

Лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу

Погляд клініциста на вибір терапії

Хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ) є найчастішою формою лейкозів у країнах Європи та Північної Америки. Останніми роками підходи до лікування ХЛЛ радикально змінилися. Ці зміни зумовлені значними успіхами у розумінні біології захворювання та появою нових, більш ефективних засобів терапії. У рамках ІХ науково-практичної конференції «Перспективи діагностики та лікування гематологічних захворювань» (18-19 квітня, м. Київ) відбулося обговорення низки актуальних питань, зокрема, щодо зміни стандартів лікування хворих на ХЛЛ та можливостей впровадження сучасних методів терапії в Україні.



Професор кафедри гематології і трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Світлана Анатоліївна Гусева зазначила, що вибір терапії пацієнтів з ХЛЛ здійснюється з урахуванням трьох груп факторів:

1) характер хвороби, тяжкість клінічних проявів, наявність факторів поганого прогнозу (мутації 17q, TP53);

2) стан пацієнта: вік, соматичний статус, супутні захворювання, очікувана тривалість життя, не пов'язана з ХЛЛ;

3) фактори, пов'язані з лікуванням: наявність протипоказань до призначення того чи іншого препарату, якість і тривалість відповіді на раніше призначену терапію, характер токсичності попереднього лікування.

На сьогодні ХЛЛ залишається невиліковним захворюванням, при цьому більшість пацієнтів — це особи похилого віку. Варто наголосити, що мету лікування визначають передусім вік пацієнта, кількість і тяжкість супутніх захворювань, а не біологічні характеристики пухлинних клітин.

Так, у пацієнтів з хорошим соматичним статусом без супутньої патології необхідно прагнути досягнення повної ремісії (за можливості — молекулярної), оскільки така тактика може забезпечити подовження життя. У хворих похилого віку доцільним є досягнення ефективного контролю над пухлиною з уникненням невідрядної токсичності. Врешті, у пацієнтів старшого віку лікування є паліативним.

Відповідно до рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN, версія 4, 2019 р.), у пацієнтів віком до 65 років без значної коморбідності для застосування у 1-й лінії терапії перевагу надають ібрутинібу, у хворих старше 65 років або таких, що мають тяжкі супутні захворювання, — ібрутинібу або комбінації венетоклаксу з обінутузумабом. Іншими схемами для 1-ї лінії терапії, які мають нижчу категорію рекомендації, є бендамустин + ритуксимаб, хлорамбуцил + ритуксимаб, FCR (флударабін + циклофосфамід + ритуксимаб) та FR (флударабін + ритуксимаб), ритуксимаб у монотерапії або в комбінації з високими дозами метилпреднізолону та ін. Але не всі ці препарати доступні для легального застосування в Україні.

Ібрутиніб є ефективним препаратом у 1-й лінії терапії ХЛЛ, проте необхідність тривалого прийому, неможливість придбання багатьма пацієнтами через високу вартість, відсутність державної закупівлі обмежують його використання. Комбінація обінутузумаб + венетоклакс поки не є рекомендованою і не схвалена як можлива опція лікування пацієнтів з ХЛЛ в Україні.

Останнім часом з'являються нові препарати для лікування ХЛЛ, проте у більшості схем застосовуються моноклональні антитіла проти CD20. В Україні зареєстровані два препарати цього класу — ритуксимаб і обінутузумаб.

Ритуксимаб доступний у двох формах (для внутрішньовенного та підшкірного введення) і показаний до застосування в комбінації з хімотерапією у дорослих пацієнтів з раніше не лікованим або рецидивним/рефрактерним ХЛЛ. Обінутузумаб призначають внутрішньовенно в комбінації з хлорамбуцилом пацієнтам з ХЛЛ і супутньою патологією, за якої лікування флударабіном у повних дозах є неможливим.

У дослідженні SAWYER було продемонстровано, що ритуксимаб для підшкірного введення у дозі 1600 мг забезпечує подібні фармакокінетичні показники (Strough, AUC) і зіставну протипухлинну активність, як і форма для внутрішньовенного введення у дозі 500 мг/м² при застосуванні через кожні 4 тижні.

