

# Современные подходы к диагностике и лечению неходжкинских лимфом

**14-15 октября в г. Киеве проходила научно-практическая конференция «Неходжкинские лимфомы. Современные взгляды на патогенез, подходы к диагностике и лечению».**

**Это первая международная конференция европейского уровня по данной проблематике, проведенная в нашей стране. Участники мероприятия – ученые, исследователи, клиницисты, представлявшие более чем 10 стран, – ознакомились с современными взглядами на возможности терапии этого заболевания, обсудили новые достижения в диагностике и подходы к ведению пациентов.**

**Большое внимание на мероприятии было уделено использованию схем таргетной терапии у больных лимфопролиферативными заболеваниями. В частности, специалисты из разных стран обсуждали преимущества применения препарата ритуксимаб (Мабтера), появление которого стало началом новой эры в лечении лимфом.**

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – одно из самых распространенных лимфопролиферативных заболеваний крови, риск развития которого увеличивается с возрастом. Заболеваемость и смертность вследствие НХЛ ежегодно увеличиваются во всем мире, при этом биологическая и морфологическая гетерогенность данной патологии создает значительные трудности как для первичной диагностики, так и для выработки адекватного лечения. Наиболее часто встречающимся вариантом НХЛ является диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), отличающаяся разнообразием морфологических характеристик, клинических проявлений и вариабельностью чувствительности к терапии.

Проведение химиотерапии пациентам с лимфомами низкой степени злокачественности позволяет достаточно эффективно купировать симптомы и даже достигать полной регрессии видимых проявлений болезни, однако в дальнейшем у всех больных наблюдаются прогрессирование или рецидивы заболевания. При развитии рецидива шанс на достижение последующей ремиссии уменьшается, а длительность повторных ремиссий становится все меньше.

В последние два десятилетия в лечении НХЛ достигнуты впечатляющие успехи. В значительной степени это связано с появлением нового таргетного препарата ритуксимаб (Мабтера). Данный препарат представляет собой химерные моноклональные антитела к антигену CD20, который экспрессируется на многих опухолях, имеющих В-клеточное происхождение. Неудивительно, что преимущества и возможности ритуксимаба обсуждались в ряде докладов, прозвучавших в рамках конференции.

## Выбор оптимального лечения НХЛ: результаты зарубежных исследований



Президент Международного союза борьбы с раком (UICC), профессор Франко Кавалли (Franco Cavalli, г. Беллинцона, Швейцария) представил лекцию с провокационным названием «Можем ли мы вылечить больных с фолликулярной лимфомой?».

По его словам, еще 10 лет назад диагностика лимфом была основана на выявлении лимфо- и лейкоцитов в периферической крови, а также на гистологическом исследовании удаленных лимфатических узлов. Несвершенство диагностических подходов усложняло разделение НХЛ на группы и, соответственно, не позволяло подобрать адекватное для каждого конкретного пациента лечение. Современные классификации НХЛ основываются на морфологических, цитологических и гистологических признаках, а также на методах иммунофенотипирования. Правильная диагностика необходима для назначения адекватной терапии, при этом клиническая стадия заболевания и степень распространения опухолевого процесса должны быть установлены самым тщательным образом.

В настоящее время известно около 30 подтипов НХЛ. Фолликулярная лимфома (ФЛ) является одним из самых распространенных подтипов и составляет примерно четвертую часть от общего числа случаев НХЛ у взрослых. Данный подтип характеризуется относительно спокойным течением, и хотя пока не найдено способа его полного излечения, современная терапия позволяет значительно продлить жизнь пациентов (Fisher et al., 2005; Liu et al., 2006). В настоящее время средняя продолжительность жизни таких больных при условии адекватного лечения составляет 13-15 лет; известны случаи, когда пациенты с ФЛ живут 20 лет.

В лечении ФЛ используются лучевая терапия, монокимиотерапия алкилирующими агентами, полихимиотерапия, иммунотерапия (интерфероном, моноклональными антителами), однако оптимальные подходы к ведению больных ФЛ до сих пор не определены. Вероятность наступления самопроизвольных ремиссий позволила обосновать выжидательную тактику, заключающуюся в тщательном динамическом наблюдении. Терапию в этом случае начинают лишь при возникновении симптомов, обусловленных прогрессированием опухоли. Вместе с тем известно, что выжидательная тактика может привести к необратимому поражению органов, развитию резистентности к терапии, трансформации, а также способна снижать выживаемость; но все же она может быть целесообразной, особенно у молодых пациентов, так как позволяет уменьшить токсическое влияние химиотерапии на организм.

