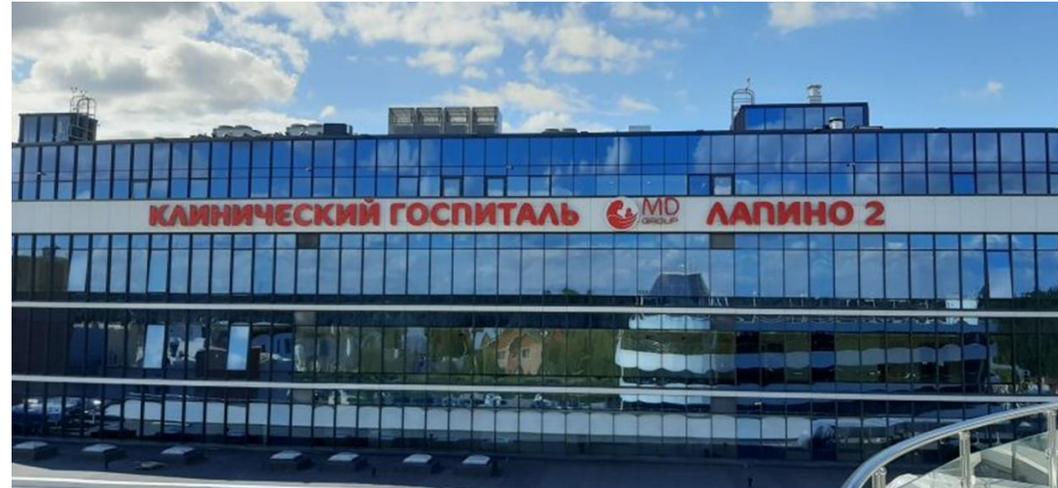


Иммунотерапия Лимфомы Ходжкина: настоящее и перспективы



Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н.,

Заместитель руководителя Онкологического центра,

заведующий отделением онкогематологии

Клинического госпиталя «Лапино-2» Группы компаний «Мать и дитя»

г.Москва, 12.03.2021

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ»

Раскрытие возможного конфликта интересов

Зейналова Первин Айдыновна— д.м.н. заведующая отделением онкогематологии Онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2»; профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ

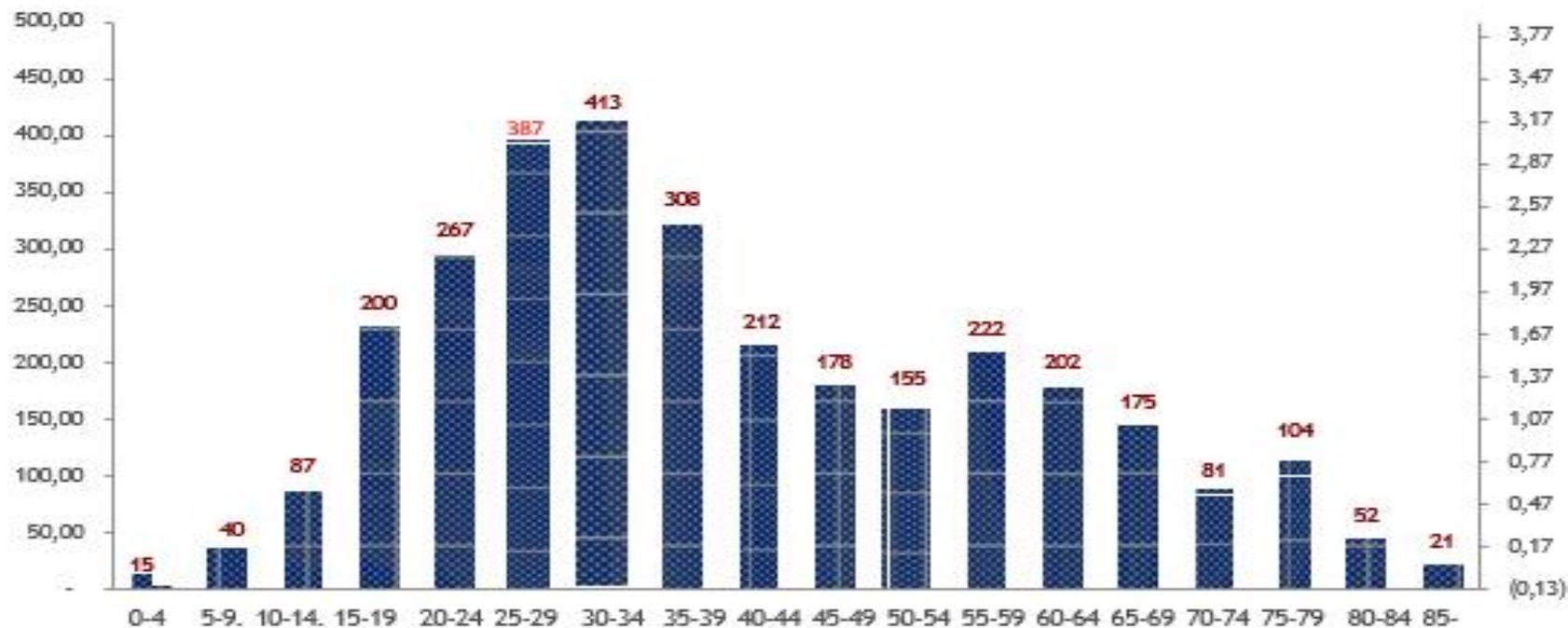
при поддержке АО Р-Фарм



Представленный материал подготовлен самостоятельно и отражает мою личную точку зрения, которая может не совпадать с мнением компаний-производителей.

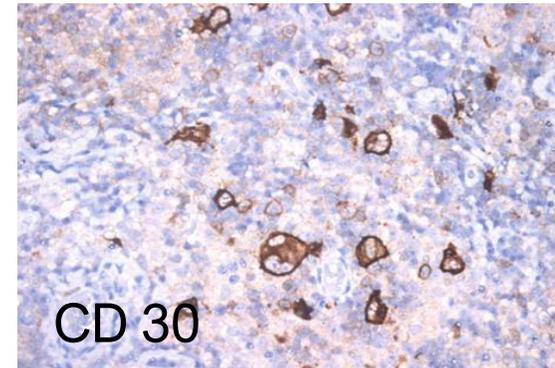
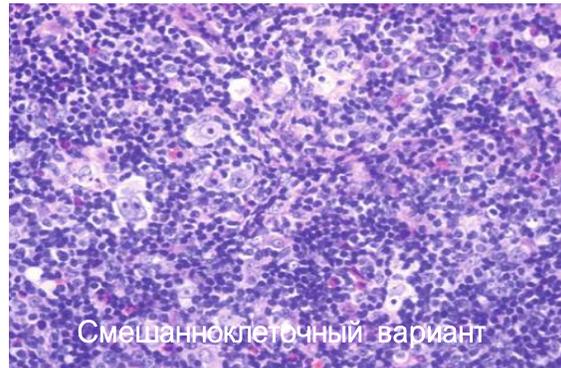
Заболеваемость Лимфомой Ходжкина в России в 2017 году

В 2017 г в России зарегистрировано 3117 новых пациентов с диагнозом лимфома Ходжкина
Заболеваемость в России составила 2,12 на 100.000 населения¹
Наибольший уровень заболеваемости в 19-45-возрастной группе с пиком на 30-34 возрастной группе¹



WHO 2008 классификация

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА	ВАРИАНТЫ	ИММУНОФЕНОТИП ОПУХОЛЕВОГО СУБСТРАТА
Классическая	Нодулярный склероз, типы I и II Смешанно – клеточный Богатый лимфоцитами Лимфоидное истощение	CD 30+ , CD15+ , CD20-/+ (CD20+ около 20-40% случаев) CD45-, PAX5 (слабая ядерная экспрессия) BoB.1-



Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием		CD20+ , CD45+ , CD30-, CD15- (в единичных случаях позитивная экспрессия) BCL-6+/-, PU.1+, J- chain+, BoB.1+
---	--	--

