

16.10.2020

"Инновации в гематологии"

Главный военный клинический госпиталь им акад. Н.Н. Бурденко

Министерства обороны РФ, г. Москва

(он-лайн трансляция)

Фолликулярная лимфома: проблемы и перспективы терапии

Писаревская О. Н.

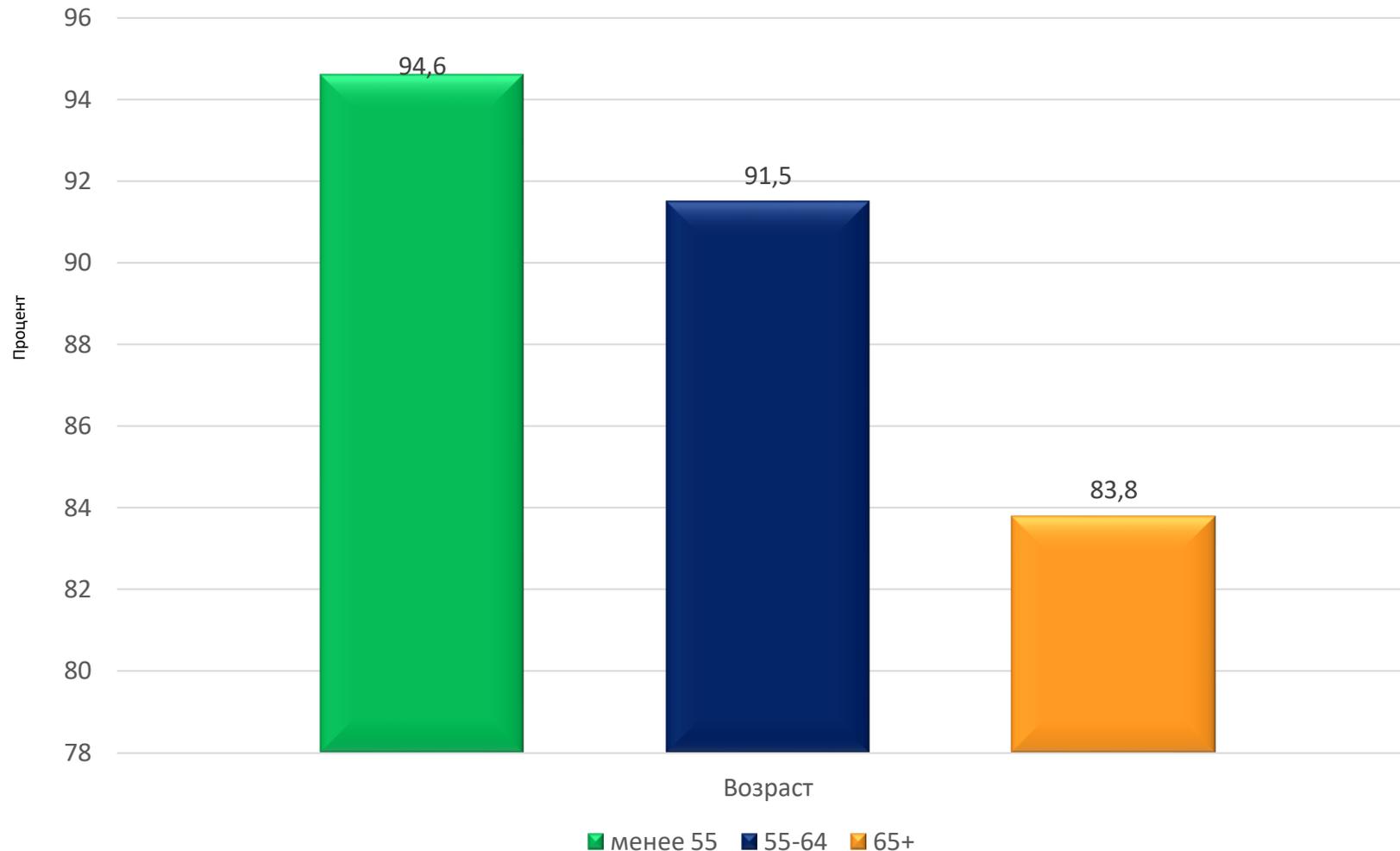
Гематологический центр ГВКГ им. Н.Н. Бурденко

Врач-гематолог

Фолликулярная лимфома

- индолентная неходжкинская лимфома , происходящая из centroцитов и центробластов лимфатического узла, проявляющуюся волнообразным медленным течением, отсутствием выраженных клинических проявлений, хорошим ответом на лечение, частыми рецидивами и длительной общей выживаемостью (ОВ);
- второе место в мире среди лимфом (в Западных странах 5-7 случаев на 100000 населения);
- медиана возраста 60 лет, м/ж – 1/1.7
- несмотря на относительно благоприятное течение, считается неизлечимой при стандартных методах терапии.

Фолликулярная лимфома: 5-летняя выживаемость в зависимости от возраста



Диагностика



физикальное
обследование



лабораторные
исследования: анализ
крови, ЛДГ, β 2-
микроглобулин,
гепатиты В и С;



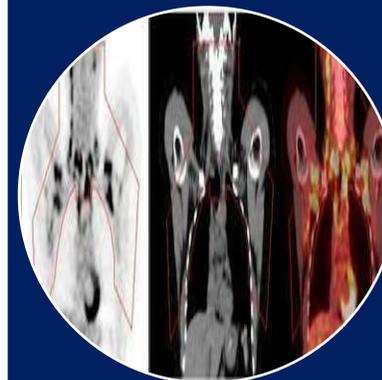
иммуноморфологическое исследование биоптата (наиболее информативно исследование л/у, трепанобиоптат или исследование органа менее информативно);



трепанобиопсия с аспирацией костного мозга для исключения поражения костного мозга при I и II стадиях (может быть отложена при тактике наблюдения);



цитогенетическое
исследование



КТ области шеи, ОГК,
ОБП, ОМТ/ПЭТ-КТ.

Цитологический тип (grade)

✓ различаются по количеству центробластов в субстрате опухоли в поле зрения большого увеличения микроскопа (x40)

✓ I и II типы

✓ III-a тип

характеризуются индолентным течением, Ki-67 менее 20%

✓ III-b тип

отличается агрессивным течением, Ki-67 более 20%

ФЛ III типа остается предметом дискуссий, так как в разных лимфоузлах могут определяться разные цитологические типы IIIa, IIIb.

Иммунофенотип ФЛ

опухолевые клетки экспрессируют поверхностные иммуноглобулины (IgM+/-, Ig D, Ig G)

В-линейные антигены: CD19, CD20, CD22, CD79a

определенная комбинация маркеров строго специфичная для ФЛ:
CD10+/-, BCL2+, BCL6+/-, CD5-, cyclin D1-, CD23+/-

характерный диагностический признак – экспрессия антиапоптотического белка BCL-2 (не считается достаточной для подтверждения диагноза, определяется при других В-клеточных лимфомах), редко BCL-2 негативна

Цитогенетика, FISH

- t (14;18) – 70-95%
- t (8;14)
- только у 5% больных ФЛ t (14;18) единственное цитогенетическое нарушение
- Другие цитогенетические нарушения: трисомия X, 3,5,7,8,9,12,17,18, 20, 21, делеции 6q23, 6q25-27, аномалии Xp22, 1p21-22, 1p36, 7q32, 10q23-25, 3q27
- **События, предрасполагающие к крупноклеточной трансформации**
- Аберрации, вовлекающие ген BCL-6, MYC, мутации p53

Отдельные варианты ФЛ

- ✓ Фолликулярная неоплазия in situ (FLIS) – может регрессировать или развиться в опухоль
- ✓ Дуоденальный тип ФЛ (7% лимфом ЖКТ, вовлекается ДПК, дистальные отделы тонкой кишки, IЕ и IIЕ стадии, чаще болеют женщины, благоприятное течение, редко трансформация в агрессивные формы)
- ✓ ФЛ яичек (3a grade, нет t (14;18), экспрессии BCL-2, tr53, благоприятный прогноз)
- ✓ Диффузный вариант (подъязычные узлы), нет t (14;18), нет перестройки BCL-2
- ✓ Педиатрический тип (встречается у молодых взрослых, низкое число aberrаций, благоприятный прогноз, тактика «наблюдай и жди»)
- ✓ Первичная кожная ФЛ (солитарный очаг, образования в одной зоне, локализация голова и туловище, благоприятный прогноз, ЛТ, монотерапия R)

