



Новые подходы к терапии рефрактерной/рецидивирующей диффузной В-крупноклеточной лимфомы

Мисюрина Е.Н.

ГБУЗ «ГКБ№52 ДЗМ» г. Москва



ДВКЛ: эпидемиология в РФ

В Российской Федерации на долю ДВКЛ приходится 30%-40% от неходжкинских лимфом взрослых²

Заболеваемость составляет в среднем 4-5 случаев на 100 000 населения³

В 2017 г. в России было зарегистрировано примерно 3000 новых случаев ДВКЛ⁴, а в 2018 г. число пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ составило 3054⁵

Риск развития болезни увеличивается с возрастом (медиана возраста 63 года)

Мужчины и женщины болеют ДВКЛ с почти равной частотой

Кодирование ДВКЛ

- ▶ С83.3 – Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома
- ▶ С85.2 – Медиастинальная (тимусная) большая В-клеточная лимфома

1 https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=544

2 Доронин В.А., Стефанов Д.Н., Никитин Е.А. и др. Раковые регистры. Часть 4. Российский регистр «Лимфопролиферативные заболевания». Современная онкология. 2012;4:15–6

3. Поддубная И.В. Онкогематология (современные аспекты): Руководство для врачей. М.: Media Medica, 2005. 88 с.

4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018

5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). М., МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019

ДВКЛ: классификация

1. ДВКЛ, неуточненная (NOS)

В данную биологически гетерогенную группу включены заболевания, не относящиеся ни к одной из нижеперечисленных вариантов крупноклеточных лимфом:

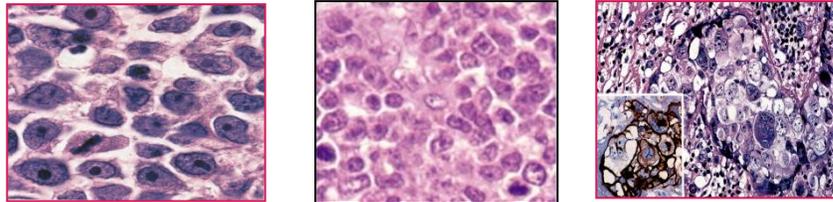
2. ДВКЛ сосуществующая с ФЛ любой степени
3. ДВКЛ сосуществующая с MALT лимфомой желудка
4. ДВКЛ сосуществующая с нежелудочной MALT лимфомой, богатая Т-клетками и/или гистиоцитами
5. ФЛ 3 гистологического типа (с очаговым поражением фолликулярных структур, с иммуногистохимически подтвержденным происхождением из фолликулярных дендритных клеток)
6. внутрисосудистая В-клеточная крупноклеточная лимфома
7. ДВКЛ, ассоциированная с хроническим воспалением
8. В-клеточная крупноклеточная лимфома, ALK+
9. ДВКЛ, EBV+ (вирус Эпштейн-Барра), неуточненная;
10. богатая Т-клетками/гистиоцитами В-крупноклеточная лимфома
11. ДВКЛ с реаранжировкой *IRF4/MUM1*
12. первичная кожная лимфома маргинальной зоны;
13. Первичная кожная лимфома фолликулярного центра
14. ДВКЛ ЦНС;
15. Первичная медиастинальная (тимическая) В-клеточная крупноклеточная лимфома
16. Лимфома серой зоны
17. В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с реаранжировками MYC и BCL-2 и/или BCL-6 («double-hit» и «triple-hit»)
18. В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, NOS
19. первичная кожная ДВКЛ, тип «нижних конечностей» (leg type)
20. ДВКЛ, возникающая из ХЛЛ (Рихтеровская трансформация)
21. плазмобластная лимфома
22. *HHV8* позитивная крупноклеточная лимфома
23. первичная лимфома серозных полостей ДВКЛ

Может трансформироваться из менее агрессивных лимфом (ХЛЛ, фолликулярной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, неклассической лимфомы Ходжкина, нодулярного лимфоидного преобладания)

ДВКЛ: GCB и non-GCB подтипы в зависимости от клеточного происхождения опухоли

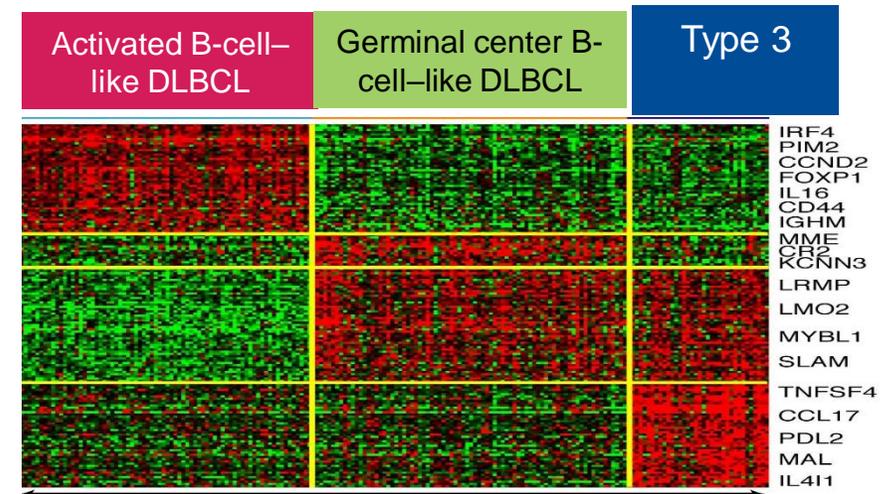
Морфологические варианты ДВКЛ

центробластный
иммунобластный
анапластический

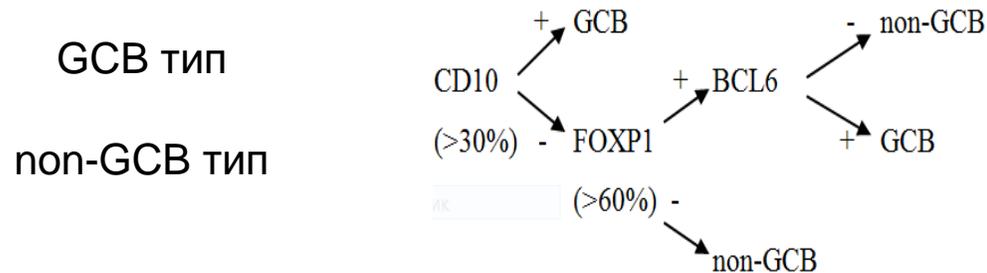


Молекулярные подгруппы ДВКЛ

GCB – тип, ABC – тип



Иммуногистохимические подгруппы

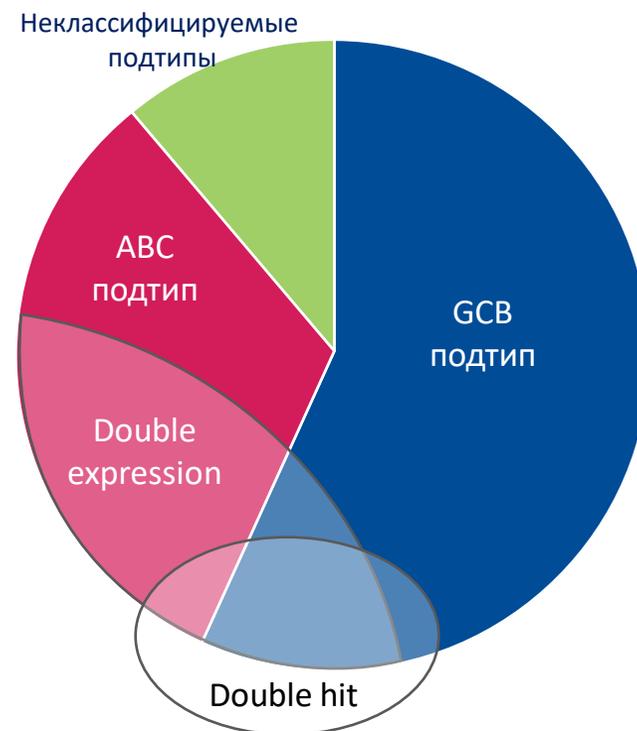


Диагностический алгоритм
Visco-Young

ДВКЛ: диагностика и морфологические варианты

- Double hit: *MYC* с *BCL2* и/или реаранжировка *BCL6*; 5%-10% от ДВКЛ¹
- Дополнительная категория 'высоко агрессивная В-клеточная лимфома' (с/без double hit)²
- Особенности клинической картины (пожилые, распространенные стадии, высокий риск IP, вовлечение ЦНС (CNS+) и плохой результат)
- Double hit \neq double expressors³
 - Большинство случаев «double hit» - GCB ДВКЛ
 - Большинство случаев «double expressor» - ABC ДВКЛ

