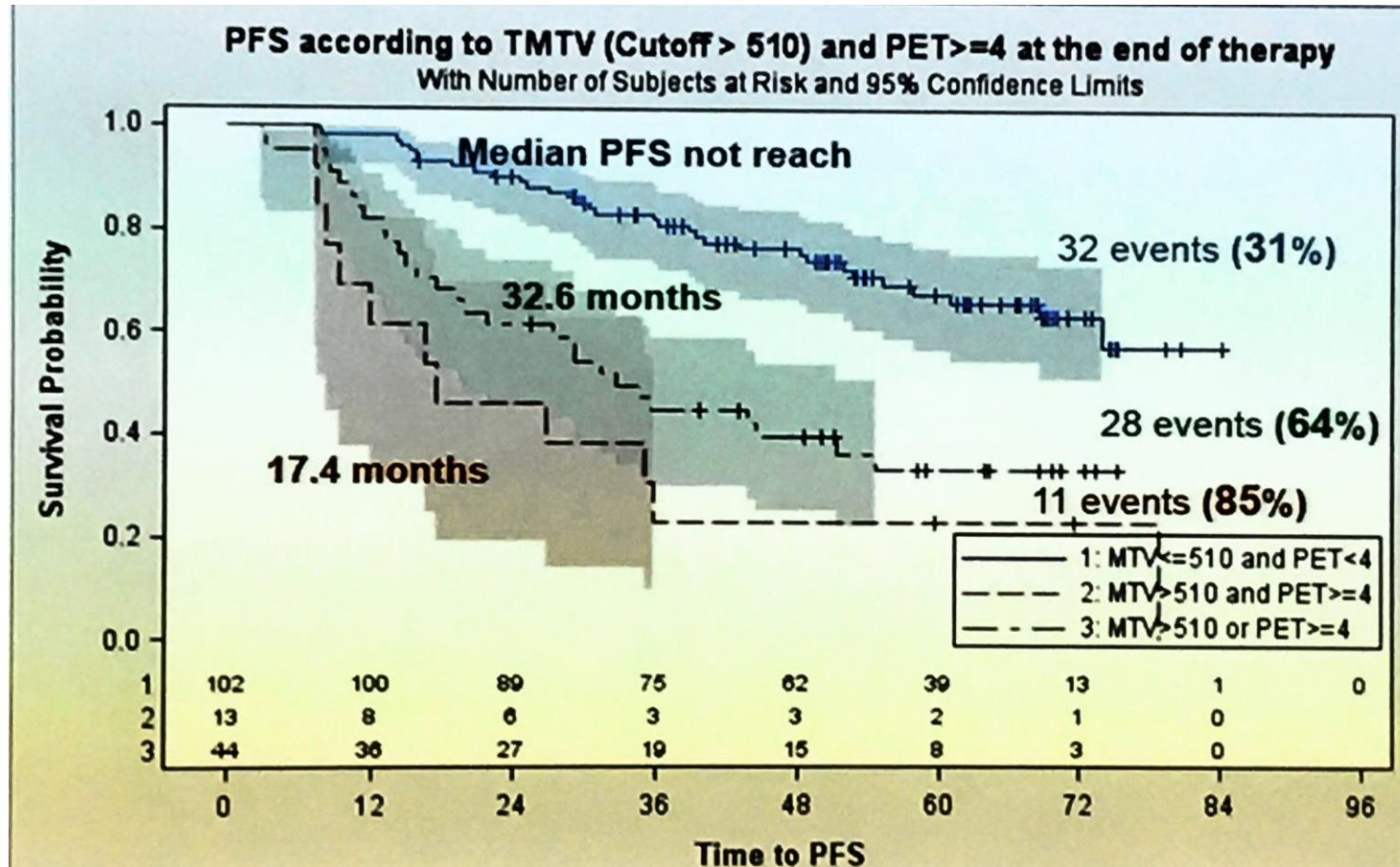
ПЭТ-ответ на терапию после завершения ИНДУКЦИИ

FOLLCOLL study, 246 пациентов

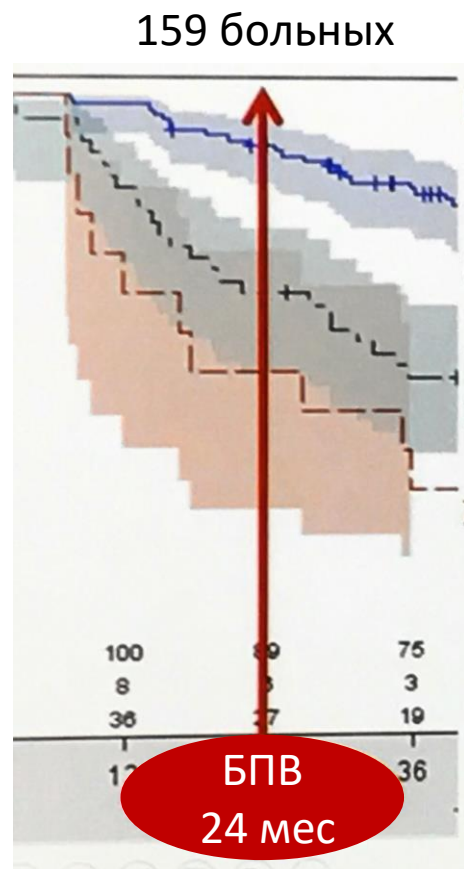


ПЭТ+ на момент завершения индукции коррелирует с высоким риском прогрессии и меньшей ОВ

Суммарный метаболический объем опухоли + ПЭТ после индукции: влияние на БПВ



Суммарный метаболический объем опухоли + ПЭТ после индукции: влияние на 2-летнюю БПВ

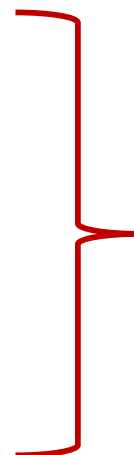


24 события (БПВ) в течение 2 лет

10 событий/ 102 (10%)

17 событий/ 44 (38%)

7 событий/ 13 (53%)



4 смерти за 5 лет

1 смерть за 5 лет



5/24 смертей за 5 лет



**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c}**

An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.

Second-line and Subsequent Therapy

- Preferred regimens^j (alphabetical order)
 - Bendamustine^k + obinutuzumab^l or rituximab
 - CHOP + obinutuzumab^l or rituximab
 - CVP + obinutuzumab^l or rituximab
 - Lenalidomide + rituximab
- Other recommended regimens (alphabetical order)
 - Ibritumomab tiuxetan^g
 - Lenalidomide (if not a candidate for anti-CD20 monoclonal antibody therapy)
 - Lenalidomide + obinutuzumab
 - Obinutuzumab
 - PI3K inhibitors (relapsed/refractory after 2 prior therapies)
 - ◊ Copanlisib^m
 - ◊ Duvelisib^m
 - ◊ Idelalisib^m
 - Rituximab
- [See Second-line Therapy for DLBCL \(BCEL-C 2 of 4\) without regard to transplantability](#)

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([See NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

^a See references for regimens on FOLL-B 3 of 4 and [FOLL-B 4 of 4](#).^b The choice of initial therapy requires consideration of many factors, including age, comorbidities, and future treatment possibilities (eg, HDT with ASCR). Therefore, treatment selection is highly individualized.^c Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibritumomab tiuxetan.^g Selection of patients requires adequate marrow cellularity >15% and <25% involvement of lymphoma in bone marrow, and platelets >100,000. In patients with prior autologous stem cell rescue, referral to a tertiary care center is highly recommended for ibritumomab tiuxetan. If ibritumomab tiuxetan is considered, bilateral cores are recommended and the pathologist should provide the percent of overall cellular elements and the percent of cellular elements involved in the marrow. As of 2010, updates suggest a trend towards an increased risk of MDS with RIT. Cytogenetics/FISH assessment for MDS markers is recommended for patients receiving RIT.**Second-line and Subsequent Therapy for Elderly or Infirm**
(if none of the therapies are expected to be tolerable in the opinion of treating physician)

- Preferred regimen
 - Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses)
- Other recommended regimens
 - Chlorambucil ± rituximab
 - Cyclophosphamide ± rituximab
 - Ibritumomab tiuxetan^g (category 2B)

Second-line Consolidation or Extended Dosing (optional)

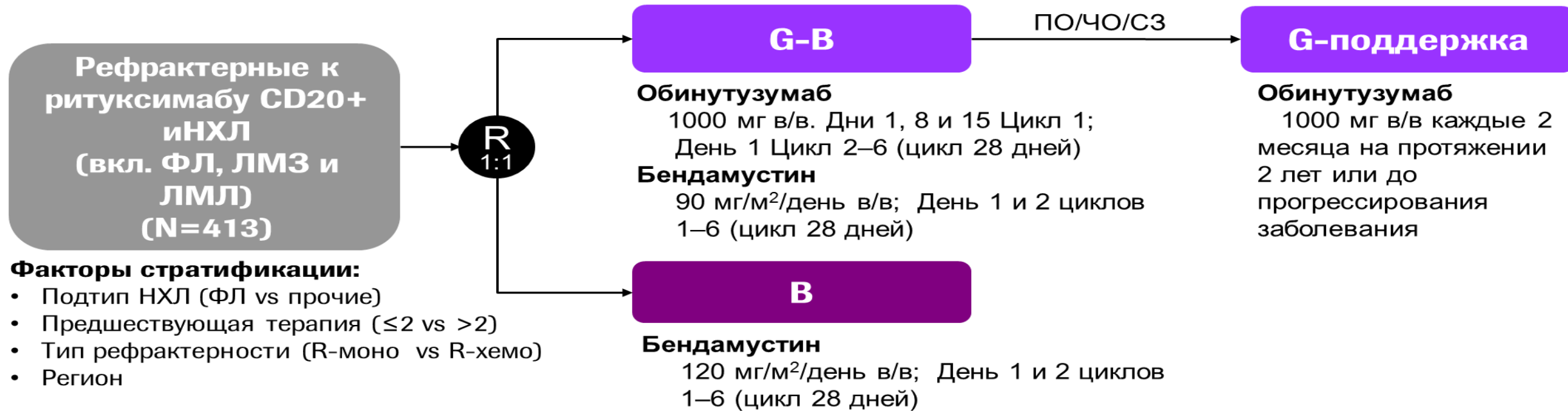
- Preferred regimen
 - Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 12 weeks for 2 years (category 1)
 - Obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses)
- Other recommended regimens
 - High-dose therapy with autologous stem cell rescue
 - Allogeneic hematopoietic cell transplant for highly selected patients

Histologic Transformation to DLBCL

- Anti-CD19 CAR T-cell therapy (only after ≥2 prior chemoimmunotherapy regimens)^{n,o}
 - Axicabtagene ciloleucel
 - Tisagenlecleucel

