

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-22-26>

Опыт применения акалабрутиниба как компонента молекулярно-адаптированной противоопухолевой терапии по протоколу R-CHOP-X у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой

М.А. Мингалимов^{1,2}, Е.А. Барях¹⁻³, А.В. Мисюрин⁴, Л.А. Кесаева⁵, А.С. Мкртчян⁵, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, М.А. Донской⁶, Т.Н. Толстых^{1,2}, М.С. Орлова², Т.С. Чуднова^{1,2}, Д.Д. Иванова¹, О.Л. Кочнева¹, Е.Н. Зотина^{1,2}, А.Б. Макешова^{1,2}, С.С. Андреев¹, К.В. Яцков¹, И.В. Самсонова¹, М.А. Лысенко¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3, корп. 3;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН; Россия, 119991 Москва, ул. Губкина, 3;

⁵ООО «ГеноТехнология»; Россия, 117437 Москва, ул. Профсоюзная, 104;

⁶Московский международный онкологический центр (АО «Европейский медицинский центр»); Россия, 129090 Москва, ул. Дурова, 26, стр. 4

Контакты: Марат Альбертович Мингалимов mingalimovm@yandex.ru

Введение. Несмотря на колоссальный прогресс в понимании биологии опухоли, стандартом терапии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) остается протокол R-CHOP. На сегодняшний день выделены 6 генетических вариантов ДВКЛ, наиболее неблагоприятными из которых при применении стандартной терапии являются N1, MCD и BN2, что диктует необходимость оптимизации лечения данных подтипов ДВКЛ.

Цель исследования – оценить эффективность и токсичность применения схемы Acala-R-CHOP в индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 15 пациентов, получившие в рамках 1-й линии терапии программу Acala-R-CHOP. Данный противоопухолевый режим применяли при верифицированных генотипах N1, MCD и BN2. Медиана возраста пациентов составила 64 (38–78) года. Встречаемость генетических вариантов в рассматриваемой когорте больных: MCD – 13 % ($n = 2$), N1 – 74 % ($n = 11$), BN2 – 13 % ($n = 2$).

Результаты. Полностью терапию завершили 15 пациентов. Уровни общего и полного метаболического ответов составили 100 %. Токсичность терапии была умеренной, вполне управляемой и проявлялась в основном миелосупрессией.

Заключение. Непосредственная эффективность терапии по программе Acala-R-CHOP у пациентов с генотипами MCD, N1 и BN2 ДВКЛ является высокой при низком профиле токсичности. Однако необходимы более длительные сроки наблюдения для оценки отдаленных результатов в данной прогностически неблагоприятной группе больных.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, секвенирование, генотип, прецизионная иммунохимиотерапия

Для цитирования: Мингалимов М.А., Барях Е.А., Мисюрин А.В. и др. Опыт применения акалабрутиниба как компонента молекулярно-адаптированной противоопухолевой терапии по протоколу R-CHOP-X у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. Онкогематология 2025;20(3):22–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-22-26>

Experience with acalabrutinib as a component of molecularly adapted antitumor therapy according to the R-CHOP-X protocol in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma

M.A. Mingalimov^{1,2}, E.A. Baryakh¹⁻³, A.V. Misyurin⁴, L.A. Kesaeva⁵, A.S. Mkrtchyan⁵, E.N. Misyurina^{1,2}, M.A. Donskoy⁶, T.N. Tolstykh^{1,2}, M.S. Orlova², T.S. Chudnova^{1,2}, D.D. Ivanova¹, O.L. Kochneva¹, E.N. Zotina^{1,2}, A.B. Makeshova^{1,2}, S.S. Andreev¹, K.V. Yatskov¹, I.V. Samsonova¹, M.A. Lysenko¹

¹Moscow City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; Build. 3, 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences; 3 Gubkina St., Moscow 119991, Russia;

⁵GeneTechnology; 104 Profsoyuznaya St., Moscow 117437, Russia;

⁶Moscow International Oncology Center (European Medical Center); Build. 4, 2 Durova St., Moscow 129090, Russia

Contacts: Marat Albertovich Mingalimov mingalimovm@yandex.ru

Background. Despite tremendous progress in understanding tumor biology, the R-CHOP protocol remains the standard of care for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). To date, six genetic variants of DLBCL have been identified, the most unfavorable of which when using standard therapy are N1, MCD and BN2, which dictates the need to optimize the treatment of these DLBCL subtypes.

Aim. To evaluate the efficacy and toxicity of Acala-R-CHOP regimen in induction therapy in patients with newly diagnosed DLBCL.

Materials and methods. The study included 15 patients who received Acala-R-CHOP program as part of the first-line therapy. This antitumor regimen was used for verified genotypes N1, MCD and BN2. The median age was 64 (38–78) years. The incidence of genetic variants in the considered cohort of patients: MCD – 13 % ($n = 2$), N1 – 74 % ($n = 11$), BN2 – 13 % ($n = 2$).