Классификация ДВКЛ³



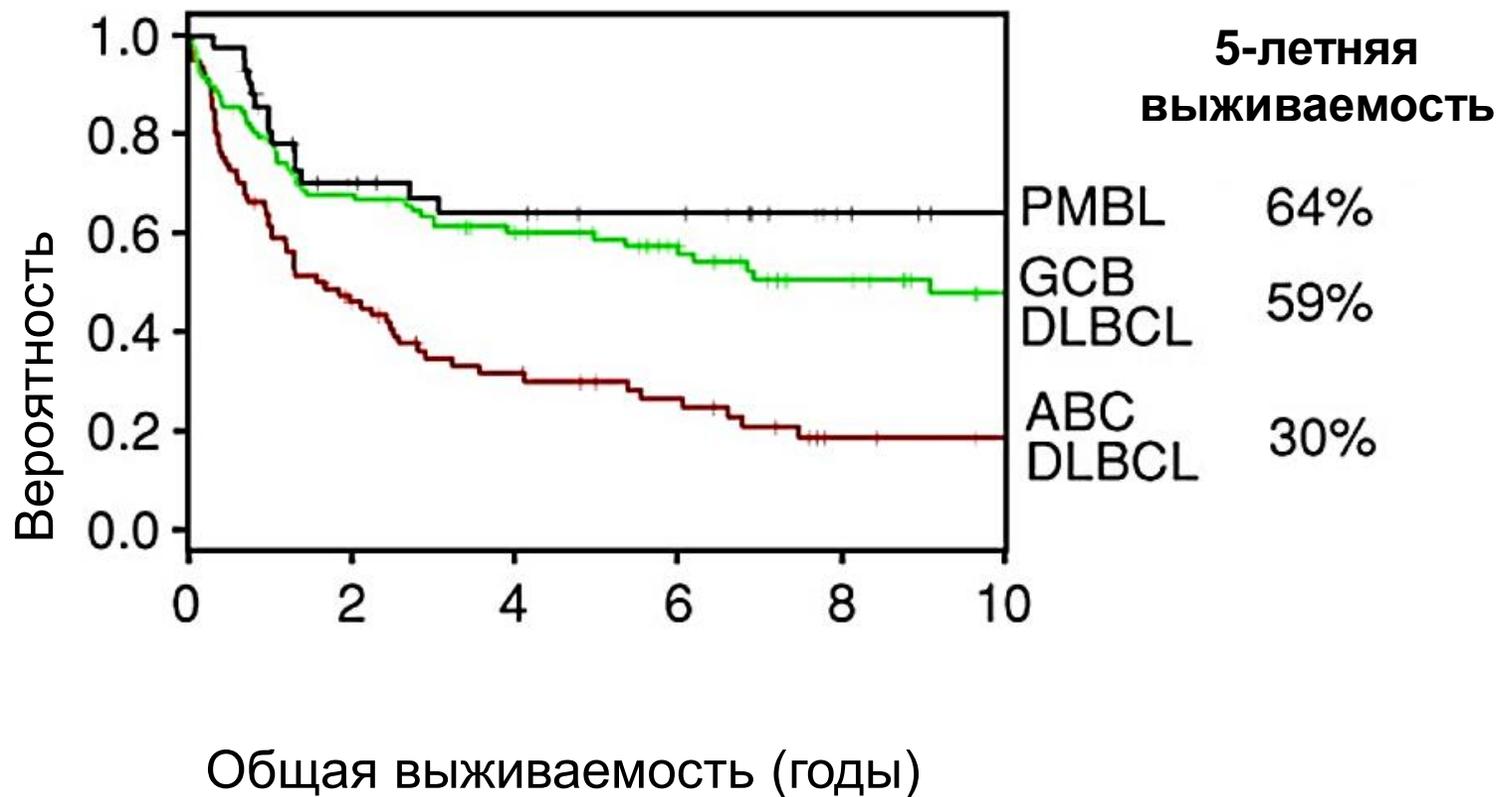
ABC, активированные В-клетки (activated B cell-like);
GCB, В-клетки герминального центра (germinal centre B cell-like);

1. Barrans S, et al. J Clin Oncol 2010;28:3360–5

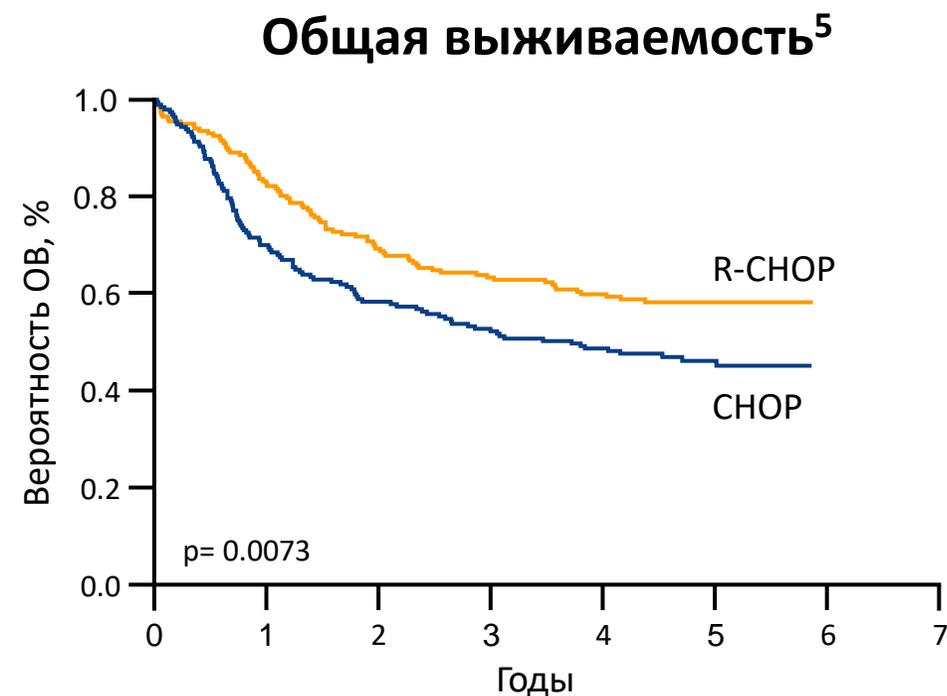
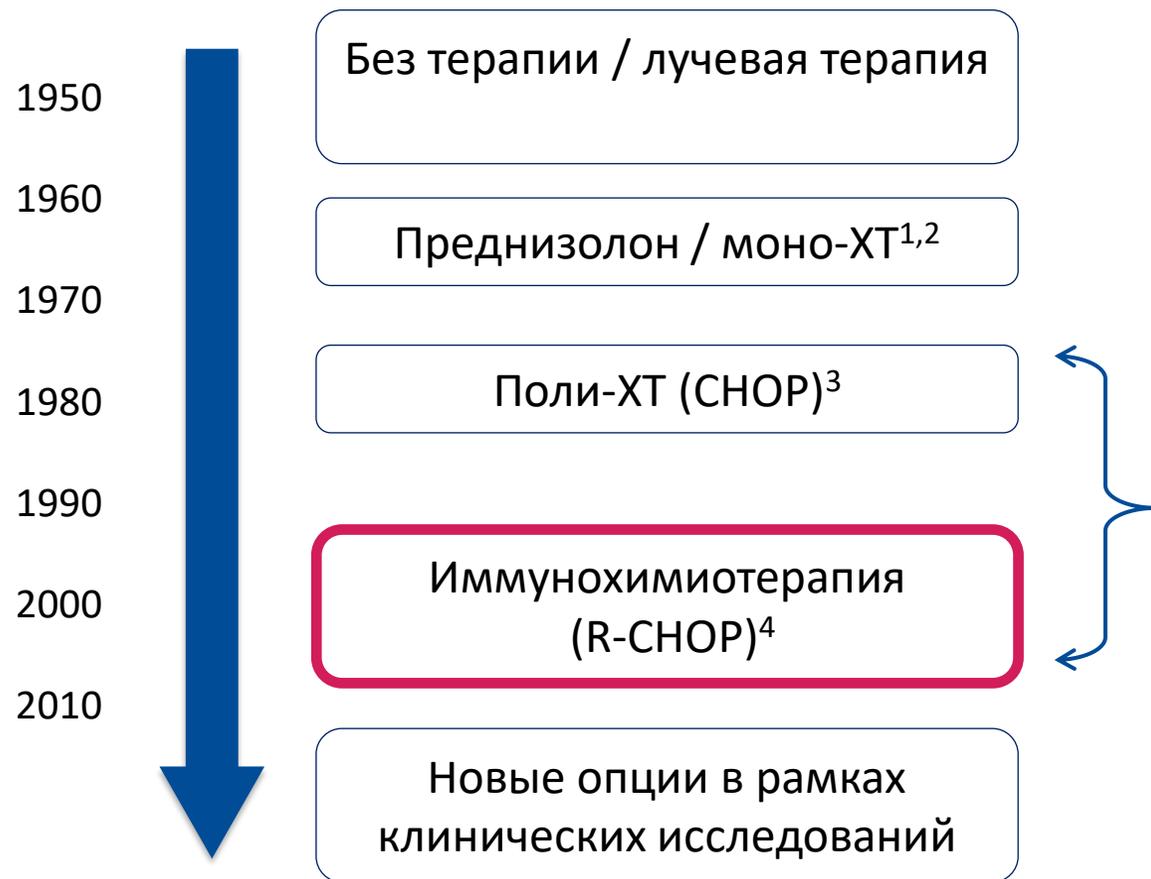
2. Swerdlow SH, et al. Blood 2016;127:2375–90