^j Generally, a first-line regimen is not repeated.^k Prophylaxis for PJP and VZV should be administered; [see NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#).^l The clinical trial evaluating this regimen included obinutuzumab maintenance. The use without maintenance was an extrapolation of the data. Obinutuzumab is preferred in patients with rituximab refractory disease, which includes disease progressing on or within 6 months of prior rituximab therapy.^m [See Special Considerations for the Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-E\)](#).ⁿ [See Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(BCEL-D\)](#).^o Patients should have received at least one anthracycline or anthracenedione-based regimen, unless contraindicated.**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

GADOLIN: Дизайн исследования (NCT01059630)



Факторы стратификации:

- Подтип НХЛ (ФЛ vs прочие)
- Предшествующая терапия (≤ 2 vs > 2)
- Тип рефрактерности (R-моно vs R-хемо)
- Регион

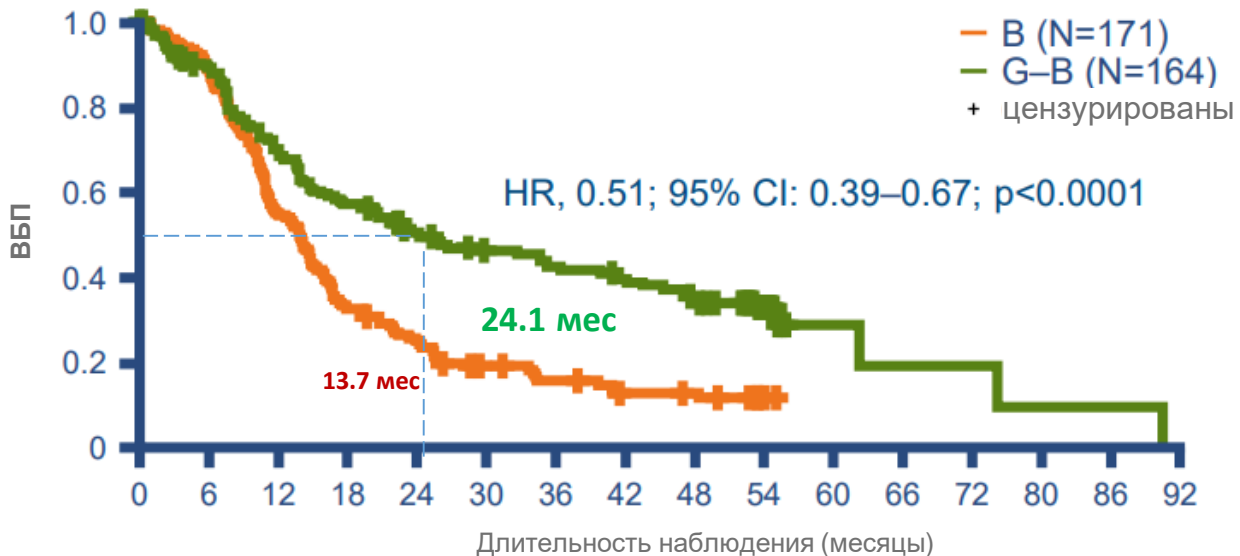
- Международное, открытое, рандомизированное исследование,
- Ответ оценивался по результатам КТ, проводимого после окончания индукции; далее каждые 3 месяца на протяжении 2 лет, затем каждые 6 месяцев

иНХЛ – индолентная неходжкинская лимфома;

G-B – обинутузумаб плюс бендамустин; G - обинутузумаб

GADOLIN: финальные результаты ОВ и ВБП

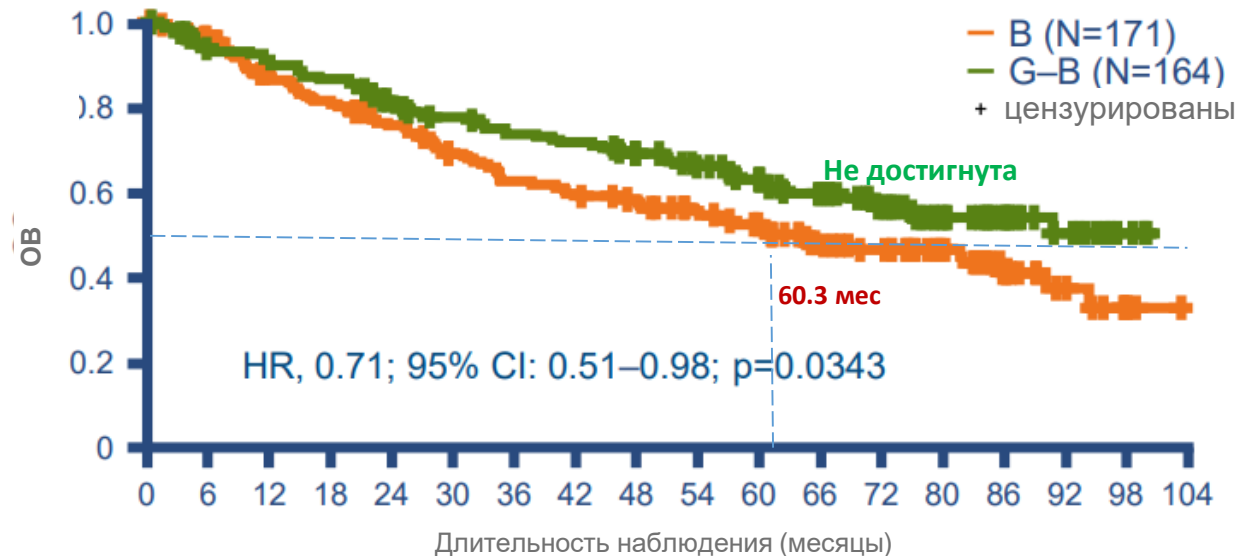
Риск рецидива заболевания снижен на 49%!!!



No. пациентов в группе риска:

B	171	142	83	48	36	23	18	13	12	2
G-B	164	138	107	89	73	64	59	50	44	17

Риск смерти снижен на 29%!!!

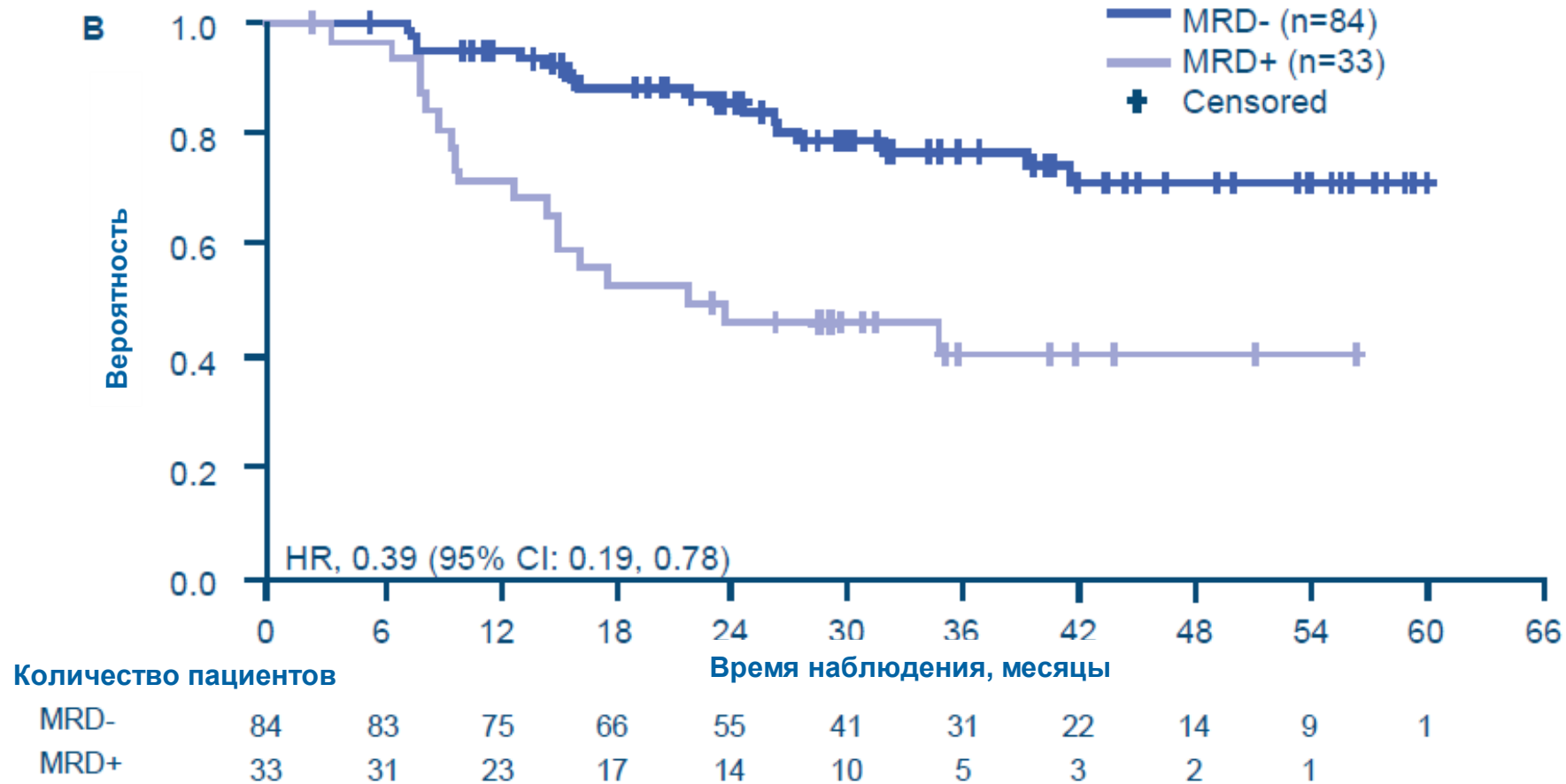


No. пациентов в группе риска:

B	171	159	137	127	116	103	93	89	81	72	65	51	44	30	15	8	2
G-B	164	147	141	136	122	115	108	105	96	88	76	65	52	36	20	13	4

Срез данных 30 ноября 2018 г.

