



Новые аспекты в лечении лимфопрлиферативных заболеваний обсуждались в рамках V юбилейной конференции «Что нового в диагностике и лечении лимфом?», которая состоялась 15-17 октября в г. Киеве. В рамках форума в онлайн-режиме выступил основоположник современной концепции лечения лимфомы Ходжкина, основатель Немецкой группы по исследованию лимфомы Ходжкина (GHSG), профессор Volker Diehl (Германия). Ученый рассказал о возможностях ведения пациентов с ранней, промежуточной и поздней стадиями лимфомы Ходжкина (ЛХ) и системной анапластической крупноклеточной лимфомы (сАККЛ), а также перспективах оптимизации терапии на ближайшее будущее.

Профессор V. Diehl отметил, что в настоящее время прогресс в лечении лимфомы Ходжкина все больше связывают с внедрением в клиническую практику моноклональных антител и химических агентов. Одним из таких препаратов является брентуксимаб ведотин (Адцетрис) — инновационный препарат, конъюгат антитела и цитостатика, который селективно доставляет монометил ауристатин Е (блокатор полимеризации тубулина) в клетки, экспрессирующие CD30. Адцетрис продемонстрировал активность в терапии ЛХ и такого относительно редкого заболевания, как сАККЛ. Конъюгат сочетает в себе свойства моноклонального антитела и химиопрепарата, а также отличается уникальным целенаправленным воздействием: антитело, содержащееся в препарате Адцетрис, связывается с антигеном CD30 на поверхности и доставляет препарат внутрь CD30+-клетки. После интернализации препарата внутрь клетки, миграции в лизосомы и разрушения линкера высвобождается монометил ауристатин Е, который разрушает микротубулярную сеть, приводя к апоптозу опухолевой клетки. Кроме того, предполагается, что терапевтический эффект препарата Адцетрис связан с воздействием не только на злокачественные клетки, но и на их окружение, включая регуляторные Т-лимфоциты, подавляющие противоопухолевый иммунный ответ, и на клетки, вырабатывающие факторы роста.

Результаты ранних исследований свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения эффективности препарата в терапии CD30-экспрессирующих лимфом. В рамках базисного регистрационного исследования II фазы оценивались эффективность и безопасность брентуксимаба ведотина у 102 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ, перенесших аутологическую трансплантацию стволовых клеток (A. Younes et al., 2012). В течение 3 недель пациенты получали брентуксимаб ведотин в дозе 1,8 мг/кг путем внутривенных инфузий. Максимальное количество циклов исследования — 16. Основной оцениваемый показатель — частота объективного ответа как по оценке исследователя, так и по результатам независимого пересмотра рентгенологических данных составила 75%, при этом полная ремиссия отмечалась в 34% случаев. Медиана выживаемости без прогрессирования у всех пациентов составила 5,6 мес, а медиана длительности ответа у лиц с полной ремиссией достигла 20,5 мес. Спустя более чем 1,5 года после окончания исследования 31 пациент был жив, при полном отсутствии признаков прогрессирования заболевания. В некоторых случаях лечение сопровождалось развитием контролируемой токсичности, а наиболее частыми нежелательными явлениями при этом были: периферическая сенсорная нейропатия, тошнота, слабость, нейтропения и диарея. Согласно данным, представленным на последнем конгрессе ASH 2013, медиана общей выживаемости в этом исследовании составляет почти 3,5 года, а расчетный показатель 3-летней выживаемости — 54%. Это позволяет говорить о необходимости изучения эффективности и безопасности указанного препарата в более ранних линиях терапии.

Как подчеркнул докладчик, в настоящее время ведение пациентов с ЛХ должно быть направлено на достижение максимальной эффективности лечения в первой линии терапии при минимальной токсичности, предполагающей также снижение риска поздних осложнений. Режим полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ABVD сегодня является золотым стандартом в лечении первичной ЛХ. При ЛХ ранних стадий предпочтительно назначение 2 циклов по протоколу ABVD, за которыми следует IFRT (лучевая терапия на вовлеченные зоны) в стандартной дозе 20 Гр. Большее количество курсов ПХТ нецелесообразно. Как показали результаты исследования, проведенного GHSG, в котором режим лечения варьировал от использования 2 циклов ПХТ по

Инновационная терапия лимфомы Ходжкина и системной анапластической крупноклеточной лимфомы

протоколу ABVD и лучевой терапии в дозе 20 Гр до 4 курсов ABVD и 30 Гр облучения, частота ответа и пятилетняя выживаемость были идентичными во всех группах.