По словам профессора Ф. Кавалли, наиболее интенсивный ответ на лечение отмечается у пациентов, получающих в качестве первой линии терапии комбинацию химиотерапии и ритуксимаба. Однако такой подход не является стандартным при ФЛ. Современные исследования показывают эффективность монотерапии ритуксимабом в первой линии противоопухолевого лечения. Так, в исследовании SAKK были включены больные ФЛ. Все пациенты получили стандартный месячный индукционный курс ритуксимаба. Далее одна группа не получала терапии до рецидива, пациентам другой группы назначался ритуксимаб (1 введение каждые 2 мес, всего 4 курса). В результате показано, что продолжение терапии ритуксимабом у больных ФЛ привело к удвоению продолжительности времени до рецидива (Ghielmini et al., 2009).

Докладчик также отметил, что поддерживающая терапия ритуксимабом дает лучшие результаты, чем ее отсутствие. Это подтверждают данные исследования PRIMA, в которое были включены пациенты с ФЛ на поздней стадии заболевания, ранее не получавшие лечения. Показано, что при использовании в качестве поддерживающей терапии ритуксимаб удваивает выживаемость без прогрессирования. Даже через 2 года наблюдения 82% участников исследования, которые продолжали принимать ритуксимаб, находились в состоянии ремиссии (против 66% в контрольной группе).

Таким образом, применение ритуксимаба высокоэффективно в первой линии терапии, а также в качестве поддерживающего лечения. Как подчеркнул профессор Ф. Кавалли, появление ритуксимаба является одной из основных причин значительных успехов в лечении ФЛ, достигнутых за последние 10-15 лет. В настоящее время ритуксимаб входит в схемы лечения большинства В-клеточных CD20-положительных лимфом. Это первый метод лечения, который оказал достоверное положительное влияние на показатель общей выживаемости у больных ФЛ.

Помимо этого, докладчик привел данные о повышении эффективности лечения при применении радиоиммунотерапевтического препарата Zevalin, полученные голландскими учеными (F. Morschhauser et al., 2008). По утверждению исследователей, добавление препарата Zevalin после индукции ритуксимабом позволяет значительно улучшить результаты лечения. Вместе с тем в этом исследовании пациенты проходили менее интенсивную индукционную терапию ритуксимабом, чем в других испытаниях, то есть доказано, что Zevalin повышает эффективность лечения у больных ФЛ, получавших мягкую индукционную терапию ритуксимабом, но пока нет данных об эффективности комбинации интенсивной индукционной терапии с радиопрепаратом.

Рассматривая роль трансплантации как метода лечения ФЛ, профессор Ф. Кавалли отметил, что проведение аллогенной трансплантации позволяет достичь длительной безрецидивной выживаемости у 30-40% больных. В то же время этот подход является высокотоксичным, затратным и не применим у большинства пациентов в связи с отсутствием



совместимого донора и возрастным фактором. В исследовании GELF изучалась эффективность аутологической трансплантации в первой линии терапии у 402 пациентов (Sebban et al., 2006). В результате убедительно показано, что трансплантация не может применяться в первой линии терапии, поскольку не приводит к повышению показателя общей выживаемости. Другое исследование (M. Ladetto et al., 2008), в котором сравнивались аутологическая трансплантация и режим R-СНОР, показало заметную разницу в выживаемости без прогрессирования между этими двумя группами, но оно не выявило разницы в отношении общей выживаемости пациентов. Докладчик подчеркнул, что применение аутологической трансплантации при ФЛ позволяет увеличить выживаемость без прогрессирования, но не излечивает пациента. По его предположению, единственный метод, который сможет излечить пациентов с ФЛ, – это аллогенная трансплантация. Однако следует учитывать, что трансплантация может быть назначена только молодым пациентам при рецидиве заболевания, когда опухоль резистентна к консервативному лечению.