GADOLIN: ВБП в зависимости от статуса МОБ



Sehn L, et al. *Lancet Oncol* 2016;17:1081–93;

Cheson B, et al. *Blood* 2016;128:615;

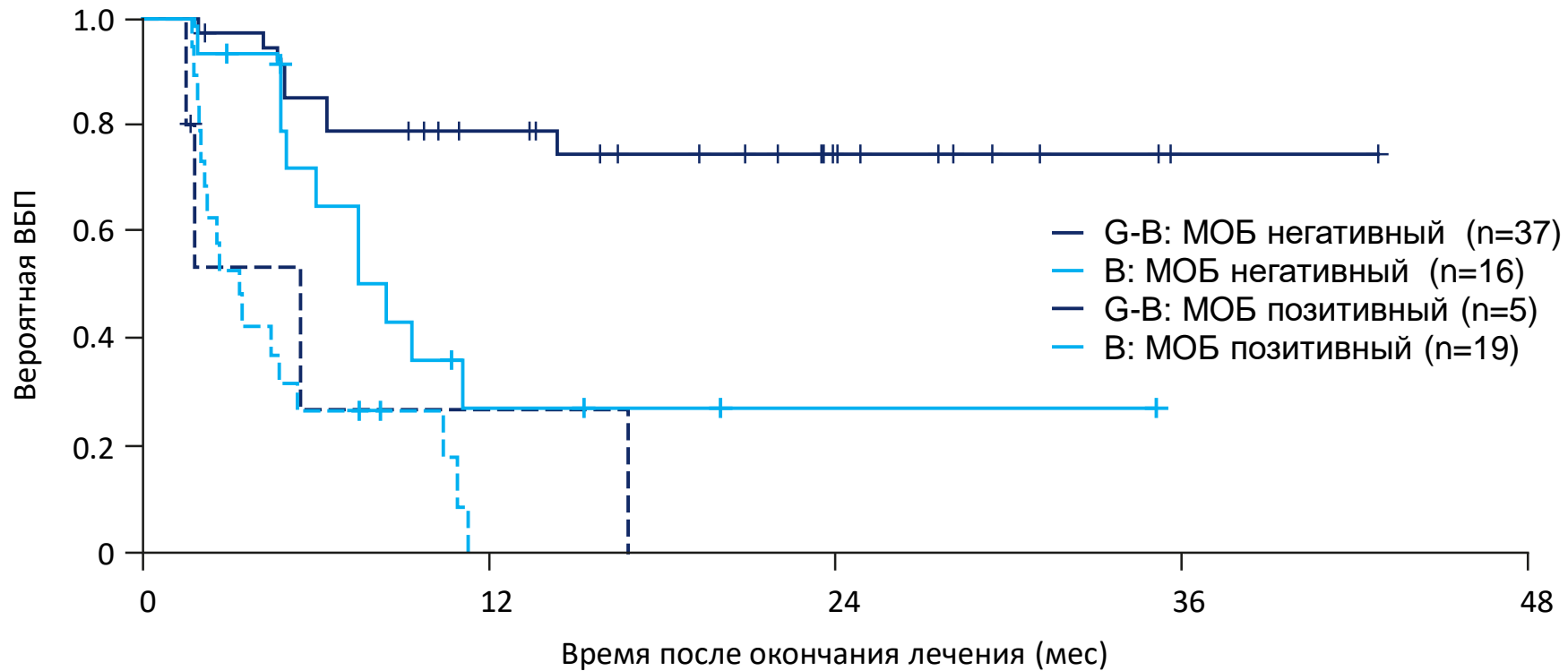
Lobetti-Bodoni C, et al. *Ther Adv Hematol* 2013;4:189–98;

Pott C, et al. *Blood* 2015;126:3978;

Pott C, et al. *Methods Mol Biol* 2013;971:175–200

GADOLIN: ВБП в зависимости от статуса МОБ на момент окончания лечения¹

Впервые данные были представлены на ASH 2015



Глубина ответа во время индукции обеспечивает значимое преимущество для комбинации G-B

GADOLIN: Нежелательные явления 3–4 степени тяжести

Гематологические НЯ

НЯ, n (%) [*]	G-B (n=194)	B (n=198)
Нейтропения	64 (33.0)	52 (26.3)
Тромбоцитопения	21 (10.8)	32 (16.2)
Анемия	15 (7.7)	20 (10.1)
Фебр. Нейтропения	9 (4.6)	7 (3.5)
Лейкопения	2 (1.0)	3 (1.5)

^{*} Регистрация нескольких НЯ у одного пациента учитывалась как одно НЯ

Не гематологические НЯ^{**}

НЯ, n (%) [*]	G-B (n=194)	B (n=198)
Инфузионные реакции ^{***}	21 (10.8)	11 (5.6)
Рвота	4 (2.1)	2 (1.0)
Снижение аппетита	3 (1.5)	2 (1.0)
Слабость	3 (1.5)	5 (2.5)
Тошнота	2 (1.0)	6 (3.0)
Диарея	2 (1.0)	5 (2.5)
Повышение температуры	2 (1.0)	0
Головная боль	1 (0.5)	2 (1.0)

^{*} Регистрация нескольких НЯ у одного пациента учитывалась как одно НЯ

^{**} НЯ с частотой $\geq 15\%$ всех степеней тяжести

^{***} НЯ зарегистрированные во время или в течение 24 часов после инфузии и расцененные как взаимосвязанные с каким-либо препаратом исследования

КОМБИНАЦИЯ БЕНДАМУСТИН (В) + РИТУКСИМАБ (R) В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ИНХЛ

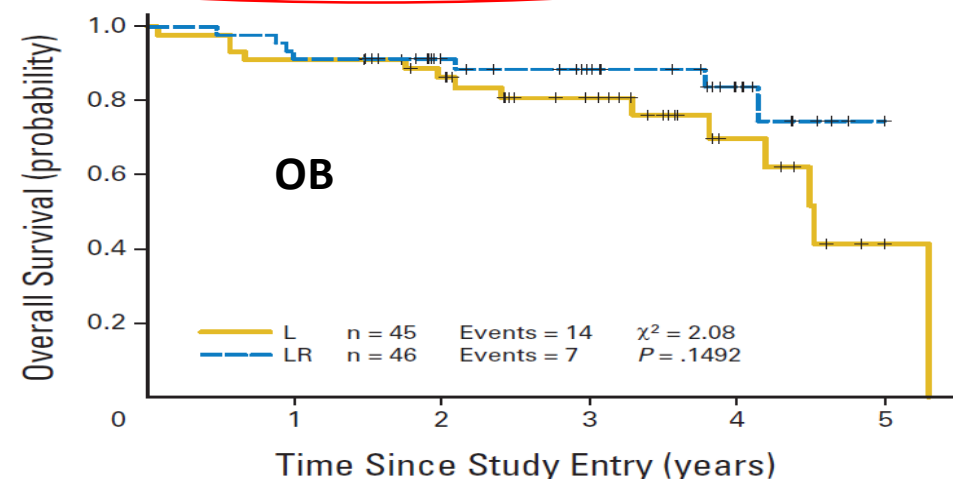
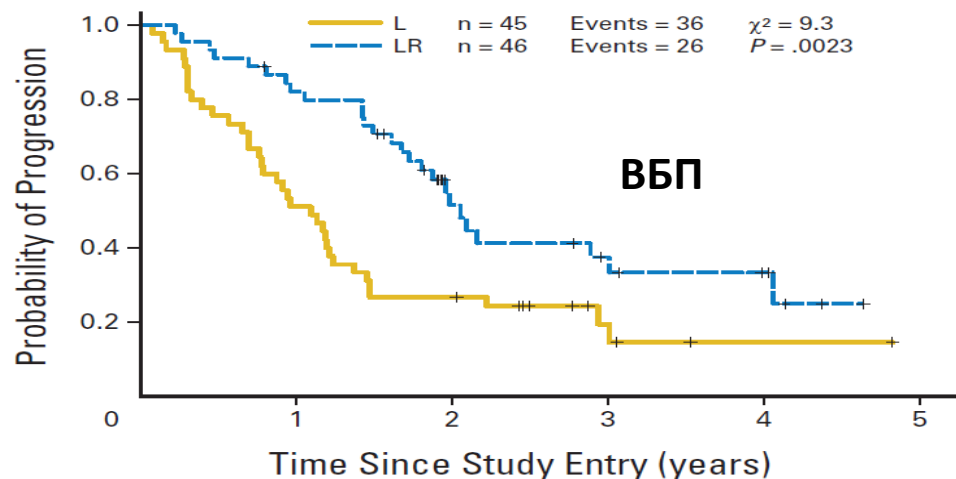
Исследование	Режим	Кол-во больных	ОЭ	ПР	ЧР	БПВ (медиана)
Robinson et al. 2008	В 90мг/м ² (d2+3)+R 375мг/м ² (d1) x 4-6	66	92%	55%	38%	23 месяца
Rummel et al. 2005	В 90мг/м ² (d1+2)+R 375мг/м ² (d1) x ≤4	63	90%	60%	30%	24 месяца
Lakner et al. 2011	В 90мг/м ² (d1+2)+R 375мг/м ² (d1) x 4-6	62	83%	44%	39%	41 месяц

*Robinson K.S. et al. J.Clin Oncol 2008 Sep;26(27):4473-9
Rummel et al. J.Clin Oncol 2005 May;23(15):3383-9
Lakner V. et al. Annals of Oncol 2011 Jun;22(4):309*

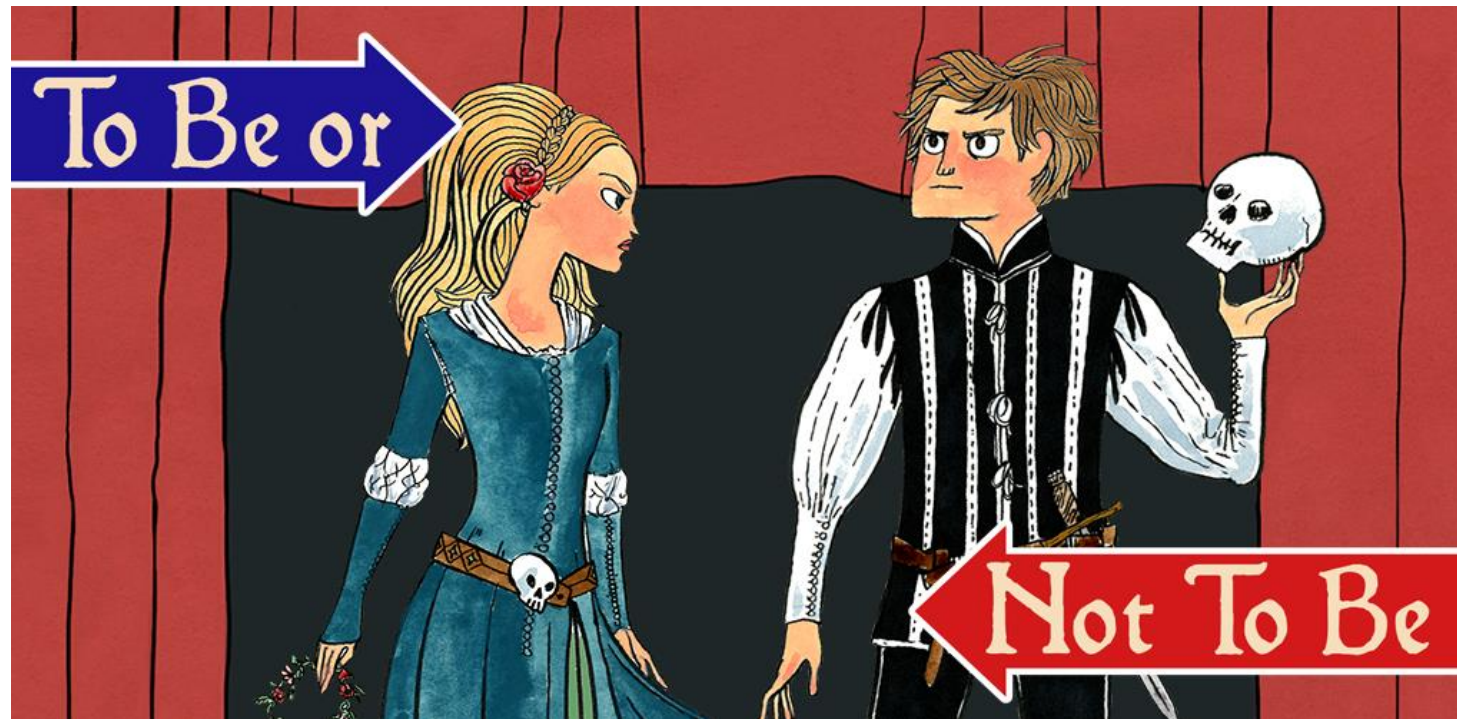
Леналидомид в монотерапии и в комбинации с ритуксимабом при лечении р/р ФЛ

- Проспективное рандомизированное исследование, n = 91

Результат лечения	L	LR
Общий ответ, n (%)	24 (53,3%)	35 (76,6%)
Полный ответ, n (%)	9 (20,0%)	18 (39,1%)
Частичный ответ, %	33,3%	37,0%
Медиана ВБП, годы	1,1	2,0
2-л ВБП, %	27%	52%



ТГСК при фолликулярной лимфоме



**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c}**

An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.