Обінутузумаб є повністю гуманізованим моноклональним антитілом проти CD20, створеним за глікоінжиніринговою технологією. Порівняно з ритуксимабом обінутузумаб має вищу афінність зв'язування з рецептором FcγRIII на імунних ефektorних клітинах, завдяки чому в 35-100 разів посилюються антитілозалежна клітинна цитотоксичність і фагоцитоз.

У дослідженні CLL11 порівнювали ефективність обінутузумабу та ритуксимабу (обидва препарати — у комбінації з хлорамбуцилом) у раніше не лікованих пацієнтів з ХЛЛ похилого віку (середній вік 73 роки). У групі обінутузумабу відзначали значно кращу виживаність без прогресування (медіана 28,7 vs 15,7 міс у групі ритуксимабу), вищу частоту повної відповіді (20,7 vs 7,0%) і тенденцію до покращення загальної виживаності.

Загалом комбінація обінутузумабу та хлорамбуцилу порівняно з ритуксимабом і хлорамбуцилом має такі переваги:

- підвищення виживаності без прогресування майже у 2 рази;
- збільшення частоти повної відповіді у 3 рази;
- відсутність мінімальної резидуальної хвороби досягається у 9 разів частіше у кістковому мозку та в 11 разів частіше у периферичній крові;
- вища ефективність в усіх підгрупах пацієнтів, за винятком хворих із мутацією del(17p), за подібного профілю переносимості.

Далі були представлені два випадки лікування пацієнтів з ХЛЛ і критерії вибору лікарем-клініцистом того чи іншого моноклонального анти-CD-20 антитіла.



Лариса Василівна Михальська, керівник центру гематології Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (м. Київ), розповіла про пацієнтку віком 60 років з В-клітинним ХЛЛ, уперше діагностованим у 2016 р. У листопаді 2018 р. пацієнтка була обстежена повторно, стадія захворювання на той час — III за Rai, B за Binet, клінічна група 2. Мутація del(17p) була відсутня.

Гемограма: лейкоцити 110×10⁹/л (лімфоцити 90%, нейтрофіли 8%, еозинофіли 1%, базофіли 0%, моноцити 1%, бласти 0%), еритроцити 2,9×10¹²/л, тромбоцити 115×10⁹/л, вміст гемоглобіну 90 г/л, швидкість осідання еритроцитів 45 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: білок 55 г/л, сечовина 8,5 ммоль/л, глюкоза 5,0 ммоль/л, білірубін загальний 19 мкмоль/л, аспартатамінотрансфераза (АСТ) 25 од./л, аланінамінотрансфераза (АЛТ) 28 од./л, лактатдегідрогеназа (ЛДГ) 500 МО/л.

За даними комп'ютерної томографії (КТ) зафіксовано ураження >3 груп лімфатичних вузлів: шийних («пакети» до 5 см), пахових з обох боків і заочеревинних (до 7 см у вигляді конгломерату), а також гепатоспленомегалія. Із супутніх захворювань була виявлена гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба в ремісії (Нр-статус негативний).

За рекомендаціями NCCN, актуальними на момент звернення (версія 5, 2018 р.), у пацієнтів віком до 65 років без тяжких супутніх захворювань як стандартну 1-шу лінію терапії можна застосовувати схему FCR (флударабін + циклофосфамід + ритуксимаб). Як відомо, ефективність додавання ритуксимабу до традиційної схеми FC вивчали у дослідженні CLL8. Результати показали зниження ризику прогресування захворювання на 44% і ризику смерті на 33% у групі FCR порівняно з групою FC.

З огляду на рекомендації NCCN (FCR у 1-й лінії), доведену фармакокінетичну й клінічну еквівалентність в/в і п/ш введення ритуксимабу (дослідження SAWYER), а також на підставі власного досвіду успішного застосування ритуксимабу для п/ш введення, пацієнтці було призначено лікування за схемою FCR із п/ш застосуванням ритуксимабу в дозі 1600 мг після першого в/в введення препарату.

Під час обстеження після 3 циклів FCR виявлено зменшення шийних лімфатичних вузлів до 2 см, лімфатичних вузлів заочеревинного простору — до 3,5 см. За даними біохімічного аналізу крові, рівень ЛДГ знизився до 270 МО/л, інші показники без особливостей. Інфузійні реакції під час призначення першої дози ритуксимабу не спостерігалися. Інфільтрація та гіперемія у місці п/ш введення ритуксимабу були незначними і минали самостійно.