В заключение докладчик отметил, что в настоящее время отмечается тенденция к максимальной индивидуализации лечения при различных онкологических заболеваниях. В связи с этим крайне востребованы прогностические критерии оценки, позволяющие выбрать оптимальную терапию. В настоящее время для выбора лечения используется прогностический индекс FLPI, который может применяться во всех возрастных группах. Это простой и воспроизводимый метод прогноза, основанный на доступных клинических данных. По словам профессора Ф. Кавалли, выбирая лечение для каждого конкретного пациента, необходимо учитывать данный прогностический индекс, стадию заболевания, профиль генной экспрессии, наличие и выраженность симптомов, а также определять приоритетные задачи терапии с учетом предпочтений пациента (длительная выживаемость, качество жизни, длительная ремиссия). В зависимости от этого выбирается врачебная тактика – наблюдение, мягкое лечение либо агрессивная терапия (Feuerlein et al., 2009).



Доклад доктора Долорес Кабальеро (Dolores Caballero) из отделения гематологии госпиталя Саламанкского университета (Испания) был посвящен применению терапии первой линии и терапии «спасения» у пациентов с ДВККЛ, наиболее распространенным типом НХЛ в мире (35% всех случаев НХЛ).

Начиная свое выступление, доктор Д. Кабальеро остановилась на современных прогностических факторах, помогающих выбрать лечение. Гистопатологическая оценка, дополненная цитогенетическим исследованием и анализом нескольких молекулярных маркеров, сегодня является золотым стандартом при постановке диагноза и определении прогноза больных ДВККЛ. Работы последних лет также подтверждают прогностическое значение профиля генной экспрессии. Показано, что различные профили экспрессии генов отражают различия в скорости пролиферации, ответе на терапию и уровне дифференцировки опухолей. На основе сравнительного анализа профилей генной экспрессии в группах пациентов, которые существенно различались по 5-летней выживаемости (70 и 12%), была подобрана панель генов для использования в качестве независимого прогностического фактора (M.A. Shipp et al., 2002). Исследования ряда специалистов (A. Rosenwald, M. Shipp, S. Monti, M. Hummel) привели к выделению 6 генов (LMO2, bcl6, FN1, CCND2, SCYA3, bcl2), экспрессия которых

в наибольшей степени коррелирует с клиническим исходом. В частности, установлено, что повышенный уровень экспрессии генов LMO2 bcl6, FN1 ассоциируется с лучшей выживаемостью больных, тогда как экспрессия CCND2, SCYA3 bcl2 является неблагоприятным прогностическим фактором и указывает на худшую выживаемость больных, получающих режим CHOP. В целом представленные данные указывают на то, что дальнейший прогресс в лечении должен идти по пути индивидуализации терапии с учетом генетических характеристик пациента. К сожалению, геномные исследования имеют ряд ограничений (для анализа требуется наличие большого количества РНК, экстрагированной из свежих образцов опухолевой ткани, а это технически сложные и дорогие методики), что усложняет их широкое внедрение в клиническую практику.

Рассматривая место ритуксимаба в современных схемах лечения ДВККЛ, доктор Д. Кабальеро представила данные рандомизированных исследований. Так, показательно исследование GELA, в котором приняли участие пациенты старше 60 лет с поздними стадиями заболевания. Больные получали терапию, состоящую из 8 циклов CHOP либо R-CHOP, повторявшихся каждый 21 день. Сравнение этих режимов показало, что бессобытийная и общая выживаемость за 6 лет наблюдения была выше у пациентов, получавших R-CHOP (Coffier, 2002; Feugier, 2005). Количество полных ремиссий было существенно выше в группе R-CHOP и составило 76% (по сравнению с 63% в группе CHOP). 18% больных, получавших ритуксимаб, и 31% больных, не получавших данный препарат, не отвечали на проводимую терапию. В 2007 г. на конференции Американского общества клинической онкологии

MinT 6 циклов CHOP-21 с ритуксимабом можно считать золотым стандартом лечения данной когорты пациентов. При этом показано, что бессобытийная выживаемость была лучше у больных, которые не получали лучевой терапии. Авторы исследования указывают, что добавление лучевой терапии на исходно массивные очаги опухоли или экстранодальные очаги не должно проводиться вне клинических испытаний.