3. Friedberg J. Blood 2017;130:590–6

ДВКЛ: общая выживаемость по подтипам до ритуксимаба

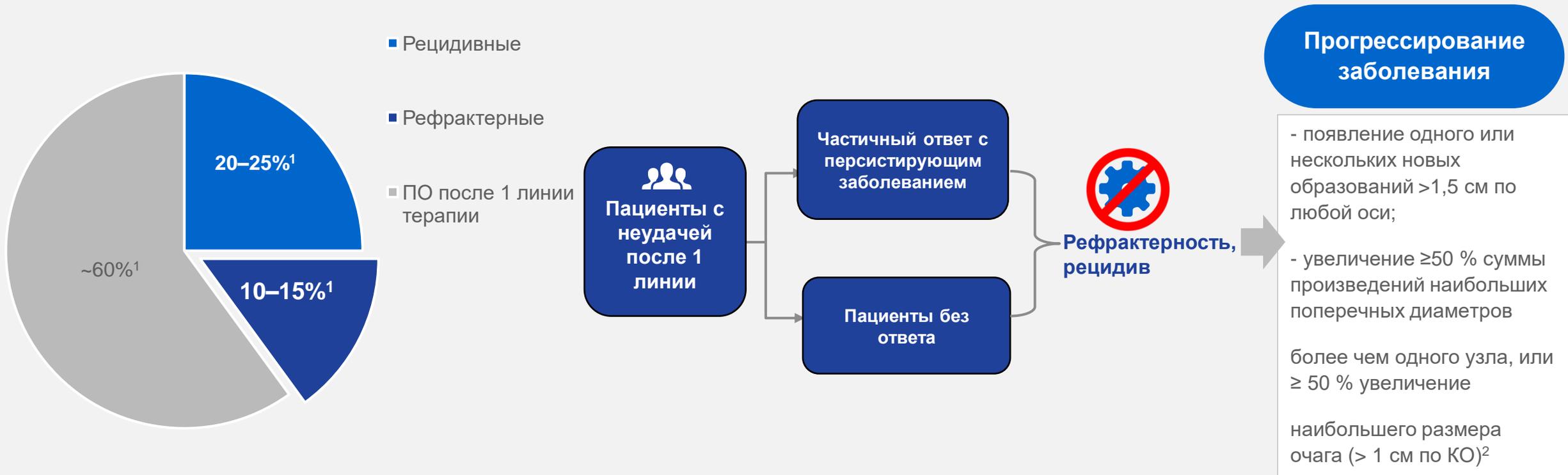


Около 60% пациентов с ДВКЛ могут быть излечены R-CHOP



1. Lakhtakia R, et al. SQUJ 2015;15:e317–21;
2. Galton DAG, et al. Br Med J 1955;2:1172–6;
3. Devita JR. VT, et al. Lancet 1975;305:248–50;
4. Coiffier B, et al. N Engl J Med 2002;346:235–42;
5. Feugier P, et al. J Clin Oncol 2005;23:4117–4126.

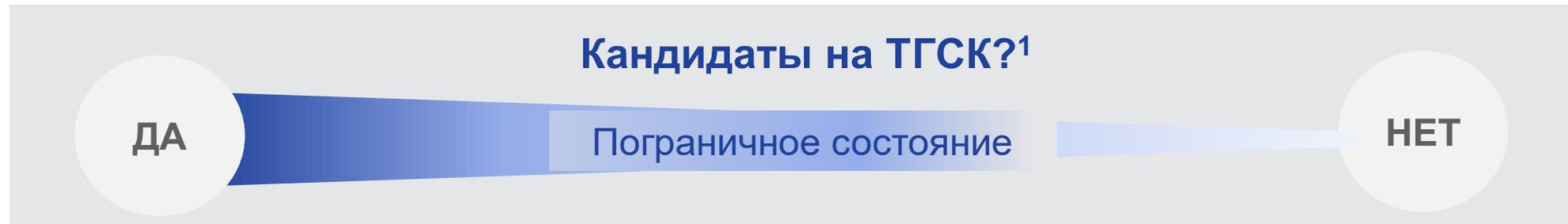
10–15% пациентов с ДВКЛ рефрактерны к R-СНОР и 20–25% пациентов прогрессируют в течение 12-18 месяцев



1. Sehn L and Gascoyne RD. Blood 2015;125:22–32

2. Cheson BD, et al. J Clin Oncol 1999;17:1244

ДВКЛ: определение, является ли пациент кандидатом на ТГСК после неудачи терапии первой линии



- ▶ возраст ≤60 лет
- ▶ Сохранные; без значимых сопутствующих заболеваний
- ▶ Возможность и желание поехать в центр ТГСК
- ▶ Ответившие на 1 линию терапии R-CHOP

- ▶ возраст 61-74 лет
- ▶ Одно значимое заболевание
- ▶ Адекватный ответ на 1 линию терапии R-CHOP

- ▶ возраст 61-74 лет
- ▶ Одно значимое заболевание
- ▶ Короткий период ответа (DoR) на 1 линию терапии R-CHOP (<6 мес.)

- ▶ возраст ≥75 лет
- ▶ Тяжелые пациенты, большое количество сопутствующих заболеваний
- ▶ Не в состоянии дать информированное согласие
- ▶ Не привержены к лечению
- ▶ Не имеющие помощников
- ▶ Рефрактерны к химиотерапии

Критерии отличаются в различных странах, в различных лечебных учреждениях и у различных врачей.

1. Data on file. Market Survey. 2017; US.

2. Капранов К.Д. 2019

Около 30% пациентов с р/р ДВКЛ могут рассматриваться как кандидаты на ТГСК

Рефрактерная: 15%

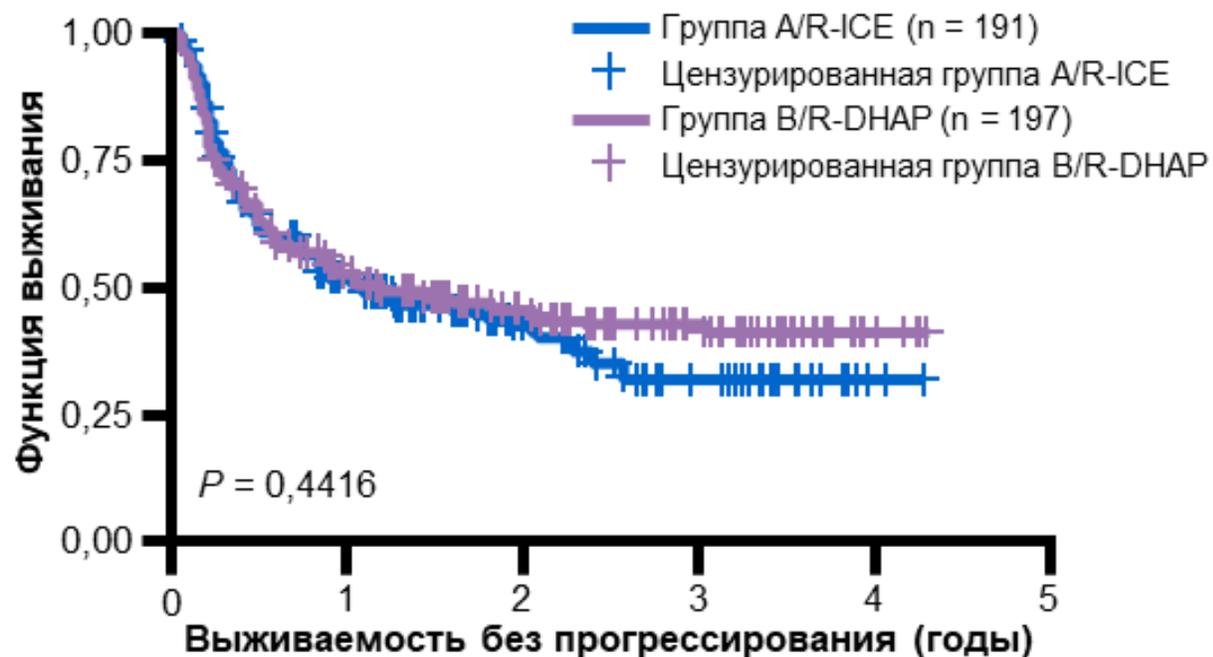
Рецидив после ПО: 20–25%

35-40% рецидивирующая/рефрактерная ДВКЛ

Удовлетворяет критериям для консервативного лечения и ТГСК?

