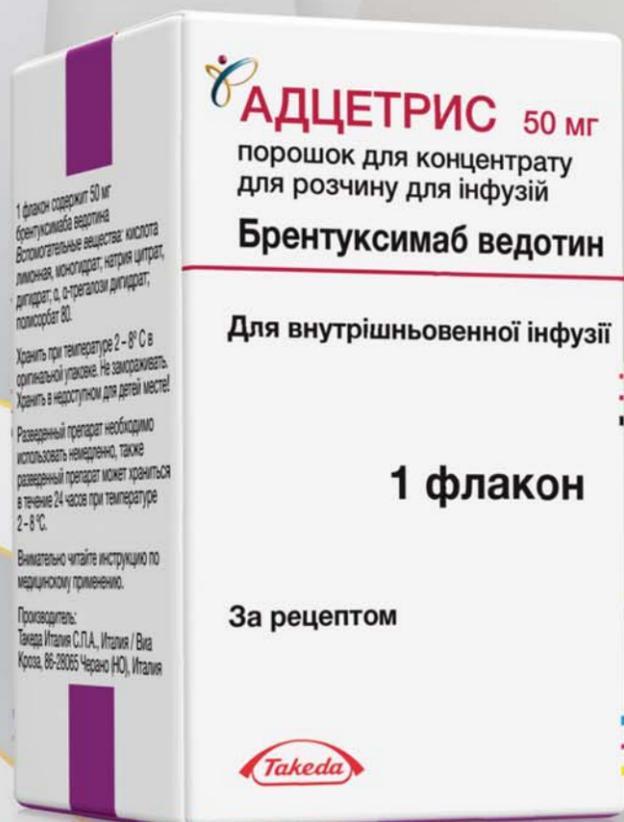




АДЦЕТРИС

Брентуксимаб ведотин

Інноваційна CD30-таргетна терапія з доведеною ефективністю



Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфоми Ходжкіна (ЛХ):

- Після аутологічної трансплантації стовбурових клітин
- Після принаймні двох попередніх ліній терапії, коли аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не є доцільною

Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною крупноклітинною лімфомою

Діюча речовина. Брентуксимаб ведотин. **Галузь застосування.** Онкогематологія. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Код АТХ L01XC12. **Лікарська форма.** Порошок концентрату для розчину для інфузій у флаконі, 50 мг. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфоми Ходжкіна (ЛХ): після аутологічної трансплантації стовбурових клітин; після принаймні двох попередніх ліній терапії, коли аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не є доцільною. Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною крупноклітинною лімфомою. **Фармакологічні властивості.** Брентуксимаб ведотин являє собою кон'югат антитіл з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичного агента до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх апоптотичної загибелі. Результати доклінічних досліджень свідчать, що біологічна активність брентуксимабу ведотину є результатом багатоступінчастого процесу. Зв'язування кон'югата з рецептором CD30 на оболонці клітини призводить до інтерналізації комплексу кон'югат-білок CD30 (ADC-CD30), який переміщується у лізосомний компартмент. В середині клітини в процесі протеолітичного розщеплення виділяється монометилауристин Е – єдина активна сполука. **Побічні реакції.** Часта: периферична сенсорна нейропатія, втома, нудота, діарея, нейтропенія, блювання, пропасниця, інфекції верхніх дихальних шляхів, обліснення, свербіж, втома, реакції на інфузії у місці введення. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П. МОЗ України.** №UA/13286/01/01 від 21.10.2013. **Виробник.** Такеда Італія С.П.А., Італія.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на конференціях, семінарах і симпозиумах з медичної тематики.