В настоящее время стандарт лечения для молодых пациентов с высоким уровнем риска по международному прогностическому индексу (PI) до конца не определен. Все еще рассматривается вопрос, целесообразна ли аутологическая трансплантация как первая линия терапии агрессивной НХЛ. Ориентиром могут быть данные двух метаанализов 2003 и 2007 гг., которые показали, что у молодых пациентов с высоким PI, получивших полный курс химиотерапии, выявлены преимущества при проведении аутологической трансплантации.

Докладчик отметила, что действенность ритуксимаба у больных НХЛ теоретически можно повысить еще больше. Один из путей повышения эффективности терапии – попытаться



определить, у каких пациентов может быть достигнут хороший результат, путем промежуточной оценки ответа на лечение. С появлением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) значительно возросла точность оценки эффекта, особенно в случае частичной ремиссии и сохранения остаточной опухоли. Использование ПЭТ позволяет выявить больных с высоким риском рецидива. Прогностическая значимость этого исследования особенно велика при его проведении на раннем этапе – после первого или второго курса химиотерапии.

Завершая доклад, доктор Д. Кабальеро отметила, что самым важным прогностическим фактором после рецидива заболевания является степень ответа на терапию «спасения». Показано, что при добавлении ритуксимаба к схемам второй линии и терапии «спасения» результаты лечения рецидивов и рефрактерных форм ФЛ и ДВККЛ улучшаются. Применение ритуксимаба целесообразно лишь у тех пациентов, которые имеют ранние рецидивы после первого года ремиссии, либо в случае прогрессирования после CHOP.

#### Внедрение современных методик: опыт отечественных специалистов



На конференции с докладом «Современные подходы к терапии больных неходжкинскими лимфомами. Опыт Национального института рака» выступила заместитель директора, руководитель отдела консервативных методов лечения Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Ирина Анатольевна Крячок.

Очерчивая деятельность отдела консервативных методов лечения

Национального института рака МЗ Украины, докладчик подчеркнула, что специалистами отдела внедрены и широко применяются современные методы лечения. Так, больным НХЛ в зависимости от показаний проводится рациональная комбинированная химиотерапия, интенсивная химиотерапия, иммунотерапия (в частности, ритуксимабом); кроме того, внедрены и применяются методы лечения пациентов с рецидивирующими и рефрактерными формами лимфом с помощью режимов «спасения». Для проведения высокодозовой химиотерапии и трансплантации больных направляются в Киевский центр трансплантации костного мозга, с которым налажено тесное сотрудничество. Большое внимание также уделяется современным методам диагностики, что позволяет максимально индивидуализировать лечение.

В Национальном институте рака широко практикуется использование моноклональных антител, в частности ритуксимаба, являющегося сегодня основным препаратом в лечении НХЛ. Так, по данным метаанализа Cochrane, применение ритуксимаба в схемах химиотерапии улучшает ответ на лечение, повышает общую выживаемость, увеличивает время до прогрессирования. Активно обсуждаются

обновленные результаты исследования PRIMA, в котором ритуксимаб приводил к удлинению периода до начала следующей линии терапии и улучшению непосредственных результатов лечения на момент завершения наблюдения (частичный ответ может превращаться в полный). В ряде исследований (MinT, GELA, RECOVER-60) показано, что многокомпонентные схемы химиотерапии не приводили к увеличению выживаемости у пациентов с НХЛ, и только включение иммунотерапии существенно повлияло на результаты лечения. Таким образом, введение ритуксимаба в схемы терапии и поддерживающее лечение улучшают непосредственные результаты тактовых, причем полученные преимущества не зависят от возраста больных и того, какую терапию они получали ранее.

В Национальном институте рака МЗ Украины накоплен определенный опыт применения ритуксимаба. Данный препарат получали 110 пациентов с НХЛ; все больные прошли от 1 до 8 курсов лечения (в среднем 4 курса). Результаты лечения сравнивали с таковыми в группе больных, которые не получали препарат. Группы были сопоставимы по основным гематологическим и клиническим характеристикам (преимущественно включали пациентов с достижениями поздними стадиями заболевания). В результате у пациентов, принимавших ритуксимаб, отмечены преимущества в отношении общего ответа на лечение, полной и частичной ремиссии; кроме того, 5-летняя выживаемость в общей и контрольной группе отличалась примерно на 20% в пользу ритуксимаба. Таким образом, полученные результаты сопоставимы с данными международных исследований.