Second-line and Subsequent Therapy

- Preferred regimens^j (alphabetical order)
 - ▶ Bendamustine^k + obinutuzumab^l or rituximab
 - ▶ CHOP + obinutuzumab^l or rituximab
 - ▶ CVP + obinutuzumab^l or rituximab
 - ▶ Lenalidomide + rituximab
- Other recommended regimens (alphabetical order)
 - ▶ Ibritumomab tiuxetan^g
 - ▶ Lenalidomide (if not a candidate for anti-CD20 monoclonal antibody therapy)
 - ▶ Lenalidomide + obinutuzumab
 - ▶ Obinutuzumab
 - ▶ PI3K inhibitors (relapsed/refractory after 2 prior therapies)
 - ◊ Copanlisib^m
 - ◊ Duvelisib^m
 - ◊ Idelalisib^m
 - ▶ Rituximab
 - ▶ [See Second-line Therapy for DLBCL \(BCEL-C 2 of 4\)](#) without regard to transplantability

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([See NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

^a See references for regimens on FOLL-B 3 of 4 and [FOLL-B 4 of 4](#).^b The choice of initial therapy requires consideration of many factors, including age, comorbidities, and future treatment possibilities (eg, HDT with ASCR). Therefore, treatment selection is highly individualized.^c Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibritumomab tiuxetan.^g Selection of patients requires adequate marrow cellularity >15% and <25% involvement of lymphoma in bone marrow, and platelets >100,000. In patients with prior autologous stem cell rescue, referral to a tertiary care center is highly recommended for ibritumomab tiuxetan. If ibritumomab tiuxetan is considered, bilateral cores are recommended and the pathologist should provide the percent of overall cellular elements and the percent of cellular elements involved in the marrow. As of 2010, updates suggest a trend towards an increased risk of MDS with RIT. Cytogenetics/FISH assessment for MDS markers is recommended for patients receiving RIT.**Second-line and Subsequent Therapy for Elderly or Infirm**

(if none of the therapies are expected to be tolerable in the opinion of treating physician)

- Preferred regimen
 - ▶ Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses)
- Other recommended regimens
 - ▶ Chlorambucil ± rituximab
 - ▶ Cyclophosphamide ± rituximab
 - ▶ Ibritumomab tiuxetan^g (category 2B)

Second-line Consolidation or Extended Dosing (optional)

- Preferred regimen
 - ▶ Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 12 weeks for 2 years (category 1)
 - ▶ Obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses)
- Other recommended regimens
 - ▶ High-dose therapy with autologous stem cell rescue
 - ▶ Allogeneic hematopoietic cell transplant for highly selected patients

Histologic Transformation to DLBCL

- Anti-CD19 CAR T-cell therapy (only after ≥2 prior chemoimmunotherapy regimens)^{n,o}
 - ▶ Axicabtagene ciloleucel
 - ▶ Tisagenlecleucel

^j Generally, a first-line regimen is not repeated.^k Prophylaxis for PJP and VZV should be administered; [see NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#).^l The clinical trial evaluating this regimen included obinutuzumab maintenance. The use without maintenance was an extrapolation of the data. Obinutuzumab is preferred in patients with rituximab refractory disease, which includes disease progressing on or within 6 months of prior rituximab therapy.^m [See Special Considerations for the Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-E\)](#).ⁿ [See Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(BCEL-D\)](#).^o Patients should have received at least one anthracycline or anthracenedione-based regimen, unless contraindicated.**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

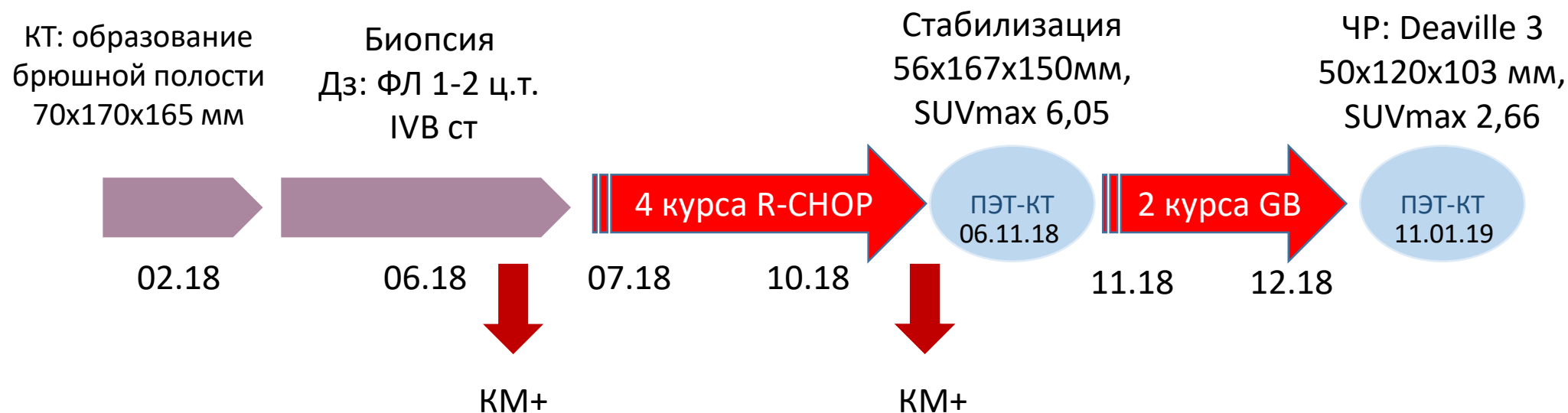
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Больная Т., 39 лет

Диагноз: Фолликулярная лимфома 1-2 цитологического типа, IV ВХ ст. с поражением внутригрудных, внутрибрюшных, забрюшинных лимфоузлов, поджелудочной железы, костного мозга; группа промежуточного риска (FLIP 1). FLIP 2 -? (нет данных по β -2 микроглобулину - промежуточный или высокий)

Резистентное течение.



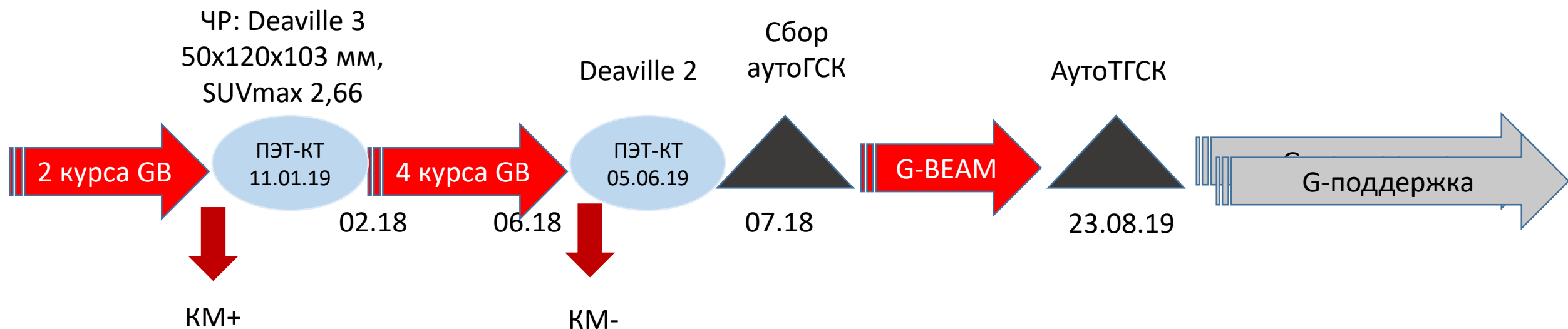
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Больная Т., 39 лет

Диагноз: Фолликулярная лимфома 1-2 цитологического типа, IV ВХ ст. с поражением внутригрудных, внутрибрюшных, забрюшинных лимфоузлов, поджелудочной железы, костного мозга; группа промежуточного риска (FIPI 1).

Химиотерапия: CHOP №4, Резистентное течение.

G-B №6, аутоТГСК от 23.08.19.



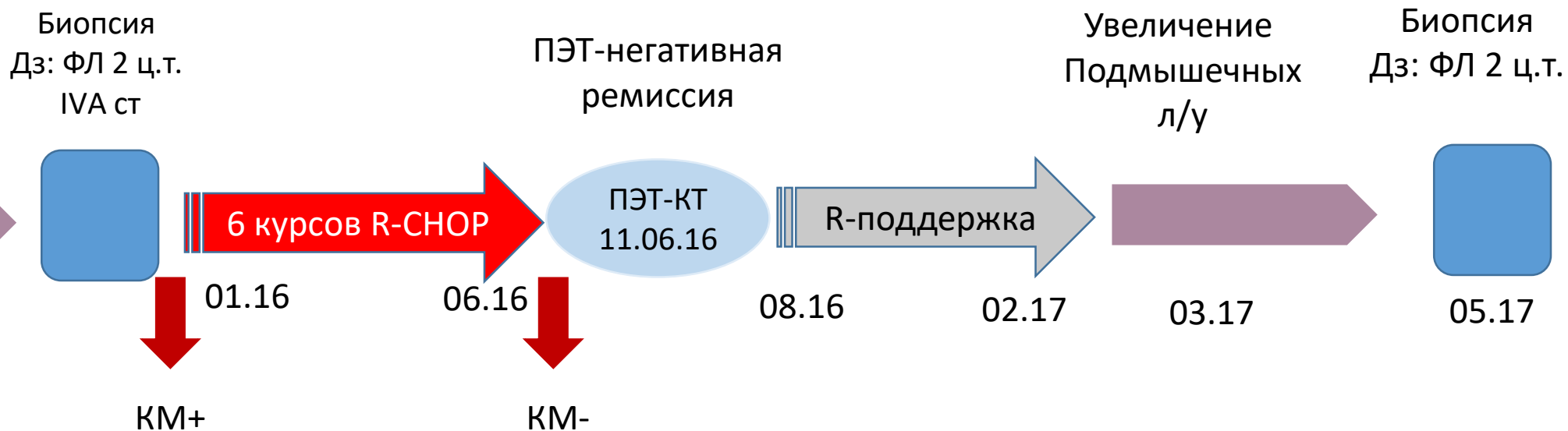
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Больной 53 лет

