

Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань

Лімфома Ходжкіна – складна проблема сучасної онкогематології – була всебічно розглянута провідними фахівцями в рамках XII Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань», що відбулася 1-2 жовтня.



Загальні відомості щодо захворюваності на лімфому Ходжкіна та сучасних підходів до першої лінії терапії наведена у своїй доповіді **завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок.**

— В Україні щорічно діагностують 890 випадків лімфоми Ходжкіна, на обліку перебувають 14650 хворих. Якщо порівняти статистику й епідеміологію в Україні та світі (наприклад, у США), то при аналогічній захворюваності смертність в Україні дещо вища. Особливо звертає увагу показник п'ятирічної загальної виживаності, який у нашій країні на 17% нижчий порівняно зі США, а також той факт, що в Україні рідше діагностують захворювання на I стадії. Однак аналіз виживаності таких хворих в Україні показав її покращення.

Сьогодні лімфома Ходжкіна – потенційно курабельне захворювання. Слід враховувати, що у захворюваності є два вікових піки: 20-40 років і старше 60 років. При виборі терапії для пацієнтів молодого віку необхідно враховувати можливість збереження фертильності, тоді як у хворих похилого віку планувати лікування слід з урахуванням коморбідності. Індивідуальний підхід забезпечують терапія, адаптована відповідно до результатів позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), та можливість виконання трансплантації кісткового мозку. На жаль, доступність обох методів в Україні є обмеженою.

Виділяють три групи ризику перебігу лімфоми Ходжкіна: низький ризик (рання стадія захворювання без факторів ризику), проміжний ризик (I-II стадія з факторами ризику) та високий ризик (III-IV стадія).

Терапевтичні опції при ранній стадії залежать від можливості застосування ПЕТ-адаптованого підходу. За його відсутності, за стандартами Європейського товариства медичної онкології (ESMO), призначають 4 курси за схемою ABVD (доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин) з подальшим проведенням променевої терапії (20 Гр). Є два варіанти ПЕТ-адаптованої терапії. Спочатку застосовують 2 курси ABVD, потім виконують ПЕТ-контроль. За відсутності ПЕТ-активних вогнищ може бути призначений 1 курс ABVD з подальшою променевою терапією (20 Гр). За наявності ПЕТ-активних вогнищ застосовується 2 курси BEACOPP-еск (блеоміцин, етопозид, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, прокарбазин та преднізолон) з подальшим проведенням променевого лікування (30 Гр). Наведені рекомендації були розроблені та впроваджені на основі результатів дослідження H10.

Лікування пацієнтів з лімфомою Ходжкіна ранньої стадії з факторами ризику також залежить від застосування ПЕТ. Терапія без урахування даних ПЕТ включає проведення 2 курсів BEACOPP-еск та 2 курсів ABVD з подальшим променевим лікуванням (30 Гр). Іншою опцією за відсутності ПЕТ є проведення 4 курсів ABVD з наступною променевою терапією (30 Гр). ПЕТ-адаптований підхід включає 2 курси ABVD з подальшою оцінкою динаміки за допомогою ПЕТ і призначенням 2 курсів BEACOPP-еск з променевою терапією (30 Гр) або 2 курсів ABVD з наступним променевим лікуванням (30 Гр). Зазначені терапевтичні підходи були розроблені на підставі результатів клінічних досліджень HD11 та HD14. Роль променевої терапії була показана у рамках дослідження H10.

Лікування пацієнтів з лімфомою Ходжкіна III-IV стадії також здійснюється залежно від можливості застосування ПЕТ. За її відсутності призначають 6 курсів BEACOPP-еск або ABVD, за наявності лікування розпочинають з 2 курсів BEACOPP-еск або ABVD. Подальша терапія залежить від результату ПЕТ: якщо наявні активні вогнища – застосовують 2 або 4 курси BEACOPP-еск відповідно, за їх відсутності призначають 4 курси ABVD або AVD.