Показания к началу лечения

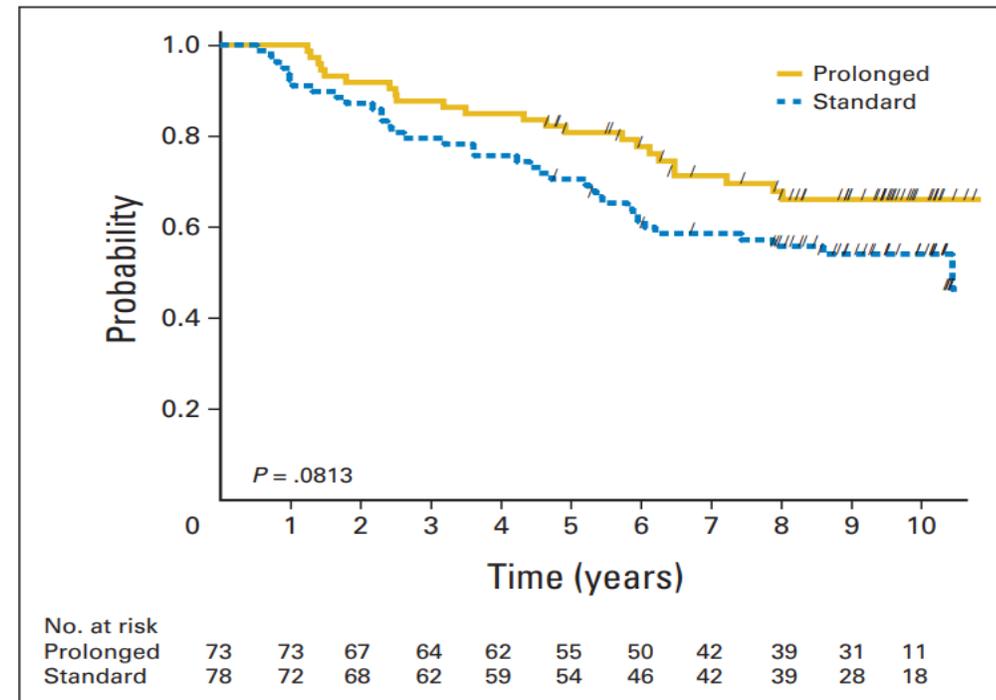
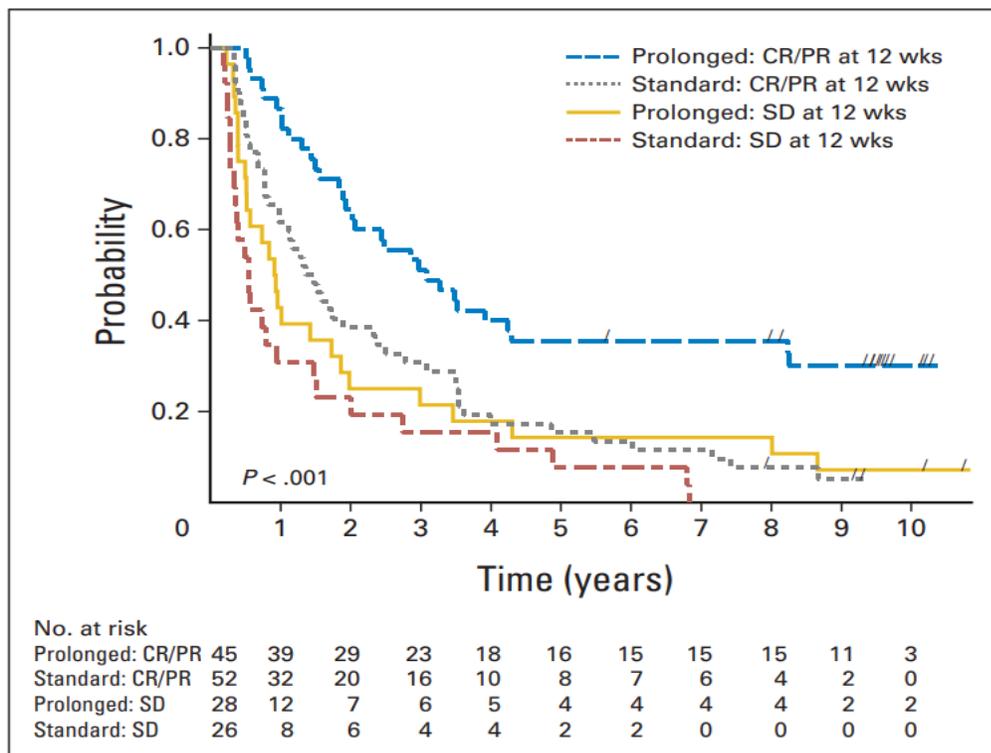
Group d'Etude des Lymphomas Follicularies, GELF 1997

- ✓ вовлечение более 3-х зон, размеры л/у > 3 см;
- ✓ нодальные или экстранодальные поражения > 7 см (bulky);
- ✓ В-симптомы;
- ✓ спленомегалия (более 16 см на КТ);
- ✓ плеврит и/или асцит;
- ✓ цитопения (лейк. < 1×10^9 /л, тромбоциты < 100^9 /л);
- ✓ повышение ЛДГ, $\beta 2$ -микроглобулина.

Локализованные стадии I, II

- ✓ Тактика «наблюдай и жди»
- ✓ ЛТ на вовлеченные зоны, СОД 24-30 Гр
- ✓ + высокая радиочувствительность; отсутствие рецидивов в зоне облучения, минимум побочных эффектов; - возможность диссеминации опухоли в процессе ЛТ или после ее окончания
- ✓ Монотерапия R - SAKK 35/98 (первая линия n = 51, рецидивы n = 151): 1) ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в неделю, 4 введения СТ, ЧР, ПР – наблюдение; 2) продолжение терапии R Ритуксимаб 375 мг/м² каждые 2 мес., 4 введения.

Долгосрочная ремиссия на фоне монотерапии ритуксимабом



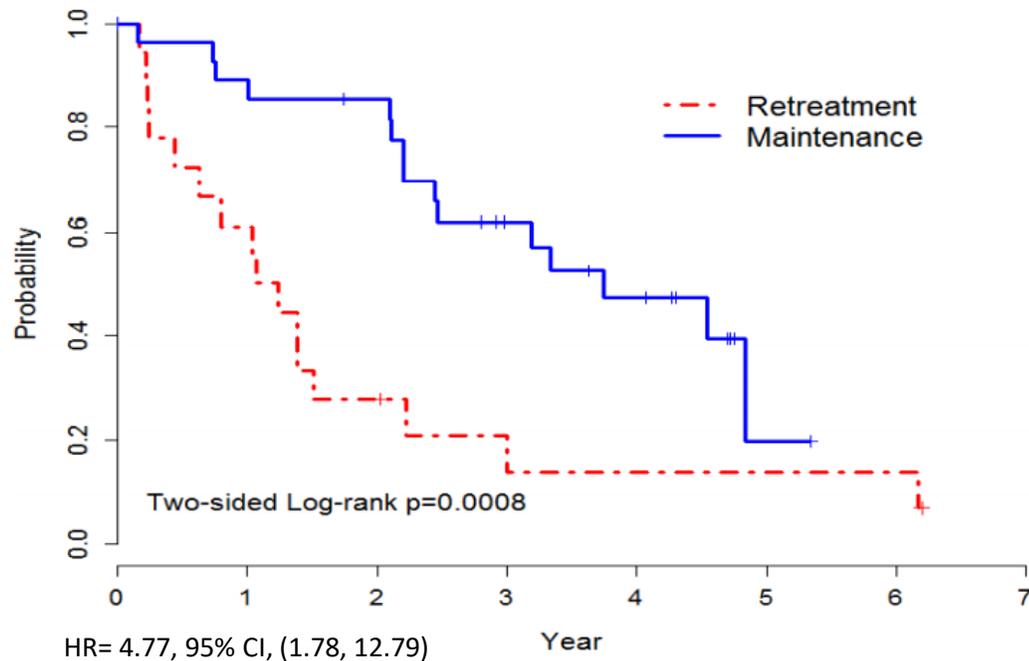
Общая выживаемость по группе лечения.

Бессобытийная выживаемость в группе лечения в соответствии с ответом на индукцию лечение (полный ответ [CR] / частичный ответ [PR] или стабильное заболевание [SD]).