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929; www.takeda.ua

**Турбота про здоров'я,
Впевненість у майбутньому**



Лимфома Ходжкина (ЛХ) в значительной степени излечима в первой линии терапии, однако приблизительно у трети пациентов нет полного ответа (ПО) на лечение или впоследствии развивается рецидив. Только половине из этих пациентов можно эффективно помочь стандартными методами. Прогноз особенно неблагоприятен для тех больных, у которых заболевание устойчиво к химиотерапии, не может быть достигнуто даже временный контроль заболевания, а также для пациентов, у которых развился рецидив после высокодозовой химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток (АТСК). В этом обзоре обобщены последние обновления, касающиеся ведения пациентов с рецидивом ЛХ, роль инновационного лечения, такого как брентуксимаб ведотин, и перспективные терапевтические средства, находящиеся в процессе исследования. Обсуждается роль стратегий консолидации, а также потребность в новых стратегиях для пациентов пожилого возраста.

Роль консолидации: аутологичная трансплантация стволовых клеток (АТСК)

На протяжении более двух десятилетий стандартом ведения пациентов с резистентной или рецидивирующей ЛХ, у которых достигается достаточный контроль заболевания (ПО или минимальная остаточная болезнь) после «химиотерапии спасения», является АТСК, которая может вызвать устойчивый ответ примерно у 50% из этих больных. В качестве резервного часто используется режим, содержащий ифосфамид, карбоплатин, эпопозид (ICE), ранее изученный исследовательской группой Мемориального онкологического центра Sloan Kettering и показавший частоту общего ответа (ЧОО) на уровне 84%, в том числе ПО в 26% случаев, а также режим, сочетающий дексаметазон, высокие дозы цитарабина и цисплатин (DHAP), показавший сходный уровень ответа (ЧОО 89%, включая 21% ПО).

Другие схемы на основе гемцитабина, в том числе содержащие гемцитабин, дексаметазон и цисплатин (GDP); гемцитабин, винорелбин и пегилированный липосомальный доксорубин (GVP); а также гемцитабин, цисплатин, преднизолон (GEM-P), в исследованиях показали ЧОО около 70%, в том числе около 20% ПО. В одноцентровом исследовании E.A. Hawkes и соавт. (2014) режим GEM-P позволил достичь 80% ЧОО и 37% ПО в группе из 47 пациентов с рецидивом лимфомы Ходжкина, обеспечив дополнительные преимущества в отношении амбулаторного ведения и показав отсутствие перекрестной токсичности с первой линией терапии. Более интенсивные резервные схемы химиотерапии на основе алкилирующих агентов, такие как BCNU, эпопозид, цитарабин и мелфалан

Рецидивирующая лимфома Ходжкина: стратегии ведения пациентов

(Mini-BEAM) и его модификация с дексаметазоном (Dexa-BEAM), предложенная Немецкой группой по изучению лимфомы Ходжкина, редко используются в качестве первой линии «терапии спасения» при АТСК из-за высокой токсичности и потенциальных осложнений получения гемопоэтических стволовых клеток.

Стратегии ведения пациентов после АТСК и/или рефрактерного заболевания

Примерно у 50% пациентов, у которых развивается рецидив после первой линии терапии, не удается достичь контроля заболевания посредством высокодозовой химиотерапии с последующей АТСК. В этих случаях лечение ЛХ является особенно сложной задачей, требующей инновационных подходов. Одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) конъюгат брентуксимаб ведотин и некоторые другие инновационные препараты позволяют обеспечить долгосрочный контроль заболевания в подобных подгруппах пациентов, но в целом рецидив ЛХ после АТСК или рефрактерные к химиотерапии случаи заболевания остаются в значительной степени некурабельными и относятся к области неудовлетворенных медицинских потребностей.

Брентуксимаб ведотин

Брентуксимаб ведотин представляет собой антитело против CD30, конъюгированное с монометилом ауристатином E, блоком полимеризации микротрубочек. CD30 относится к семейству рецепторов фактора некроза опухоли, является трансмембранным рецепторным гликопротеином, который экспрессируется на поверхности клеток Рида-Штернберга при ЛХ и клеток анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ). Он участвует в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза лимфоцитов и не экспрессируется на поверхности покоящихся Т и В-клеток или клеток за пределами иммунной системы. Ранние исследования по изучению простых антител против CD30 (SGN-30) не показали значительной активности при ЛХ, как показано в таблице, в которой обобщены результаты всех основных клинических испытаний, проведенных с участием анти-CD30 препаратов.