Нова терапевтична опція у хворих на лімфому Ходжкіна III-IV стадії з'явилась у 2019 р. – у схемі ABVD блеоміцин замінили на брентуксимаб ведотин (BV+AVD).

Імовірність відповіді на терапію за схемою ABVD при пізніх стадіях лімфоми Ходжкіна становить 71%, за схемою BEACOPP-еск – 91%. Різноманітні терапевтичні опції та підходи до ескалації чи деескалації терапії з застосуванням ПЕТ досліджували як після ABVD (клінічні дослідження RATHL, SWOG, GITIL), так і після BEACOPP-еск (AHL2010, HD0607, HD18).

Ефективність брентуксимабу ведотину у комбінації з AVD переконливо доведена як за результатами дослідницької групи, так і за даними незалежного експертного комітету (дослідження ECHOLON-1). Відмічене покращення виживаності без прогресування та загальної виживаності зберігалось і після завершення дослідження (за даними чотирирічного спостереження) при загалом припустимому профілі токсичності.

У цілому в Україні відмічається покращення ситуації з діагностикою та лікуванням лімфоми Ходжкіна. Новітні терапевтичні опції дозволяють здійснювати індивідуальний підбір терапії при лімфомі Ходжкіна з урахуванням віку, статі, стану пацієнта та групи ризику. Актуальними завданнями залишаються збільшення кількості центрів трансплантації та їх активності, підвищення доступності ефективної сучасної терапії, ширше використання ПЕТ та просвітницька діяльність.



Клінічний випадок використання брентуксимабу ведотину у першій лінії лікування лімфоми Ходжкіна представила **керівниця центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та променевої терапії КЛ «Феофанія» Лариса Василівна Михальська.**

— Пацієнт віком 21 рік звернувся зі скаргами на збільшення периферичних лімфатичних вузлів, підвищення температури тіла до 38,5 °C, свербіж шкіри, пітливість, втрату маси тіла (за останні три місяці понад 7 кг). За даними позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) виявлено ознаки лімфопроліферативного захворювання з ураженням лімфатичних вузлів з обох боків діафрагми (генералізована лімфаденопатія, у тому числі масивна внутрішньогрудна та шийна зліва), ураження селезінки та легень. Ураження інших екстралімфатичних органів і кісток достовірно не виявлено. За даними ПЕТ-КТ встановлено 5 балів за критеріями Deauville (PET-positive). Результати патогістологічного дослідження з використанням імуногістохімічного дослідження свідчили на користь лімфоми Ходжкіна (варіант нодулярного склерозу). У мієлограмі не було даних про ураження кісткового мозку. Рівень лактатдегідрогенази становив 290 од/л, В2-мікроглобуліну – 3,5.

За рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN) терапія при III-IV стадії лімфоми Ходжкіна у дорослих включає не лише стандартні схеми BEACOPP-еск та ABVD, а й застосування брентуксимабу ведотину зі схемою AVD. Згідно з результатами дослідження ECHOLON-1, брентуксимабу ведотин показав вищу ефективність порівняно зі схемою системної протипухлинної терапії ABVD у першій лінії терапії при прогресуючій класичній лімфомі Ходжкіна за цілком керованого профілю токсичності.

Пацієнт отримав лікування за схемою: доксорубіцин 25 мг/м² площі поверхні тіла, вінбластин 6 мг/м², дакарбазин 375 мг/м² та брентуксимабу ведотин 1,2 мг/кг маси тіла. При оцінюванні показників загального аналізу крові в динаміці відмічалась нейтропенія після другого-третього курсу терапії, яка ефективно коригувалась шляхом введення колонієстимулювального фактора. Результати лікування оцінювали за допомогою ПЕТ-КТ. Уже після другого курсу системної протипухлинної терапії відмічалась виражена позитивна динаміка, більш вираженою вона була після шостого курсу. Враховуючи дані лабораторних показників, інструментальних обстежень, динаміку ПЕТ-КТ (зміну балів за критеріями Deauville з 5 (PET-positive) перед лікуванням на 1 (PET-negative) після нього), терапія була

ефективною з отриманням повної відповіді. Цю схему можна рекомендувати у першій лінії терапії при лімфомі Ходжкіна IV стадії у групі високого ризику.