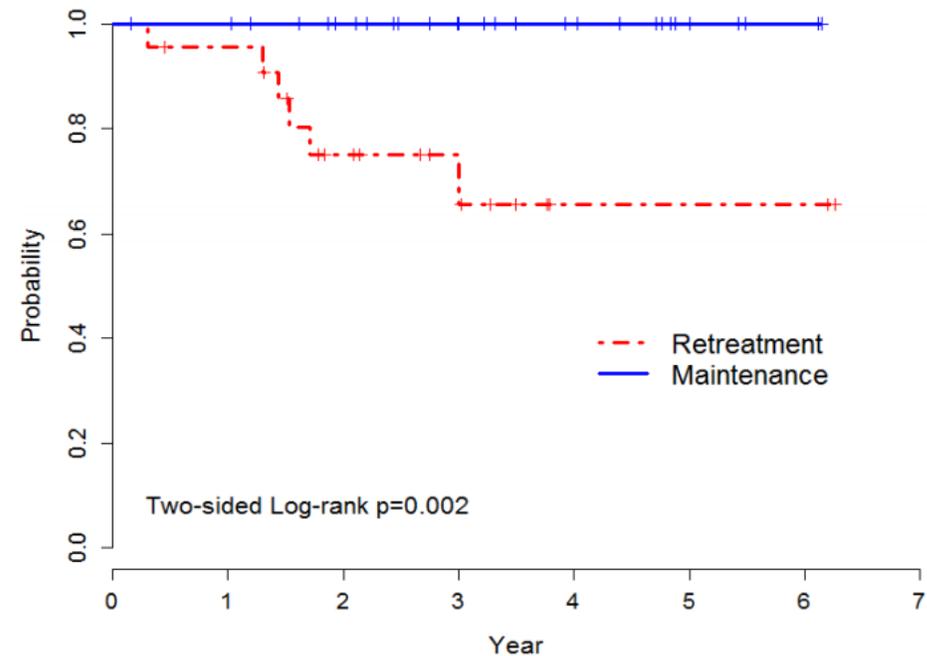
Локализованные стадии I, II

RESORT: 384 первичных больных с небольшой опухолевой нагрузкой получали 4 еженедельных введения ритуксимаба. При достижении ответа 274 (71 %) были рандомизированы на две группы: поддерживающая терапия ритуксимабом каждые 3 мес. до прогрессирования или наблюдение с повторным еженедельным 4-кратным введением ритуксимаба при появлении признаков прогрессирования. При медиане наблюдения 3,8 года время до неудачи лечения составило 3,9 года в группе поддерживающей терапии и 3,6 года в группе повторного введения (статистически значимых различий не получено). Высокая цена терапии при длительном введении ритуксимаба, отсутствие различий в качестве и сроке жизни больных позволяют авторам считать тактику «повторного лечения» более обоснованной.

Первичная конечная точка: время до неудачи терапии



Время до назначения первой цитотоксической терапии

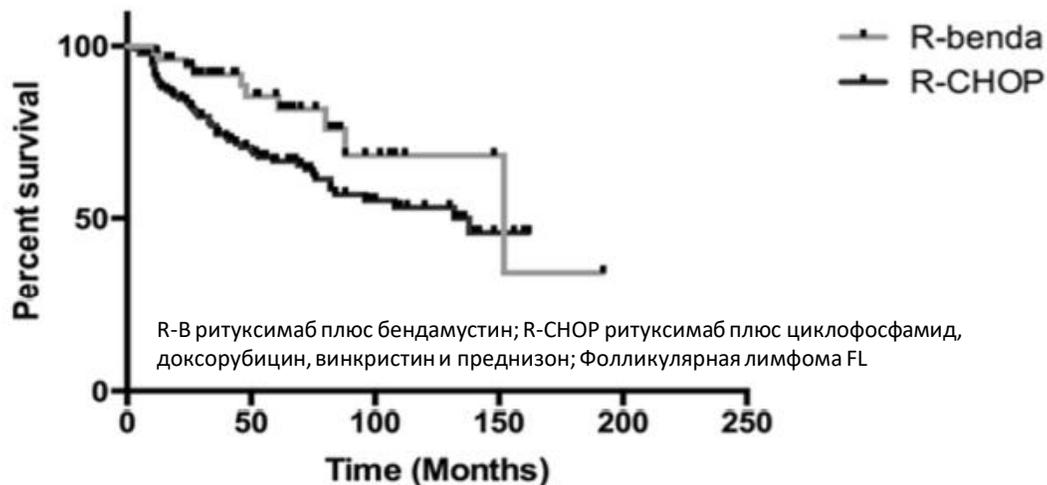


Генерализованные стадии, I линия

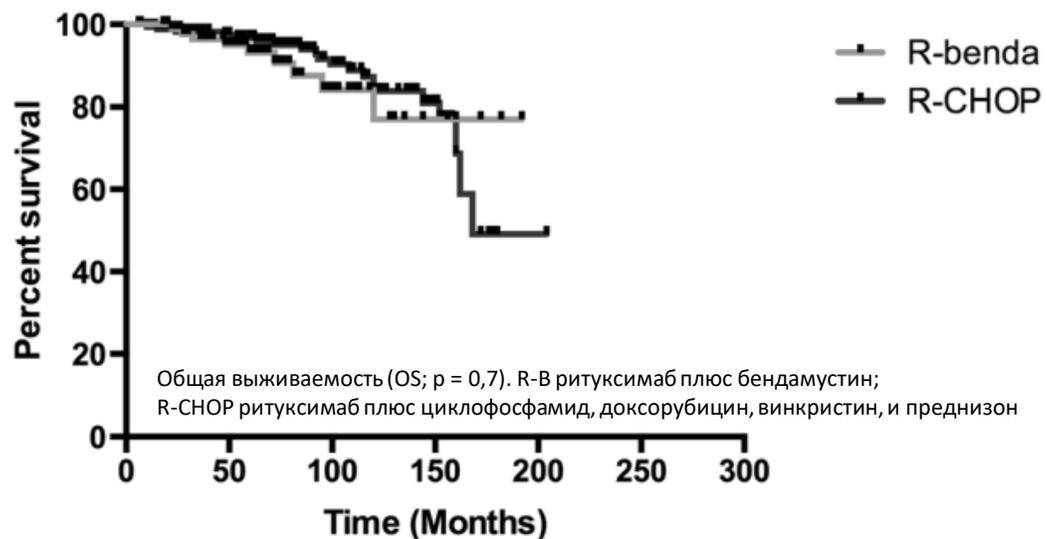
- ✓ «Наблюдай и жди» у асимптоматических пациентов.
- ✓ Монотерапия R (асимптоматические пациенты с распространенными стадиями).
- ✓ R-CHOP (больные моложе 70-75 лет, grade 3, высокая опухолевая нагрузка).
- ✓ RB (эффективность в дебюте, при рецидивах, преимущество у коморбидных пациентов).
- ✓ R-CVP (пациенты старше 75 лет, с сопутствующими заболеваниями).
- ✓ R-FC, R-FM, R-FCM (высокая токсичность, повреждающее действие на ГСК, риск вторых опухолей).