В ранних исследованиях I фазы применение конъюгата брентуксимаба ведотина при рецидивах ЛХ и АККЛ продемонстрировало значительную активность и благоприятный профиль безопасности. Впоследствии в ключевом открытом исследовании II фазы 102 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ лечили брентуксимабом до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности, максимум 16 циклов. В этом исследовании ЧОО составила 75%, включая 34% ПО. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) для всех пациентов составила 5,6 месяца, медиана продолжительности ответа для пациентов, достигших ПО, составила 20,5 месяцев. Неблагоприятные события 3 степени или выше были отмечены у 55% пациентов, с наибольшей распространенностью нейтропении (20%), тромбоцитопении (8%), периферической сенсорной нейропатии (8%) и анемии (6%).

Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина сообщила об общем уровне ответа 60%, включая 22% ПО в группе из 45 пациентов, предварительно получавших интенсивное лечение, в которой 64% составляли больные с рефрактерной ЛХ. Медиана продолжительности ответа для пациентов, достигших ПО, составила 8 месяцев. Такая высокая ЧОО и допустимый профиль безопасности брентуксимаба у интенсивно леченных пациентов с ЛХ привели в 2011 году к его ускоренному утверждению FDA для лечения рецидивов ЛХ после АТСК или после двух линий комбинированной химиотерапии у больных, которым не может быть проведена АТСК. Основываясь на том, что пациенты с рефрактерностью к «химиотерапии спасения» не имеют права на АТСК, руководство Национальной онкологической сети США (NCCN) включает брентуксимаб в качестве терапевтического варианта для больных с рецидивом ЛХ после АТСК или по крайней мере двух курсов лечения независимо от их возможностей претендовать на трансплантацию.

Лечение брентуксимабом оценивалось также в качестве моста к АТСК для пациентов, рефрактерных к традиционной химиотерапии. В ретроспективном исследовании 14 больным с первичной рефрактерной или рецидивирующей ЛХ, не получавшим предварительно высокодозовую химиотерапию, с вторично рефрактерным заболеванием (n=9), сопутствующими заболеваниями (n=4) или по неизвестным причинам (n=1) был назначен брентуксимаб, после лечения которым достигнута ЧОО 71% (10/14) с 34% ПО. Из 9 пациентов с рефрактерным заболеванием у 5 достигнут ответ (у 2 – частичный, у 3 – полный) и возможность для консолидации с АТСК. В другой серии наблюдений у 18 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ терапия брентуксимабом сменялась трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТСК) с немелоаблятивным кондиционированием. У 6 пациентов из этой группы достигнута полная ремиссия и у 8 – частичный ответ. После приживления трансплантата у всех больных частота острой реакции «трансплантат против хозяина» составила 27,8%, хронической – 56,3%. Показатели общей выживаемости в течение 2 лет и ВБП были 79% и 57,5% соответственно. В другой серии 24 пациента с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ получили 4 цикла терапии брентуксимабом, у 15 из них достигнут адекватный контроль заболевания (ЧОО 66%, в том числе 45,8% ПО) и проведена консолидация с алло-ТСК (9/15), АТСК (3/15) или тандемная АТСК (3/15). При медиане наблюдения 20 мес в этой группе не отмечено смертельных исходов или