Дз: ФЛ, IVA стадия, с поражением периферических, медиастинальных, абдоминальных лимфоузлов, костного мозга. FLIPI (FLIPI2) промежуточный риск

- Гемограмма: Лейк $21,6 \times 10^9/\text{л}$ Тр $292 \times 10^9/\text{л}$ Нв 126 г/л лимфоциты 77%
- ЛДГ 190 Е/л, β -2 микроглобулин 3,6 мг/л
- Миелограмма: бласты 0,4%, лимфоциты 65,2% узкоцитоплазменные с неправильной формой ядра
- Проточная цитометрия периферической крови: CD19+, CD20+, CD10+, CD23-, CD5-, CD38+, CD200-
- FISH периферической крови: в 48% ядер выявлена t(14;18)(q32;q21). Транслокация с вовлечением *cMYC/8q24* не выявлена
- Трепанобиоптат: специфическое поражение КМ

КТ: периферические 10-33 мм, забрюшинные, лу малого таза и паховые – конгломераты 10-45 мм



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

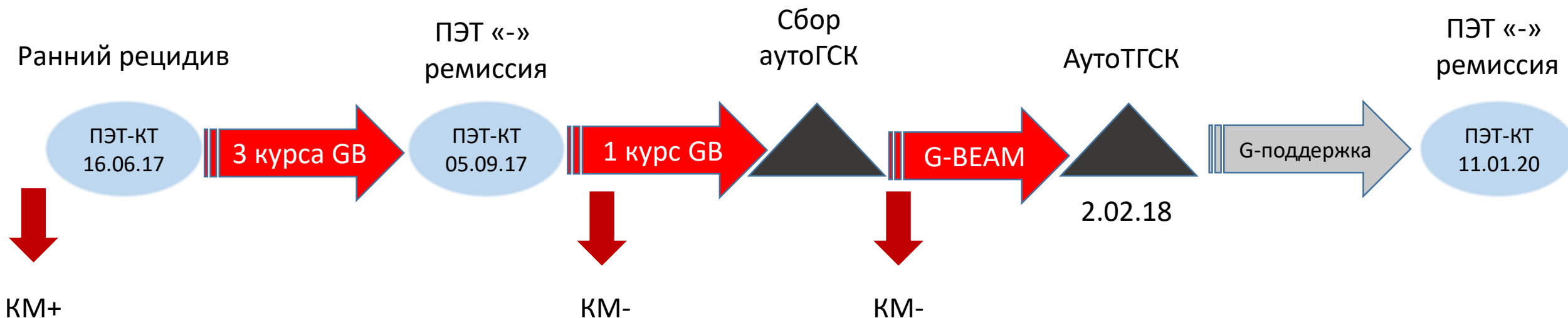
ПЭТ-КТ от 16.06.17:

Шейные множественные до 16 мм, внутригрудные л/у всех групп до 22 мм, подмышечные до 19 мм

Л/у ворот печени, парапанкреатической клетчатки, парааортальные, подвздошные с формированием конгломератов до 52 мм. Парааортальный конгломерат слева 107x82x172 мм. Селезенка 165x58x144 мм, выпот в плевральных полостях

В гемограмме лейкоцитоз $200 \times 10^9/\text{л}$

Диагноз: ФЛ, IVA стадия, с поражением периферических, медиастинальных, абдоминальных лимфоузлов, костного мозга. FLIP1 (FLIP12) промежуточный риск. 6 курсов R-CHOP-21. ПЭТ-негативная ремиссия. Поддержка ритуксимабом. Первый ранний рецидив (2 цитологический тип), IVB стадия с лейкоемизацией



TO BE OR NOT TO BE

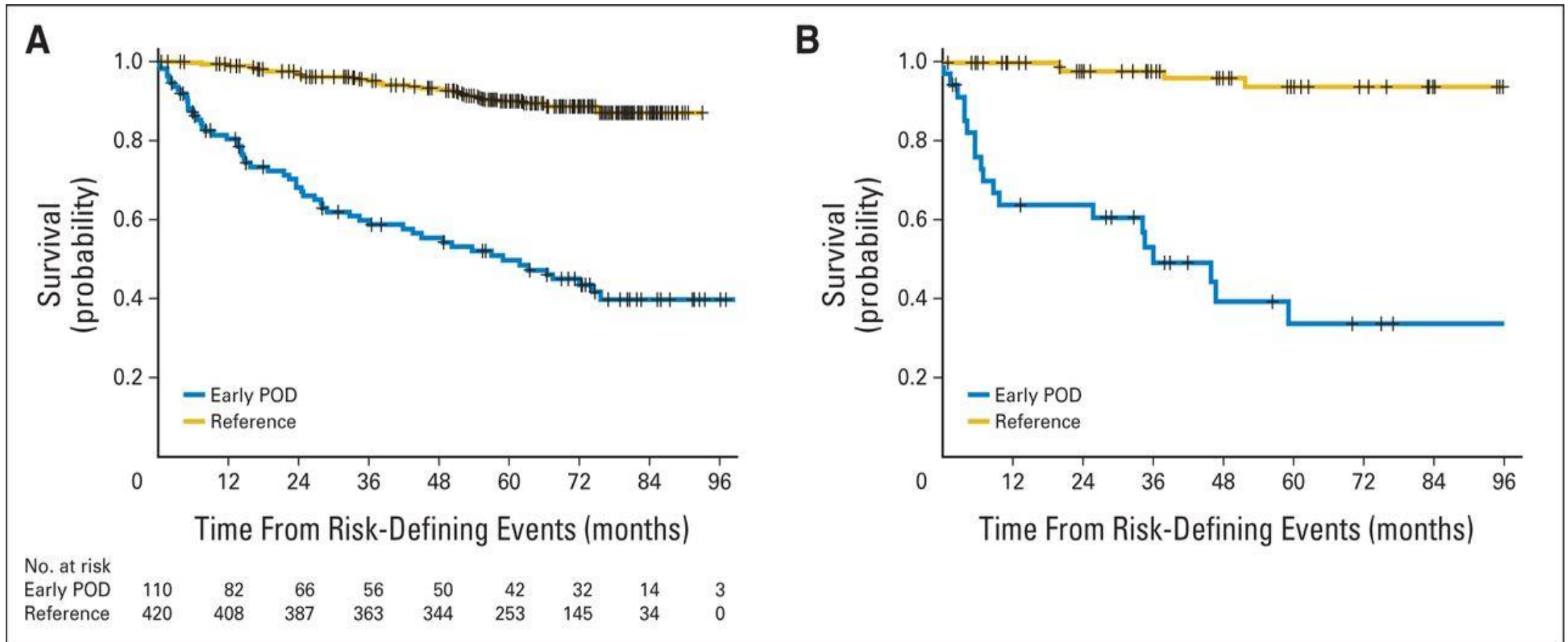


Рекомендации по ТГСК при ФЛ

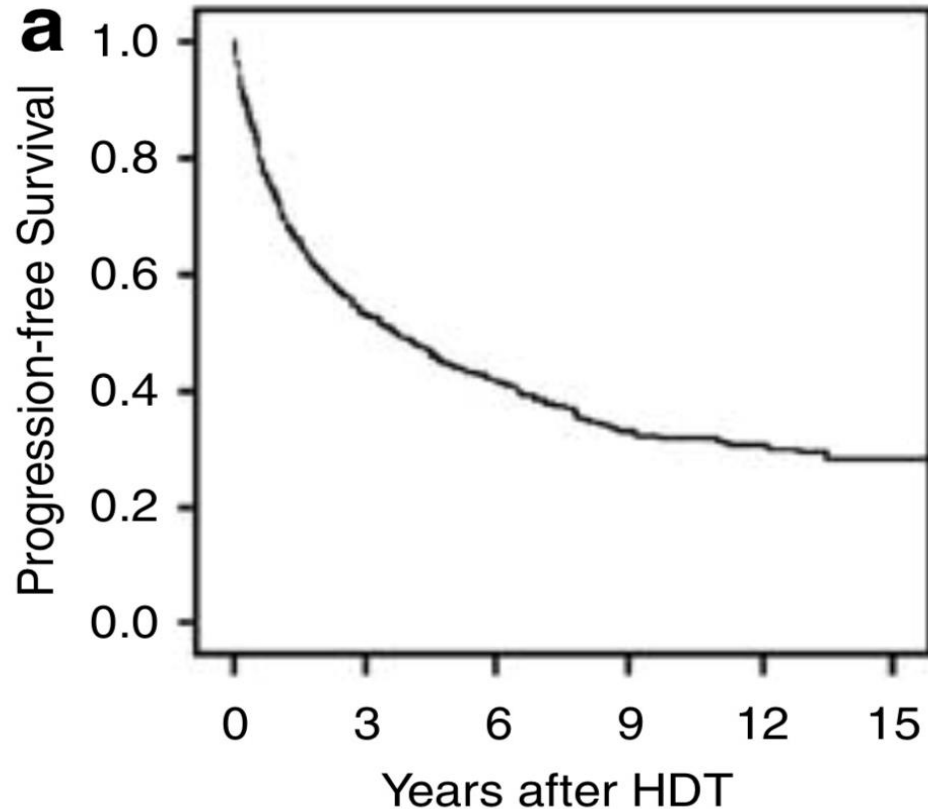
	аутоТГСК	аллоТГСК
ПР1	Не рекомендована	Не рекомендована
Первичная рефрактерность (химиочувствительная)	Стандарт	Стандарт/Клиническая опция
Первичная рефрактерность (резистентная)	Не показана	Стандарт/Клиническая опция
1-й ранний рецидив (химиочувствительный)	Стандарт	Клиническая опция
2-й рецидив (резистентный)	не показана/не рекомендована	Клиническая опция
Поздний рецидив	Клиническая опция	Клиническая опция
Рецидив после аутоТГСК	не показана/не рекомендована	Клиническая опция
Трансформация	Стандарт	Клиническая опция

Ранний рецидив ФЛ после R-CHOP стратифицирует пациентов в группу высокого риска (событие – смерть) (National LymphomaCare Study)