RB vs R-CHOP

Выживаемость без прогрессии



Общая выживаемость



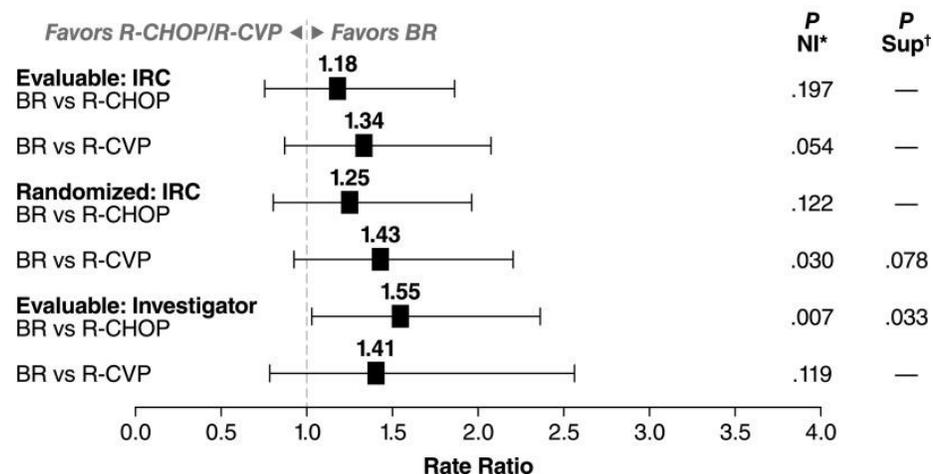
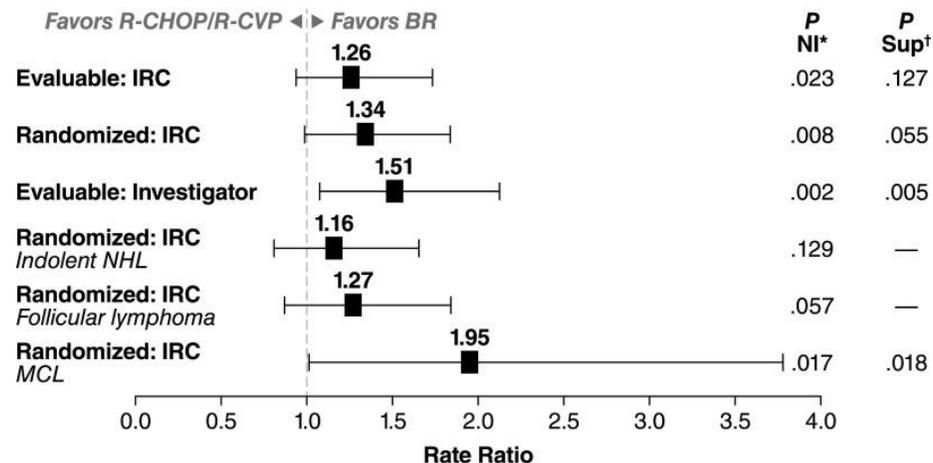
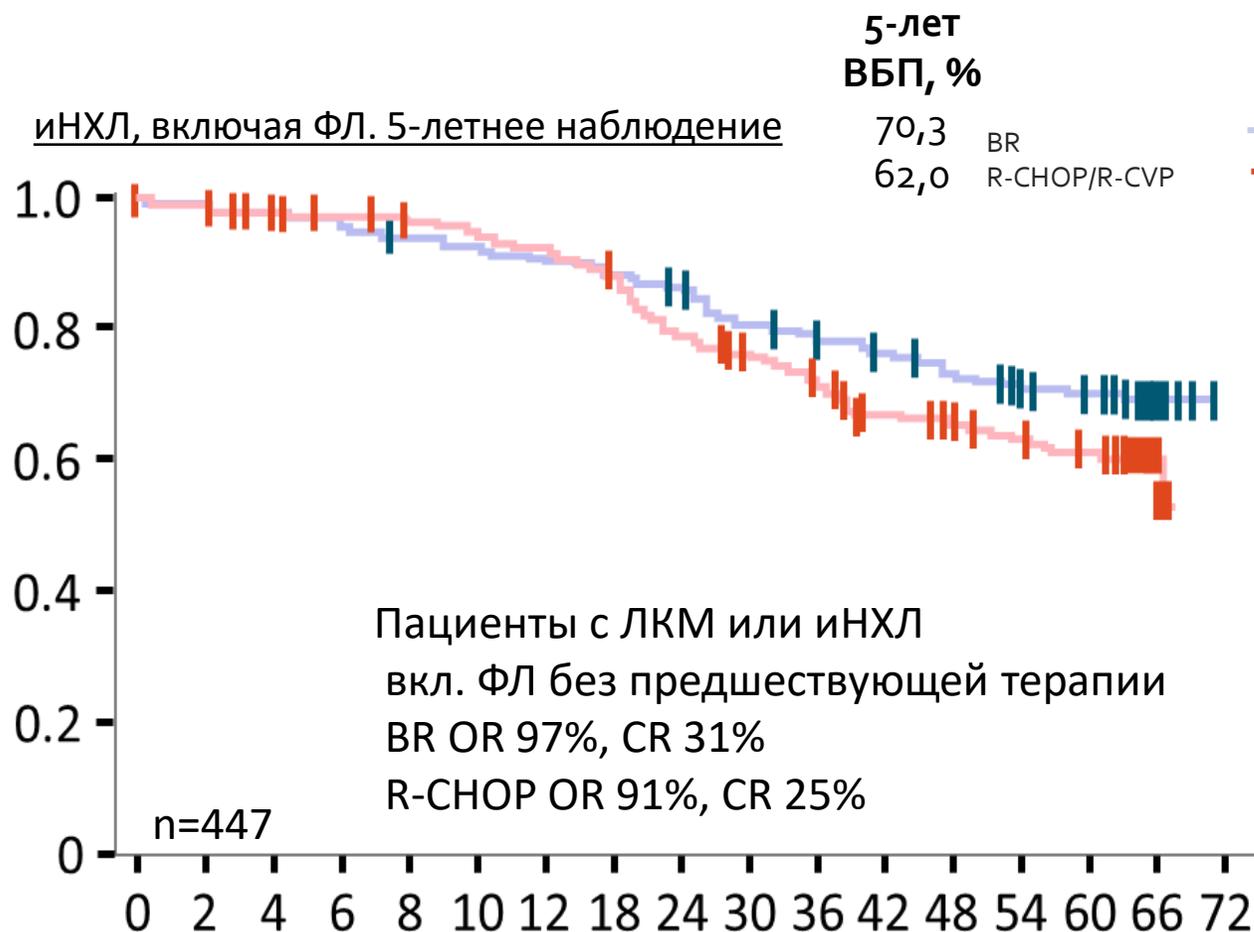
Многомерный анализ (регрессия Кокса; значения p) по гистологическим данным

	PFS	HR	95 % CI	OS	HR	95 % CI
Follicular lymphoma						
Age >60	0.735	1.091	0.658–1.810	0.053	2.268	0.991–5.192
B-symptoms	0.592	1.159	0.676–1.985	0.729	1.162	0.497–2.713
BM-involvement	0.024	1.775	1.077–2.923	0.279	1.541	0.704–3.376
>2 extranodal sites	0.019	2.021	1.121–3.644	0.760	1.159	0.450–2.980
Elevated LDH	<0.001	3.241	1.939–5.418	<0.001	5.427	2.280–12.920
R-B vs. R-CHOP	0.153	1.547	0.850–2.816	0.817	1.124	0.418–3.019
FLIPI						
Low risk	0.520			0.236		
Intermediate risk	0.353	1.327	0.730–2.412	0.841	1.109	0.403–3.050
High risk	0.978	1.008	0.557–1.824	0.136	2.104	0.791–5.594
Other NHL						
Age >60	0.651	1.366	0.354–5.275	0.249	5.798	0.292–115.180
B-symptoms	0.981	0.985	0.271–3.577	0.664	1.599	0.193–13.238
BM-involvement	0.297	1.934	0.560–6.675	0.833	1.324	0.098–17.973
>2 extranodal sites	0.878	0.870	0.145–5.201	0.716	1.948	0.054–70.543
Elevated LDH	0.014	4.589	1.360–15.490	0.012	27.858	2.086–372.086
R-B vs. R-CHOP	0.523	0.611	0.135–2.772	0.160	8.410	0.430–164.469
FLIPI						
Low risk	0.706			0.118		
Intermediate risk	0.412	0.562	0.142–2.228	0.040	24.091	1.160–500.495
High risk	0.880	0.889	0.194–4.082	0.170	13.068	0.333–513.448

R-B ритуксимаб плюс бендамустин; R-CHOP ритуксимаб плюс циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон; Выживаемость без прогрессирования ВБП; Общая выживаемость ОС; Костный мозг ВМ; Лактатдегидрогеназа ЛДГ; Фолликулярная лимфома FL; Лимфома маргинальной зоны MZL; Неходжкинская лимфома НХЛ; Фолликулярный FLIPI
Международный прогностический индекс лимфомы; Коэффициент риска HR; Доверительный интервал CI

BRIGТ: BR vs R-CHOP

(открытое рандомизированное исследование, III фаза)



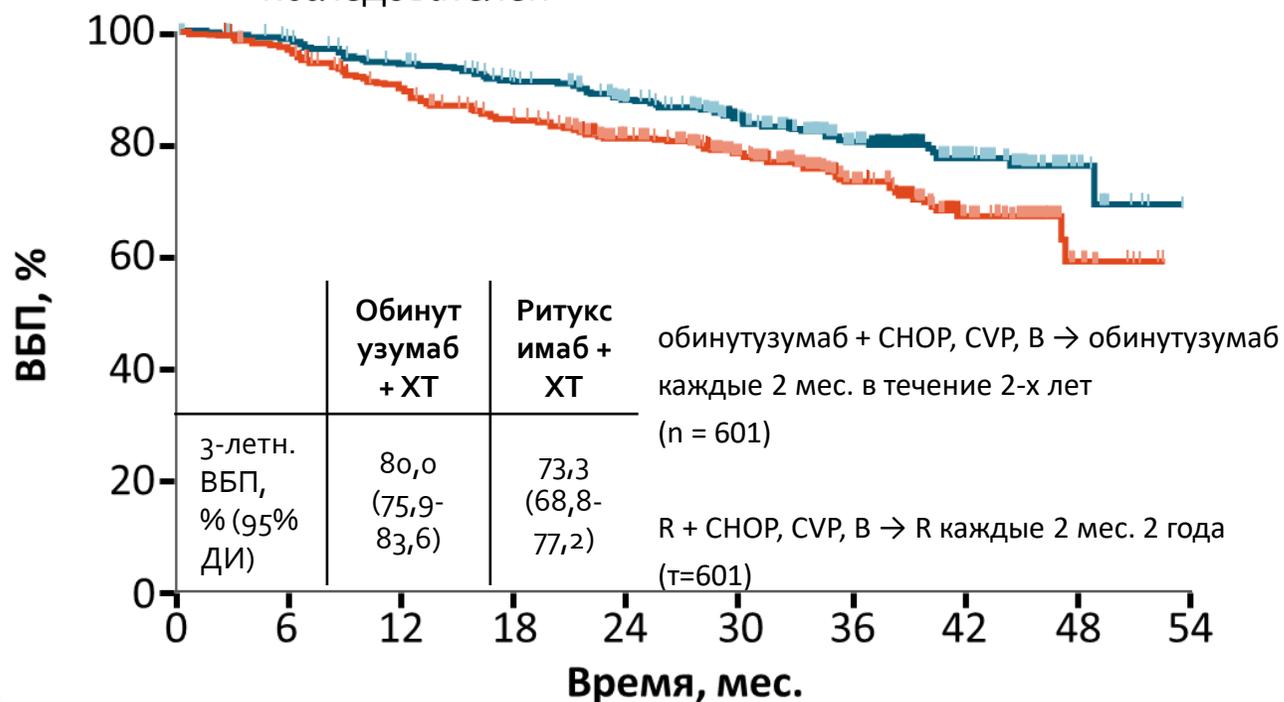
Коэффициент CR и значение P для теста Sup рассчитываются с использованием теста Кокрана – Мантеля – Хензеля, стратифицированного по заранее определенному стандартному лечению и типу лимфомы (мантийные клетки по сравнению с другими типами). Значение P рассчитывается на основе взвешенной статистики по z для теста NI для отношения частоты CR (BR против R-CHOP / R-CVP) 0,88. (Вверху) BR по сравнению с комбинированной группой R-CHOP / R-CVP. (Внизу) Анализ по заранее назначенной группе лечения. * Коэффициент CR и значение P для теста Sup рассчитываются с использованием теста Кокрана – Мантеля – Хензеля, стратифицированного по заранее определенному стандартному лечению и типу лимфомы (клетки мантии по сравнению с другими типами). † Значение P рассчитывается на основе взвешенной z-статистики для теста NI для соотношения CR-rate (BR vs R-CHOP / R-CVP) 0,88.