Ранние (I-II) стадии

А. С благоприятными факторами прогноза:

- ABVD (2 если стадирование по ПЭТ или 4) + ЛТ на зоны исходного поражения (IF) 30 Гр

Б. С неблагоприятными факторами прогноза:

1. non-bulky:

ABVD (6)

ABVD (4) + ЛТ IF (30 Гр)

escBEACOPP (2) +ABVD (2) + ЛТ IF (30 Гр)

2. bulky:

escBEACOPP (2) +ABVD (2) + ЛТ IF (30 Гр)

ABVD (6) + ЛТ IF (30 Гр)

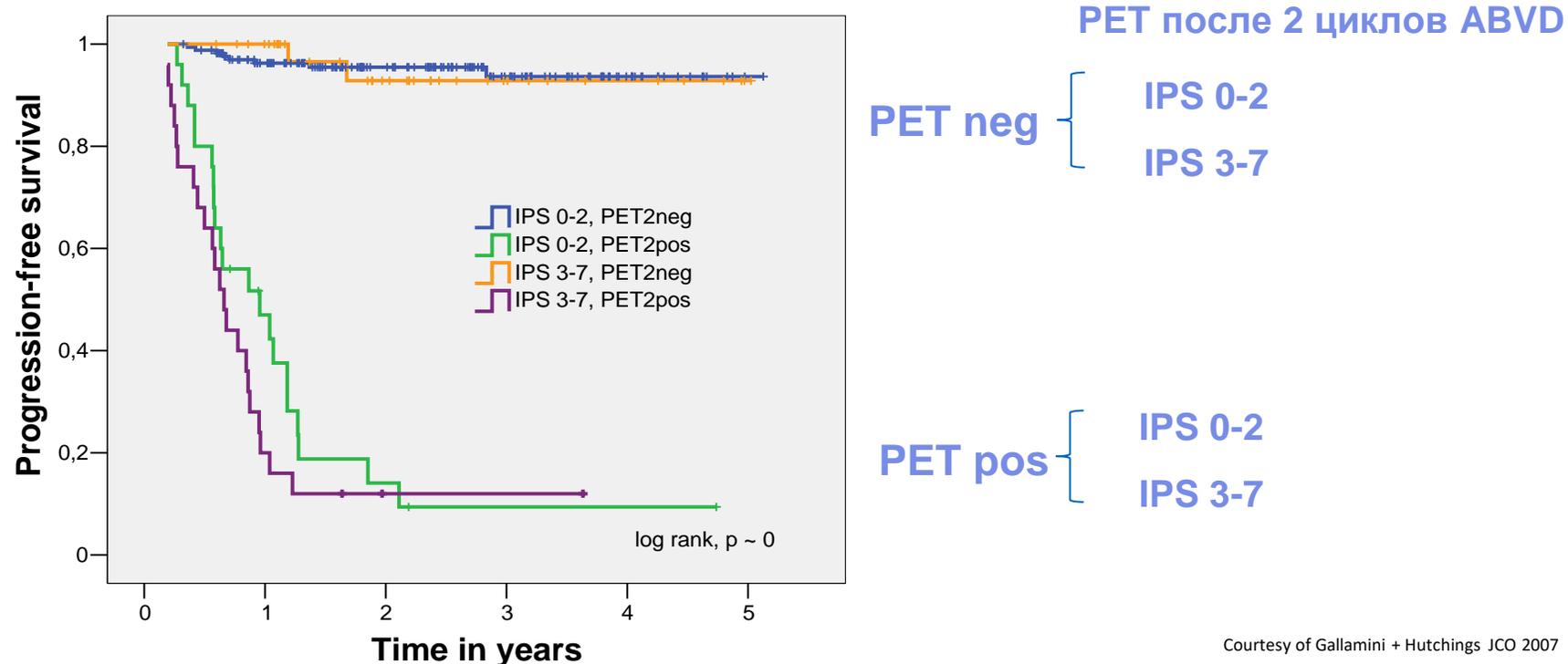
Новая стратегия: Выбираем отдельную подгруппу больных, которым ЛТ не нужна

Какие инструменты помогают принять решение?

Терапия, адаптированная по ответу на лечение по результатам ПЭТ

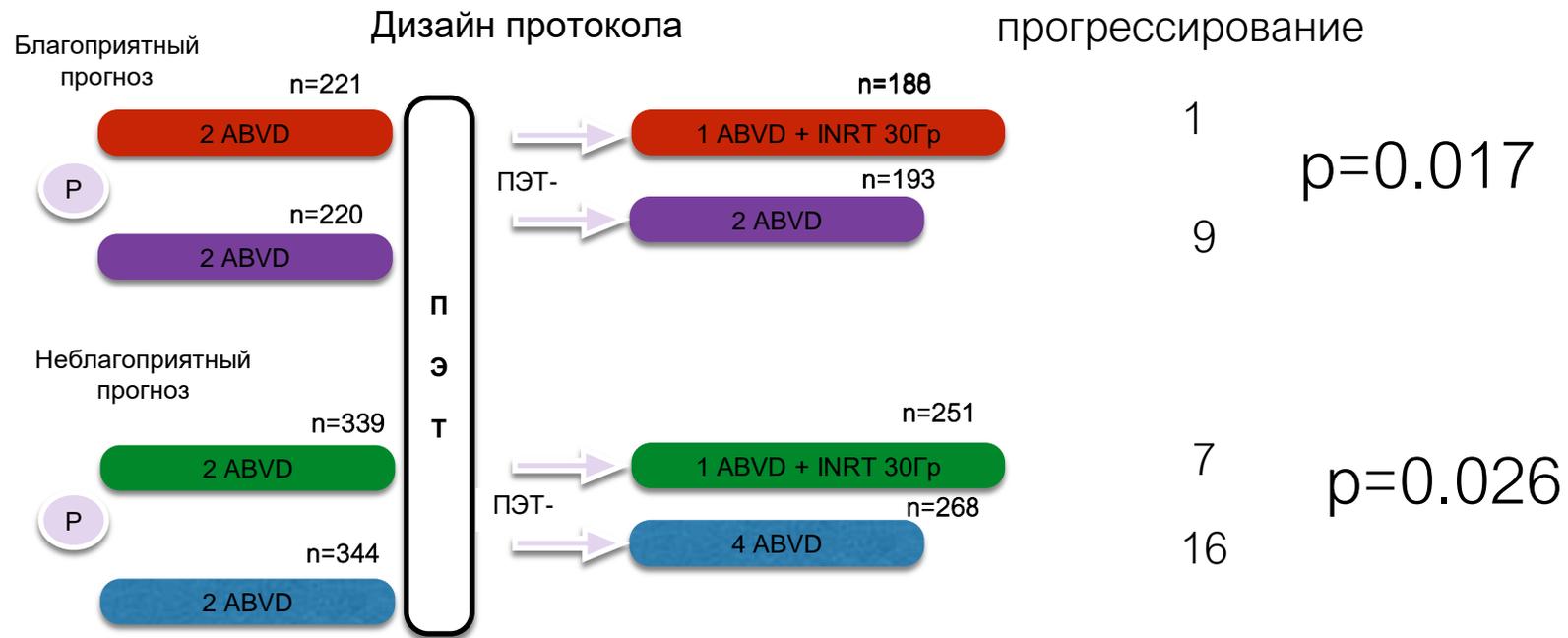
PET при лимфоме Ходжкина

6-8 ABVD_±ЛТ



H10 EORTC/LYSA/FIL

кЛХ, n= 1137, стадии I-II, ECOG 0-3



Отказ от лучевой терапии при ПЭТ2 негативном статусе (DS 1-2) ухудшает показатели безрецидивной выживаемости как в группе с неблагоприятными факторами прогноза, так и без них

