

# Современные стратегии в онкогематологии

**26-27 мая в г. Львове состоялась научно-практическая конференция «Клинические и экспериментальные аспекты гематологии и трансфузиологии». Большое внимание на медицинском форуме уделялось вопросам диагностики и лечения неходжкинских лимфом, а также последним данным в области применения моноклональных антител при этой и других онкогематологических патологиях.**



Доклад профессора Хельригель Клаус-Петера (Германия) был посвящен новым подходам в лечении неходжкинских лимфом. Он представил результаты последних клинических исследований в этой области.

— Международное многоцентровое рандомизированное исследование (K.M. Ardeshna et al., 2010), в котором проводилось сравнение профиля безопасности

и эффективности моноклональных антител — препарата Мабтера (ритуксимаб) — с тактикой выжидательного наблюдения (watch and wait), включило 462 ранее не получавших лечение пациента с асимптоматической фолликулярной лимфомой II-IV стадий. Они были рандомизированы в одну из следующих групп:

- А: терапия не проводилась;
- В: монотерапия Мабтерой (ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> еженедельно), 4 цикла без поддерживающей терапии Мабтерой;
- С: монотерапия Мабтерой (ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> еженедельно), 4 цикла с последующей поддерживающей терапией каждые 2 мес в течение 2 лет.

Результаты исследования показали, что назначение Мабтеры в качестве индукции в монотерапии с последующим поддерживающим применением данного препарата на протяжении 2 лет уменьшает необходимость в дополнительном лечении на 80% (отношение рисков — 0,20; 95% ДИ 0,13-0,29; p<0,001), а также увеличивает показатель выживаемости без прогрессирования на 79% (отношение рисков 0,21, ДИ 95% — 0,15-0,29; p<0,001) по сравнению с группой наблюдения. Медиана времени до начала новой терапии у пациентов группы наблюдения составила 34 мес, а медиана выживаемости без прогрессирования — 23 мес. В то же время у больных, которым сразу назначалась Мабтера и проводилась дальнейшая поддерживающая терапия, данные параметры были существенно выше (p<0,0001) и все еще не были достигнуты после 48 мес исследования.

В открытое рандомизированное исследование EORTC 20981 (H.J. van Oers Marinus et al., 2008) включали больных с CD20-положительными фолликулярными лимфомами, резистентными к ранее проводимой химиотерапии или рецидивировавшими после нее. Участников рандомизировали на 2 группы: одна получала 6 циклов по схеме СНОР, вторая — по схеме R-СНОР. После 3 циклов химиотерапии оценивали ответ на лечение. Пациенты, достигшие полной или частичной ремиссии, получали еще 3 цикла лечения, после чего проводилась вторая рандомизация на группы наблюдения или поддерживающей терапии ритуксимабом (375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 мес до рецидива или в течение 2 лет).

Было показано, что добавление ритуксимаба к схеме СНОР способствовало достоверному увеличению частоты как общего ответа, так и полной ремиссии. Общий ответ в группах СНОР и R-СНОР составил 72,3 и 85,1% соответственно (p<0,0001), а частота полных ремиссий — 15,6 и 29,5% соответственно (p<0,0001). При среднем сроке наблюдения 39,4 мес от первой рандомизации медиана выживаемости без прогрессирования составила 20,2 мес в группе СНОР и 33,1 мес в группе R-СНОР (p=0,0003), а 3-летняя общая выживаемость — 71,9 и 82,5% соответственно (p=0,096). При среднем сроке наблюдения 33 мес от второй рандомизации медиана выживаемости без прогрессирования составила 51,5 мес в группе поддерживающей терапии и 14,9 мес в группе наблюдения (p<0,0001). Поддерживающая терапия ритуксимабом также привела к достоверному увеличению 3-летней общей выживаемости после второй рандомизации, достигшей уровня 85,1% по сравнению с 77,1% в группе наблюдения (p=0,0111). Показатель 5-летней выживаемости в группе ритуксимаба составил 74%, в то время как в отсутствие поддерживающего лечения — 65% (p=0,073).