Обинутузумаб в I линии терапии ФЛ

GALLIUM международное рандомизированное открытое исследование III фазы

Резюме эффективности

Выживаемость без прогрессирования по оценке исследователей



Пациенты, n

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Обинутузумаб + ХТ	601	570	536	502	405	278	168	75	13	0
Ритуксимаб + ХТ	601	562	505	463	378	266	160	68	10	0

Parameter	Pts with FL	
	R-chemo (n=601)	G-chemo (n=601)
Median observation time (range), mo	34.4 (0-54.5)	34.8 (0-53.8)
PFS (INV)		
Pts with event, n (%)	144 (24.0)	101 (16.8)
HR, G vs. R (95% CI) and p value*	0.66 (0.51, 0.85); p=0.001	
Estimated proportion event-free at 3 yrs (95% CI)	73.3 (68.8, 77.2)	80.0 (75.9, 83.6)
PFS (IRC)		
Pts with event, n (%)	125 (20.8)	93 (15.5)
HR, G vs. R (95% CI) and p value*	0.71 (0.54, 0.93); p=0.014	
Estimated proportion event-free at 3 yrs (95% CI)	77.9 (73.8, 81.4)	81.9 (77.9, 85.2)
Overall survival		
Pts with event, n (%)	46 (7.7)	35 (5.8)
HR, G vs. R (95% CI) and p value*	0.75 (0.49, 1.17); p=0.210	
Estimated proportion event-free at 3 yrs (95% CI)	92.1 (89.5, 94.1)	94.0 (91.6, 95.7)
Time to new anti-lymphoma treatment		
Pts with event, n (%)	111 (18.5)	80 (13.3)
HR, G vs. R (95% CI) and p value*	0.68 (0.51, 0.91); p=0.009	
Estimated proportion event-free at 3-yrs	81.2 (77.6, 84.2)	87.1 (84.0, 89.6)
Response at EO1 (INV)		
CR, n (%)	143 (23.8)	117 (19.5)
ORR, n (%)	522 (86.9)	532 (88.5)

Леналидомид в I линии терапии ФЛ

RELEVANCE международное открытое рандомизированное исследование III фазы

Пациенты с ФЛ, без предшествующей терапии с показанием к началу терапии согласно критериям GELF
(N = 1030)

Леналидомид 20 мг/день внутрь, дни 1-21, 6 циклов (при КК 30-59 мл/мин. 10 мг)
Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 первого цикла и в день 1 циклов 2-6)
(n=517)

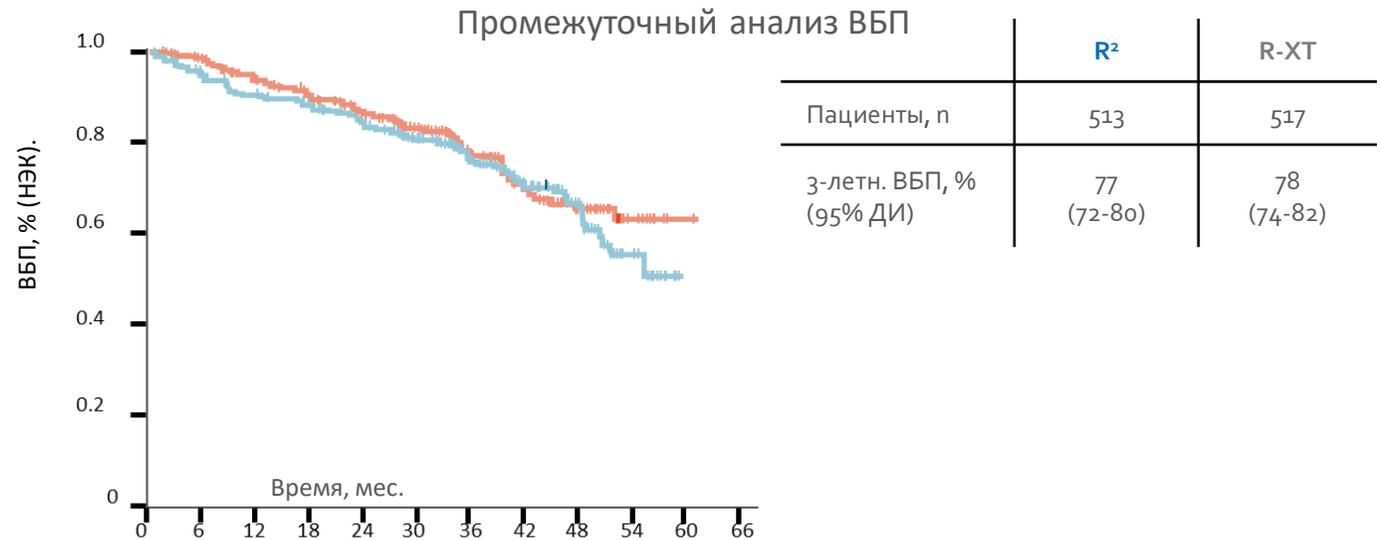
Поддерживающая терапия ритуксимабом 375 мг/м² каждые 8 недель, 12 циклов.

Леналидомид при ПО по 10 мг 12 циклов 1-21 дни
Не достигшим ответа по 20 мг от 3-6 циклов до достижения ПО, затем по 10 мг 18 циклов.

Ритуксимаб + ХТ (CHOP, В, CVP)(n=513) мг/м² каждые 8 недель
(n=513)



Поддерживающая терапия ритуксимабом 375 мг/м² каждые 8 недель



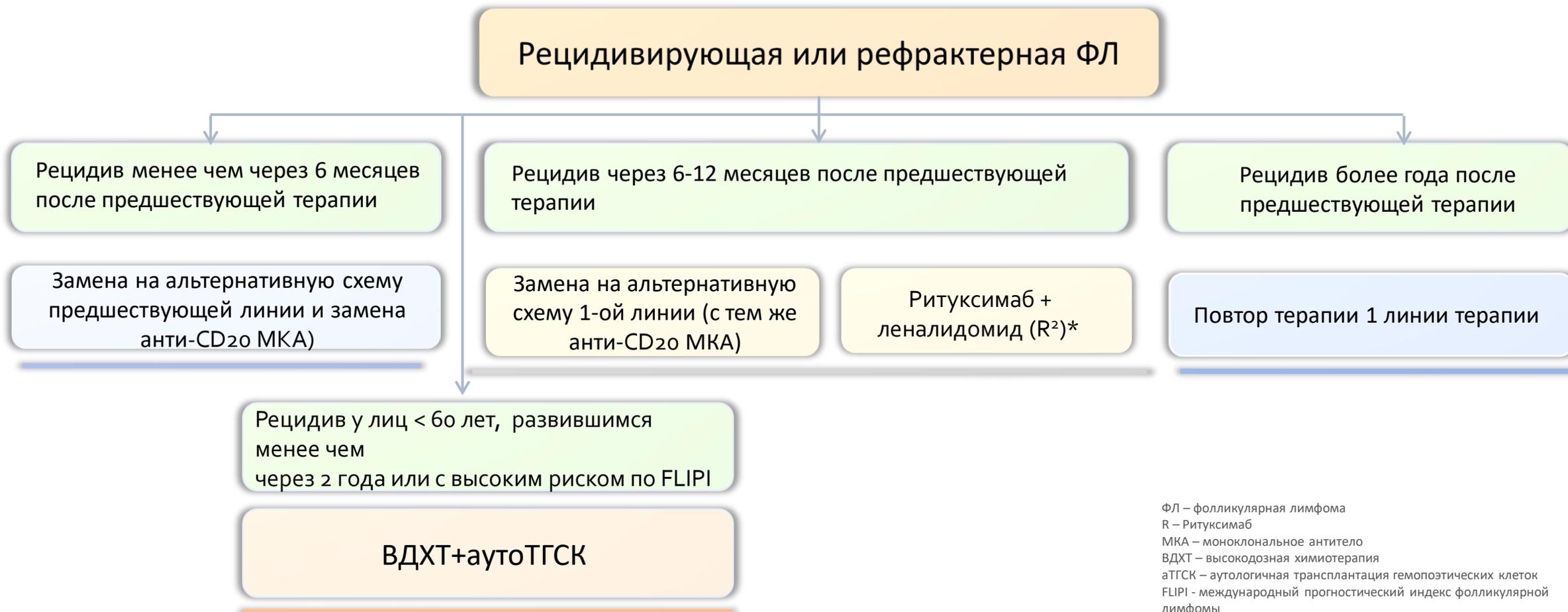
Критерии при выборе терапии рецидива

- срок развития рецидива

Рецидив в течение первых 2-х лет после I линии химиотерапии – ранний (POD24) . 2-х и 5-ти летняя выживаемость 68 и 50%, один из неблагоприятных факторов течения ФЛ (National LymphoCare Study Group)