Представляет интерес зависимость эффективности терапии от количества курсов ритуксимаба, которое получили пациенты. Так, отмечено достоверное снижение выживаемости пациентов, получивших 1-3 курса терапии, по сравнению с таковой больных, получивших не менее 4 курсов. Показано, что ритуксимаб повышал эффективность как первой линии терапии, так и повторных курсов лечения.

Таким образом, активное внедрение современных методов лечения пациентов с НХЛ делает возможным достижение улучшенных немедленных и отсроченных результатов лечения. Несмотря на определенные сложности, применение инновационных технологий способствует достижению новых горизонтов в диагностике и лечении НХЛ в Украине.



Киевский центр трансплантации костного мозга представляла Ирина Степановна Коренькова с докладом «Опыт трансплантации стволовых клеток в лечении лимфом».

Выступающая напомнила коллегам, что, согласно статистическим данным, заболеваемость НХЛ в Украине составляет 4,5 случая на 100 тыс. населения. Несмотря на достигнутые в последние годы достижения в лечении

лимфом, результаты терапии остаются крайне неудовлетворительными, а прогноз для большинства пациентов – неблагоприятным. Рецидивы встречаются у 30-70% больных ДВККЛ, а также в 100% случаев при индолентных лимфомах и лимфомах из клеток мантийной зоны. Первично резистентными являются 20-30% ДВККЛ, 10-20% индолентных лимфом, 20% лимфом из клеток мантийной зоны.

По словам докладчика, важным инструментом для преодоления опухолевой резистентности является ритуксимаб, появление которого произвело революцию в лечении лимфолиферативных заболеваний. Одним из путей преодоления опухолевой резистентности также являются высокодозовая химиотерапия с проведением аутологической трансплантации гемопоэтических клеток и аллогенная трансплантация.

Что касается возможностей аутологической трансплантации, то первые публикации по данной тематике появились еще в 1978 г. В 1990-2007 гг. наибольшее количество аутологических трансплантаций проведено при лимфолиферативных заболеваниях. Аутогенная трансплантация при НХЛ составляют 30% всех трансплантаций, выполненных при лимфолиферативных заболеваниях в странах Европы за 2008 г. Рост их количества, безусловно, связан с успехами данного вида лечения. В 2009 г. опубликованы рекомендации, основанные на данных клинических исследований и отражающие текущее состояние в отношении данного вида вмешательства при НХЛ.

Эффективность режима терапии, включающего трансплантацию, изучалась в европейском исследовании PARMA, в которое были включены 215 больных. Пациенты получили 2 курса второй линии индукционной химиотерапии, у 109 (58%) из них была достигнута ремиссия. Эти больные были рандомизированы на две группы. В первой продолжалось исходное лечение, а во второй ремиссия закреплялась применением курса высокодозовой химиотерапии

Продолжение на стр. 30.



(ASCO) были представлены результаты 7-летнего периода наблюдения за пациентами, принимавшими участие в исследовании, которые свидетельствуют о несомненном превосходстве терапии R-CHOP у пациентов старше 60 лет, а в 2010 г. уже получены и опубликованы в журнале Blood, (июнь 2010) результаты 10-летнего периода наблюдения. Преимущество в группе, получавшей Мабтеру, сохраняется и увеличивается со временем: через 10 лет разница в общей выживаемости составила 16% между группами, а медиана общей выживаемости в группе ритуксимаба была больше на 5 лет.