Таким образом, исследование EORTC 20981 показало, что применение в индукции курса R-СНОР по сравнению с СНОР у больных с рецидивами/резистентными формами

фолликулярных лимфом приводит к достоверному увеличению частоты полных ремиссий. Кроме того, поддерживающая терапия ритуксимабом достоверно увеличивает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у больных, достигших ремиссии в индукционной терапии, а также повышает выживаемость без прогрессирования не только после индукционной химиотерапии (СНОР), но и после иммунохимиотерапии (R-СНОР).

Эти результаты подтверждаются данными, полученными в международном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании PRIMA (G. Salles et al., 2010). Оно продемонстрировало, что применение Мабтеры на протяжении 2 лет у пациентов с ответом на индукционную иммунохимиотерапию существенно улучшило показатель выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с больными, не получавшими поддерживающей терапии ритуксимабом. В исследование включили 1217 ранее не леченных пациентов с фолликулярной лимфомой поздней стадии. В качестве индукционной терапии использовалась Мабтера в комбинации с одним из режимов химиотерапии: СНОР, СVP (циклофосфамид, винкристин, преднизон) или FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон). Участники, у которых наблюдался ответ на терапию, были рандомизированы на две группы, одна из которых получала Мабтеру каждые 2 мес в течение 2 лет (поддерживающая терапия), а вторая находилась под наблюдением. Первичным критерием эффективности лечения явилась длительность периода выживаемости без прогрессирования заболевания. Было показано, что Мабтера при использовании в качестве поддерживающей терапии почти удваивает выживаемость без прогрессирования у пациентов с фолликулярной лимфомой в сравнении с больными, прекратившими лечение (отношение рисков — 0,50; 95% ДИ 0,39-0,64; p=0,0001). Через 2 года наблюдения ремиссия отмечалась у 82% больных, продолжавших принимать Мабтеру, и у 66% пациентов, не получавших препарат.

Таким образом, результаты исследования PRIMA показали большую вероятность сохранения ремиссии у пациентов, ответивших на индукционную терапию (Мабтера + химиотерапия), в случае последующего проведения поддерживающей терапии Мабтерой в сравнении с пациентами, среди которых она не проводилась. Также было показано, что поддерживающая терапия с применением Мабтеры эффективна независимо от пола, возраста пациентов, а также типа полученной индукционной терапии. По мнению авторов исследования, данные результаты являются наилучшими из когда-либо наблюдавшихся в лечении фолликулярных лимфом, так как шансы пациентов на сохранение ремиссии увеличились вдвое. Поэтому Мабтера должна применяться у всех больных, показавших ответ на индукционную иммунохимиотерапию. На сегодняшний день такая тактика является общепринятой в странах Евросоюза.

В рандомизированном клиническом исследовании GELA LNH-98.5 (B. Coiffier et al., 2010) проводилось сравнение эффективности стандартной химиотерапии СНОР против R-СНОР у 399 пациентов пожилого возраста (60-80 лет) с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Медиана наблюдения составила 10 лет. Полная ремиссия заболевания наблюдалась у 75% участников группы R-СНОР и 63% — СНОР, а неполный ответ (частичная ремиссия и стабилизация) — в 8 и 6% случаев соответственно. Прогрессирование заболевания было отмечено в 9 и 22% случаев при лечении по программе R-СНОР и СНОР соответственно. 10-летняя выживаемость без прогрессирования составила 36,5% в группе R-СНОР против 20% в группе СНОР, а медиана выживаемости без прогрессирования — 4,8 и 1,2 года соответственно (p<0,0001). Показатель 10-летней общей выживаемости в группах лечения R-СНОР и СНОР составил 43,5 против 27,6%, а медиана общей выживаемости — 8,4 и 3,5 года соответственно (p<0,0001). В обеих группах отмечался одинаковый риск смерти от других заболеваний, вторичных злокачественных опухолей и поздних рецидивов. Кроме того, результаты 10-летнего анализа продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость лечения по схеме R-СНОР.