- предшествующее лечение
- клинические проявления
- возраст
- соматический статус
- рефрактерность к R

Российские клинические рекомендации терапии рецидивов и рефрактерных форм фолликулярной лимфомы (без признаков трансформации в ДВКЛ) 2020



ФЛ – фолликулярная лимфома
R – Ритуксимаб
МКА – моноклональное антитело
ВДХТ – высокодозная химиотерапия
аТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических клеток
FLIPI – международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы
ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома
* Режим не зарегистрирован на территории РФ

Тактика при рецидивах/рефрактерных формах

Ранний рецидив

- ауто-ТКМ
- ЛТ при локализованных стадиях
- ингибиторы PI3K*
- радиоиммунотерапия*
- леналидомид+ритуксимаб*

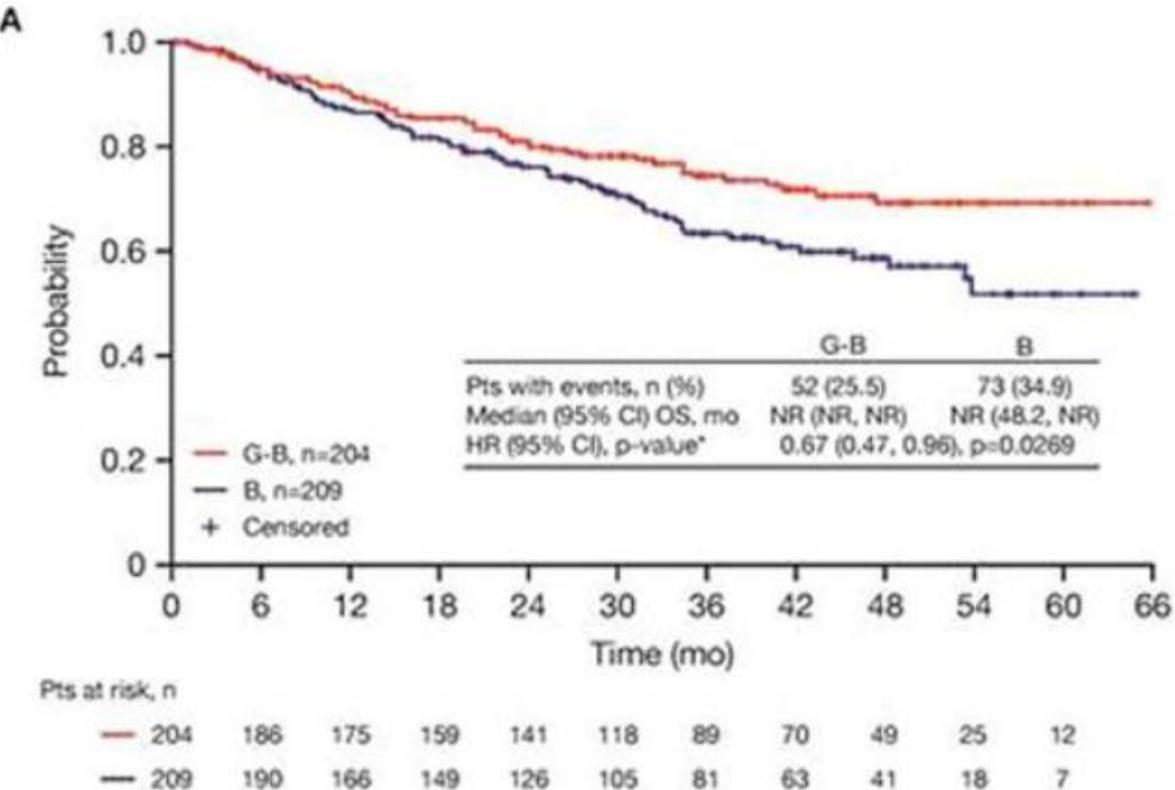
Поздний рецидив

- ИХТ с дальнейшей поддерживающей терапией моноклональными антителами (ритуксимабом или обинутузумабом)
- ЛТ при локализованных стадиях
- ингибиторы PI3K*
- радиоиммунотерапия*
- леналидомид+ритуксимаб*

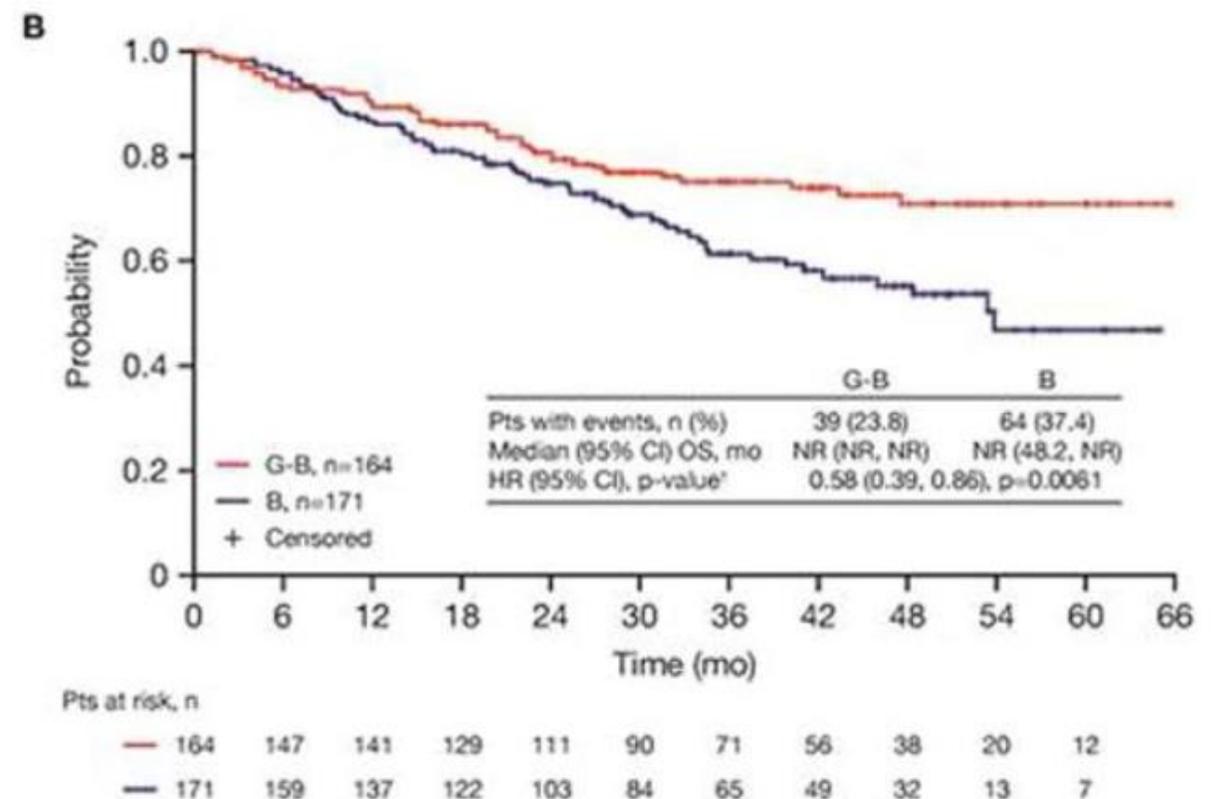
* режимы не зарегистрированы на территории РФ

Некоторые схемы химиотерапии при рецидивах GADOLIN

Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП; первичная конечная точка), оцененная независимым комитетом по обзору (IRC), была больше в группе GB (194 пациента; медиана не достигнута), чем в группе В (202 пациента; 14,9 мес.), с 45% снижением риска прогрессирования или смерти (HR 0,55; 95% ДИ 0,40, 0,74; $p = 0,0001$).