H10 EORTC/LYSA/FIL

Безрецидивная выживаемость в ПЭТ2-положительной группе

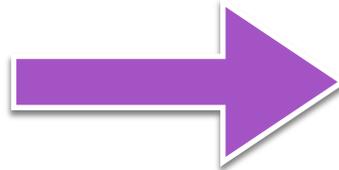
- интенсификация терапии (escBEACOPP) при ПЭТ2 позитивном статусе (DS 3-5) достоверно улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и показывает тенденцию к улучшению общей выживаемости
- меньшая токсичность данной стратегии в сравнении с первичной терапией escBEACOPP



Распространенные (III-IV) стадии

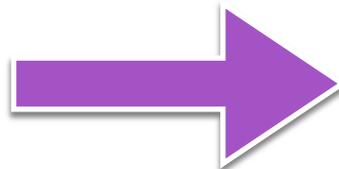
- ABVD (6-8) \pm ЛТ
- BEACOPPesc (6) + ЛТ
- ABVD (2) \pm BEACOPPesc (4) + ЛТ

BEACOPPesc



- большая выживаемость без прогрессирования
- большая токсичность

ABVD



- меньшая токсичность
- меньшая выживаемость без прогрессирования
- необходимость высокодозной терапии

Дизайн протокола

n=1203; Возраст: старше 18; Стадии II, III, IV; IPS 0-7; ECOG 0-3

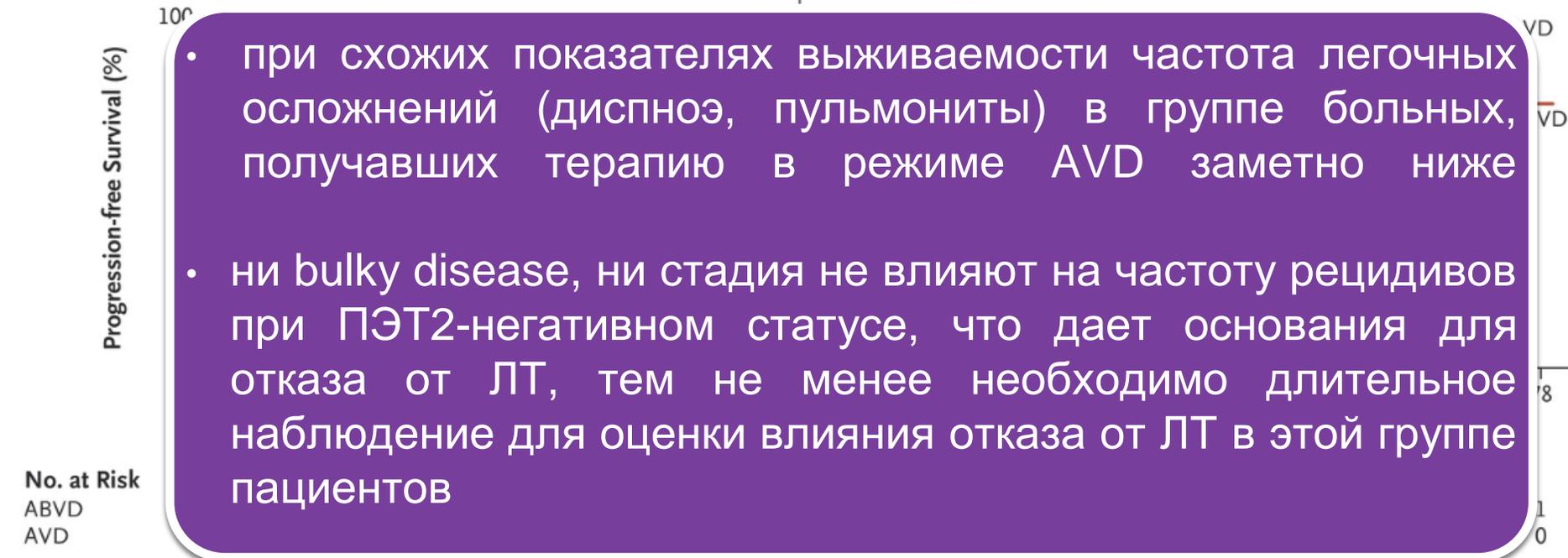
Конечные точки:

- Влияет ли исключение блеомицина (схема AVD) на показатели общей и безрецидивной выживаемости в ПЭТ2-негативной группе в сравнении со стандартной схемой (ABVD)



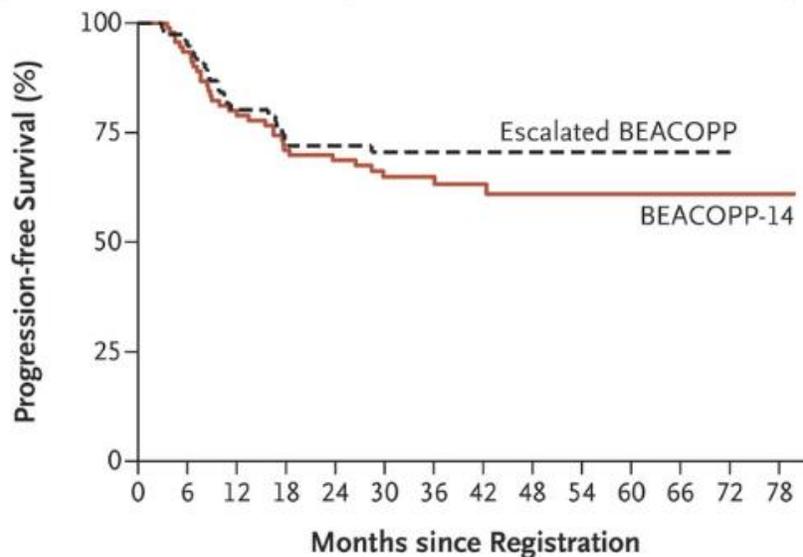
Общая и безрецидивная выживаемость в ПЭТ2-негативных группах

A Progression-free Survival among Patients with Negative PET Findings | B Overall Survival among Patients with Negative PET Findings



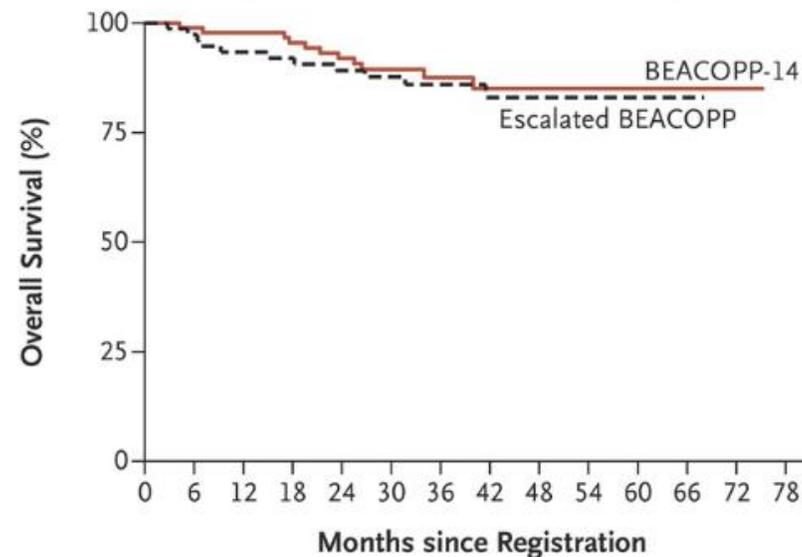
Общая и безрецидивная выживаемость в ПЭТ2-положительных группах

C Progression-free Survival among Patients with Positive PET Findings



No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
BEACOPP-14		94	84	70	63	60	46	39	29	15	7	4	3	2	1
Escalated		78	72	59	53	50	45	38	28	18	14	9	4	1	0

D Overall Survival among Patients with Positive PET Findings



No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
BEACOPP-14		94	89	85	85	80	58	47	36	18	7	4	3	2	1
Escalated		78	73	68	66	63	56	45	34	22	17	10	4	1	0