Таблица. Клинические исследования таргетной терапии, направленной на CD30

Препарат	Исследование	Количество пациентов	Количество пациентов после АТСК, %	Ответ при ЛХ
SGN-30	Фаза I	21 ЛХ, 3 НХЛ	83%	19%
SGN-30	Фаза II	38 ЛХ, 41 АККЛ	68%	ЧОО ЛХ 0%, АККЛ 17%
Брентуксимаб	Фаза I	38 ЛХ, 5 АККЛ, 1 ПТКЛ	68%	ЧОО 59%, ПО: 34%
Брентуксимаб	Фаза I	42 ЛХ, 2 АККЛ, 1 АИПЛ	100%	ЧОО 38%, ПО: 24%
Брентуксимаб	Фаза II	102 ЛХ	100%	ЧОО 75%, ПО: 34%
Брентуксимаб	Ретроспективное	45 ЛХ	87%	ЧОО 60%, ПО: 22%
Брентуксимаб	Ретроспективное	14 ЛХ	0%	ЧОО 71%, ПО: 36%
Брентуксимаб	Ретроспективное	24 ЛХ	58%	ЧОО 66%, ПО: 45,8%
Брентуксимаб	Ретроспективное	11 ЛХ	0%	ЧОО 87,5%, ПО: 50%
Брентуксимаб	Серия клинических случаев	25 ЛХ	100% (после алло-ТСК)	ЧОО 50%, ПО: 38%
Брентуксимаб	Ретроспективное	38 ЛХ, старше 60 лет	85%	ЧОО 56%, ПО: 38%

Продолжение на стр. 20.

Рецидивирующая лимфома Ходжкина: стратегии ведения пациентов

Продолжение. Начало на стр. 19.

рецидивов заболевания. Нет данных относительно частоты реакций «трансплантат против хозяина».

Два текущих исследования изучают роль брентуксимаба в качестве первой линии «терапии спасения», предшествующей АТСК. На заседании Американского общества гематологии в 2012 году R. Chen сообщил промежуточные результаты применения брентуксимаба в качестве первой линии «терапии спасения», согласно которым ЧОО на лечение составила 87,5%, а достижение ПО отмечено у 50% пациентов. В 2013 году на Международной конференции по злокачественным лимфомам Мемориальный онкологический центр Sloan Kettering представил свои промежуточные результаты последовательной терапии брентуксимабом и ICE, сообщив об уровнях ПО 33% при монотерапии брентуксимабом и 92% — при использовании последовательной стратегии.

Чтобы оценить потенциал брентуксимаба в предотвращении рецидивов у пациентов с высоким риском минимальной остаточной болезни после АТСК, проводится рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование III фазы, которое продолжается в настоящее время и, как ожидается, будет завершено в 2016 году (AETHERA, NCT01100502). Данные по нему пока не сообщаются.

Брентуксимаб также представляется эффективным в стратегии повторного лечения у отдельных пациентов. У 21 больного ЛХ, которые повторно получили терапию брентуксимабом, ЧОО составила 60% при 30% ПО, а медиана продолжительности ответа — 9,5 месяцев. Неблагоприятные события, ведущие к прерыванию терапии, произошли у 31% пациентов и были, как правило, аналогичны таковым при

первичном лечении (за исключением периферической невропатии, которая была более тяжелой в этой группе больных). Исходно у 48% пациентов, поступающих в исследование, ранее наблюдалась невропатия, и в 69% случаев отмечалось развитие или ухудшение ранее существующей невропатии.

У пациентов с рецидивами после алло-ТСК брентуксимаб эффективен, но, похоже, проявляет выраженную токсичность. В группе из 25 пациентов с рецидивами ЛХ, ранее не получавших брентуксимаба, а также перенесших интенсивное лечение (в среднем 9 линий терапии), ЧОО составила 50%, в том числе 38% ПО при медиане ВВП 7,8 месяца. Однако более трети пациентов в этом исследовании (36%) были вынуждены приостановить лечение из-за побочных эффектов. Подобное увеличение частоты побочных эффектов (36 по сравнению с 20%), указанное в ключевом исследовании, скорее всего, является следствием совокупной токсичности брентуксимаба в контексте коморбидности, вызванной предшествующими линиями интенсивной химиотерапии.

В недавно опубликованном ретроспективном исследовании изучалась эффективность и безопасность брентуксимаба у пациентов старше 60 лет. ЧОО в этой возрастной группе составила 56% у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ЛХ; установлена значимость этого препарата в ведении больных. Тем не менее токсичность была значительной по сравнению с младшей группой пациентов, отмечены более высокие показатели анемии (30 против 10%), периферической сенсорной невропатии (60 против 46%) и усталости (58 против 43%) соответственно. Однако другие проявления токсичности 3-4 степени (нейтропения, анемия, тромбоцитопения) были похожи между группами (20 против 16%).