А) Медиана ОС не была достигнута ни для одного рукава. Результаты для пациентов с FL соответствовали результатам для пациентов с ИТТ (медиана PFS: 25,3 против 14,0 мес. [HR 0,52; 95% ДИ 0,39, 0,69; $p < 0,0001$]; медиана OS: не достигнута по сравнению с 53,9 мес. [HR 0,58; 95 % ДИ 0,39, 0,86; $p = 0,0061$];



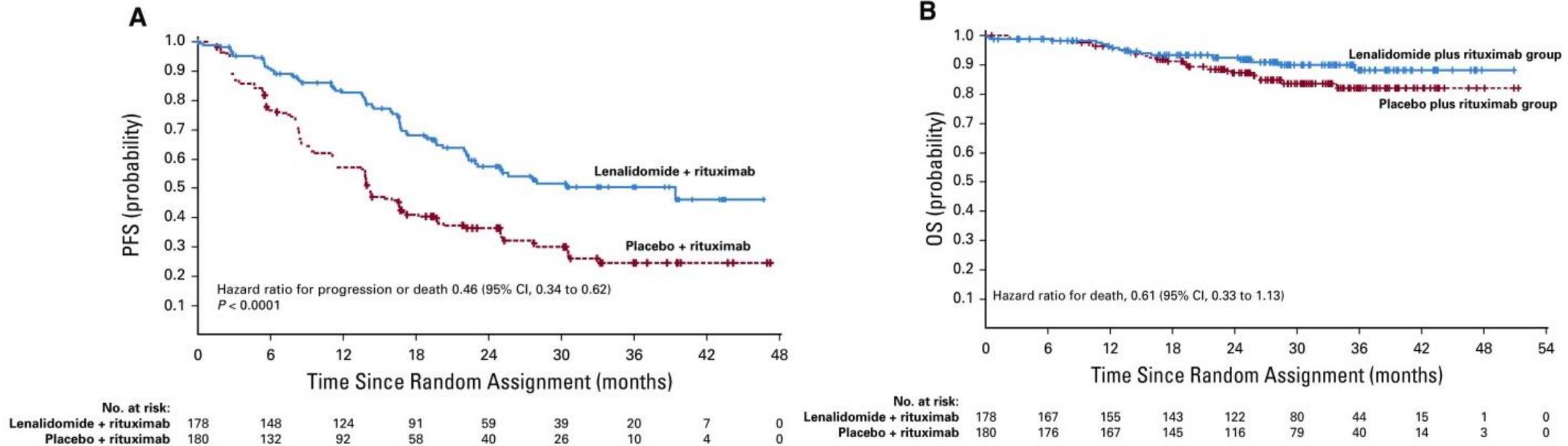
Б) Медиана ТТНТ также была больше в группе GB, чем в группе В (баллы ИТТ: 40,8 против 19,4 мес., Соответственно [HR 0,59; 95% ДИ 0,45, 0,77]; баллы FL: 33 , 6 против 18,0 мес., Соответственно [HR 0,57; 95% ДИ 0,43, 0,75]).

AUGMENT

леналидомид + ритуксимаб у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ФЛ после предшествующей ИХТ, рефрактерностью к R, grade 1-3a

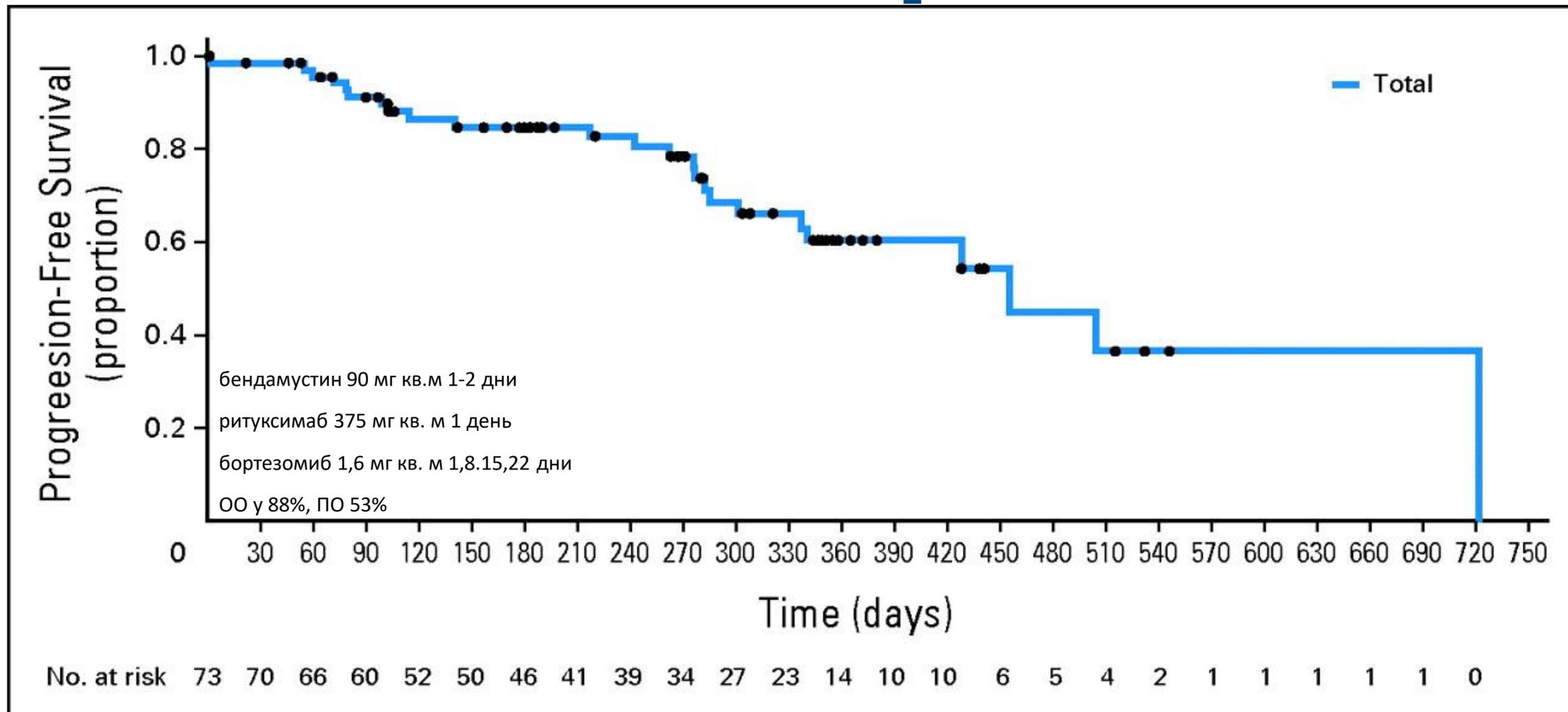
R-Lena леналидомид 20 мг внутрь 1-21 дни + R 375 мг кв. м 1,8.15,22 дни C1, 1 день последующие циклы, 12 циклов или до рецидива или прогрессирования, развития неприемлемой токсичности.

Медиана выживаемости без прогрессирования 39,4 мес. vs R + плацебо Медиана выживаемости без прогрессирования 14,1 мес.



Выживаемость без прогрессирования (PFS) и общая выживаемость (OS), оцененные независимым комитетом по обзору в популяции, получавшей лечение: (A) выживаемость без прогрессирования; (B) общая выживаемость.

VERTICAL: бендамустин, ритуксимаб, бортезомиб исследование II фазы n=63



ВДХТ + ауто-ТГСК

- в первом рецидиве у пациентов с короткой первой ремиссией (POD24), пролонгируется ВБП и ОВ, должна рассматриваться как консолидирующая терапия

Casulo C. et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: A National Lymphocare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis, 2018.

- любые последующие чувствительные к ХТ рецидивы

(Mortoto S. et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT Lymphoma Working Party. Haematologica 2013)

- ауто-ТГСК в первой линии не является стандартом, может использоваться в рамках исследовательских протоколов