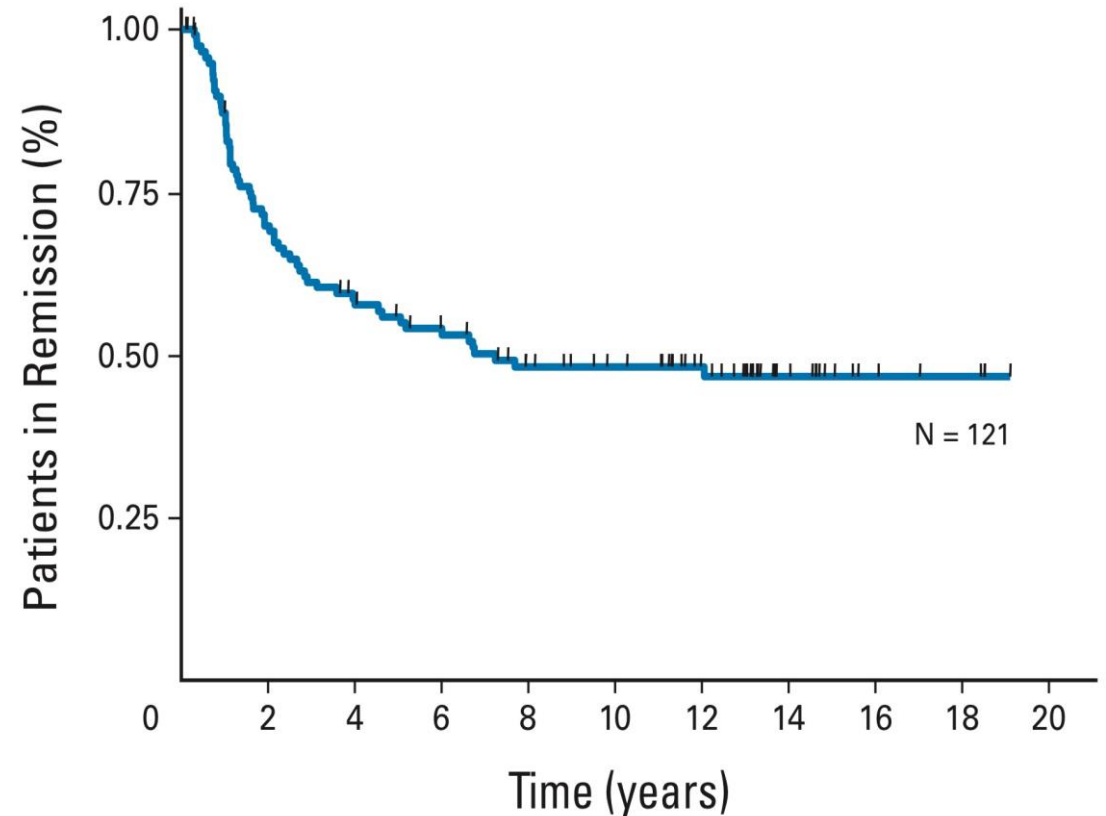
588 пациентов ФЛ, у 110 (19%) возникла прогрессия заболевания <24 мес (24ПЗ) после R-CHOP.
24ПЗ ассоциирована с плохим прогнозом