Після завершення 6 циклів FCR шийні лімфатичні вузли набули нормальних розмірів, а лімфатичні вузли заочеревинного простору зменшилися до 1,5 см. Гемограма: лейкоцити 8×10⁹/л (лімфоцити 35%, нейтрофіли 54%, еозинофіли 2%, базофіли 0%, моноцити 9%), еритроцити 4,2×10¹²/л, вміст гемоглобіну 115 г/л. Рівень ЛДГ знизився до 200 МО/л.

Таким чином, було отримано повну відповідь на лікування за схемою FCR із п/ш застосуванням ритуксимабу. Станом на квітень 2019 р. пацієнтка перебувала у ремісії.



Лікар-гематолог клініки CitiDoctor (м. Київ) Євгенія Олександрівна Борисенко представила другий клінічний випадок.

— Під спостереженням перебував пацієнт віком 50 років з В-клітинним ХЛЛ (III стадія за Rai, B за Binet, клінічна група 2). Мутація del(17p) була відсутня.

Гемограма: лейкоцити 80×10⁹/л (лімфоцити 69%, нейтрофіли 27%, еозинофіли 1%, базофіли 0%, моноцити 2%, бласти 0%), еритроцити 2,98×10¹²/л, тромбоцити 115×10⁹/л, рівень гемоглобіну 92 г/л, швидкість осідання еритроцитів 30 мм/год.

Мієлограма: лімфоцити 86%.

Біохімічний аналіз крові: білок 65 г/л, сечовина 8,5 ммоль/л, глюкоза 4,2 ммоль/л, білірубін загальний 10,2 мкмоль/л, АСТ/АЛТ 0,34.

За результатами КТ відзначалася генералізована лімфаденопатія: збільшення шийних, пахових лімфатичних вузлів з обох боків від 1,5 до 3 см із конгломератом до 5 см справа; збільшення лімфатичних вузлів воріт селезінки, парааортальних, клубових лімфатичних вузлів до 2-4 см у діаметрі.

Із супутніх захворювань — артеріальна гіпертензія II стадії і пептична виразка шлунка, активне куріння протягом 20 років. Оцінка коморбідності за системою CIRS — 6 балів.

Як зазначила Є.О. Борисенко, багато пацієнтів з ХЛЛ, які мають супутню патологію, є обмеженими у можливості отримувати інтенсивну імунотерапію. Схеми з флударабіном у таких хворих мають невизначений профіль користі та ризику через порівняно високу токсичність.

Отже, з огляду на значну коморбідність пацієнту було рекомендовано лікування обінутузумабом у комбінації з хлорамбуцилом. Як вже згадувалося, ця схема продемонструвала високу ефективність у дослідженні III фази CLL11.

Інфузійні реакції при застосуванні обінутузумабу не спостерігалися (на тлі гідратації 2 л/м² і премедикації відповідно до інструкції).

Гемограма: 1-й тиждень лікування — вторинна тромбоцитопенія (тромбоцити 32×10⁹/л) без геморагічного синдрому; 2-й тиждень — лейкопенія (лейкоцити 0,8×10⁹/л), нейтропенія (нейтрофіли 0,02×10⁹/л). Пацієнту було призначено профілактичну антибактеріальну і протигрибкову терапію, курс гранулоцитарного колонієстимулювального фактора.

Порушень коагуляції не відзначалося. Біохімічний аналіз крові виявив транзиторну ниркову дисфункцію (підвищення рівня креатиніну та сечовини на 3-4-й день після введення першої дози тільки у першому циклі).

Наступні цикли не супроводжувалися значною гематологічною токсичністю, функція нирок і печінки не погіршувалася.