Results. Fifteen patients completed the therapy. The overall and complete metabolic response rates were 100 %. Toxicity was moderate, quite manageable and manifested mainly as myelosuppression.

Conclusion. The efficacy of Acala-R-CHOP therapy in patients with MCD, N1, and BN2 DLBCL genotypes is high with a low toxicity profile. However, longer follow-up periods are needed to assess the long-term results in this unfavorable group of patients.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, sequencing, genotype, precision immunochemotherapy

For citation: Mingalimov M.A., Baryakh E.A., Misyurin A.V. et al. Experience with acalabrutinib as a component of molecularly adapted antitumor therapy according to the R-CHOP-X protocol in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(3):22–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-22-26>

Введение

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является крайне гетерогенной группой лимфатических опухолей [1]. За последние 2 декады понимание молекулярного патогенеза ДВКЛ значительно расширилось, что, однако, не привело к оптимизации лечения [2]. Применяемая в настоящее время инициальная терапия ДВКЛ не обеспечивает оптимального уровня эффективности, что впоследствии приводит к развитию рефрактерности и ранним рецидивам [3]. Таким образом, поиск новых подходов в лечении впервые диагностированной ДВКЛ является приоритетным направлением современной медицинской науки.

Ключевой проблемой в терапии ДВКЛ является ее многоликость, обусловленная высокой молекулярной гетерогенностью [4]. В стремлении систематизировать данный внутриназологический полиморфизм ученые предпринимали попытки создания новых подходов к классификации ДВКЛ. Набирает популярность геномная классификация LymphGen, в которой выделяют 6 генетических подтипов, различающихся не только биологическим субстратом и патофизиологическими механизмами, но также прогнозом и ответом на стандартную противоопухолевую терапию [5]. Согласно результатам исследования, крайне неудовлетворительные показатели 5-летней общей выживаемости при те-

рапии R-CHOP прежде всего продемонстрированы при MCD-, N1- и BN2-вариантах ДВКЛ [6]. Данные генотипы объединяет вовлечение в их патогенез аберрантного BCR-NF-κB-зависимого сигнального каскада [5, 7].

В свете изложенного дифференцированная терапия по программе Acala-R-CHOP при верифицированных генотипах N1, MCD и BN2 представляется потенциально перспективной патогенетически обоснованной клинической опцией.

Цель исследования — оценить эффективность и токсичность применения схемы Acala-R-CHOP в индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ.

Материалы и методы

Настоящее исследование является частью одноцентрового проспективного нерандомизированного интервенционного клинического исследования по персонализации 1-й линии терапии ДВКЛ на основании мутационного профиля.

Диагноз ДВКЛ верифицирован по результатам иммуноморфологического исследования биоптата опухоли в соответствии с критериями пересмотренной классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2022) [8].

Подробное описание протокола и график введения противоопухолевых агентов при данных генотипах были опубликованы ранее [9].

Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

При оценке ответа на противоопухолевую терапию руководствовались международными критериями Lugano [10]. Тип и степень токсичности проводимой

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов ($n = 15$)

Table 1. Initial characteristics of patients ($n = 15$)

Показатель Parameter	n (%)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	64 (38–78)
Сумма баллов по шкале ECOG: ECOG score:	
0–2	10 (66)
3–4	5 (34)
Мужской пол Male gender	7 (47)
Международный прогностический индекс 3–5 International Prognostic Index 3–5	12 (80)
Стадия по Ann-Arbor (модификация Lugano, 2014): Ann Arbor stage (Lugano modification 2014):	
II	6 (40)
III–IV	9 (60)
Иммуновариант: Immunovariant:	
GCB	4 (26)
non-GCB	11 (74)
Коэкспрессия <i>c-MYC/BCL2</i> <i>c-MYC/BCL2</i> coexpression	1 (3)
LymphGen:	
MCD	2 (13)
N1	11 (74)
BN2	2 (13)

Примечание. ECOG — Восточная объединенная онкологическая группа.

Note. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group.

терапии регистрировали в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США, версия 5.0 [11].

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с применением программного обеспечения для обработки данных R, версия 4.2.2 (<https://www.r-project.org>). Анализ включал описательную и статистическую части. Качественные показатели представлены в виде процентов, количественные — в виде средних и стандартных квадратических значений.

Результаты

Анализ полученных результатов исследования проведен по состоянию на 26.03.2025.

Непосредственная эффективность протокола Acala-R-CHOP представлена в табл. 2.

Токсичность терапии была умеренной, вполне управляемой и проявлялась в основном миелосупрессией.