Да - 30%

Исследование CORAL²



Р/р ДВКЛ: платино-содержащая salvage-терапия – наиболее используемая опция, но нет предпочтительных комбинаций

III фаза исследования по изучению salvage-режимов в р/р ДВКЛ¹

Исследования	Режимы	ЧОО, %	Пациенты, получившие ТГСК, %	p-value	ОВ, %	p-value
CORAL ^{2*} n=396	R-DHAP	63	54	-	3-летняя: 51	0.4
	vs R-ICE	64	50		3-летняя: 47	
NCIC-CTG ^{3†} n=619	R-DHAP	44	49	0.44	4-летняя: 39	0.78
	vs R-GDP	45	52		4-летняя: 39	
ORCHARRD ⁴ n=445	R-DHAP	94	37	0.45	2-летняя: 38	0.38
	vs O-DHAP	84	33		2-летняя: 41	

*NCT00137995. †NCT00078949; included transformed and T-cell lymphoma
ASCT, autologous stem cell transplantation; CORAL, Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma;
DHAP, dexamethasone, cisplatin and cytarabine; GDP, gemcitabine, dexamethasone and cisplatin; ICE, ifosfamide, etoposide and carboplatin;
NCIC-CTG, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; O, ofatumumab;

1. Sehn LH, Gascoyne RD. Blood 2015;125:22–32
2. Gisselbrecht C, et al. J Clin Oncol 2010;28:4184–90
3. Crump M, et al. J Clin Oncol 2014;32:3490–6
4. Van Imhoff GW, et al. J Clin Oncol 2017;35:544–51

Большинство пациентов с р/р ДВКЛ не являются кандидатами на ТГСК, существующие для них опции терапии малоэффективны

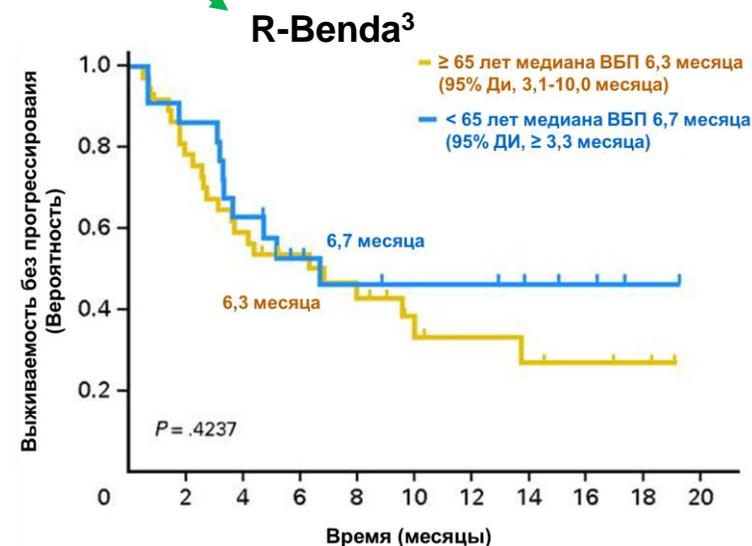
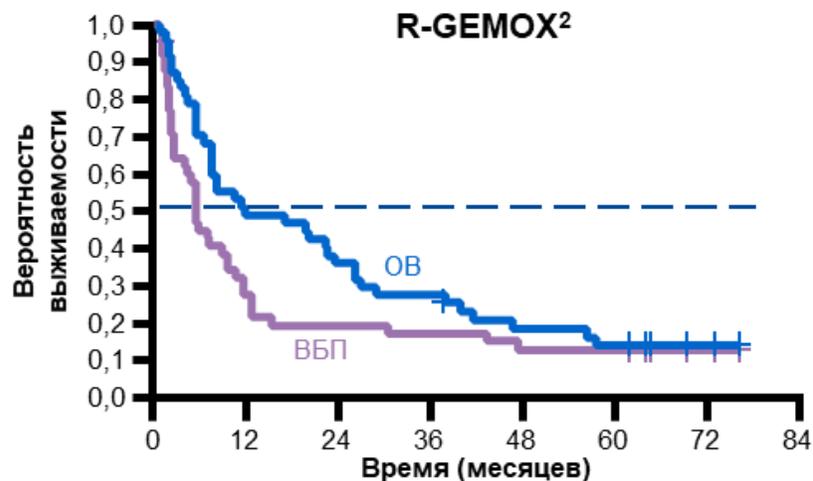
Рефрактерная: 15%

Рецидив после ПО: 20–25%

35-40% рецидивирующая/рефрактерная ДВКЛ

Удовлетворяет критериям для консервативного лечения и ТГСК?

Нет - 70%



Доступные опции терапии р/р ДВКЛ в США (на уровне муниципальных учреждений) различны

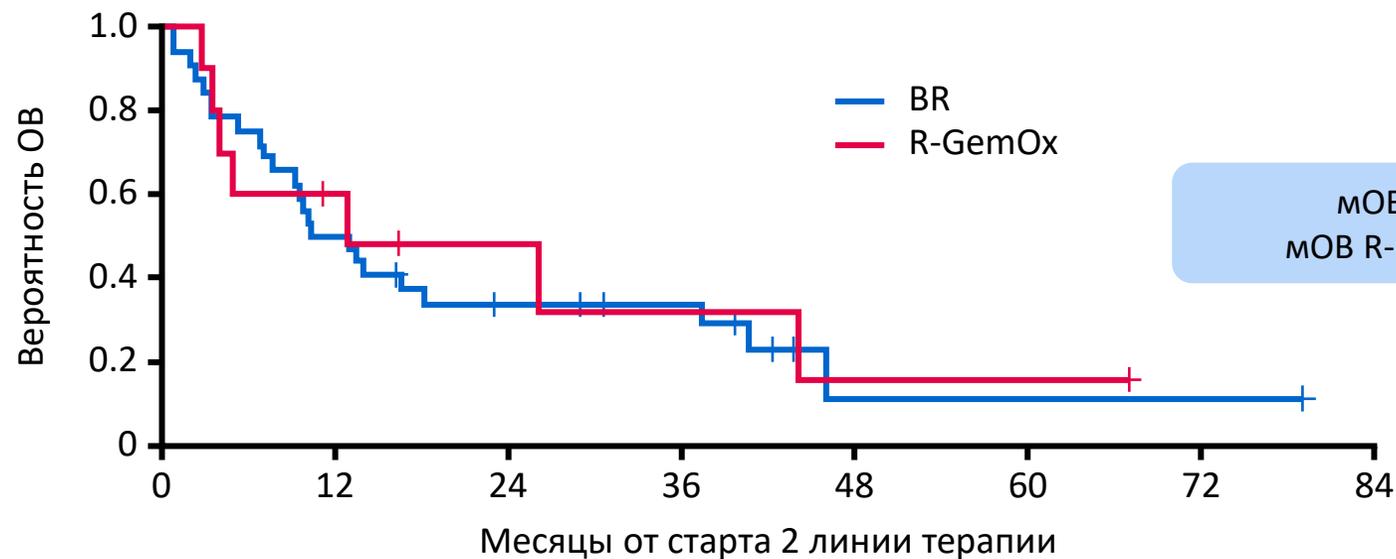
Данные группы ретроспективных исследований Flatiron Health's в США пациентов с ДВКЛ, диагностированных с 2011 по 2018 гг.