Протокол «ЛХМосква 1-3» (2017-2019) Модификация лечения

2 ЕАСОРР-14

↓
ПЭТ2

← ПЭТ2+
2 ЕАСОРР-14

→ ПЭТ2-
4 ЕАСОРР-14

← ПЭТ4-
2 ЕАСОРР-14

→ ПЭТ4+
«salvage»

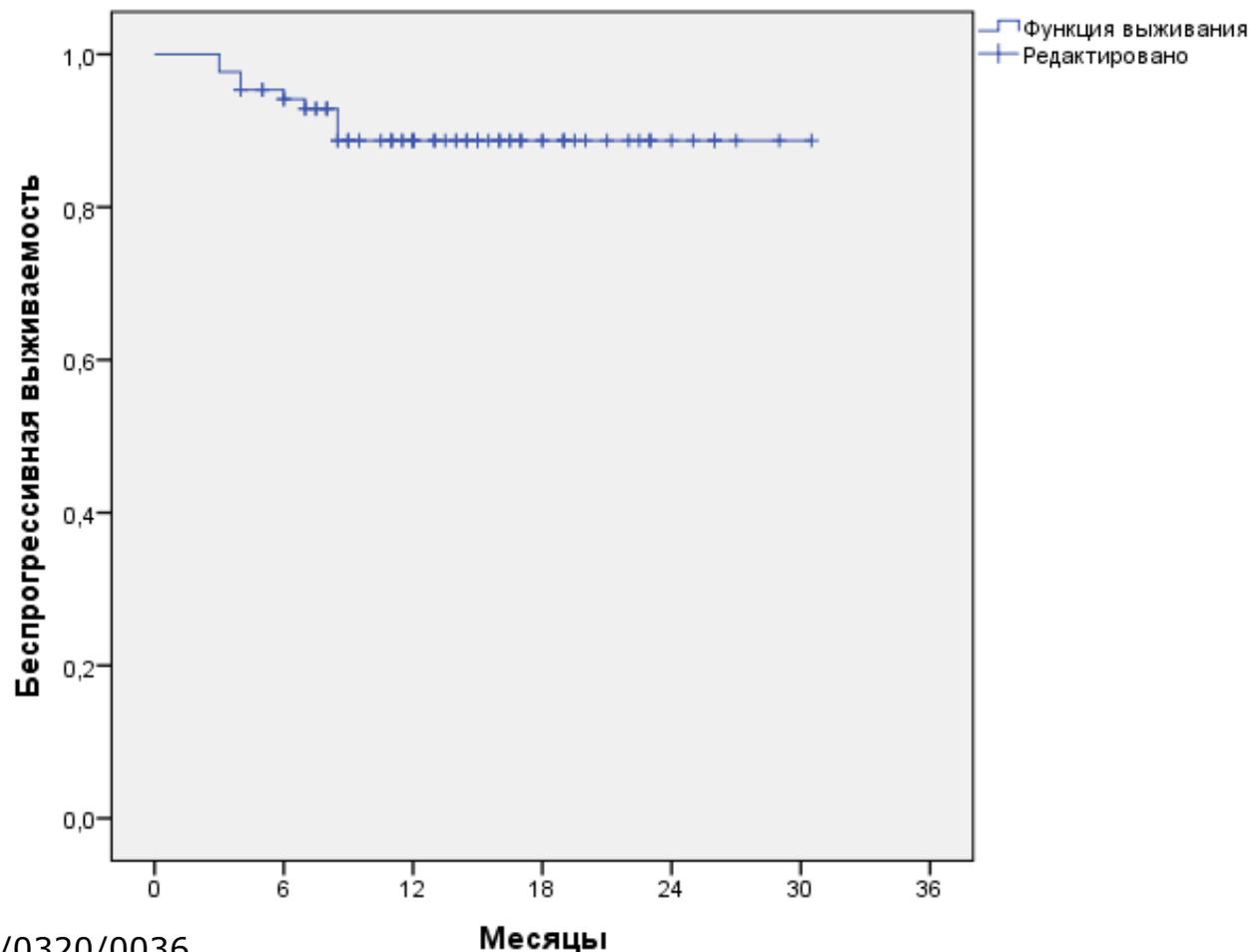
↓ ПЭТ6-

↓
ЛТ на исходную
«bulky» зону

↓
ЛТ на остаточные
узлы более 4,5 см

Данные из личного архива Зейналовой П.А.

Результаты



За время наблюдения с 09.2016г. все больные живы

Выживаемость без прогрессирования 88%

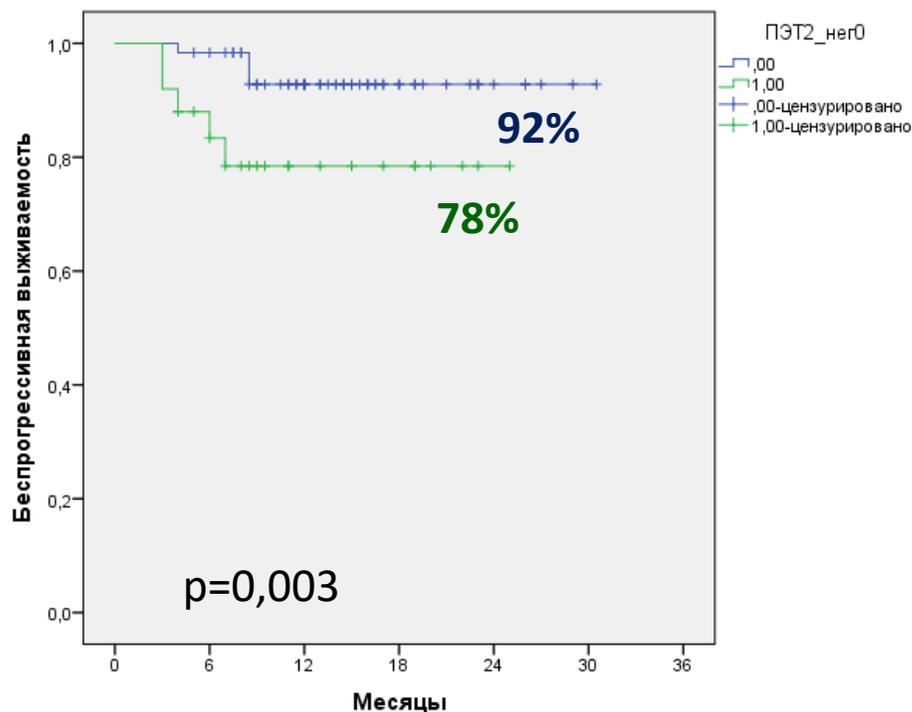
Диагностированы 9 рецидивов (10,5%) в сроки от 3 до 9 месяцев

Прогностическое значение ПЭТ2

ПЭТ2 выполнено всем больным после 2-х циклов EACOPP-14

ПЭТ2-негативные (DC1-3) - 61 (71%)

ПЭТ2-позитивные (DC4-5) - 25 (29%)