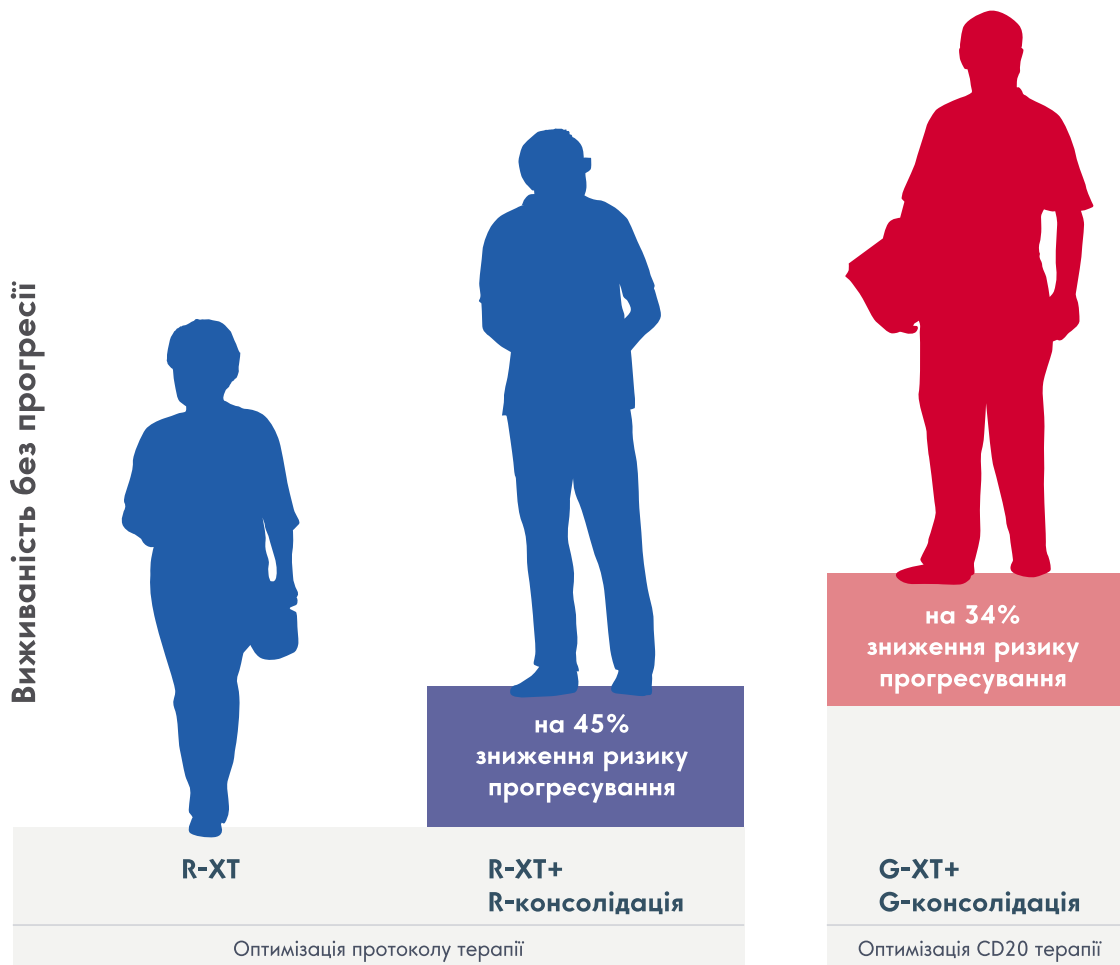
За даними КТ, регресування вогнищ після 2 введень обінутузумабу становило 30%, після 4 введень — 70%. У мієлограмі кількість лейкоцитів становила 8,7%, клітинність інших ростків — у межах норми. На даний час пацієнт перебуває під спостереженням.

Таким чином, у пацієнтів з ХЛЛ молодого віку без мутації del(17p) з хорошим соматичним статусом ефективною 1-ю лінією терапії є схема FCR (флударабін + хлорамбуцил + ритуксимаб). При цьому доцільно застосовувати ритуксимаб для п/ш введення, що є більш зручним і забезпечує таку саму ефективність, як і в/в використання. Обінутузумаб загалом більш ефективний порівняно з ритуксимабом, є оптимальним препаратом для застосування у 1-й лінії терапії хворих на ХЛЛ без мутації del(17p) за наявності вираженої супутньої патології.