При промежуточных стадиях ЛХ возможно назначение 4 курсов ABVD+IFRT; назначение 6 курсов ПХТ не улучшает отдаленные результаты лечения. В целом комбинированная терапия, включающая химиопрепараты и облучение, остается стандартом лечения больных с ЛХ ранних и промежуточных стадий. Облучение в качестве монотерапии назначается только в лечении стадии IA нодулярного типа лимфоидного преобладания ЛХ (NLPHL). Важной задачей является развитие и внедрение в клиническую практику менее токсичных режимов терапии. В данном контексте при ранней стадии ЛХ должен быть подробно изучен брентуксимаб ведотин как возможная альтернатива стандартным режимам лечения.

Особо пристальное внимание профессор V. Diehl уделил терапии рецидивных и рефрактерных форм ЛХ. Сегодня при распространенной форме ЛХ применяется исключительно ПХТ, а облучение используется только в случае больших остаточных масс после ее окончания. В настоящее время стандартным методом лечения является режим BEACOPPesc (сочетание препаратов: этопозид, адриамицин, циклофосфамид, блеомицин, винкристин, прокарбазин и преднизолон), который подтвердил свою эффективность, однако отличается высокой токсичностью и у большинства пациентов вызывает серьезные гематологические и инфекционные осложнения, токсическое поражение органов и тканей, а также приводит к потере фертильности. С целью совершенствования режима BEACOPPesc исследуются режимы с включением инновационных молекул: BrECADD (брентуксимаб ведотин, этопозид, циклофосфамид, доксорубин, прокарбазин, преднизолон), AVD-A (адриамицин, винкристин, дакарбазин, Адцетрис). Последние результаты свидетельствуют о перспективности режима BrECADD, переносимость которого лучше по сравнению с таковой BEACOPPesc, а по эффективности он, скорее всего, превосходит AVD-A. (В дальнейшем режим BrECADD может получить более широкое применение, чем BEACOPPesc (по крайней мере, в развитых странах).

Брентуксимаб ведотин перспективен в ведении пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением ЛХ. На сегодняшний день, согласно международным рекомендациям, трансплантация стволовых клеток является стандартным методом терапии, тем не менее около 50% пациентов с рецидивирующими и рефрактерными формами лимфом в итоге не достигают показателей ремиссии и имеют в целом неблагоприятный прогноз. Профессор V. Diehl подчеркнул, что во многих географических регионах трансплантация «от донора» недоступна, и показатель эффективности терапии оказывается невысоким. Возможно ли улучшить результаты терапии выживания или высокодозовой химиотерапии? Пытаясь ответить на этот проблемный вопрос, докладчик отметил, что в настоящее время исследуется ряд моноклональных антител. И, хотя окончательные результаты некоторых исследований еще не получены, сегодня можно говорить о том, что по показателю эффективности при ЛХ брентуксимаб ведотин существенно превосходит другие молекулы.

По данным R. Chen и соавт. (2012), брентуксимаб ведотин позволяет успешно снижать интенсивность терапии при аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛХ. В исследовании принимали участие 36 пациентов, ранее получивших брентуксимаб ведотин, из них у 18 (50%) снизили интенсивность терапии, и было показано, что лечение с применением брентуксимаб ведотина перед проведением аллогенной трансплантации не оказывает негативного влияния на приживление, частоту развития реакции «трансплантат против хозяина» или на выживаемость больных. Исследователи сделали вывод, что брентуксимаб ведотин способен обеспечивать достаточный контроль заболевания у отдельных пациентов, что в свою очередь обеспечивает успешную аллогенную трансплантацию стволовых клеток.

В феврале 2013 года в Journal of clinical oncology была опубликована статья, авторы которой отмечают, что применение брентуксимаба ведотина в сочетании с инфузиями донорских лимфоцитов при раннем рецидиве ЛХ после аллогенной трансплантации стволовых клеток приводит к индукции противоопухолевого иммунитета и достижению клинической ремиссии. В публикации подчеркивается, что данный препарат индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, хемокин-лиганд-17,

фактор некроза опухоли, которые способствуют процессу апоптоза и усилению противоопухолевого иммунного ответа (Theurich et al., 2013).