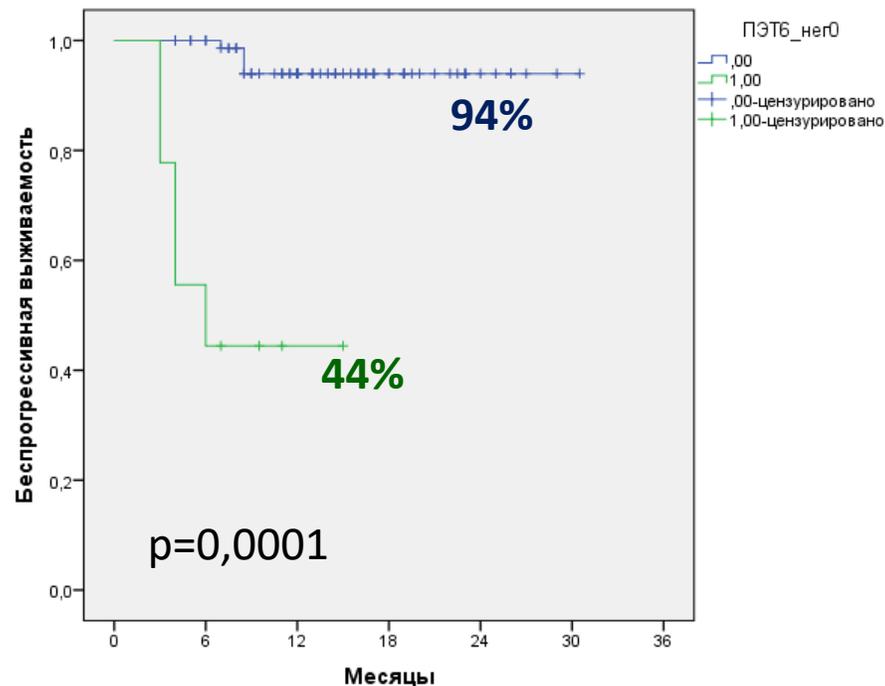


Прогностическое значение ПЭТ6

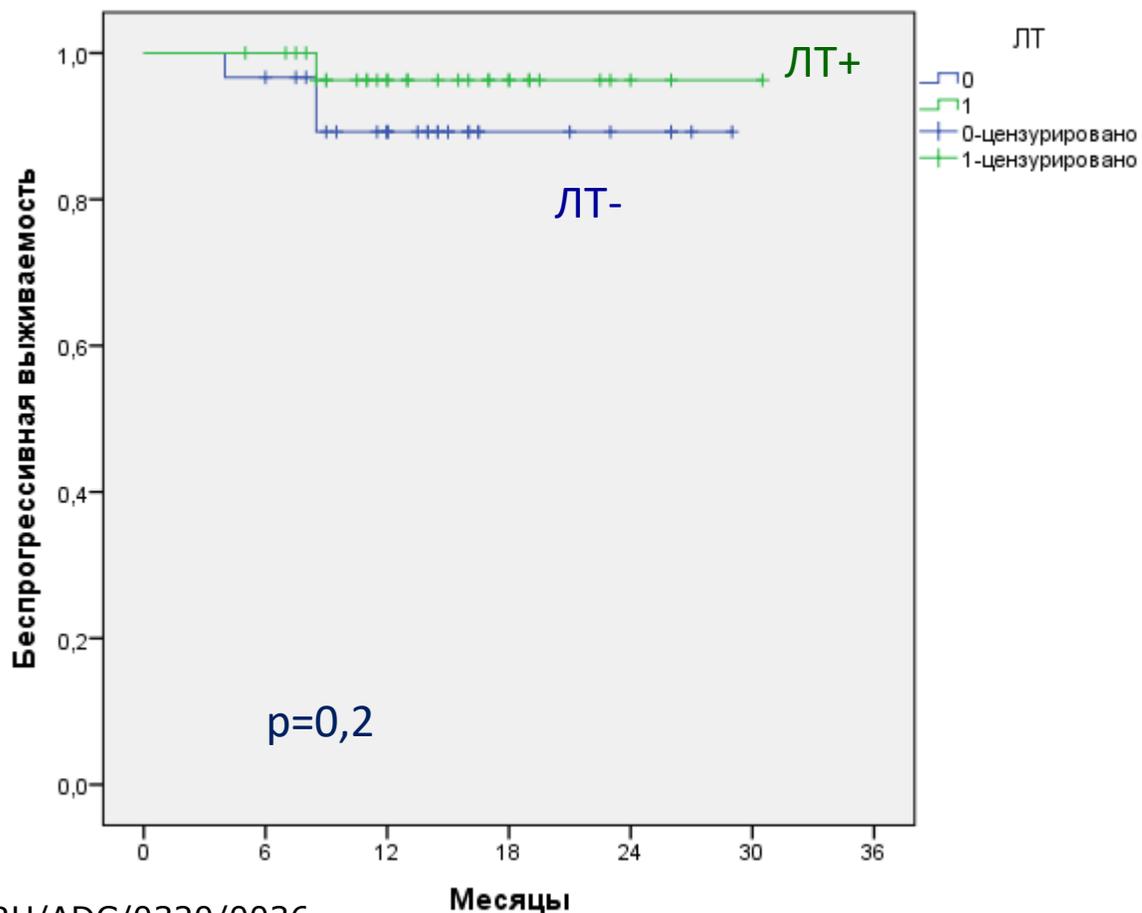
ПЭТ6 выполнено всем больным после завершения лекарственного лечения

ПЭТ6-негативные (DC1-3) - 77 (90%)

ПЭТ6-позитивные (DC4-5) - 11 (10%)



Значение ЛТ у ПЭТ2-негативных больных



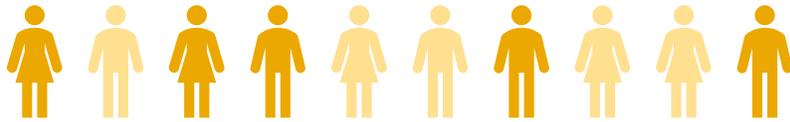
RU/ADC/0320/0036

- В ПЭТ2-негативной группе лучевая терапия проведена половине больных (31 из 61 - 51%)
- ВБП при проведении ХТ составила 89%, при ХТ+ЛТ – 96%, $p=0,2$
- Вывод:** полный метаболический ответ после 2 EASOPP-14 может служить основанием для отмены ЛТ (возможность отказа от облучения при больших остаточных образованиях требует дополнительного накопления данных)

Протокол «ЛХМосква 1-3». Выводы

- EA(50)COPP-14 является эффективным режимом лечения больных с распространенными стадиями ЛХ
- Программа хорошо выполнима у большинства больных (>90%)
- ПЭТ2 является важным прогностическим фактором и может служить инструментом для изменения программы лечения
- В сравнении с первым историческим периодом (2009-2017г.г.), на втором (2017-2019г.г.) число пациентов, не подвергнутых лучевому воздействию, уменьшилось на 20%

Около 40–48% впервые выявленных пациентов с лимфомой Ходжкина имеют распространенные стадии заболевания



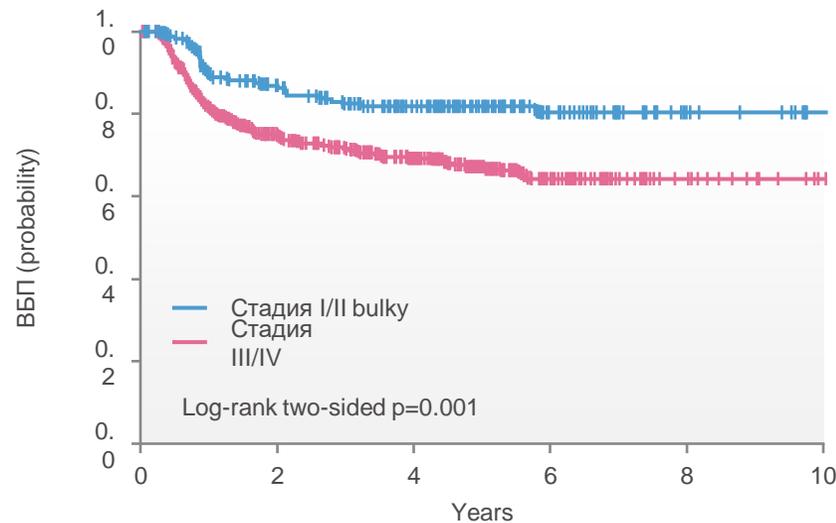
Около 40–48% впервые диагностированных пациентов с лимфомой Ходжкина имеют распространенные стадии заболевания (стадии III/IV или ранние стадии с неблагоприятным прогнозом)¹