Опции терапии, %	Линия терапии	
	2 линия (n=993)	3 линия (n=386)
R-ICE	22.9	7.5
BR	7.8	3.6
R-CHOP	6.8	2.3
R-GemOx	6.2	14.5
CODOX-M	2.2	0.8
DA-EPOCH	2.1	1.6
R монотерапия	1.7	2.8

R-ICE, BR и R-GemOx были наиболее часто используемыми режимами в неселектированной когорте пациентов

BR и R-GemOx демонстрируют сопоставимую выживаемость у пациентов с р/р ДВКЛ, не подходящих для трансплантации (США)

Реальная клиническая практика



Количество пациентов в группе риска

BR	32	16	9	7	1	1	1	0
R-GemOx	10	5	3	2	1	1	0	

Рекомендации, основанные на доказательных данных, невозможны

Результаты терапии пациентов с р/р ДВКЛ в целом очень плохи

SCHOLAR-1 объединенный ретроспективный анализ
(включая данные 2 исследований III фазы и 2 наблюдательных исследований)

Объективный ответ	Пул пациентов (n=523)
Объективный ответ, %	26
ПО	7
ЧО	18
ЧОО (ПО) в зависимости от причины рефрактерности, %	
Первичная рефрактерность	20 (3)
Рефрактерность к ≥ 2 линии терапии	26 (10)
Рецидив ≤ 12 месяцев после аутоТГСК	34 (15)

Полатузумаб ведотин – анти-С79b конъюгат для терапии ДВКЛ

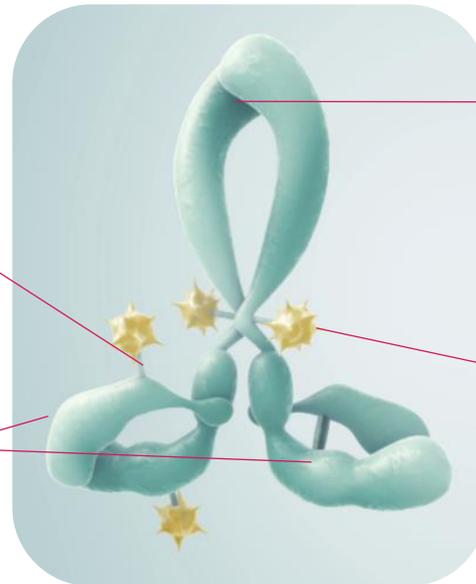
Полатузумаб ведотин - конъюгат антитело-лекарственный препарат, нацеленный на CD79b на поверхности злокачественных В-клеток, обеспечивающий доставку мощного агента, разрушающего микротубулы прямо в клетках^{1,2}

VC линкер¹

- *расщепляется лизосомальными ферментами;*
- *стабилен в обращении*

Анти-CD79b²

- *нацелен на злокачественные В-клетки;*
- *не экспрессируется на жизненно важных тканях*



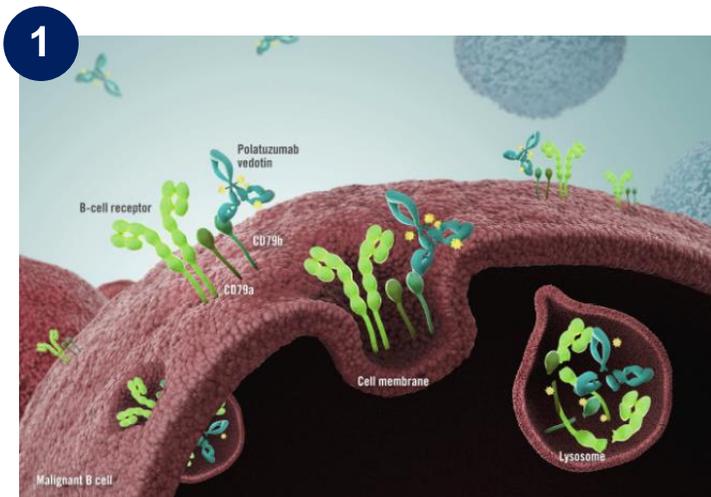
Модифицированный Fc-фрагмент

- *не распознается FcγR иммунными клетками;*
- *нет АЗКЦ как при анти-PD1/PDL1 мАТ*

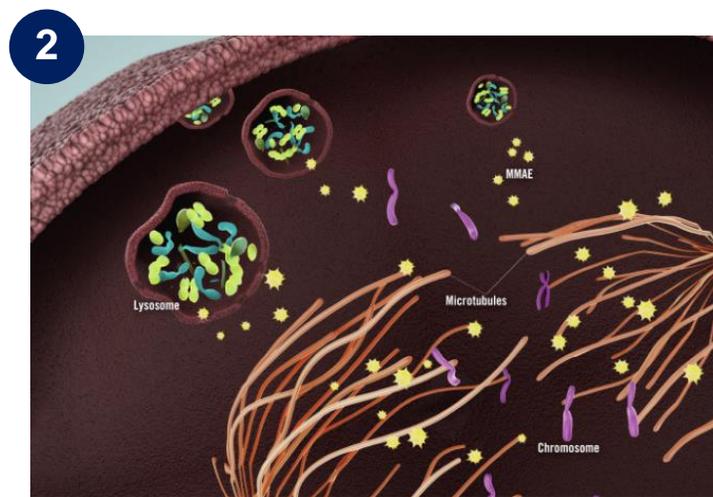
Монометилауристатин E³

- *очень мощный;*
- *разрушает микротрубочки*

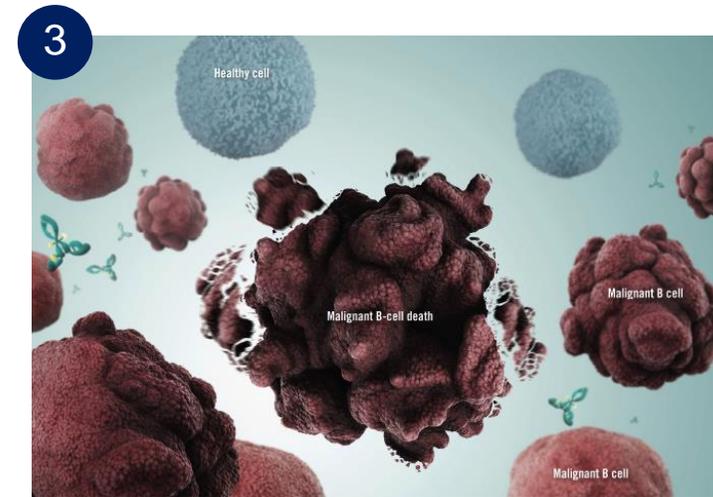
Механизм действия полатузумаба ведотина



Полатузумаб взаимодействует с CD79b, компонентом В-клеточного рецептора, присутствующем исключительно на В-клетках¹⁻³



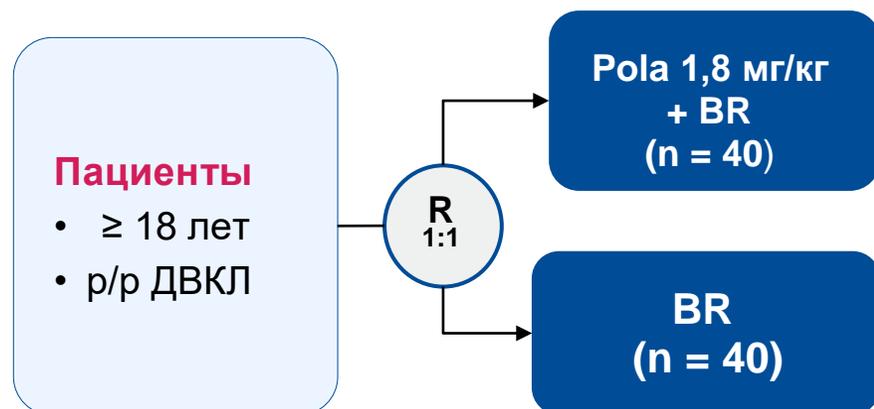
Полатузумаб интернализируется. Линкер растворяется внутри клетки, высвобождая монометилауристин Е (ММАЕ), который, в свою очередь, встраивается в микротрубочки¹⁻⁴



ММАЕ ингибирует полимеризацию микротрубочек, разрушает деление клеток и запускает апоптоз^{4,5}

1. Palanca-Wessels MC, et al. Lancet Oncol. 2015;16:704-715;
2. Polson A, et al. Blood. 2007;110:616-623;
3. Dornan D, et al. Blood. 2009;114:2721-2729;
4. Francisco JA, et al. Blood. 2003;102:1458-1465;
5. Beck A, et al. Mabs 2012;4:637-647

Исследование II фазы GO29365: полатузумаб ведотин + BR vs BR у пациентов с р/р ДВКЛ



Первичная конечная точка (II фаза):
частота ПО по данным ПЭТ в соответствии с модифицированными критериями Лугано

Исходные характеристики	Pola + BR (n = 40)	BR (n = 40)
Медиана возраста, лет (диапазон)	67 (33–86)	71 (30–84)
Пациент мужского пола	70	62,5
ECOG		
0–1	83	78
≥ 2	15	20
Стадия III–IV	85	90
Медиана линий терапии	2 (1–7)	2 (1–5)
Предшествующая аутоТГСК	25	15
Предшествующий бендамустин	3	0
анти-CD20 МКА	98	100
Рефрактерная к предыдущей линии	75	85
IPI ≥ 3	55	73
Bulky (≥ 7,5 см)	25	38
ПР до последнего лечения ≤ 12 месяцев	80	83