Интересные данные получены в исследовании RECOVER-60, в которое вошли пациенты с CD20+ лимфомами I-IV стадий в возрасте от 61 до 80 лет. Результаты исследования показали, что добавление 8 циклов ритуксимаба значительно увеличивает время до неудачи лечения независимо от выбранного режима введения химиотерапии (M. Pfreundschuh, 2008). Изучался также вопрос, какой перерыв между курсами оптимален – 14 дней или 21 день, и к настоящему времени получены данные, согласно которым нет большого различия в эффективности курсов в том и другом случае (R. Delaigle, 2009). Однако немецкая группа по изучению НХЛ высокой степени злокачественности (DSHNHL) подвергла критике эти данные и рекомендует проведение курса каждые 14 дней. При этом пациентам в тяжелом состоянии необходимо пройти предварительное лечение стероидами, что уменьшает раннюю смертность и улучшает состояние. Докладчик отметила, что в отделении гематологии госпиталя Саламанкского университета почти все пациенты получают 6 циклов R-CHOP через 21 день.

Возможность улучшения результатов лечения доказана в настоящее время при применении R-CHOP у больных ДВККЛ моложе 60 лет с низким риском раннего прогрессирования. Об этом свидетельствуют результаты рандомизированного исследования MinT, включавшего 824 больных в возрасте от 18 до 60 лет с CD20+ опухолью и низким риском раннего прогрессирования, II-IV стадиями заболевания или I стадией при наличии больших опухолевых масс. Лечение включало 6 циклов CHOP-21 или R-CHOP-21 с последующей лучевой терапией на экстранодальные зоны поражения и опухолевые очаги больших размеров. Использование R-CHOP в исследовании на 20% увеличивало частоту полных ремиссий, значительно сократило частоту случаев прогрессирования и на 10% повысило 2-летнюю выживаемость. Частота побочных эффектов при включении ритуксимаба в схему CHOP не возрастала. На основании результатов исследования

## Современные подходы к диагностике и лечению неходжкинских лимфом

Продолжение. Начало на стр. 28.



с аутологической трансплантацией. При медиане наблюдения в 5 лет бессобытийная выживаемость составила 46% в группе высокодозовой химиотерапии и 12% — в группе стандартной. Общая выживаемость в первой группе была также значимо выше, чем при стандартном лечении (53 и 32% соответственно). Дополнительный анализ результатов этого исследования еще через 3 года (медиана наблюдения 8 лет) принципиально не повлиял на результаты лечения — и общая, и безрецидивная выживаемость оставались более высокими в первой группе пациентов.

В настоящее время высокодозовая химиотерапия с аутологической трансплантацией стала стандартом лечения у больных с химиочувствительным рецидивом или рефрактерной ДВККЛ и некоторыми другими видами НХЛ. Такой метод лечения обладает не очень высокой токсичностью (смертность, связанная с высокодозовой химиотерапией, не превышает 5%). Основная проблема данного подхода — ранние рецидивы после трансплантации (в первые 1-2 года после проведения), предположительно связанные с реинфузией опухолевых клеток либо наличием резидуальной болезни. Пути решения этой проблемы — терапия «спасения», аллогенная трансплантация, назначение ритуксимаба. В частности, исследование CORAL (Gisselbrecht et al., 2009) показало, что режимы R-ICE и R-DHAP сопоставимы по эффективности у пациентов с рецидивами или рефрактерными формами ДВККЛ.

В целом высокодозовая химиотерапия с аутологической трансплантацией при НХЛ показана:

- пациентам, не достигшим ремиссии после индукционной терапии, но сохраняющим химиочувствительность;
- пациентам с рецидивами заболевания;
- при первой ремиссии у больных с лимфомой из клеток мантийной зоны.

Кроме того, трансплантация может быть целесообразна в случае консолидации первой полной ремиссии при ДВККЛ с высоким риском рецидива, а также при ФЛ в первом или последующем химиочувствительном рецидиве (с трансформацией или без нее).

По словам выступающей, в Киевском центре трансплантации костного мозга за время его работы проведены 354 трансплантации, из них 11% — в случае НХЛ. При этом 74% пациентов с НХЛ пролечены в течение последних 4 лет. Среди пролеченных 37 пациентов с НХЛ 81% составляли больные с В-клеточной лимфомой, из них 15 — с ДВККЛ. Причинами назначения трансплантации в 43,2% случаев были рецидивы опухоли и в 21% — первично рефрактерные формы заболевания. У 51,4% пациентов в режим терапии «спасения» был включен ритуксимаб. На данный момент живы 25 пациентов, умерли 11 (29,7%), 1 пациент не поддерживает связи с исследователями. Причиной смерти в подавляющем большинстве случаев стало прогрессирование основного заболевания. Общая трансплантационная летальность составила 2,6% (причина смерти — инфекционные осложнения).