Выводы

В то время как множественные рецидивы ЛХ остаются неизлечимыми, сегодня доступно больше вариантов лечения, чем ранее. Брентуксимаб в настоящее время исследуется в первой линии терапии и при первом рецидиве ЛХ, а также в сочетании со стандартными и новыми препаратами. Другие развивающиеся терапевтические стратегии включают в себя иммуномодулирующие методы лечения, которые могут дополнительно изменить ситуацию с рецидивирующей ЛХ в том случае, если они в состоянии обеспечить долгосрочный контроль заболевания. Усовершенствование системы стратификации риска поможет лучше адаптировать соответствующие методы лечения и интенсивность применяемой терапии у пациентов с рецидивами ЛХ. Для пожилых больных и пациентов с низким функциональным статусом необходимы выделенные клинические испытания, с тем чтобы лучше определить тонкий баланс между интенсивностью терапии, коморбидностью и риском основного заболевания.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Curr Hematol Malig Rep (2014) 9: 284-293.

Перевод с англ. Катерины Котенко

ADCE-PUB-092015-9



Наследственный колоректальный рак: уточнения по методам молекулярной диагностики и срокам скрининга

Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) одобрило с некоторыми уточнениями ранее изданные рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) по ведению пациентов с наследственными синдромами рака толстой кишки, такими как семейный аденоматозный полипоз (САП) и наследственный неполипозный колоректальный рак (ННКР), или синдром Линча.

Наследственные формы колоректального рака составляют 5-6% в структуре заболеваемости. Речь идет о хорошо изученных мутациях, которые четко ассоциируются с высоким риском развития опухолей толстой кишки, а при синдроме Линча — и других локализаций рака. Американские эксперты согласны с европейскими коллегами в отношении рекомендации назначать генетическое консультирование всем пациентам с раком толстой кишки на момент постановки диагноза, поскольку его результаты могут повлиять на дальнейшую тактику ведения больных. Роль молекулярных методов верификации диагноза возрастает с каждым годом. В настоящее время существует возможность определять молекулярные маркеры канцерогенеза для подтверждения диагноза наследственных форм КР. Европейские и американские эксперты рекомендуют оценивать биоптаты опухолей на несостоятельность механизма устранения ошибок спаривания оснований ДНК (mismatch repair, MMR) путем иммуногистохимического анализа для выявления дефицита ферментов MMR и/или тестирования на нестабильность микросателлитов (НМС).

Микросателлиты, или простые повторяющиеся последовательности, — это короткие фрагменты ДНК, состоящие из повторов одинаковых пар оснований. Увеличение их количества отражает накопление ошибок репликации и готовность клетки к злокачественному перерождению.

Ценность исследования НМС заключается в высокой специфичности. ННКР возникает из-за мутаций генов, кодирующих ферменты MMR, и поэтому фактически все опухоли, возникающие в результате наследственного рака, будут иметь высокую НМС. Вместе с тем исследование НМС дорогостояще, требует экстракции ДНК клеток опухоли и является сравнительно малодоступным, кроме того, чувствительность метода зависит от характеристик пациента. Например, у лиц старше 70 лет тестирование на микросателлиты менее чувствительно в связи с возрастным, а не наследственным дефицитом ферментов MMR. Поэтому были предложены различные клинические критерии для оценки целесообразности проведения теста НМС. Наиболее известными и признанными ASCO являются критерии

Новые и обновленные рекомендации профильных ассоциаций — интересные аспекты (I полугодие 2015 г.)