Исследовательская терапия

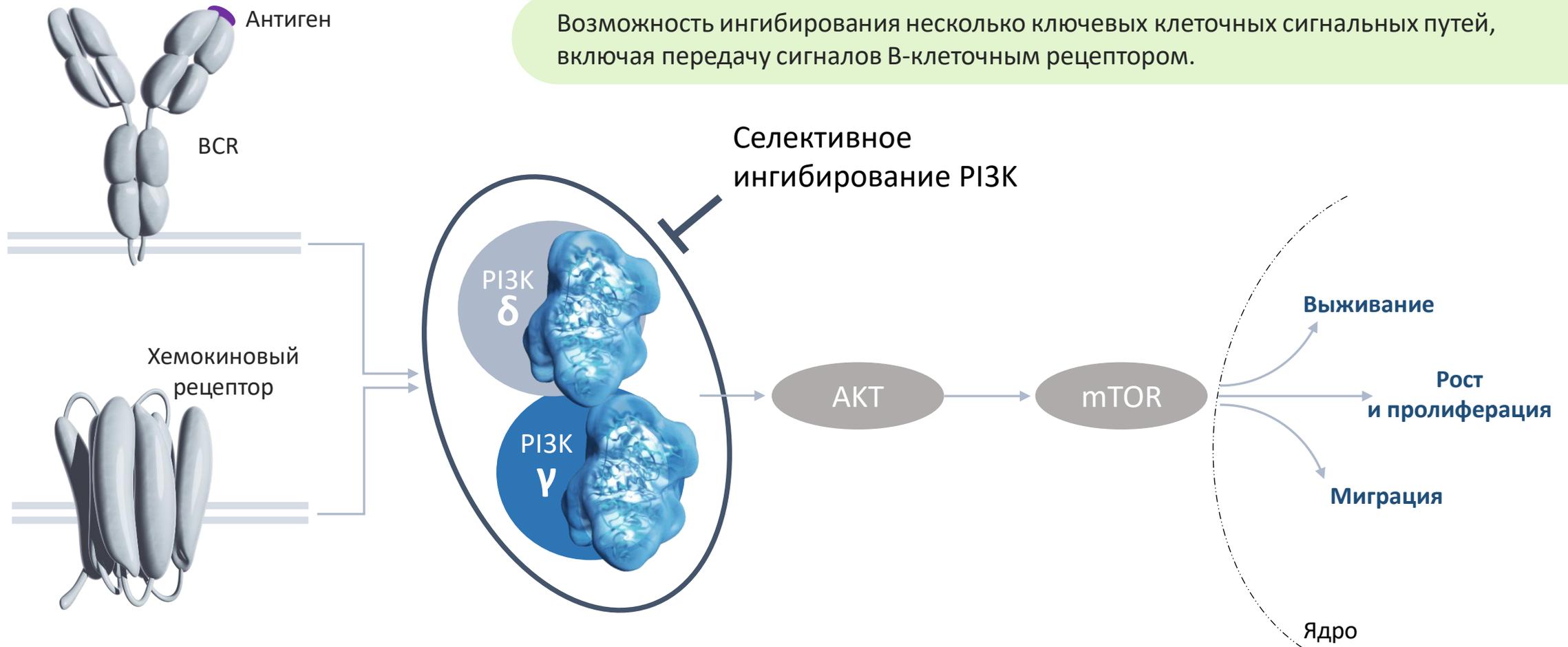
- ингибиторы сигнальных путей PI3K

Передача сигнала от В-клеточного рецептора и прочих рецепторов, является важным процессом обеспечивающим выживание, рост и миграцию злокачественных В-клеток.

Сигнальный путь PI3K — внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), киназы АКТ и mTOR. Это один из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека. Он отвечает за уход от апоптоза, рост, пролиферацию клеток, метаболизм.

СЕЛЕКТИВНОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ PI3K СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ РОСТА И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ В-КЛЕТОК

Возможность ингибирования несколько ключевых клеточных сигнальных путей, включая передачу сигналов В-клеточным рецептором.



СЕМЕЙСТВО ФЕРМЕНТОВ ФОСФАТИДИЛИНОЗИТОЛ-3-КИНАЗЫ (PI3K)



PI3K - семейство ферментов, вовлеченных в процессы клеточного роста, пролиферации, дифференциации, подвижности, выживания и внутриклеточного транспорта, так же обладая и онкогенной активностью



PI3K

4 изоформы

РЕГУЛЯЦИЯ В НОРМЕ

Активация, рост, выживание, дифференциация, миграция, функция клетки

РЕГУЛЯЦИЯ НАРУШЕНА

Злокачественное новообразование



PI3K α

Сигнальный путь инсулина, ангиогенез



PI3K β

Активация и функция тромбоцитов, активация нейтрофилов



PI3K γ

Развитие и функция Т- и NK-клеток, активация нейтрофилов



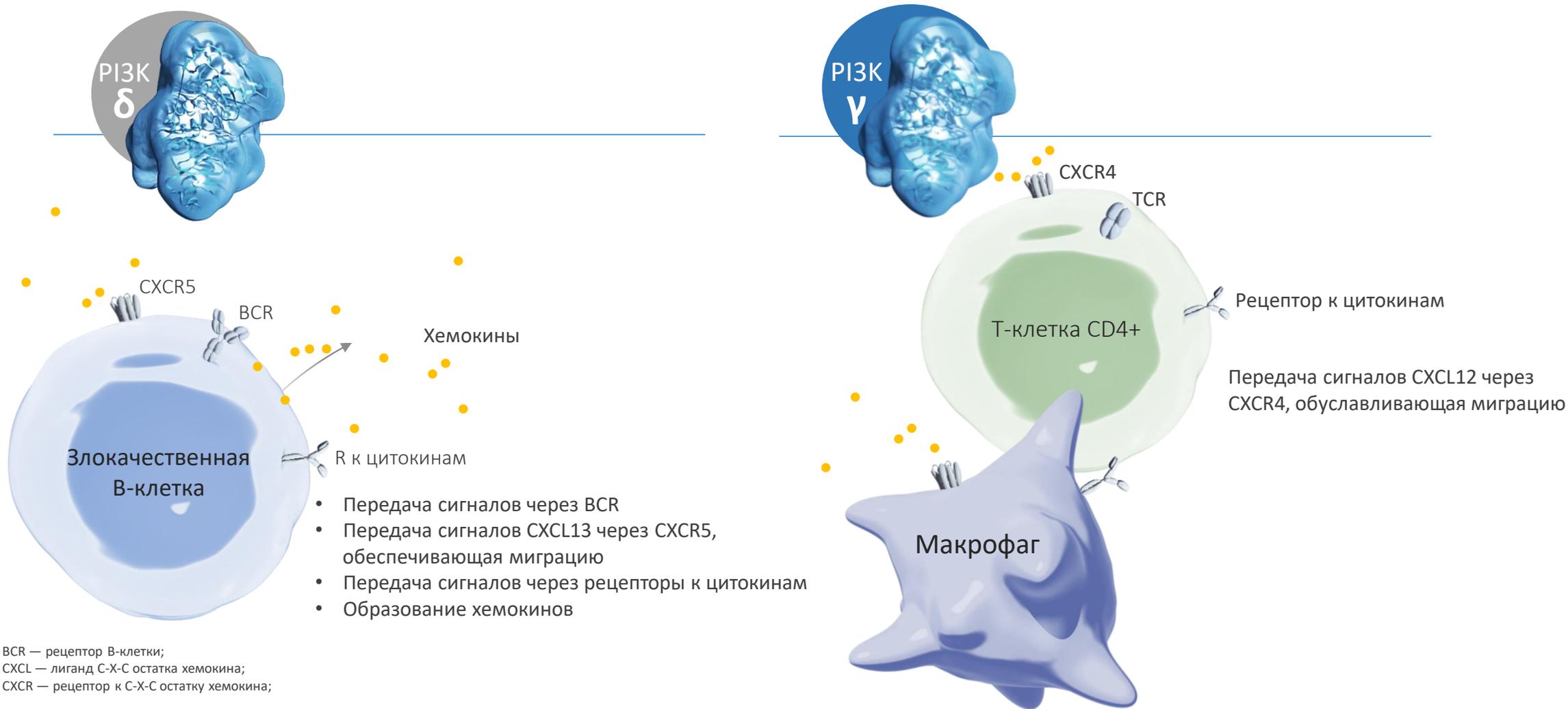
PI3K δ

Рост, выживание, миграция В-клеток, развитие и функция Т-клеток



PI3K В В-КЛЕТОЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

PI3K- δ и PI3K- γ имеют различные роли в злокачественных В-клетках и клетках микроокружения опухоли¹⁻⁷



ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ТЕРАПИЯ

- Ингибиторы иммунных контрольных точек (ингибиторы PD-1) пембролизумаб, ниволумаб в комбинации с антителами CD20, ибрутинибом, ингибиторами PI3K)
- Конъюгированные антитела (полатузумаб ведотин) в комбинации с R, RB, обинутузумабом
- Бифенотипические антитела CD19CD3, CD20CD3
- Новые моноклональные антитела
- Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб + R, RB, RCHOP)
- BCL-2 ингибиторы (венетоклакс +R, RB, в I линии + обинутузумаб)
- CAR-T терапия

1. Goodman A. Follicular lymphoma: Is watchful waiting still a treatment option in era of new and improved therapy? //ONCOLOGY. – 2020. – Т. 34. – №. 5.

2. Apostolidis J. et al. Follicular lymphoma: update on management and emerging therapies at the dawn of the new decade //Hematological oncology. – 2020. – Т. 38. – №. 3. – С. 213-222.

ВЫВОДЫ

- ФЛ – гетерогенная группа опухолевых заболеваний с различным прогнозом из-за различий клинических и лабораторных параметров
- Несмотря на относительно благоприятное течение, остается неизлечимым заболеванием при стандартных методах лечения
- У 20% больных протекает агрессивно
- Нет единого мнения о лечении пациентов с ранними и многократно рецидивирующими формами
- Продолжает развиваться персонализированный подход к лечению с использованием новых таргетных препаратов

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