Таким образом, исследование GELA LNH-98.5 показало, что применение ритуксимаба в дополнение к стандартной химиотерапевтической схеме СНОР позволяет добиться значительного уменьшения числа больных с неблагоприятными событиями в течение 10-летнего периода наблюдения, увеличить время до прогрессирования болезни и общую выживаемость. Немаловажно, что данные преимущества Мабтеры проявляются у пациентов пожилого возраста, лечение которых наиболее сложное.

Еще одно клиническое исследование RICOVER-60 (V. Boehme et al., 2009) показало, что химиотерапевтическая схема R-СНОР по сравнению с СНОР уменьшает частоту поражения ЦНС у пожилых пациентов с агрессивными неходжкинскими лимфомами. В исследовании принимали участие пациенты, которые получили 6-8 циклов химиотерапии СНОР с/без ритуксимаба. В группе лечения СНОР (n=609) было отмечено 36 случаев поражения ЦНС, а в группе R-СНОР (n=608) — 22. Частота поражения ЦНС на протяжении 2 лет составила 6,9% (95% ДИ 4,5-9,3) и 4,1% (95% ДИ 2,3-5,9) соответственно. Таким образом, применение схемы R-СНОР способствовало уменьшению относительного риска поражения ЦНС до 0,58 (95% ДИ 0,3-1,0; p=0,046).

Подытоживая результаты вышеприведенных исследований, можно отметить, что добавление ритуксимаба (Мабтеры) к химиотерапевтическим схемам лечения неходжкинских лимфом не только является оправданным, но и должно стать стандартом терапии этого вида рака.



Заместитель директора по научной и организационно-методической работе Национального института рака, руководитель отдела консервативных методов лечения, доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Крячок продолжила тему диагностики и лечения неходжкинских лимфом.

— Заболеваемость неходжкинскими лимфомами в Украине имеет стойкую тенденцию к росту: за период 1999-2008 гг. этот показатель увеличился на 8,1%. По данным Национального канцер-реестра Украины за 2009 г., в общей структуре злокачественных заболеваний лимфомы занимают 11-е место среди мужчин (3,8%) и 9-е — среди женщин (2,4%). В структуре заболеваемости среди лиц молодого возраста (18-29 лет) эта патология находится на 5-м месте.

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (2009) диагностика лимфом всегда должна основываться на биопсии лимфатического узла с последующим иммуногистохимическим исследованием в соответствии с классификацией ВОЗ (2008). Пункционной аспирации или трепанобиопсии недостаточно для установления правильного диагноза. Для определения стадии заболевания требуется проведение компьютерной томографии (позитронно-эмиссионной томографии). Обязательно следует проводить оценку факторов риска заболевания, а также сопутствующей патологии и отягощающих факторов (вредные привычки, психологическое состояние, фертильность). К сожалению, на сегодняшний день эти рекомендации в Украине не выполняются.

При лечении лимфом назначение терапии осуществляется в соответствии со стадией заболевания и группой риска. Обязательной является промежуточная оценка ответа опухоли на лечение (после 2-4 курсов химиотерапии). При недостаточном ответе возможно изменение тактики терапии. После завершения лечения необходим мониторинг состояния больного с целью выявления раннего рецидива.

Длительное время золотым стандартом лечения лимфом оставалась химиотерапевтическая схема СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон), однако ее эффективность все же была невысокой. В связи с этим в начале 2000-х годов усилили учеными были направлены на поиск новых комбинаций химиотерапевтических

Продолжение на стр. 4.

## Современные стратегии в онкогематологии

Продолжение. Начало на стр. 3.

препаратов, а с 2003 г. началась эра ритуксимаба, продемонстрировавшего высокую эффективность в лечении лимфом.