Співробітниця науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку, кандидат медичних наук Ірина Борисівна Титоренко розповіла про використання брентуксимабу ведотину при рецидивах і рефрактерних формах лімфоми Ходжкіна.

— Близько 80% пацієнтів з лімфомою Ходжкіна молодших 60 років мають шанс на одужання. Рефрактерність до першої лінії терапії відмічається у 5-10% хворих, рецидив захворювання при ранній стадії відбувається у 10-15% випадків, при поширених стадіях – у 15-30% (з яких 90% протягом двох років).

Сьогодні найбільш ефективною стратегією лікування при рецидивах і рефрактерних формах лімфоми Ходжкіна є застосування високодозової хіміотерапії з аутологічною трансплантацією кісткового мозку. Ефективність такого підходу становить 50%. У разі повної відповіді на зазначену терапію показник трирічної виживаності без прогресування становить 80%, в той час як при частковій відповіді чи стабілізації захворювання – 70 та 60% відповідно. Фактично всі схеми протипухлинної терапії, що застосовуються перед трансплантацією кісткового мозку, мають приблизно однакову ефективність.

Близько десяти років брентуксимабу ведотин застосовується у терапії рецидивних та рефрактерних форм лімфоми Ходжкіна. Наявні результати клінічних досліджень свідчать про ефективність його використання у режимі монотерапії, проте її тривалість навіть при повній відповіді становить лише 12-24 міс. З метою покращення ефективності лікування запропоновано комбінувати брентуксимабу ведотин із системною протипухлинною терапією (поетапно чи одночасно з різними схемами хіміотерапії, у тому числі із ніволумабом). Такий підхід дозволив істотно покращити виживаність без прогресування та досягти її показника 62-82% навіть через три роки. Важливо, що при цьому частка пацієнтів із ПЕТ-негативним статусом становила від 61 до 83% за даними різних дослідницьких груп. Такий високий показник не забезпечується лише ефективністю хіміотерапії.

Комбінація брентуксимабу ведотину з бендамустином включена до рекомендацій NCCN і характеризується високою частотою відповіді на терапію брентуксимабом (93%), у тому числі повної відповіді (74%). Дворічна безрецидивна виживаність у пацієнтів, які отримували лікування ведотином з бендамустином та аутологічною трансплантацією кісткового мозку, становила близько 70%.

Застосування брентуксимабу ведотину зі схемою ESHAP (етопозид, метилпреднізолон, високі дози цитарабіну, цисплатин) дозволяло також досягти істотних результатів із рівнем відповіді на терапію до та після аутологічної трансплантації кісткового мозку 91 та 92% відповідно, а частки повної відповіді – 70 та 82% відповідно.

За результатами дослідження BRaVE, комбінація брентуксимабу ведотину зі схемою DHAP (дексаметазон, цисплатин, цитозин-арабінозид) дозволяла досягти загального рівня відповіді на терапію 87% (повна відповідь відмічалась у 79% пацієнтів) та дворічної загальної виживаності і виживаності без прогресування 92 та 76% відповідно. Аналогічні результати спостерігались при комбінації брентуксимабу ведотину з режимом ICE (іфосфамід, карбоплатин, месна, етопозид).

Яким чином можна покращити вищенаведені результати лікування при рецидиві чи рефрактерній формі лімфоми Ходжкіна? Перспективним у цьому напрямі є пембролізумаб з іншим, ніж у брентуксимабу ведотину, механізмом протипухлинної дії, який продемонстрував ефективність у лікуванні лімфоми Ходжкіна. Ця комбінація забезпечувала високу частоту відповіді на терапію (90-100%) з високою частотою повної відповіді (62-66%) навіть у пацієнтів після аутологічної трансплантації кісткового мозку та великої кількості ліній хіміотерапії.