Бетесда (Bethesda guidelines), в которых перечислены категории пациентов, подлежащие исследованию на НМС:

- пациенты с КР, диагностированным в возрасте 50 лет;
- пациенты с множественными колоректальными или другими ННКР-ассоциированными опухолями, возникшими либо одновременно (синхронные), либо позже (метахронные);
- пациенты с КР, диагностированным в возрасте до 60 лет, у которых опухоль имеет микроскопические признаки НМС;
- пациенты, имеющие одного или более родственников первой степени родства с диагностированной в возрасте 50 лет и младше ННКР-связанной опухолью;
- пациенты, имеющие двух и более родственников первой или второй степени родства с диагностированной ННКР-связанной опухолью в любом возрасте.

Более простой метод, который можно применять рутинно для скрининга всех образцов колоректальных опухолей, — стандартное иммуногистохимическое определение ферментов MMR.

Еще одно отличие рекомендаций ASCO от ESMO заключается в подходах к скринингу на САП. ESMO рекомендует носителям мутаций APC (или лицам группы риска) каждые 2 года проходить сигмоидоскопию, начиная с возраста 12-14 лет. Эксперты ASCO рекомендуют начинать скрининговые сигмоидоскопии или колоноскопии с 10-11 лет, повторяя процедуру каждые 1-2 года. ESMO рекомендует после хирургического лечения проводить повторные обследования с интервалом 1-5 лет, в зависимости от количества обнаруженных полипов. Американские эксперты считают этот интервал слишком большим и рекомендуют проводить обследование каждые 6-12 мес при наличии остатков прямой кишки или в интервале 6 мес — 5 лет, если оперативное вмешательство было завершено формированием илеоанального анастомоза.

Stoffel E.M., Mangu P.B., Limburg P.J. *Oncol Pract.* 2015 May; 11(3): e437-41.



Асимптомные кисты поджелудочной железы: наблюдать или оперировать?

Недавно опубликованные рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) проливают свет на такую малоизученную проблему, как асимптомные кисты поджелудочной железы. В связи с

широким использованием современных визуализационных методов диагностики возрастает частота обнаружения панкреатических кист. Примерно в 15% случаев выполнения МРТ-обследования органов брюшной полости по поводу других заболеваний кисты поджелудочной железы обнаруживаются как случайная находка, что вызывает беспокойство у врачей и пациентов. Последующие вмешательства могут быть неоправданно дорогими и инвазивными. Смысл наблюдательной тактики в таких случаях заключается в том, чтобы не пропустить минимальную вероятность малигнизации кист, но и не навредить пациенту излишними процедурами.

По мнению экспертов AGA, пациентов с выявленными асимптомными слизистыми кистами любого размера рекомендуется повторно обследовать с интервалом в 2 года, а если киста остается без изменений в течение 5 лет, дальнейшее наблюдение можно прекратить.

Риск малигнизации панкреатических кист составляет примерно 0,24% в год. Риск минимален, если в течение 5 лет киста остается без изменений. Стоимость наблюдения пациента и риски, связанные с оперативным лечением, намного превышают риск малигнизации стабильных кист.

Хирургическое удаление кисты рекомендуется только при наличии более одного признака озлокачествления по данным МРТ и эндоскопического ультразвукового исследования (ЭУЗИ), и только в центрах с большим опытом выполнения операций на поджелудочной железе. Если при патоморфологическом исследовании резекционного материала отсутствуют признаки инвазивного рака или дисплазии, дальнейшее наблюдение после выполненной резекции не требуется.

Самую высокую специфичность диагностики злокачественного перерождения кисты обеспечивает тонкоигольная биопсия под контролем ЭУЗИ с последующим цитологическим исследованием. Если по данным МРТ и ЭУЗИ киста состоит из твердой части и расширенного панкреатического протока, то вероятность малигнизации следует считать высокой даже при сомнительных результатах цитологического исследования.

После резекции кисты, если это не была тотальная панкреатэктомия, следует продолжать наблюдение пациента с повторными МРТ каждые 2 года. Более частые обследования рекомендуются после удаления кисты с признаками инвазивного рака, особенно если нет уверенности в полной резекции пораженных тканей.

Vege S.S., Ziring B., Jain R. et al. *Gastroenterology.* 2015 Apr; 148(4): 819-22.