ВХТ-аутоТГСК при ФЛ: длительное наблюдение



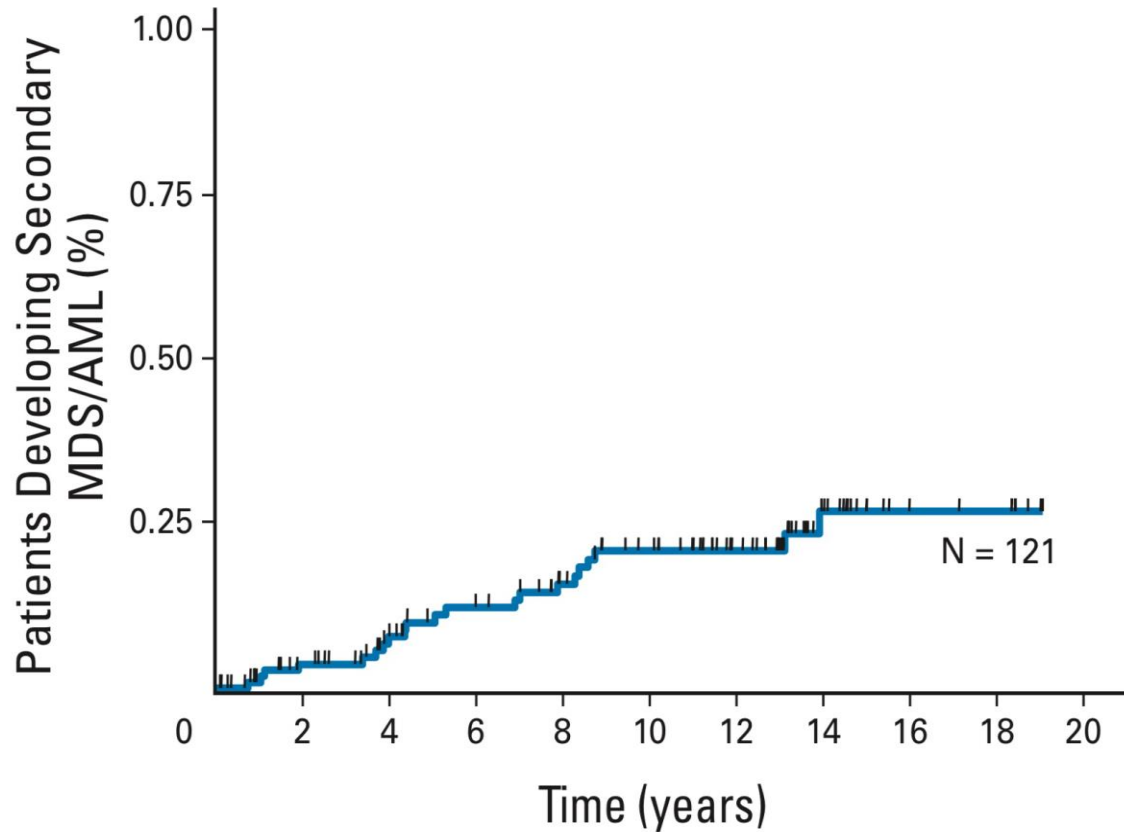
Montoto et al, Leukemia, 2007



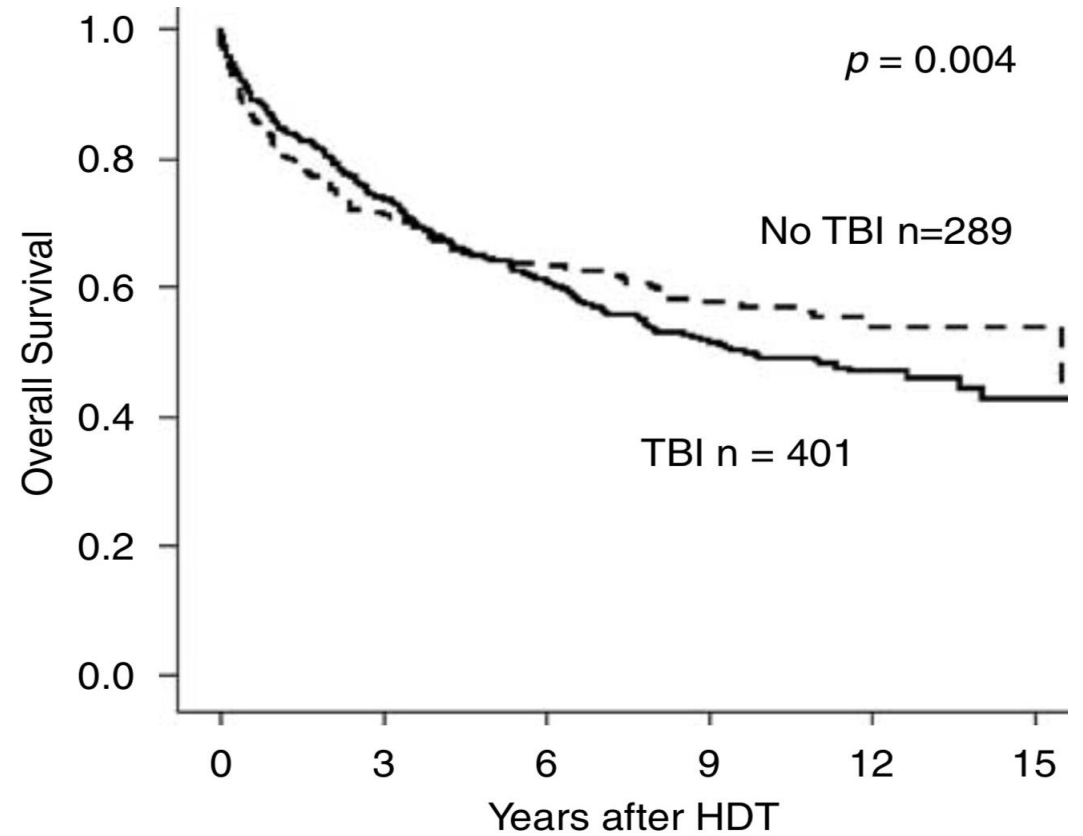
Rohatiner et al, JCO, 2007

!!!АутоТГСК позволяет получить длительные ремиссии и выйти на плато БПВ

Поздняя токсичность: риск МДС



Rohatiner et al, JCO, 2007

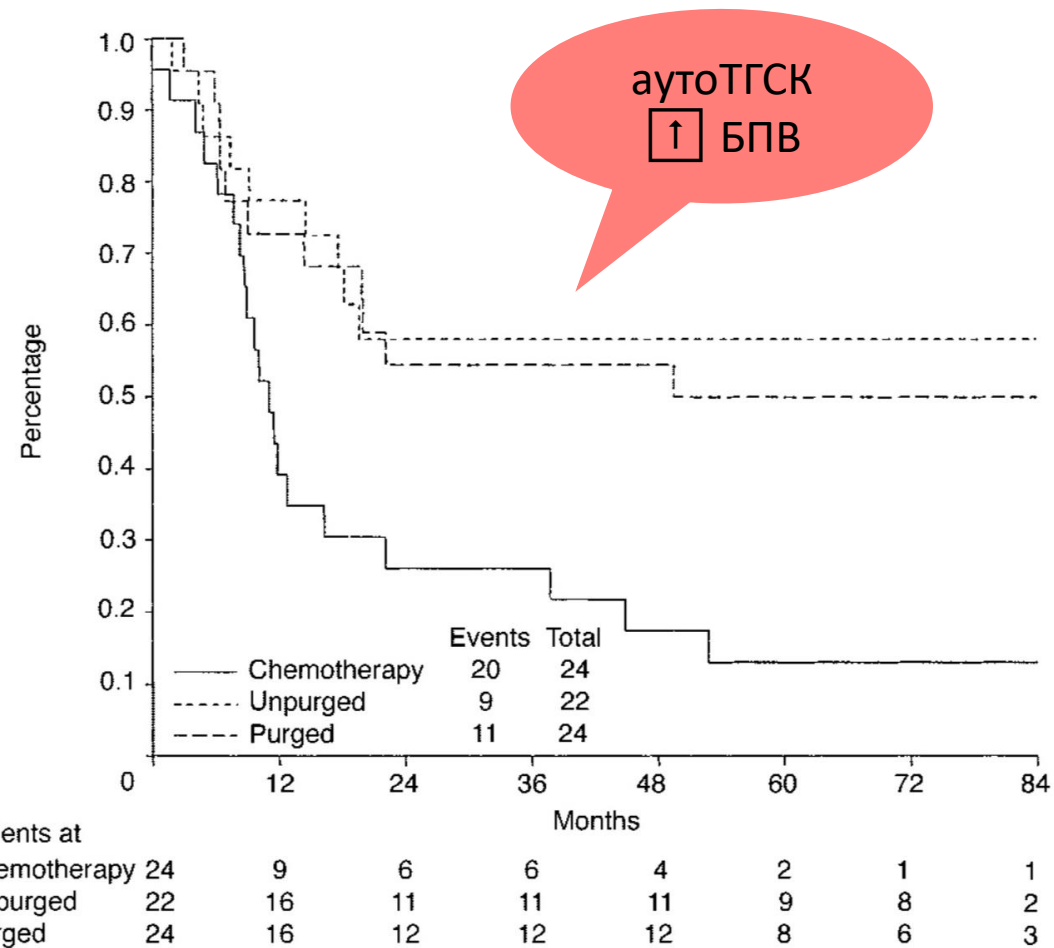
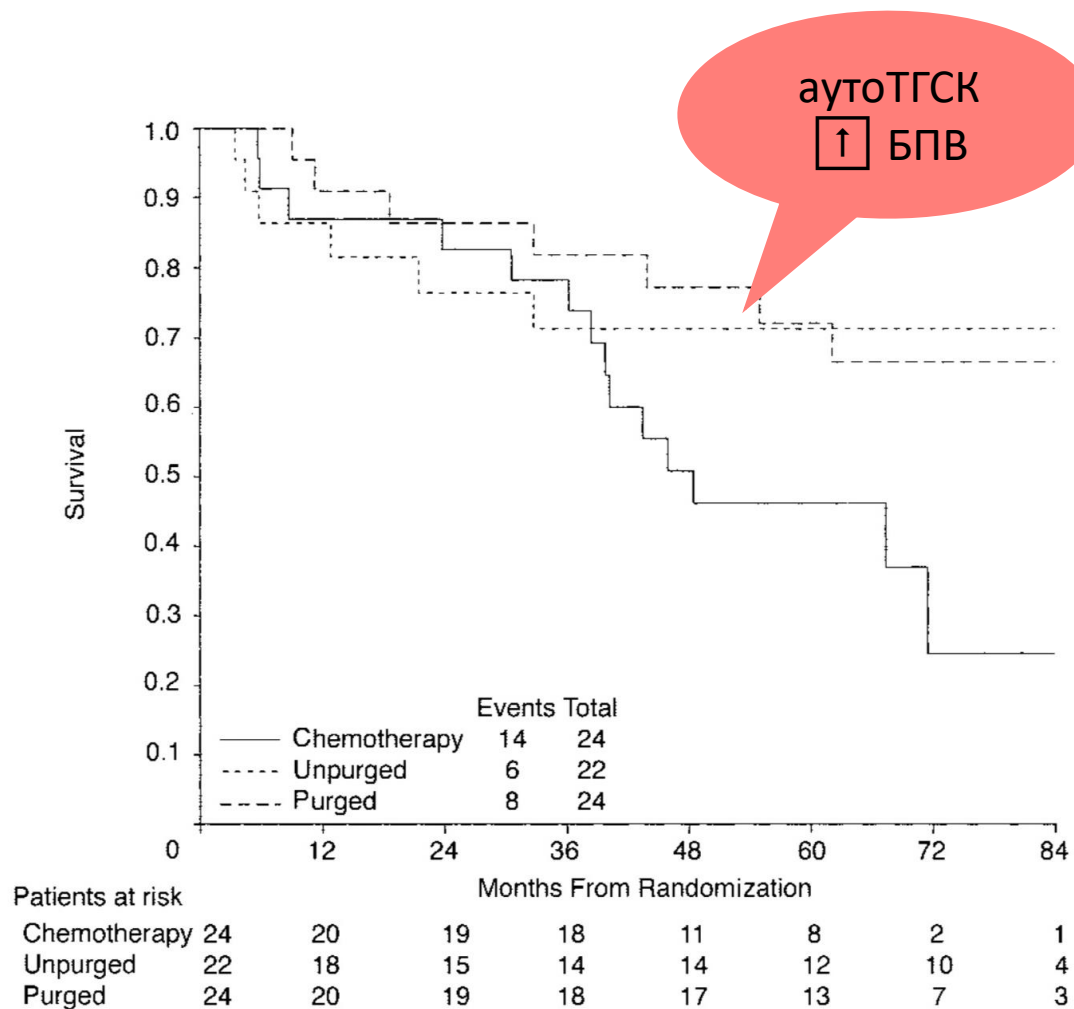


Montoto et al, Leukemia, 2007

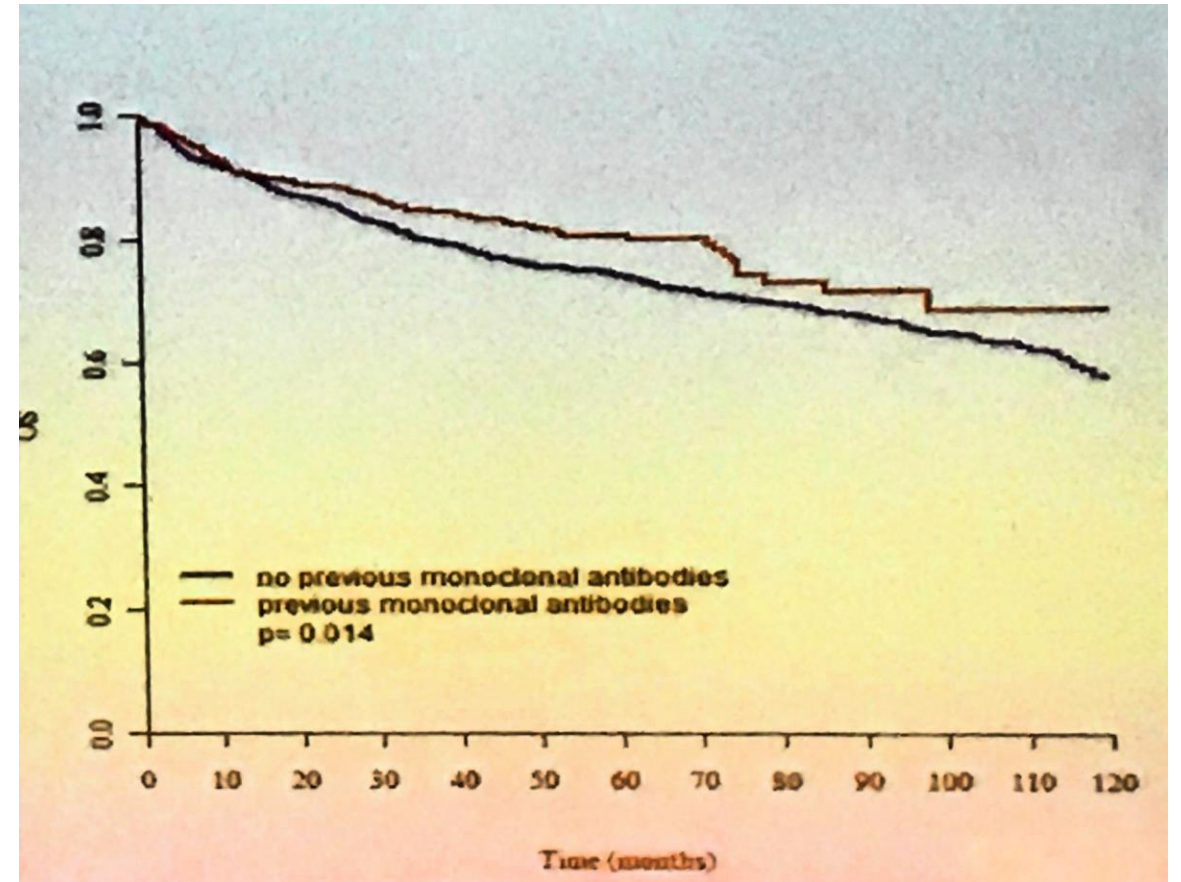
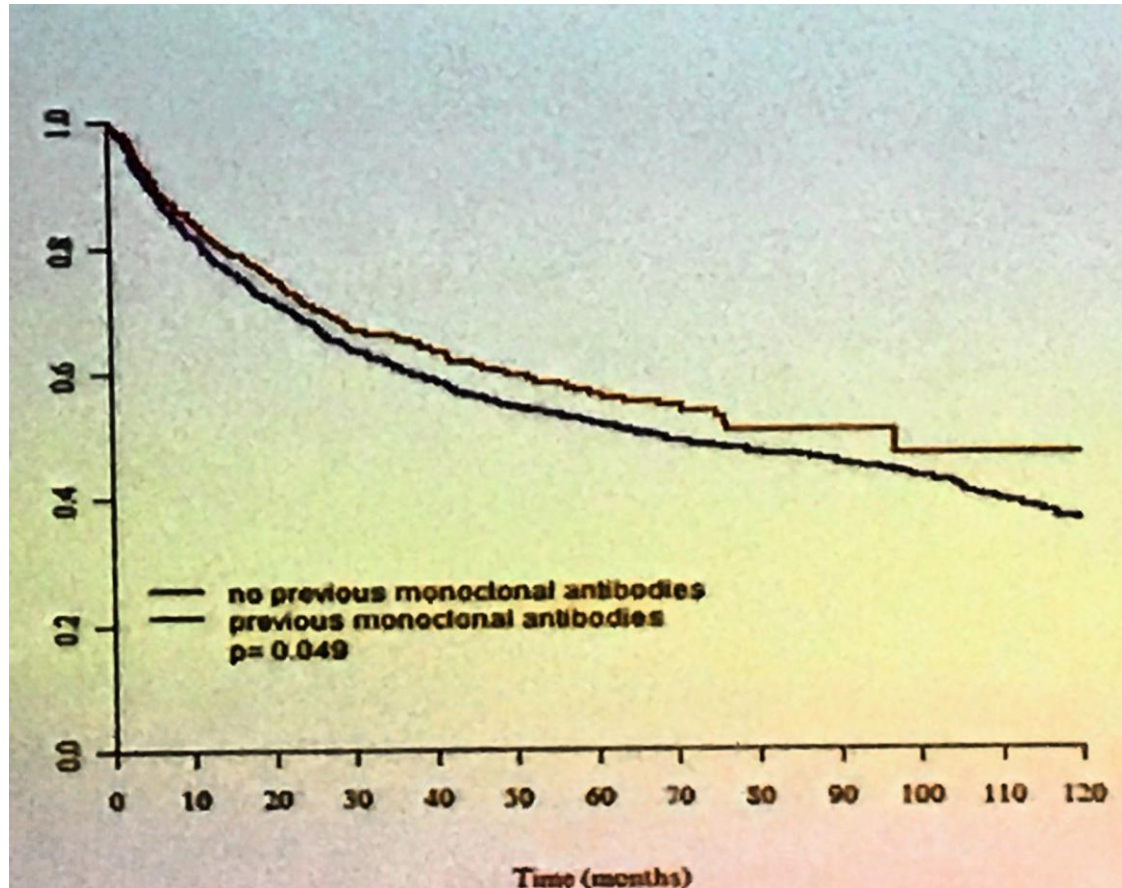
АутоТГСК в первой линии терапии ФЛ