Обсуждение

На сегодняшний день исследований по изучению эффективности и токсичности дифференцированного протокола Acala-R-CHOP у пациентов с N1-, MCD- и BN2-генотипами впервые диагностированной ДВКЛ в России не проводилось. Данный протокол оказался высокоэффективным в контексте текущего исследования: полный метаболический ответ составил 100 %. Большинство пациентов, включенных в исследование, относились к группе высокого риска прогрессирования ДВКЛ.

Как упоминалось, ДВКЛ представляет собой иммунологически и молекулярно-биологически гетерогенную группу лимфатических опухолей [4]. Существенным недостатком стандартных протоколов терапии ДВКЛ является отсутствие учета генетического многообразия данной агрессивной В-клеточной опухоли, что закономерно приводит к неоптимальным результатам лечения. Одной из возможных опций улучшения эффективности лечения представляется биологически ориентированная терапия. Согласно геномной классификации LymphGen, для каждого генотипа четко

Таблица 2. Непосредственная эффективность противоопухолевого протокола Acala-R-CHOP в зависимости от генотипа диффузной В-крупноклеточной лимфомы, n (%)

Table 2. Efficacy of the antitumor protocol Acala-R-CHOP depending on the diffuse large B-cell lymphoma genotype, n (%)

Исход Outcome	Общая группа ($n = 15$) Total group ($n = 15$)	MCD ($n = 2$)	N1 ($n = 11$)	BN2 ($n = 2$)
Общий ответ Overall response	15 (100)	2 (100)	11 (100)	2 (100)
Полный ответ Complete response	15 (100)	2 (100)	11 (100)	2 (100)

определены соответствующие патофизиологические механизмы. Для генотипов N1, MCD и BN2 характерна BCR-зависимая активация NF-κB-абerrантного сигнального каскада. Таким образом, интеграция в стандартную противоопухолевую терапию ингибитора тирозинкиназы Брутона является патогенетически обоснованной.

В России основными ингибиторами тирозинкиназы Брутона выступают ибрутиниб и акалабрутиниб. Поскольку основной когортой пациентов с ДВКЛ являются лица старшей возрастной группы и/или с наличием коморбидной патологии, нами выбран акалабрутиниб в связи со значительно меньшей нецелевой активностью и, как следствие, низким риском развития кардиоваскулотоксичности.

При изучении мировой научной литературы авторами найдены единичные работы по применению дифференцированного подхода к терапии N1-, MCD- и BN2-генотипов ДВКЛ. Так, при *post-hoc*-анализе данных исследования RHOENIX, в котором изучалась эффективность использования режима Ibr-R-CHOP у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ, продемонстрированы впечатляющие результаты: 3-летняя бессобытийная выживаемость больных с MCD- и N1-генотипами оказалась 100 % [12]. При этом результаты доклинических исследований позволяли предположить улучшенный ответ на Ibr-R-CHOP при MCD-генотипе ДВКЛ, но не N1. Авторы цитируемой работы связывают полученные долгосрочные результаты при генотипе N1 с высокой частотой встречаемости рекуррентных приобретенных мутаций (*CD79A*, *PLCG2*, *PRKCB*,

BCL10), затрагивающих компоненты BCR-зависимого NF-κB-абerrантного онкогенного сигнального пути.

В рандомизированном исследовании II фазы GUIDANCE-01 изучался молекулярно-адаптированный подход к лечению впервые диагностированной ДВКЛ. Авторами продемонстрировано статистически и клинически значимое улучшение непосредственных и отдаленных результатов терапии по протоколу R-CHOP-X в сравнении с R-CHOP [13]. Выбор дополнительного противоопухолевого агента продиктован генетическим подтипом в соответствии с классификацией LymphGen. Непосредственные результаты эффективности программы R-CHOP-X в зависимости от генотипа следующие: частота достижения общего и полного метаболического ответов при генотипе BN2 ($n = 11$) составила 100 и 91 % соответственно, при MCD ($n = 13$) была сопоставимой и составила 85 %, при N1 ($n = 3$) – по 100 %. Отдаленные результаты в зависимости от генотипа в упомянутом исследовании пока не представлены.