Режим терапии: каждые 21 дней x 6 циклов

- ▶ Полатузумаб ведотин (Pola) вводился внутривенно в дозе 1,8 мг/кг во 2 день 1 цикла и в день 1 циклов 2-6
- ▶ Бендамустин (B) в дозе 90 мг/м² внутривенно во 2 и 3 дни 1 цикла и в дни 1 и 2 циклов 2-6
- ▶ Ритуксимаб (R): применялся в дозе 375 мг/м² в 1 день циклов 1-6

GO29365: итоги терапии/лечения*

	BR† (N=39)	Полатузумаб ведотин-BR (N=39)
Закончили 6 циклов, n (%)	9 (23)	19 (49)
Медиана полученных циклов, n (range)	3 (1–6)	5 (1–6)
Прекратили любое лечение по причине НЯ, n (%)	6 (15)	13 (33)‡
Прекратили любое лечение по причине ПЗ/недостаточная эффективность, n (%)	21 (54)	7 (18)
Прекратили любое лечение по причине смерти, n (%)	(3)§	0
Медиана полученных доз¶ (%)		
Полатузумаб	-	93
Бендамустин	93	94
Ритуксимаб	93	93

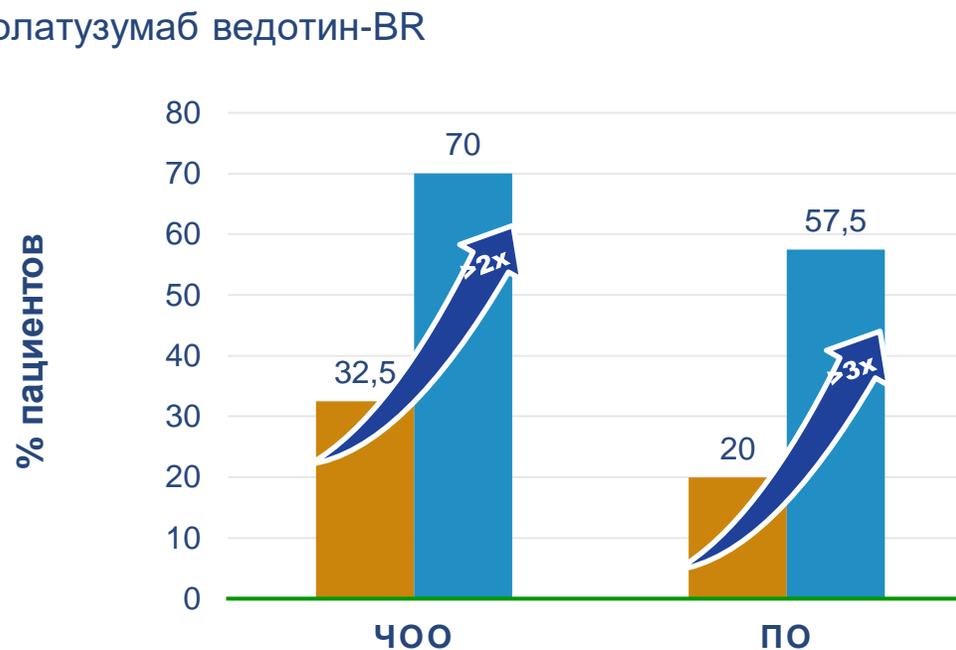
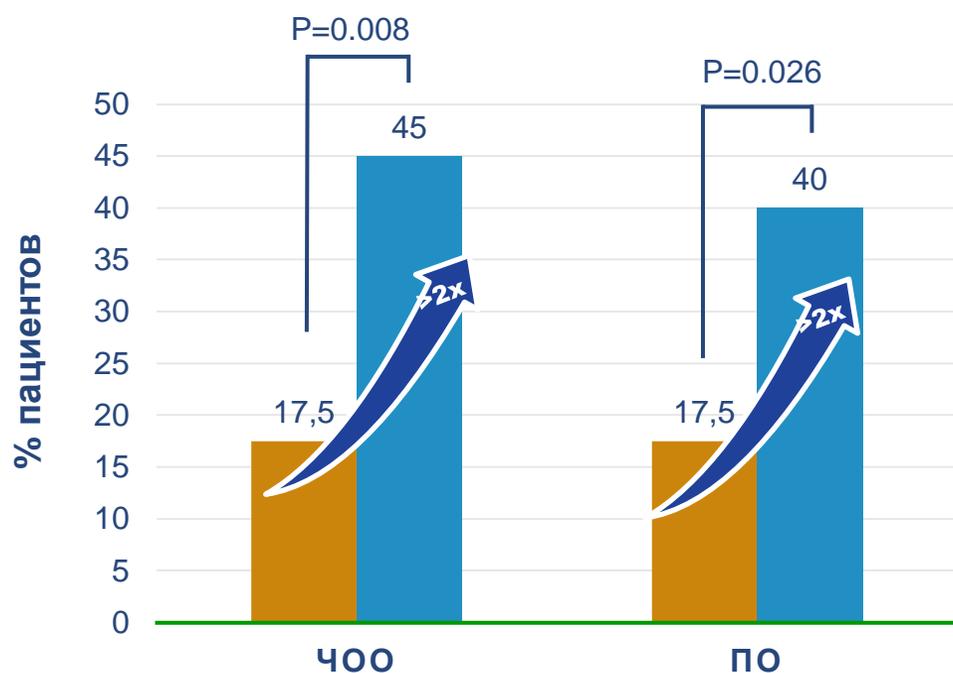
Пациенты в группе терапии с полатузумабом ведотином получили больше циклов терапии по сравнению с контрольной группой. Основной причиной прекращения терапии в группе контроля была прогрессия заболевания.

*Оценка безопасности; † Один пациент прекратил терапию BR раньше и получил ТГСК; ‡ только один пациент прекратил терапию Pola; § Грибковый сепсис; ¶ Процент запланированной дозы, полученной в циклах HSCT, haematopoietic stem cell transplantation ТГСК

GO29365: применение полатузумаб ведотин+BR обеспечивает полный ответ на терапию почти у половины пациентов

Ответ на момент EOT (IRC)*

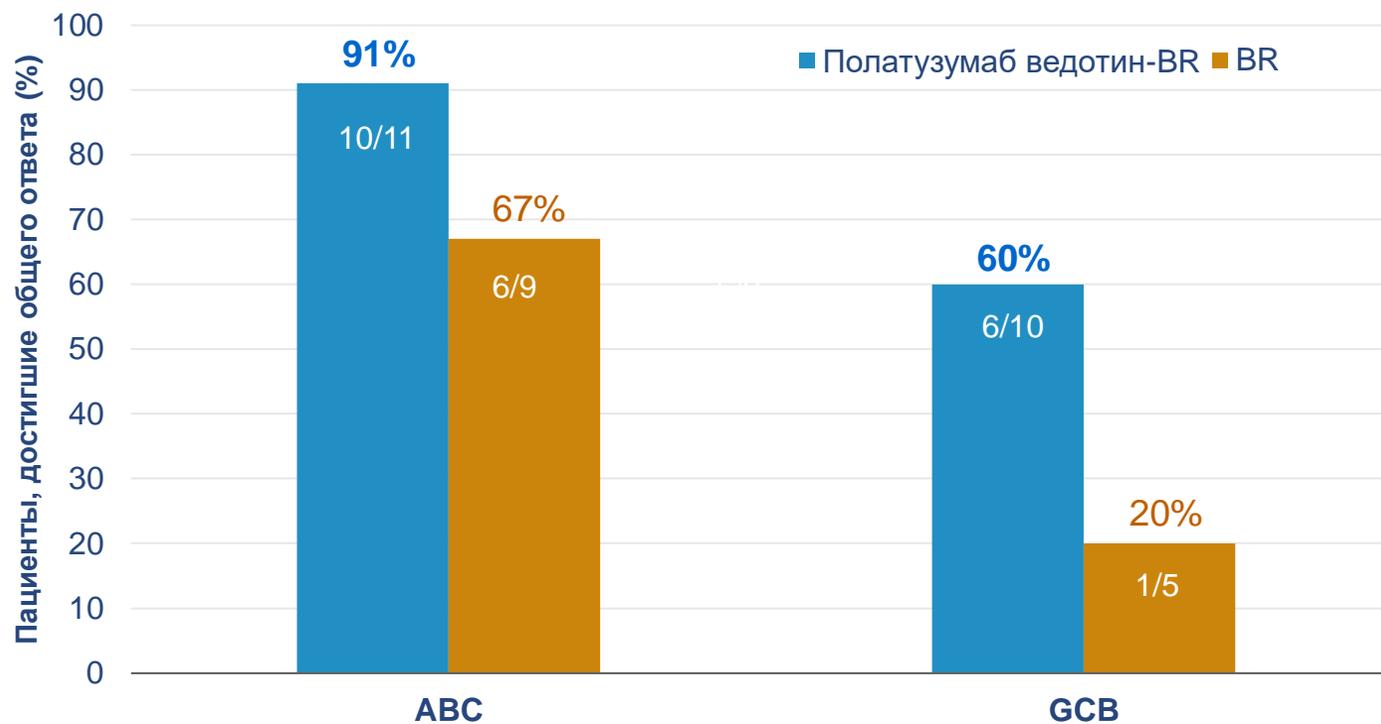
Наилучший общий ответ (INV)