В развивающихся странах, клиническая манифестация чаще начинается с распространенных стадий, нежели в развитых странах²

Пациенты с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина имеют хуже ответ на терапию первой линии, чем пациенты с ранними стадиями

Вероятность выживаемости, не связанная с неэффективностью лечения



Ранее не леченые пациенты с распространенными стадиями (стадии III или IV) или локальными (I или II стадией с массивным поражением) ЛХ с терапией стандартными схемами химиотерапии (ABVD или Stanford V)

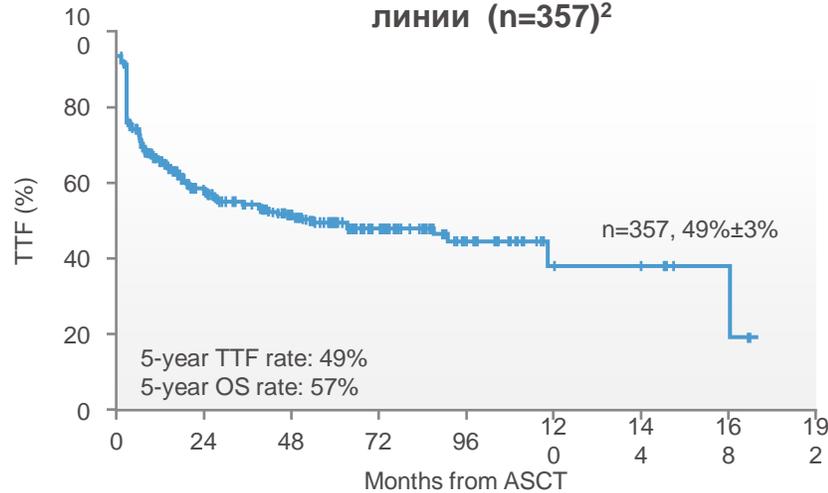
Пациенты с местно-распространенной стадией (n = 268) показали значительно лучшие результаты, чем пациенты с III и IV стадиями заболевания.(n=525):
5-year FFS 82% vs 67%, (p=0.001)

ABVD, doxorubicin bleomycin vinblastine dacarbazine; FFS, failure-free survival; HL, Hodgkin lymphoma; Stanford V, doxorubicin vinblastine mechlorethamine vincristine bleomycin etoposide prednisone / prednisolone

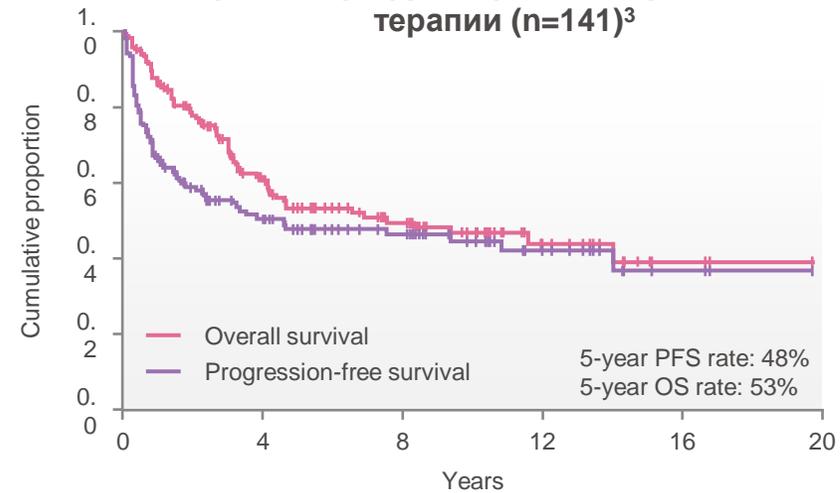
Из пациентов, которые потерпели неудачу в первой линии терапии, только 50% могут быть эффективно спасены с помощью традиционной терапии

Высокодозная ХТ и аутоТГСК являются стандартом терапии у пациентов, рецидивировавших после первой линии терапии

Длительные исходы заболевания после аутоТГСК у пациентов после рецидива первой линии (n=357)²



Отдаленные результаты у пациентов, первично-рефрактерных к первой линии терапии (n=141)³



1. Ansell SM. Am J Hematol 2016;91:434–42;
2. Sureda A, et al. Ann Oncol 2005;16:625–33;
3. Majhail NS, et al. Biol Bone Marrow Transplant 2006;12:1065–72

ASCT, autologous stem cell transplant; CT, chemotherapy; HL, Hodgkin lymphoma; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TTF, time to treatment failure

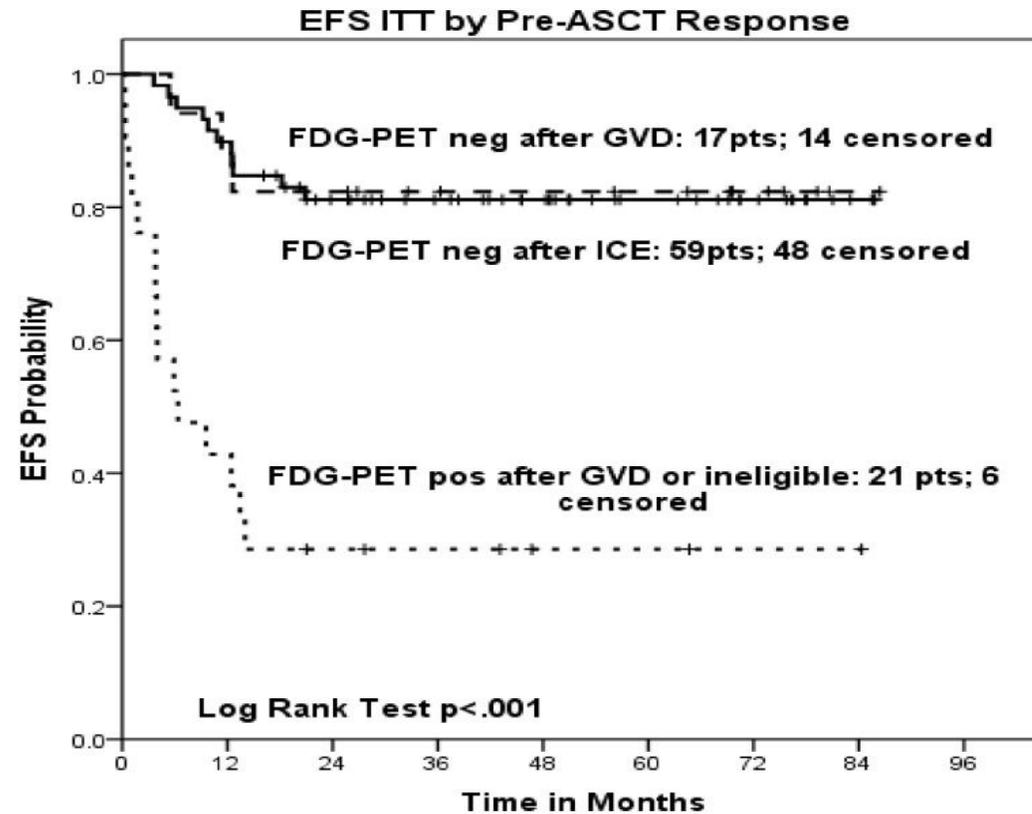
ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

эффективность химиотерапии второй линии
у больных с рецидивами или резистентным
течением, кандидатов на ВД консолидацию

Режим	Автор	N	ОО(%)	ПР (%)
ICE	Moskowitz , 2001	65	88	26
ESHAP	Aparicio, 1999	22	73	41
DHAP	Josting 2002	102	89	21
GVD	Bartlett, 2007	91	70	19
IGEV	Magagnoli M, 2007	91	81	54

Следует избегать режимов, содержащих **CSNU**, мелфалан, натулан,
после которых сбор СКК затруднен