В терапии лимфом применяется дифференцированный подход, зависящий от возраста пациентов и группы риска. В частности, в исследовании MInT (Mabthera International) было показано, что для лечения лиц молодого возраста с хорошим прогнозом добавление ритуксимаба к различным схемам терапии позволяет значительно повысить эффективность лечения. Участников исследования (824 больных) рандомизировали на 2 группы: одна группа получала 6 различных циклов химиотерапии, вторая — те же 6 схем, только в комбинации с ритуксимабом. Пациенты с массивными очагами опухоли получали дополнительную лучевую терапию на соответствующие области. При среднем сроке наблюдения 2 года добавление ритуксимаба увеличило бессобытийную выживаемость с 61 до 80% ( $p=0,00000007$ ) и общую выживаемость с 86 до 95% ( $p=0,0002$ ), при этом добавление этопозиды к схемам R-СНОР оказалось нецелесообразным.

В терапии молодых пациентов с плохим прогнозом, имеющих 2 и более неблагоприятных факторов течения заболевания, вопрос лечения лимфом является достаточно сложным, так как прогнозируемая выживаемость у них крайне низкая. Ряд клинических исследований показал, что использование высокодозовой химиотерапии в качестве первой линии лечения у этой категории больных не является оправданным. Исследования клинической эффективности различных режимов химиотерапии у пожилых пациентов показали, что наиболее эффективными схемами у данной категории больных являются СНОР и СНОР-21.

В исследовании RICOVER-60 также изучалась эффективность добавления Мабтеры к различным режимам химиотерапии. Оно позволило сделать вывод, что 8 циклов лечения с ритуксимабом более значимо улучшают общую и бессобытийную выживаемость по сравнению с 6 или 8 циклами СНОР-14. Таким образом, 8 циклов лечения Мабтерой должны рассматриваться как стандарт терапии лимфом. Данное исследование также показало, что мужчинам требуется введение более высоких доз ритуксимаба. Так, риск прогрессирования в исследовании RICOVER-60 у них был значительно выше, чем у женщин, принимавших лечение по схеме R-СНОР ( $OR\ 1,592$ ;  $p=0,004$ ). Это связано с более низким содержанием препарата в сыворотке крови у мужчин.

Результаты 10-летнего периода наблюдения в исследовании GELA LNH-98.5 показали, что Мабтера у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования (на 3,6 года) и общую выживаемость (на 4,9 года). Преимущества наблюдались в подгруппах пациентов как высокого, так и низкого риска. Побочные явления III-IV степени встречались с одинаковой частотой при R-СНОР и СНОР.

Применение поддерживающей терапии в первой линии лечения фолликулярных лимфом считается оправданным. Мабтера в сочетании с химиотерапией улучшает выживаемость при данной злокачественной патологии, но у большинства пациентов со временем наблюдаются рецидивы. В то же время с каждой последующей линией терапии периоды ремиссии становятся короче. Терапия первой линии позволяет достичь наиболее длительной ремиссии и дать пациенту шанс на излечение. Поддерживающий прием Мабтеры способствует достижению более высокого уровня ответа и более длительной ремиссии. Конечная же цель поддерживающей терапии — трансформация частичной ремиссии в полную. Кроме того, Мабтера имеет благоприятный профиль безопасности. Так, в исследовании EORTC 20981 поддерживающая терапия препаратом Мабтера приводила к снижению риска летального исхода почти в 2 раза (48%) при сопоставлении со стандартной схемой терапии неходжкинских лимфом.

В исследовании PRIMA поддерживающая терапия Мабтерой в течение 2 лет значительно улучшила выживаемость без прогрессирования у пациентов с ранее не леченой фолликулярной лимфомой, ответивших на лечение Мабтера + химиотерапия. Преимущества поддерживающей терапии ритуксимабом наблюдались во всех основных подгруппах пациентов и в отношении всех конечных точек.

В заключение хотелось бы еще раз обратить внимание на основные проблемы в лечении неходжкинских лимфом в Украине. Среди них можно выделить недостаточное обеспечение больных необходимыми препаратами; модификация курсов полихимиотерапии с заменой препаратов и редукцией их дозы; несоблюдение интервалов между курсами; неадекватное количество циклов лечения, а также неполноценная оценка ответа на терапию.