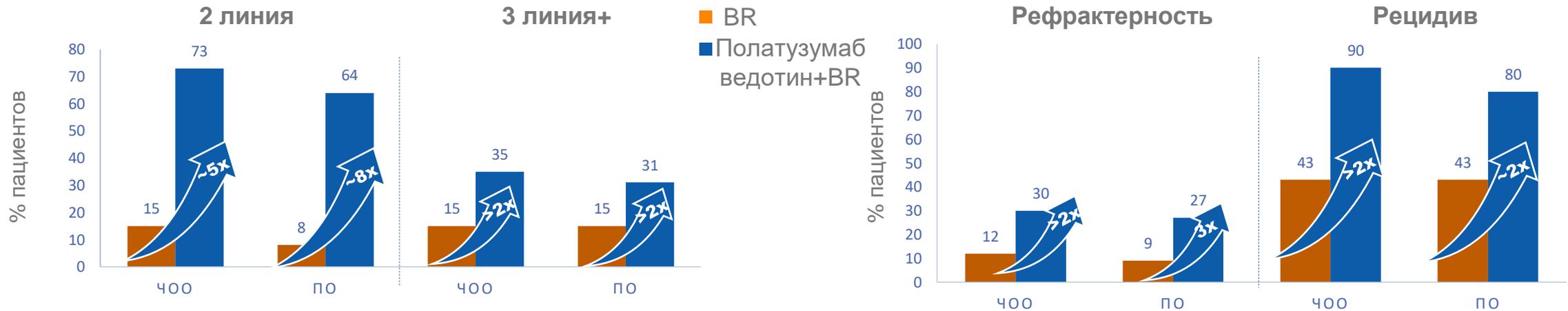
- *Первичная конечная точка
- Note: EOT IRC и INV были в высшей степени согласованными (>90%)
- IRC независимый наблюдательный комитет по лучевой диагностике;
- EOT окончание терапии
- INV, исследователь

GO29365: эффективность в зависимости от клеточного происхождения опухоли (COO)

Наилучший ответ по ПЭТ/КТ в зависимости от COO



GO29365: в группе Pola+BR наблюдался более высокий уровень полного ответа независимо от предшествующих линий терапии или рефрактерного статуса



IRC (EOT)	2 линия		3 линия+	
	BR (n=13)	Пола +BR (n=11)	BR (n=27)	Пола +BR (n=29)
Медиана ВБП, месяцы (95% CI)	3.7 (1.5, 5.1)	11.1 (10.4, NR)	2.0 (1.5, 2.8)	6.0 (4.0, 7.6)
Медиана ОВ, месяцы (95% CI)	5.9 (3.9, 8.4)	Не достигнута (10.5, NR)	3.8 (3.2, 8.9)	11.5 (8.9, NR)

IRC (EOT)	Рефрактерность		Рецидив	
	BR (n=33)	Пола +BR (n=30)	BR (n=7)	Пола +BR (n=10)
Медиана ВБП, месяцы (95% CI)	1.9 (1.1, 2.8)	6.0 (3.5, 7.4)	5.1 (2.5, 10.0)	11.1 (10.4, NE)
Медиана ОВ, месяцы (95% CI)	3.8 (3.2, 5.3)	11.5 (7.2, 12.4)	Не достигнута (NE, NE)	Не достигнута (6.0, NE)

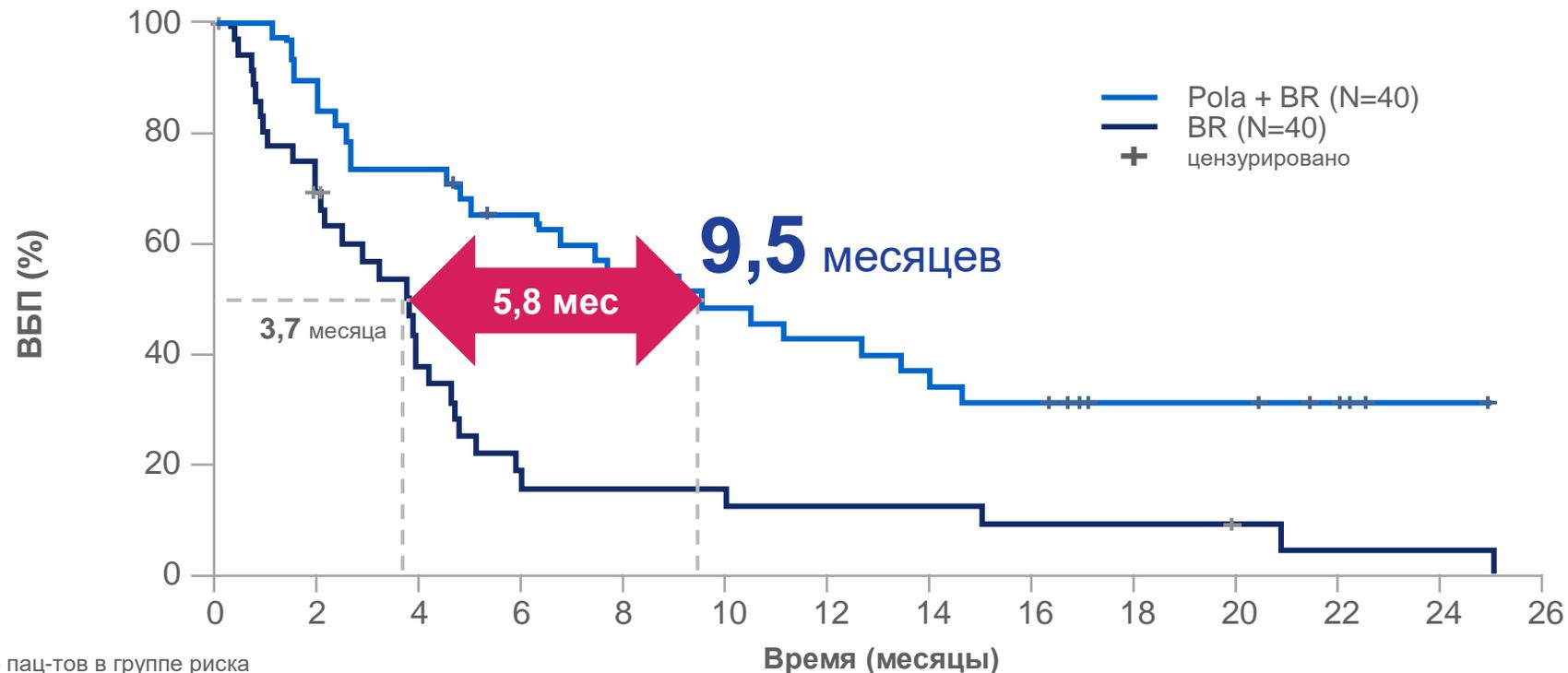
Срез данных: 24 октября 2017.

NR=not reached; NE=not estimable.

References: 1. Sehn LH, et al. ASCO 2018 oral presentation; Abstract #7507.

GO29365: комбинация полатузумаб ведотин + BR более чем в 2,5 раза увеличивает выживаемость без прогрессирования