	БПВ/БСВ	ОВ
GLSG (Lenz et al, 2004)	ПХТ<аутоТГСК	-
GOELAMS (Deconinck et al, 2006; Gyan et al, 2009)	ПХТ<аутоТГСК	ПХТ=аутоТГСК
GELA (Sebban et al, 2006)	ПХТ=аутоТГСК	ПХТ=аутоТГСК
GITMO/IIIL (Ladetto et al, 2008)	ПХТ<аутоТГСК	ПХТ=аутоТГСК

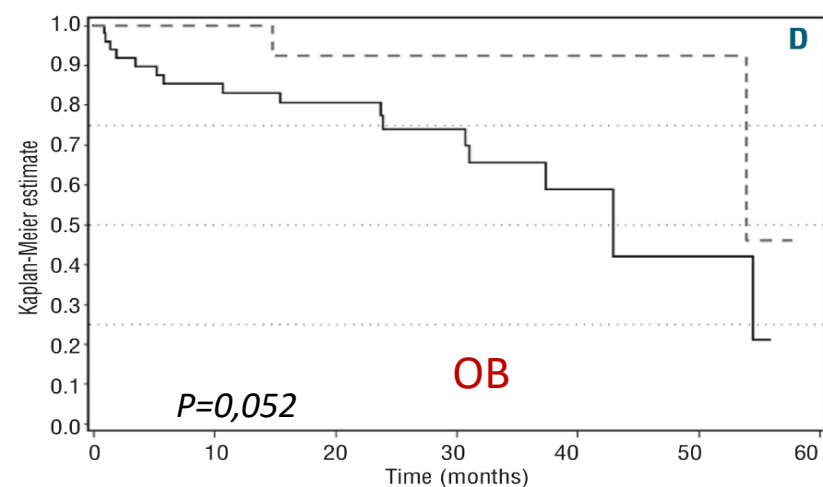
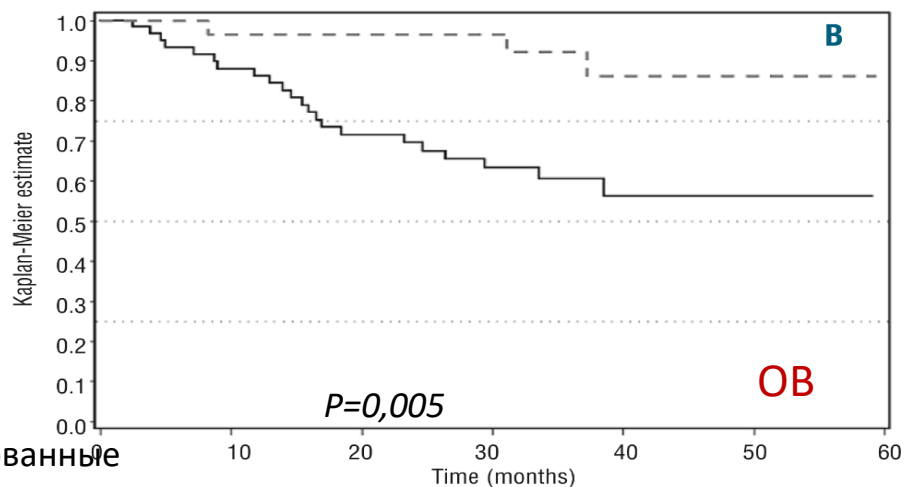
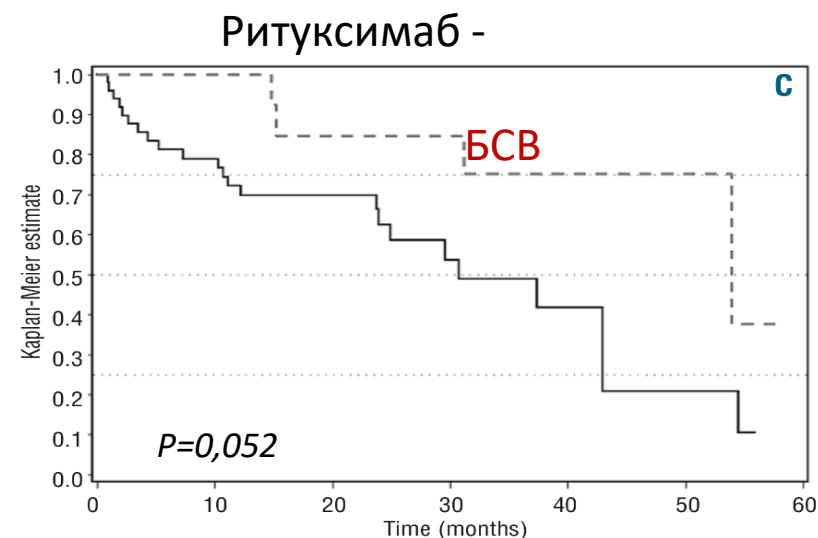
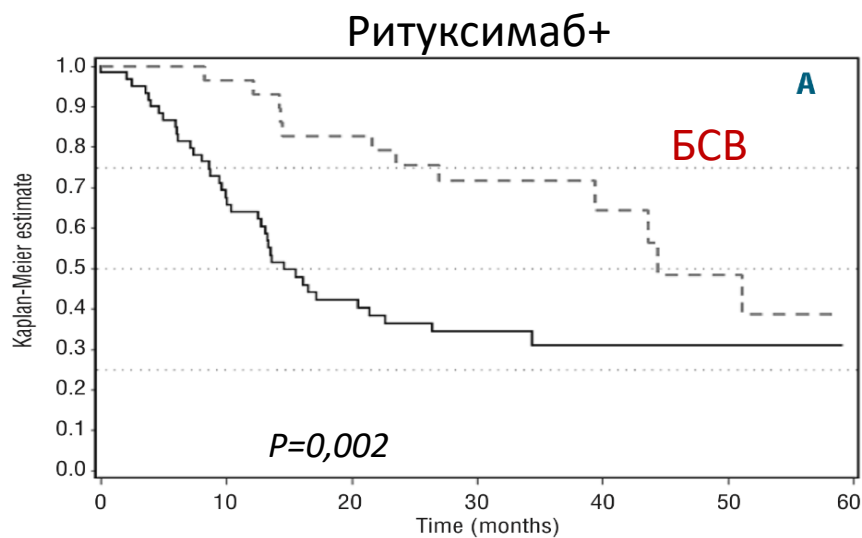
АутоТГСК vs ПХТ при р/р ФЛ



Влияние предшествующей терапии ритуксимабом на БСВ и ОВ после аутоТГСК

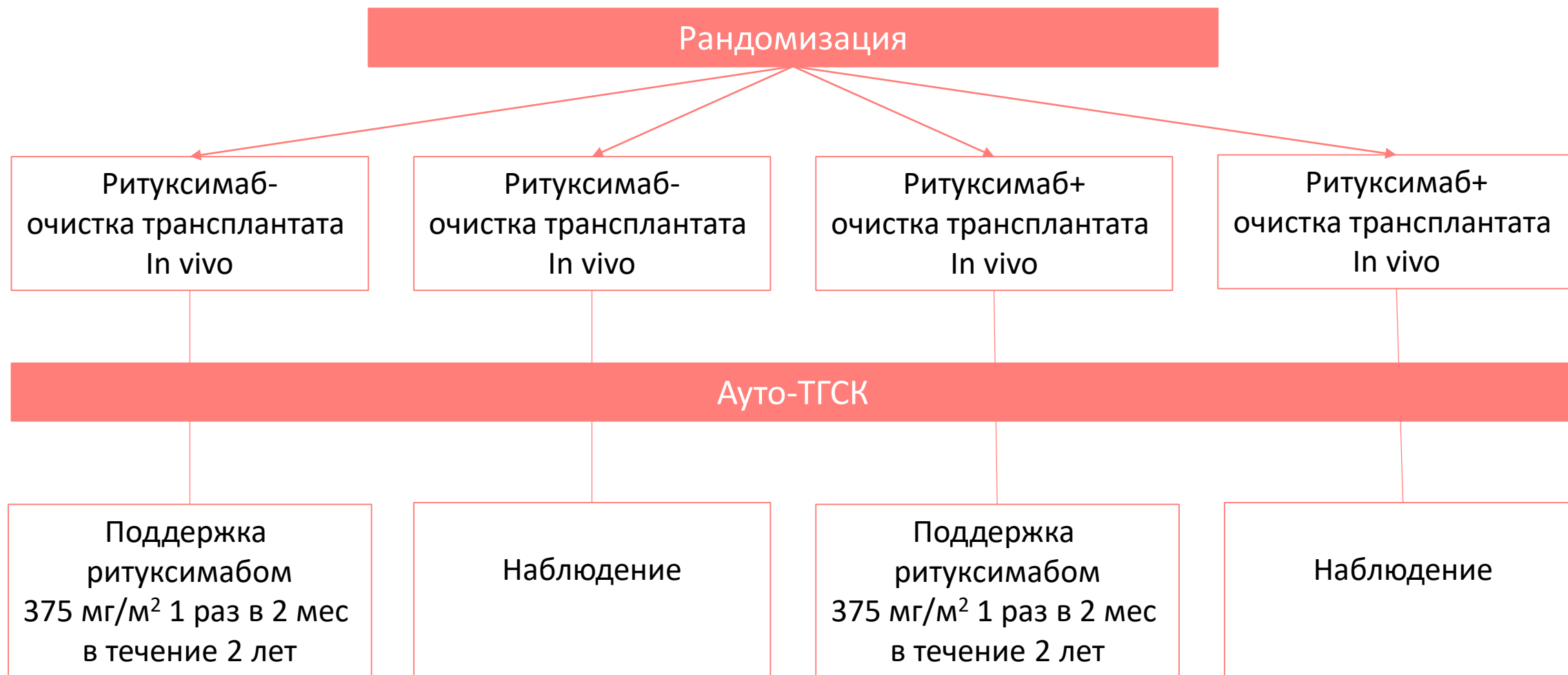


Влияние использования ритуксимаба и аутоТГСК на БСВ и ОВ у больных ФЛ в рецидиве



---- трансплантированные
— не трансплантированные

Ауто-ТГСК+ритуксимаб лучше аутоТГСК?



Поддержка vs наблюдение: БПВ 59% vs 43% (p=0,02)

ВЫВОДЫ

- GB с поддержкой обинутузумабом – оптимальная опция для рецидивов ФЛ
- АутоТГСК во второй ремиссии в группе с ФНП – стандарт
- Использование ритуксимаба на предшествующих этапах терапии не влияет на результаты аутоТГСК
- Поддержка ритуксимабом после аутоТГСК увеличивает БПВ
- Появление новых препаратов, комбинаций «chemotherapy free», вероятно, в ближайшем будущем составят конкуренцию стандартным химиотерапевтическим подходам