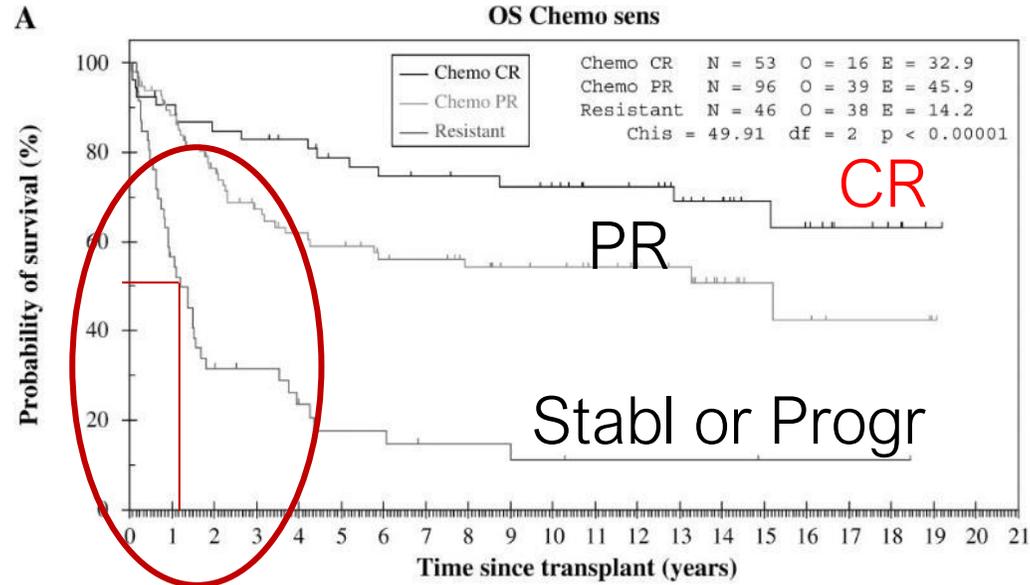
Эффективность ВХТ с ауто ТСКК в зависимости от результата ПЭТ перед трансплантацией



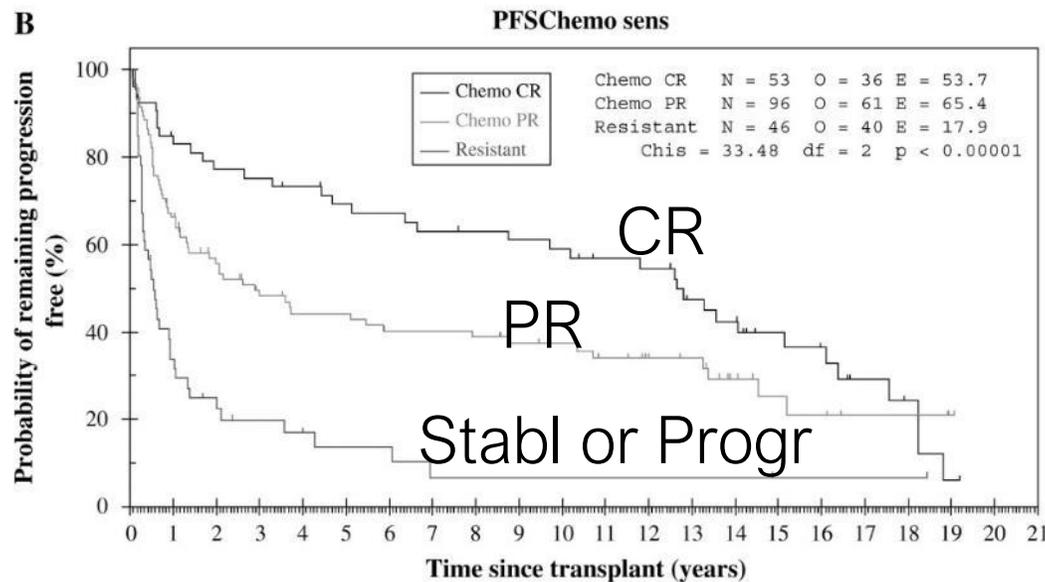
Можно ли улучшить результаты ВХТ в группе с неблагоприятным прогнозом?

Эффективность ВХТ с ауто-ТГСК в зависимости от результата предтрансплантационной терапии

German Hodgkin Study Group



Медиана выживаемости больных ЛХ при неудаче ВХТ с ауто ТСКК – немногим более года



- CR PFS 3 yrs 80%
- PR PFS 3 yrs 70%
- SD PFS 3 yrs 20%

KEYNOTE-087: характеристика исследования

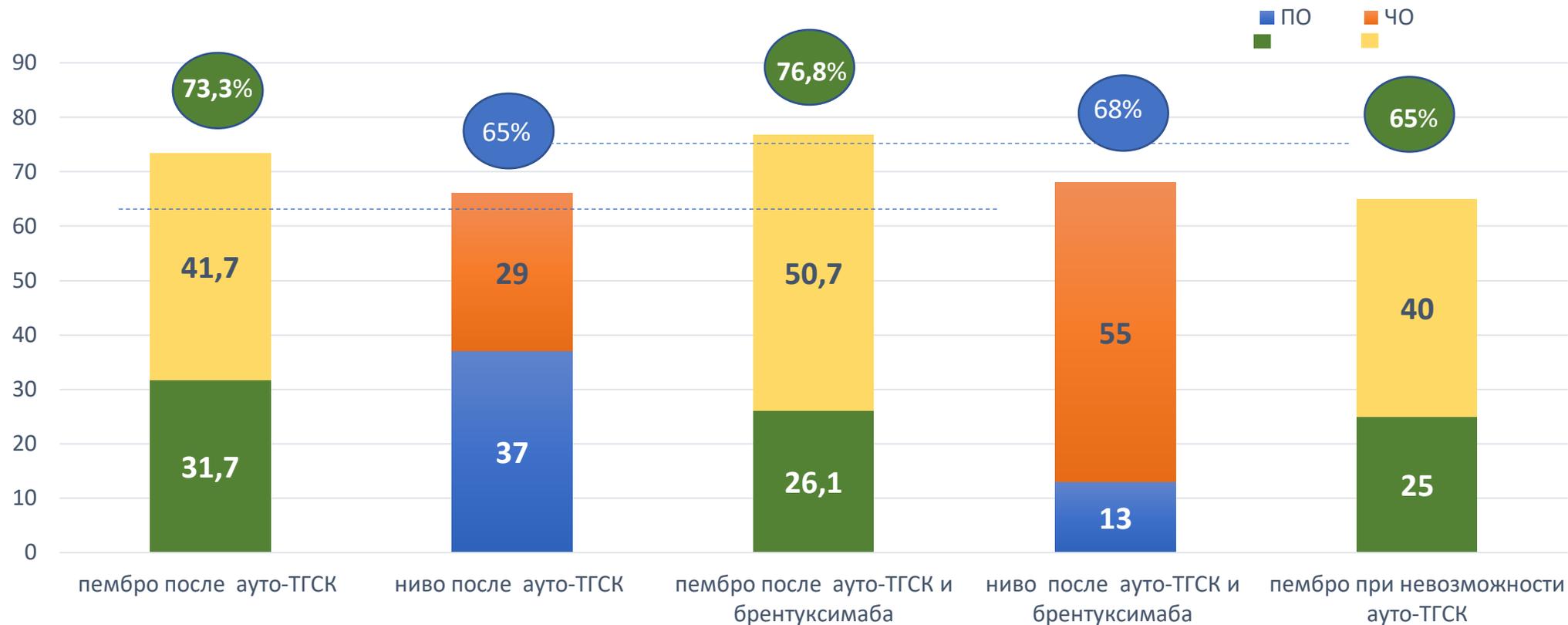
- Нерандомизированное исследование II фазы
- Многоцентровое, международное 51 центр, 210 пациентов
- Пациенты с рефрактерным или рецидивирующим течением
- Пембролизумаб в фиксированной дозе 200 мг в/в каждые 3 недели или непереносимой токсичности