Докладчик отметила, что в настоящее время приближительная потребность в проведении трансплантаций для нашей страны составляет около 500 операций в год. Среди причин недостаточного проведения — отсутствие общепринятых стандартов диагностики и лечения НХЛ, нехватка диагностических лабораторий, дискоординированность действий специалистов онкологического и гематологического профиля. Вместе с тем увеличение количества пролеченных пациентов внушает оптимизм.

Подготовила **Катерина Котенко**  
Фото автора

## Достижения клинической онкологии 2010

Продолжение. Начало на стр. 20.

### Бевацизумаб позволяет замедлить прогрессирование рака яичников

Согласно результатам клинических испытаний III фазы, добавление бевацизумаба к стандартной химиотерапии карбоплатином и паклитакселом, а затем применение его в качестве поддерживающей терапии может существенно продлить выживаемость без прогрессирования заболевания у женщин с распространенным раком яичника.

Исследование включило 1873 больных с впервые выявленным раком яичников III-IV стадии в период с сентября 2005 по июнь 2009 года. Пациенток рандомизировали на 3 группы: первая сначала получала паклитаксел и карбоплатин, а затем плацебо; вторая — паклитаксел, карбоплатин и бевацизумаб (15 мг/кг) одновременно, а также плацебо в качестве последующей поддерживающей терапии; третья — паклитаксел, карбоплатин и бевацизумаб (15 мг/кг) одновременно, а также бевацизумаб в качестве последующей поддерживающей терапии.

Было отмечено, что средняя выживаемость без прогрессирования заболевания у больных, получавших только химиотерапию, составила 10,3 по сравнению с 11,2 мес у тех, кто получал бевацизумаб вместе с химиопрепаратами и плацебо в последующем. Данное различие не было статистически значимым. В то же время добавление бевацизумаба в качестве поддерживающего лечения значительно повысило выживаемость без прогрессирования (14,1 против 10,3 мес), снизив риск прогрессирования на 28%.

Спектр и тяжесть побочных эффектов были аналогичны тем, о которых сообщалось ранее при использовании бевацизумаба. Среди них можно выделить артериальную гипертензию, а также перфорацию кишечника.

Авторы исследования отметили, что бевацизумаб стал первой таргетной молекулой, продемонстрировавшей эффективность в лечении рака яичников, и рекомендуют рассматривать применение бевацизумаба в комбинации с химиотерапией и в последующем в качестве поддерживающей терапии как стандарт лечения женщин с раком яичников.

*American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 Annual Meeting: Abstract LBA1. Presented June 6, 2010. <http://www.asco.org>*

### Применение комбинации FOLFIRINOX позволило повысить выживаемость больных с метастатическим раком поджелудочной железы

Результаты клинических испытаний III фазы по лечению метастатического рака поджелудочной железы показали увеличение выживаемости больных при применении комбинированной химиотерапии с использованием 5-фторурацила, лейковорина, иринотекана и оксалиплатина (FOLFIRINOX) по сравнению со стандартной монотерапией гемцитабином.

В исследовании были включены 342 пациента, рандомизированные в группы поли- и монокимиотерапии. Применение комбинации FOLFIRINOX привело к повышению общей выживаемости до 10,4 мес по сравнению с 6,8 мес в группе монотерапии гемцитабином (ОР 0,57;  $p < 0,0001$ ). 1-летняя выживаемость в первой группе составила 48,4%, во второй — 20,6%. Выживаемость без прогрессирования заболевания соответственно повысилась и составила 6,4 vs 3,4 мес (ОР 0,47;  $p < 0,0001$ ). Авторы исследования отметили, что 10-месячный показатель общей выживаемости является максимальным из когда-либо полученных в III фазе клинических испытаний, поэтому комбинация FOLFIRINOX должна стать новым международным стандартом лечения пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы.