Заключение

Таким образом, результаты непосредственной эффективности терапии по программе Acala-R-CHOP у пациентов с генотипами MCD, N1 и BN2 ДВКЛ указывают на высокую эффективность данного протокола при низком профиле токсичности. Однако необходимы более длительные сроки наблюдения для оценки отдаленных результатов в данной прогностически неблагоприятной группе больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shimkus G., Nonaka T. Molecular classification and therapeutics in diffuse large B-cell lymphoma. *Front Mol Biosci* 2023;10:1124360. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1124360
2. Ames A., Lee D. Updates in the diffuse large B-cell lymphoma treatment landscape. *J Adv Pract Oncol* 2022;13(3):341–4. DOI: 10.6004/jadpro.2022.13.3.33
3. Coiffier B., Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):366–78. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.366
4. Hilton L.K., Scott D.W., Morin R.D. Biological heterogeneity in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2023;60(5):267–76. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.11.006
5. Wright G.W., Huang D.W., Phelan J.D. et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. *Cancer Cell* 2020;37(4):551–68.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015
6. Runge H.F.P., Lacy S., Barrans S. et al. Application of the LymphGen classification tool to 928 clinically and genetically characterised cases of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). *Br J Haematol* 2021;192(1):216–20. DOI: 10.1111/bjh.17132
7. Kennedy R., Klein U. Aberrant activation of NF-κB signalling in aggressive lymphoid malignancies. *Cells* 2018;7(11):189. DOI: 10.3390/cells7110189
8. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* [published correction appears in *Leukemia* 2023;37(9):1944–51] 2022;36(7):1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2
9. Мингалимов М.А., Барях Е.А., Мисюрин А.В. и др. Персонализированная генотип-направленная противоопухолевая терапия впервые диагностированной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы: анализ эффективности и токсичности протокола R-CHOP-X в рамках одноцентрового нерандомизированного проспективного клинического исследования (первые результаты). *Онкогематология* 2024;19(4):84–92. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-4-84-92
10. Mingalimov M.A., Baryakh E.A., Misyurin A.V. et al. Personalized genotype-directed antitumor therapy for newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: efficacy and toxicity of the R-CHOP-X protocol in a single-center, non-randomized, prospective clinical trial (first results). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):84–92. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-4-84-92
11. Yoo K.H. Staging and response assessment of lymphoma: a brief review of the Lugano classification and the role of FDG-PET/CT. *Blood Res* 2022;57(S1):75–8. DOI: 10.5045/br.2022.2022055
12. Freitas-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2021;112(1):90–2. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009

12. Wilson W.H., Wright G.W., Huang D.W. et al. Effect of ibrutinib with R-CHOP chemotherapy in genetic subtypes of DLBCL. *Cancer Cell* 2021;39(12):1643–53.e3. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.10.006
13. Zhang M.C., Tian S., Fu D. et al. Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B cell lymphoma: the randomized GUIDANCE-01 trial. *Cancer Cell* 2023;41(10):1705–16.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.09.004

Вклад авторов

М.А. Мингалимов, Е.А. Барях: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи;
 А.В. Мисюрин, Л.А. Кесаева, А.С. Мкртчян, М.С. Орлова, О.Л. Кочнева, Е.Н. Зотина, А.Б. Макешова, К.В. Яцков: сбор и обработка данных, окончательное одобрение статьи;
 Е.Н. Мисюрина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, окончательное одобрение статьи;
 М.А. Донской, Т.Н. Толстых, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, С.С. Андреев: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение статьи;
 И.В. Самсонова, М.А. Лысенко: сбор и обработка данных, окончательное одобрение статьи, административная поддержка.

Authors' contributions

М.А. Mingalimov, E.A. Baryakh: concept and design development, data collection and processing, providing research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
 A.V. Misyurin, L.A. Kesaeva, A.S. Mkrtchyan, M.S. Orlova, O.L. Kochneva, E.N. Zotina, A.B. Makeshova, K.V. Yatskov: data collection and processing, final article approval;
 E.N. Misyurina: concept and design development, data collection and processing, final article approval;
 M.A. Donskoy, T.N. Tolstykh, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, S.S. Andreev: data collection and processing, providing research materials, final article approval;
 I.V. Samsonova, M.A. Lysenko: data collection and processing, final article approval, administrative support.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>
 Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>
 А.В. Мисюрин / A.V. Misyurin: <https://orcid.org/0000-0003-1349-2879>
 Л.А. Кесаева / L.A. Kesaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8277-8649>
 А.С. Мкртчян / A.S. Mkrtchyan: <https://orcid.org/0000-0002-0638-213X>
 Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>
 М.А. Донской / M.A. Donskoy: <https://orcid.org/0009-0007-1757-4683>
 Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
 М.С. Орлова / M.S. Orlova: <https://orcid.org/0009-0009-6369-5413>
 Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>
 Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>
 О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>
 Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>
 А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>
 С.С. Андреев / S.S. Andreev: <https://orcid.org/0000-0002-9147-4636>
 К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>
 И.В. Самсонова / I.V. Samsonova: <https://orcid.org/0000-0002-1228-1765>
 М.А. Лысенко / M.A. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке в рамках гранта № 1803-10/23 «Персонализация лечения ДВКЛ на основании мутационного профиля как новая стратегия повышения эффективности терапии первой линии».

Funding. The study was conducted with financial support under grant No. 1803-10/23 “Personalization of DLBCL treatment based on mutational profile as a new strategy to improve the effectiveness of first-line therapy”.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department. All patients gave written informed consent to participate in the study.