Выживаемость без прогрессирования



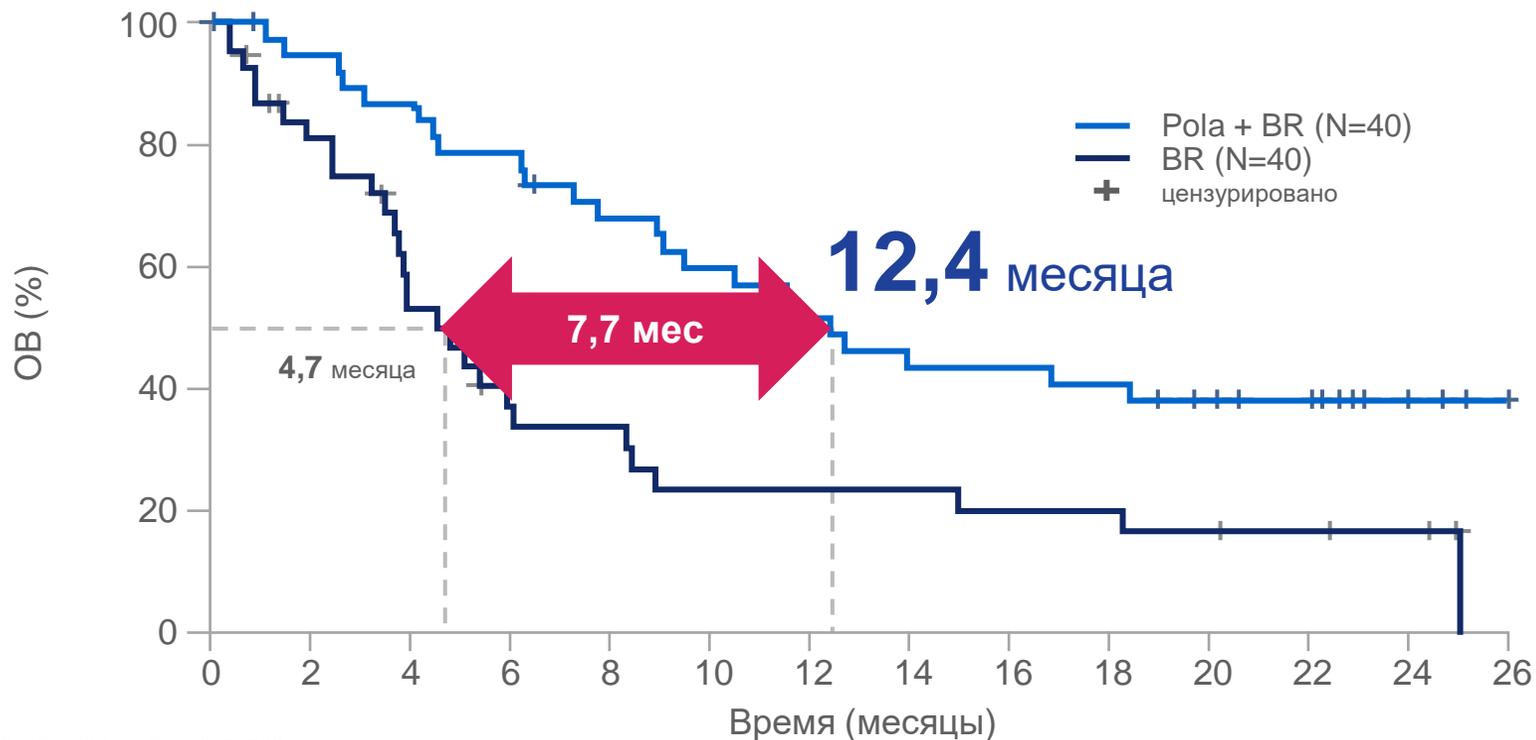
OR = 0,36 (95% CI: 0,21, 0,63)
p < 0,001

Число пац-тов в группе риска

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26											
Pola + BR (Ph II)	40	38	32	28	24	23	21	19	19	17	16	15	14	12	11	11	8	7	7	7	6	5	1	1	
BR (Ph II)	40	28	23	18	12	8	5	5	5	5	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	2	1	1	1	1

GO29365: комбинация полатузумаб ведотин + BR более чем в 2 раза увеличивает ОВ

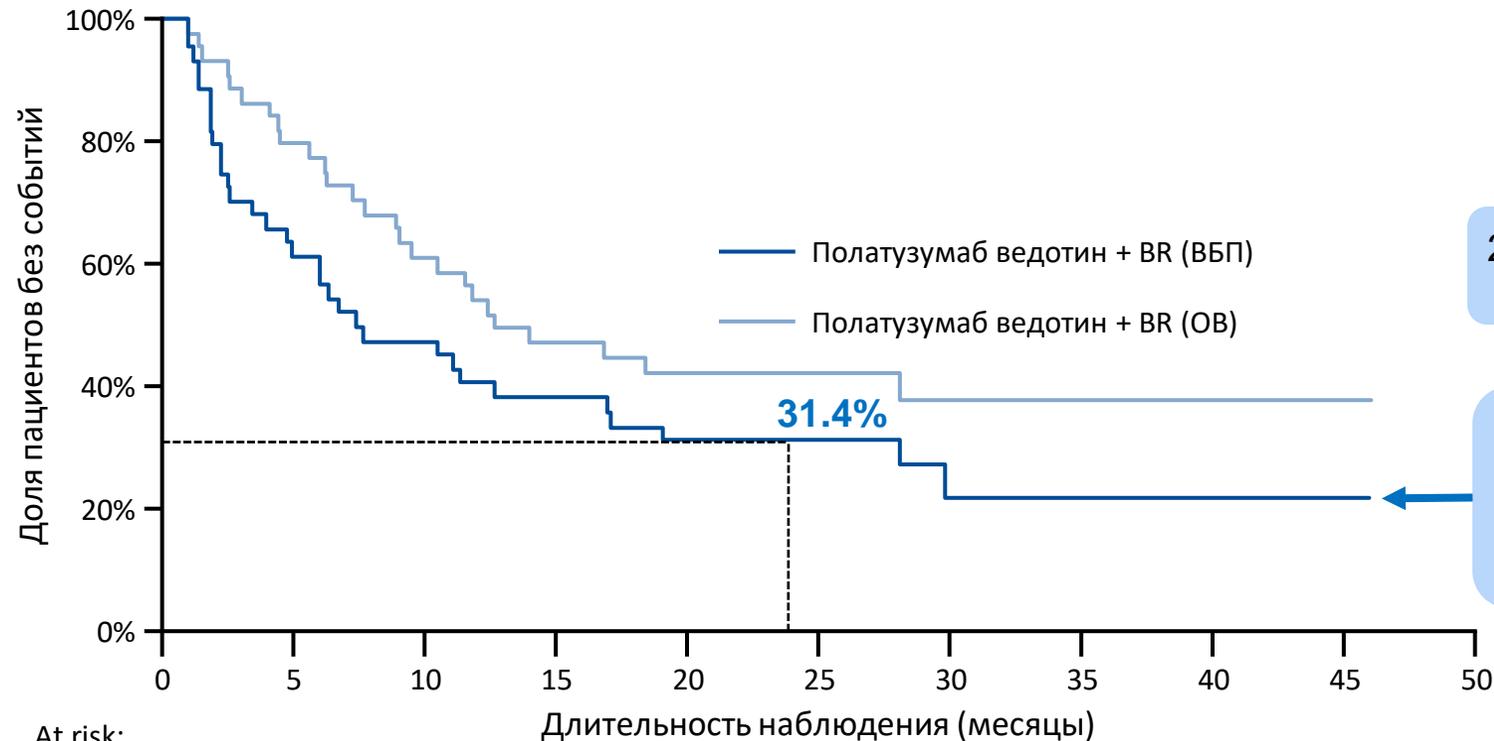
Общая выживаемость



Число пац-тов в группе риска

Pola + BR (Ph II)	40	38	36	34	33	30	30	27	25	24	22	21	19	17	16	16	16	15	15	13	12	9	9	5	3	2	1
BR (Ph II)	40	33	27	25	17	15	11	10	10	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	5	5	4	4	3	3	1	

GO29365: длительный контроль заболевания при применении режима полатузумаб ведотин + BR



2-летний показатель ВБП **31.4%** указывает на длительных контроль заболевания

22% пациентов в группе полатузумаб ведотин + BR остаются в полной ремиссии на период последнего наблюдения (продолжительность ответа >20 месяцев)

At risk:

OS	46	26	16	6	3	0
PFS	46	21	13	4	2	0

n=46 - объединенная популяция включенных в анализ безопасности и рандомизированных пациентов

Максимальная длительность наблюдения: 45,9 мес.;
Медиана наблюдения: 27,6 мес.

Терапия полатузумаб + BR показала приемлемый профиль безопасности при р/р ДВКЛ

НЯ 3–4 степени, %	Pola + BR (n = 39)	BR (n = 39)
Анемия	28	18
Нейтропения	46	33
Тромбоцитопения	41	23
Фебрильная нейтропения	10	13
Периферическая нейропатия	0	0
Инфекции	23	20

Заключение

- ▶ R-SHOP – эффективная опция терапии первой линии ДВКЛ, но может помочь только ~60% пациентов
- ▶ Низкая эффективность терапевтических опций для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ
- ▶ Низкая доступность ауто-ТГСК для пациентов с р/р ДВКЛ и невысокая эффективность данной опции терапии
- ▶ CD79b – перспективная мишень для разработки эффективной терапии для р/р ДВКЛ
- ▶ В рандомизированном исследовании GO29365 с участием пациентов с р/р ДВКЛ, не кандидатов на трансплантацию, добавление полатузумаба ведотина к BR значительно улучшило показатели ответа, ВБП и ОВ, независимо от предыдущих линий терапии или рефрактерности
- ▶ Профиль безопасности полатузумаба ведотина в комбинации с BR может быть легко управляемым
- ▶ Полатузумаб ведотин зарегистрирован в США (2019), Европе (2020) и России (2020) для терапии взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