Кроме того, внедрение в клиническую практику брентуксимаба ведотина изменило подходы к ведению пациентов с системной анапластической крупноклеточной лимфомой. сАККЛ — агрессивный подтип Т-клеточной лимфомы, характеризующийся экспрессией CD30. Это заболевание составляет 2-8% всех лимфом, имеет разное географическое распределение. сАККЛ свойственно агрессивное течение, у большинства пациентов патология диагностируется на терминальной стадии (III/IV). Несмотря на наличие потенциала для достижения полного или положительного ответа на лечение, это заболевание ассоциируется с высокими показателями смертности и в 30% случаев остается не чувствительным к терапии. Кроме того, одной из серьезных проблем лечения является токсичность химиотерапии, лимитирующая дозы препаратов.

В ходе многоцентрового международного исследования II фазы показаны эффективность и безопасность брентуксимаба ведотина у больных с рецидивирующей или рефрактерной сАККЛ. В исследование включали пациентов, у которых возник рецидив заболевания после, по крайней мере, одной линии химиотерапии (в качестве которой чаще всего использовалась комбинация циклофосфамида, доксорубина, винкристина и преднизона). Больным амбулаторно вводили брентуксимаб ведотин внутривенно в дозе 1,8 мг/кг в течение 30 мин каждые 3 нед (в общей сложности до 16 циклов, при среднем показателе 7 циклов). Основным оцениваемым показателем служила общая частота ответа как по оценке исследователя, так и по результатам централизованного независимого пересмотра данных. В рамках исследования у 86% пациентов, получавших лечение, определялся объективный ответ. У 57% из них достигнута полная ремиссия, у 29% — частичная. Медиана продолжительности общего ответа и полной ремиссии составила 12,6 и 13,2 мес соответственно. К нежелательным явлениям III-IV степени, зарегистрированным минимум в 10% случаев, относились нейтропения (21%), тромбоцитопения (14%) и периферическая сенсорная нейропатия (12%). Достигнутый в данном исследовании результат особенно значим, учитывая, что у 50% пациентов, включенных в исследование, на фоне предшествующей терапии развился рецидив, у 50% отмечена рефрактерность к лечению, у 62% наблюдалась первичная рефрактерность к терапии первой линии, а у 22% объективный ответ не был достигнут ни при одном виде лечения. Медиана количества линий ПХТ в анамнезе, исключая трансплантацию стволовых клеток, равнялась 2 (диапазон 1-6 линий); у 26% больных до включения в исследование трансплантация была нерезультативной (Pro B. et al., 2012).

Следует также учитывать, что стандартная ПХТ не позволяет улучшить результаты лечения у пациентов с чувствительной к химиотерапии рецидивирующей АККЛ, в то время как аутологическая и аллогенная трансплантация стволовых клеток, по некоторым данным, способны обеспечить длительный благоприятный эффект. Однако польза от трансплантации ограничена из-за невозможности добиться высокой частоты полной ремиссии при стандартной терапии «спасения». После достижения ремиссии на фоне терапии брентуксимаб ведотином в анализируемом исследовании 16 пациентам была проведена аутологическая или аллогенная трансплантация.

По оценкам исследователей, сАККЛ — перспективная нозология для таргетной терапии брентуксимаб ведотином, повышающая ответ на лечение и позволяющая ограничить токсичность, что способствует улучшению долгосрочных результатов лечения (Pro B. et al., 2012).

Проведенные исследования подтвердили целесообразность назначения CD30-таргетной терапии при лимфомах с постоянной экспрессией данного антигена. Благодаря высокой частоте достижения полной ремиссии и приемлемому профилю безопасности брентуксимаб ведотин может быть ценным вариантом лечения CD30-позитивных Т-клеточных лимфом, кроме того, оправдана клиническая оценка его эффективности у пациентов с впервые выявленными заболеваниями этой группы. В настоящее время брентуксимаб ведотин (торговое название Адцетрис) зарегистрирован в Украине.