*American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 Annual Meeting: Abstract 4010. Presented June 7, 2010. <http://www.asco.org>*

### Сердечно-сосудистый риск после лечения злокачественных новообразований в детском или подростковом возрасте

Среди пациентов, получавших антрациклины и/или лучевую терапию (облучение грудной клетки) по поводу рака в детском или подростковом возрасте, риск развития застойной сердечной недостаточности и прочих кардиоваскулярных заболеваний в будущем повышается в 6 раз.

В данном ретроспективном когортном исследовании были проанализированы медицинские данные 14 тыс. пациентов, перенесших рак в 1970-1986 гг. Исследователи обнаружили, что такие больные имеют большую вероятность развития застойной сердечной недостаточности (ОР 5,9, 95% ДИ 3,4-9,6), инфаркта миокарда (ОР 5,0, 95% ДИ 2,3-10,4), заболеваний перикарда (ОР 6,3, 95% ДИ 3,3-11,9) и патологии клапанов (ОР 4,8, 95% ДИ 3,0-7,6) в будущем по сравнению с их здоровыми ровесниками.

Авторы отмечают, что необходимо быть настороженными в отношении выявления данных патологий у пациентов, получавших антрациклины и/или облучение грудной клетки по поводу рака в детском и подростковом возрасте.

*BMJ 2009; 339:b4691.*

### Новый таргетный агент кризотиниб продемонстрировал эффективность в лечении немелкоклеточного рака легких

Ранее кризотиниб (crizotinib) продемонстрировал обнадеживающие результаты в клинических исследованиях I фазы среди пациентов с раком легких и мутацией ALK (встречающейся примерно у 20%), обеспечив уменьшение размеров опухоли у 2/3 больных. В исследовании II фазы применение данного таргетного агента позволило достичь ответа на лечение у 57% и контроля над заболеванием — у 87% пациентов с НМРЛ и мутацией ALK. Исследование включало 82 больных, положительно ответивших на предыдущий курс химиотерапии. Пациентам был назначен кризотиниб в дозе 250 мг дважды в день. У более 90% больных было отмечено уменьшение размеров опухолей, средний период ремиссии составил приблизительно 15 мес, а у 72% пациентов прогрессирование заболевания отсутствовало в течение 6 мес. Отмечена хорошая переносимость препарата, наиболее частыми побочными эффектами были незначительно выраженные тошнота, диарея и рвота.

*American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 Annual Meeting: Abstract 3. Presented June 6, 2010. <http://www.asco.org>*

### Комбинированная химиотерапия с использованием карбоплатина/паклитаксела должна быть стандартной для пожилых пациентов с немелкоклеточным раком легких

Комбинированная химиотерапия является стандартным лечением пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) в возрасте до 65 лет. Для старших возрастных групп целесообразность применения двух терапевтических агентов подвергалась обсуждению, и многие врачи придерживались тактики монотерапии. Однако применение комбинированной химиотерапии с использованием карбоплатина и паклитаксела позволяет улучшить выживаемость пожилых пациентов с НМРЛ. К таким выводам пришли ученые, проанализировав результаты клинического испытания III фазы, представленные на Ежегодном собрании ASCO 2010.

Исследование проводилось с участием 451 пациента с НМРЛ в возрасте от 70 до 89 лет. Наблюдалось более значимое улучшение общей выживаемости в случае применения комбинации карбоплатина и паклитаксела по сравнению с применением монотерапии с использованием гемцитабина или винорельбина (в среднем 10,4 против 6,2 мес, относительный риск (ОР) 0,60;  $p = 0,0001$ ). Также имело место существенное увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов, получавших комбинированную химиотерапию, по сравнению с больными группы монотерапии (в среднем 6,6 против 3,2 мес, ОР 0,55;  $p < 0,0001$ ).

Однако частота неблагоприятных эффектов на фоне применения комбинированной химиотерапии была выше по сравнению с монотерапией, в частности, частота развития нейтропении составила 47,8 против 12,2% соответственно; в целом токсичность данной схемы лечения была оценена как приемлемая.

По мнению исследователей, комбинированная химиотерапия карбоплатином и паклитакселом открывает новые возможности для лечения пожилых пациентов с НМРЛ.

*American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 Annual Meeting: Abstract 2. Presented June 6, 2010. <http://www.asco.org>*

Подготовил **Дмитрий Демьяненко**