Кандидат медицинских наук Л.М. Лукавецкий (отделение гематологии ГУ «Институт патологии крови и трансфузиологии НАМН Украины») представил доклад «Особенности применения пегилированного Г-КСФ и опыт его использования».

— Проведение современной, как правило, агрессивной цитостатической терапии у пациентов с гематологическими заболеваниями часто осложняется анемиями, тромбоцитопенией, лейкопенией с нейтропенией. Индуцированная химиотерапией нейтропения является основной причиной ограничения дозы цитостатических препаратов и часто требует стационарного лечения антибиотиками широкого спектра действия, что ставит под угрозу ожидаемый результат терапии злокачественного заболевания. Ведение пациентов с лейкопенией и нейтропенией, возникшими в результате проведенной химиотерапии, сегодня предусматривает применение стимулятора лейкогенеза — гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Г-КСФ был обнаружен при изучении регуляции гемопоэза в опытах на мышах еще в 1983 г. Г-КСФ человека был впервые выделен в 1985 г. из среды, в которой культивировались клетки карциномы мочевого пузыря. Г-КСФ стимулирует деление и дифференцировку стволовых клеток, усиливает активность нейтрофилов и эозинофилов. Однако в клинических исследованиях было показано, что среди пациентов, принимавших Г-КСФ с целью предупреждения фебрильной нейтропении, ассоциированной с химиотерапией, существует определенный риск развития острой миелоидной лейкемии и миелодиспластического синдрома. Длительные наблюдения показали, что применение Г-КСФ увеличивает абсолютный риск их развития на 0,41%. Кроме того, в клинических исследованиях было показано отсутствие значительного различия в группах лечения в уровне ответа, общей выживаемости и бессобытийной выживаемости. С учетом этого профилактическое добавление Г-КСФ к СНОР-терапии считается нецелесообразным.

Более эффективным средством для первичной и вторичной профилактики нейтропении при блочной химиотерапии, не имеющим многих побочных действий Г-КСФ, является пегилированный Г-КСФ — Неуластим (пегфилграстим). Он уменьшает частоту и длительность фебрильной нейтропении и оказывает минимум побочных эффектов. Наш опыт использования препарата при лейкопении и нейтропении, ассоциированных с полихимиотерапией, показал его высокую эффективность и безопасность. У всех пациентов после введения пегфилграстима отсутствовала необходимость в применении других Г-КСФ в течение 14 дней; при этом не было зафиксировано никаких побочных действий препарата, в том числе аллергических реакций.

Таким образом, пегфилграстим является современным Г-КСФ, который можно применять в гематологической практике как с лечебной, так и с профилактической целью. Он вводится однократно подкожно в стандартной дозе 6 мг независимо от массы тела пациента, его пола и возраста. Пегфилграстим особенно удобен при лечении хронического цитопеничного синдрома и в качестве профилактического применения между курсами интенсивной полихимиотерапии для сохранения цикличности и полноты дозового режима.



Кандидат медицинских наук Т.П. Перехрестенко (Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины) посвятила доклад возможностям применения бисфосфонатов в лечении множественных миелом.

— У 30-90% пациентов с прогрессирующей стадией рака наблюдаются скелетные метастазы. Наиболее часто они развиваются при злокачественных новообразованиях молочной и предстательной желез, легких, почек, мочевого пузыря, а также при множественной миеломе. Разрушение костной архитектоники и нарушение функции происходят вследствие локальной продукции факторов роста опухолевыми клетками, которые стимулируют активность остеокластов, что приводит к нарушению нормальной структуры кости.

Наиболее эффективными препаратами, снижающими интенсивность резорбции и потерю костной массы, уменьшающими оссалгический синдром и гиперкальциемию, являются бисфосфонаты. Они способны непосредственно влиять на клетки опухоли или на процесс метастазирования путем снижения опухолевой инвазии и адгезии. Также было выявлено стимулирующее действие этих препаратов на

апоптоз миеломных и стромальных клеток. Бисфосфонаты влияют на активность остеокластов, уменьшают их количество и одновременно ограничивают дифференцировку их предшественников. Кроме того, воздействие на остеокласты происходит вследствие сдерживания активности таких цитокинов, как простагландины, интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ .

Несмотря на успехи, достигнутые при лечении множественной миеломы, это заболевание все еще остается неизлечимым. В тактике ведения больных важным является улучшение качества их жизни, а также профилактика и лечение костных осложнений. Влияние на процессы остеолитической патологии осуществляется непосредственно при проведении противоопухолевой терапии, что обуславливает уменьшение массы опухоли и концентрации остеокластактивирующих факторов, а также при применении препаратов, положительно влияющих на деструктивный процесс в костях скелета, устраняющих боль и нормализующих фосфорно-кальциевый обмен.

Бисфосфонаты угнетают рост опухоли, индуцируют апоптоз, уменьшают адгезию клеток опухоли к костной ткани, миграцию и инвазию клеток опухоли, а также подавляют ангиогенез.

Данные клинических исследований показывают, что бисфосфонаты при внутривенном и пероральном применении имеют одинаковую клиническую эффективность, высокий профиль почечной безопасности, значительно снижают риск возникновения костных событий, уменьшают болевой синдром в течение длительного времени, повышая тем самым качество жизни пациентов. Наш опыт применения Бондроната (ибандроновой кислоты) в дозе 6 мг внутривенно свидетельствует о существенном уменьшении болевого синдрома уже после первой инфузии, сохранявшемся в течение 2-3 дней. После второй инфузии 61% пациентов не нуждались в назначении обезболивающих средств.

У 90% участников исследования боль исчезала после 3-4 введений Бондроната. При повторном рентгенологическом исследовании костей скелета в динамике стабилизация остеодеструктивного процесса отмечена у 90% больных. Среди них в 62% случаев выявлены признаки репарации в местах остеолитических изменений. Все это способствовало улучшению качества жизни пациентов, повышению их физической активности.



Современные возможности терапии хронического лимфолейкоза представила кандидат медицинских наук Ольга Васильевна Басова (Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины).

— Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — заболевание лимфоидной ткани, характеризующееся неуклонным накоплением неопластически измененных морфологически зрелых лимфоцитов в периферической крови, а со временем и в других органах и тканях. ХЛЛ является самым распространенным видом лейкоза среди представителей европеоидной расы. Для него характерны преобладание вертикального пути передачи (аутосомно-доминантный характер наследования) и феномен антиципации (болезнь «молодеет», а ее течение тяжелеет с каждым последующим поколением).

В лечении ХЛЛ длительное время применялись монотерапия алкилирующими агентами (хлорамбуцилом, циклофосфамидом), кортикостероидными гормонами или химиотерапевтические схемы СОР/СНОР, при этом общий ответ на терапию достигал 40-60%. Современные протоколы химиотерапии, повышая ответ на лечение, не позволяют увеличить общую выживаемость больных, длительность ремиссий и риск возникновения рецидива.

Появление моноклональных антител открыло новую эру в лечении ХЛЛ — эру таргетной терапии, которая влияет на ключевые звенья патогенеза опухолевого процесса, не повреждая при этом здоровые клетки. Данный процесс приводит к лизису клеток лейкоза прямым путем и через иммуноопосредованные механизмы — комплементзависимый лизис, клеточно-опосредованную цитотоксичность, индукцию апоптоза и т. д. К таким препаратам относится Мабтера (ритуксимаб).

Преимущества иммунохимиотерапии у больных ХЛЛ были продемонстрированы в ряде клинических исследований. В частности, была показана высокая эффективность сочетанного применения Мабтеры с флударабином и циклофосфамидом, позволившего достичь ответа на терапию у 95% больных.

Таким образом, применение ритуксимаба при ХЛЛ является оправданным и позволяет значительно повысить эффективность лечения.

Подготовил Дмитрий Демьяненко

3