Підготував **Андрій Буряк**

ГАЗИВА® – ТЕПЕР СХВАЛЕНА У 1 ЛІНІЇ ТЕРАПІЇ ФЛ

Покращення прогнозу для пацієнта



з 3-х пацієнтів з ФЛ, які отримували в 1 лінії терапії режими на основі ритуксимабу і мали рецидив протягом 2-х років, один міг би залишатись в ремісії, якби отримав в 1 лінії терапії ГАЗИВА® + ХТ

Консолідувальна терапія ФЛ ритуксимабом у пацієнтів, які відповіли на індукцію ритуксимаб+ХТ, зменшує ризик прогресії або смерті в порівнянні зі спостереженням (дослідження PRIMA)⁴. ГАЗИВА®+ХТ з наступною консолідацією надалі збільшує виживаність без прогресії в порівнянні з аналогічним ритуксимаб-вмісним режимом (дослідження GALLIUM)²

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу ГАЗИВА® (GAZYVA®)

Склад: 1 флакон містить 1000мг/40мл обінутузумабу. **Фармакотерапевтична група.** Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. **Показання.** У комбінації із хлорамбуцилом для лікування дорослих пацієнтів з ХЛЛ, які попередньо не отримували лікування та мають супутні захворювання, що унеможлиблює проведення терапії на основі флударабіну у повних дозах. У комбінації з хіміотерапією з подальшою підтримуючою терапією препаратом Газіва при досягненні відповіді показана для лікування пацієнтів з попередньо не лікованою поширеною фолікулярною лімфомою. У комбінації з бендамустином з наступною підтримуючою терапією препаратом Газіва для лікування пацієнтів з ФЛ, які не відповіли на лікування ритуксимабом або захворювання яких прогресувало протягом 6 місяців після лікування ритуксимабом або після комбінованої терапії, що включала ритуксимаб. **Протипоказання.** Реакції підвищеної чутливості до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. **Особливі групи пацієнтів.** Пацієнти літнього віку. Корекція дози не потрібна. Діти. Дані відсутні. **Вагітність.** Не слід вводити вагітним жінкам. **Годування груддю.** Рекомендувати відмовитися від годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** **При ХЛЛ. Комбінація з хлорамбуцилом.** Цикл 1. Доза 1000 мг, яку вводять протягом 1-го і 2-го дня (або протягом 1-го дня), 8-го і 15-го дня першого 28-денного циклу. Цикли 2-6. Доза становить 1000 мг, яку вводять протягом 1-го дня кожного циклу. При ФЛ. Комбінація з бендамустином. Цикл 1. Доза -1000 мг, в 1, 8, 15 дні першого 28-денного циклу. Цикли 2-6. Доза - 1000 мг, в 1 день кожного 28-денного циклу. **Підтримуюча терапія** - по 1000 мг у монорежимі кожні 2 місяці протягом двох років або до прогресування захворювання. **Побічні реакції.** Дуже часто ($\geq 1/10$): інфекція верхніх дихальних і сечовивідних шляхів, пневмонія, кашель, синусит, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, біль у лімфатичному вузлі, анемія, артралгія, гіпертермія, астения, інфузійні реакції. Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) – назофарингіт, герпес, риніт, фарингіт, інфекції легень і сечових шляхів, грип, синдром лізису пухлини, гіперурикемія, депресія, гіперемія очей, фібриляція передсердь, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, закладеність носа, ринорея, алопеція, свербіж, нічне потіння, екзема біль у спині, біль в кістках і м'язах, дизурія, нетримання сечі, лейко-нейтропенія, збільшення маси тіла. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія випуску.** За рецептом. **Виробник.** Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ГАЗИВА®, затвердженого Наказом МОЗ України №1920 від 22.10.2018.

2. Marcus R. et al. N Engl J Med. 2017 Oct 5;377(14):1331-1344

3. Hiddemann W et al. J Clin Oncol. 2018 Aug 10;36(23):2395-2404

4. Marcus R, et al. J Clin Oncol 2008; 26:4579-4586.

5. Hiddemann W, et al. Blood 2005; 106:3725-3732

6. Trotman J. et al. Hematological Oncology. Vol.35, issue S2. June 2017.

7. Pott C. et al. 58th Annual Meeting of ASH. Dec. 2016; abstr. 613

8. Salles G. et al. The Lancet. Vol 377, issue 9759, P42-51, Jan. 2011.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я.

Інформація наведена в скороченому вигляді.

Перед застосуванням уважно ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ГАЗИВА®, затверджено Наказом МОЗ України №1920 від 22.10.2018. РС № UA/14232/01/01.

Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com

Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитись на якість препарату ви можете за контактним реквізитами офіса або на електронну адресу ukraine.safety@roche.com.