- Режим терапии – пембролизумаб 200 мг в/в **1 раз в три недели**
- Терапия **длительность – 2 года**, при достижении ремиссии – возможна **отмена терапии***
- Есть когорта, где изучалась эффективность пембролизумаба у пациентов с рефрактерным/рецидивным течением при **невозможности проведения аутоТГСК** в связи с резистентностью к химиотерапии

Группа	n	Предшествующее лечение
1 когорта	69	аутоТГСК и терапия брентуксимаб ведотином (BV)
2 когорта	81	«терапия спасения» и BV (при невозможности проведения аутоТГСК в связи с резистентностью к химиотерапии)
3 когорта	60	аутоТГСК, но без терапии BV после нее

При достижении полной ремиссии терапия пембролизумабом могла быть прекращена. Если терапия проводилась в течение не менее 6 мес, было необходимо дополнительно еще ≥ 2 введения после установления ПР

Частота объективного ответа: (исследования Keynote 087 и CheckMate 205)



Частота объективного ответа высокая в каждой из когорт

Длительность объективного ответа: (исследования Keynote 087 и CheckMate 205)

медиана достижения
ответа



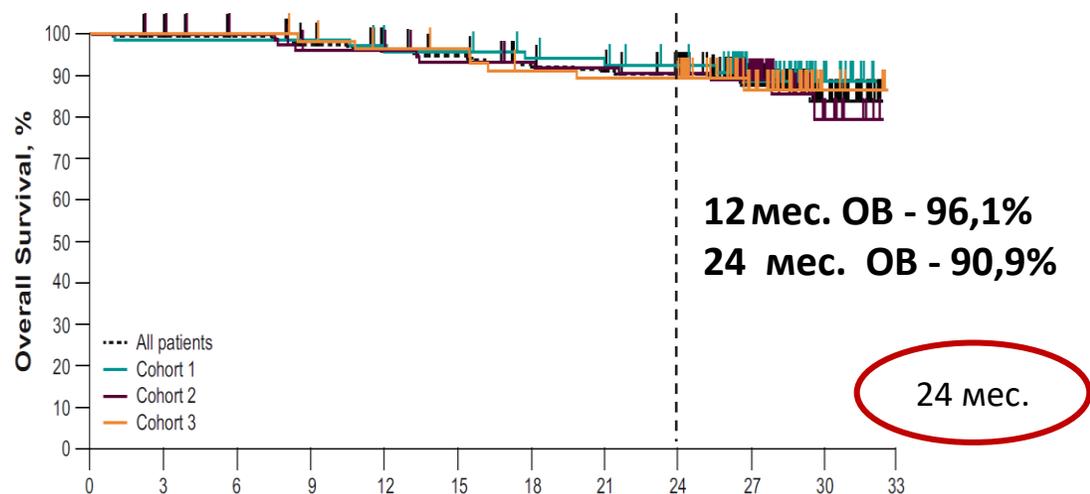
Длительность ответа	пациенты с ответом, n	длительность ответа ≥24 мес. %
Когорта 1 (после BV и ауто ТГСК)	53	49.6
Полная ремиссия	18	60.3
Когорта 2 (после BV не подлежащие ауто ТГСК)	54	26.4
Полная ремиссия	21	48.1
Когорта 3 (после ауто ТГСК без терапии BV)	44	50.7
Полная ремиссия	19	75.1

Ответы на терапии пембролизумабом длительные, > 2-х лет наблюдаются практически у половины больных

Длительность общей выживаемости: (исследования Keynote 087 и CheckMate 205)

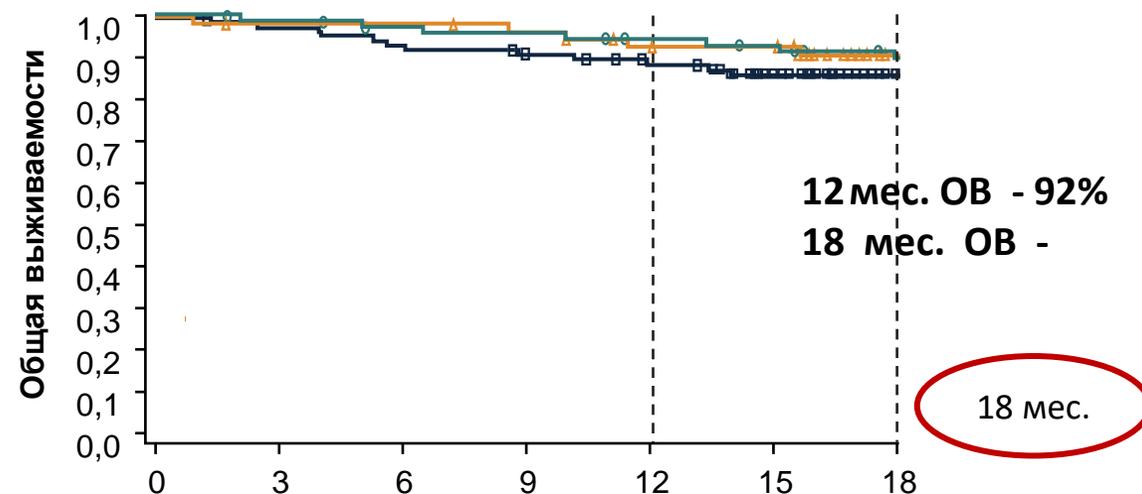
Пембролизумаб

(медиана последующего наблюдения 27.6 мес.)



Ниволумаб

(медиана последующего наблюдения 18 мес.)



При достижении полной ремиссии 2-х летняя **общая выживаемость для пембролизумаба составила 100%**

Показания для применения препаратов пембролизумаб и ниволумаб в классической лимфоме Ходжкина

Пембролизумаб

- Рефрактерная или рецидивирующая классическая лимфома Ходжкина
 - **для лечения взрослых и детей** с рефрактерной классической лимфомы Ходжкина или пациентов с рецидивом заболевания **после трех и более предшествующих линий терапии**

Ниволумаб

- Лимфома Ходжкина
 - В качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина **после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток (ауто-ТГСК)** и терапии с использованием брентуксимаба ведотина
 - Лимфома Ходжкина **после аутоТСК** у пациентов, ранее не получавших брентуксимаба ведотин

У пембролизумаба по данным настоящей регистрации более широкая область применения в классической лимфоме Ходжкина

Пембролизумаб включен в Российские клинические Рекомендации по диагностике и терапии лимфопролиферативных заболеваний

Препарат **Китруда® (пембролизумаб)** показан для лечения пациентов

- с **рефрактерной** классической лимфомой Ходжкина
- пациентов с **рецидивом** заболевания **после трех** и более предшествующих линий терапии.



Российское профессиональное общество онкогематологов
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ
Национальное гематологическое общество

**РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Под редакцией академика И.В. Поддубной, академика В.Г. Савченко, 2018 г.



Заключение

- Лимфома Ходжкина имеет генетическую предрасположенность к блокаде сигнального пути PD-1 и вследствие этого обладает высокой чувствительностью к терапии анти PD-1 препаратами
 - Уровень PDL-1 составляет 90% в связи с этим перед началом терапии не требуется определение уровня PDL-1 экспрессии.
- Пембролизумаб в исследовании KN087 продемонстрировал высокую эффективность у больных с рефрактерным рецидивным течением классической лимфомы Ходжкина
 - 73% объективный ответ (28% полных ремиссий)
 - 2-х летняя ОВ в общей группе -90,9%
 - медиана общей выживаемости не достигнута
- Применение пембролизумаба характеризовалась умеренной токсичностью, спектр побочных явлений и не отличался от исследований с пембролизумабом проводимых при солидных опухолях
- Пембролизумаб включен в зарубежные и российские клинические рекомендации для пациентов с рефрактерным/рецидивным течением ЛХ

Благодарю за
внимание!