Продовження на стор. 46.

Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопрліферативних захворювань

Продовження. Початок на стор. 45.

Комбінація брентуксимабу ведотину з ніволумабом сприяла досягненню загальної частоти відповіді на лікування 80% та частки повної відповіді 61%. Вживаність без прогресування при спостереженні протягом 21 міс становила 82%, загальна вживаність – 97%. Навіть при досягненні стабілізації захворювання ця комбінація дозволяла 53% пацієнтів прожити два роки без рецидиву захворювання.

Терапія із застосуванням комбінації брентуксимабу ведотину з ніволумабом та бендамустином дозволила досягти рівня відповіді 98%, при цьому повна метаболічна відповідь становила 88%. Тривають дослідження, присвячені використанню комбінації брентуксимабу ведотину з ніволумабом та іпіліумабом.

Брентуксимаб ведотин зарекомендував себе також як консолідуєча терапія після аутологічної трансплантації кісткового мозку у дослідженні AETHERA. Вживаність без прогресування була вищою серед пацієнтів, які протягом 12 міс після завершення лікування отримували брентуксимаб ведотин, імовірність рецидиву знижувалася на 43%. Наразі триває дослідження ефективності комбінації брентуксимабу ведотину з пембролізумабом як підтримуючої терапії.

У лікуванні пацієнтів з лімфою Ходжкіна високо-ефективним є також повторне призначення брентуксимабу ведотину у монорежимі та з хіміотерапією.

На сьогодні рекомендації NCCN щодо лікування рецидиву чи рефрактерної форми лімфоми Ходжкіна у дорослих включають призначення брентуксимабу ведотину як само-стійно, так і у комбінації з бендамустином чи ніволумабом.

Таким чином, застосування брентуксимабу ведотину при рецидиві чи рефрактерній лімфомі Ходжкіна можливе як salvage-терапія перед проведенням високодозової хіміотерапії з аутологічною трансплантацією кісткового мозку, у комбінації з хіміотерапевтичними та новими протипухлинними препаратами, а також як консолідуєча

терапії після високодозової хіміотерапії з аутологічною трансплантацією кісткового мозку.



Про досвід лікування рефрактерної лімфоми Ходжкіна із застосуванням брентуксимабу ведотину розповіла старший науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку Олена Михайлівна Алексик.

— Пацієнтка віком 20 років скаржилась на кашель, була попередньо обстежена в Національному інституті фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського та Національному інституту раку. За даними КТ шиї, органів грудної, черевної порожнини та малого таза в передньому середостінні визначався конгломерат лімфатичних вузлів 11,2×6,1×12,2 см. Патологічний процес поширювався на перикард, плевру, середню та верхню частки правої легені. Шийно-надключичні лімфатичні вузли зліва були розміром до 1,5 см. Діагностовано вторинне ураження печінки та правої нирки.

Біопсійний матеріал отримано з лімфатичних вузлів середостіння та плеври. Імуногістохімічний висновок — лімфома Ходжкіна (варіант нодулярного склерозу або лімфоїдного виснаження). Таким чином, було встановлено IVA стадію та високий ступінь ризику. Пацієнтка отримала 6 курсів першої лінії системної протипухлинної терапії за схемою ABVD (вінбластин 6 мг/м², блеоміцин 10 мг/м², доксорубіцин 25 мг/м², дакарбазин 375 мг/м²).

Після зазначеного лікування виконали ПЕТ-КТ, за даними якої у середостінні паратрахеально преваскулярно у корені правої легені визначалися конгломерати гіперметаболічної тканини SUVmax 15,71 (Deauville 5) загальним метаболічним об'ємом 66,4 см³, що поширювалася на тканину легені. Було виконано пункційну біопсію лімфатичного вузла середостіння та підтверджено діагноз

лімфома Ходжкіна. Після цього пацієнтка отримала два курси терапії за схемою DHAP з наступним ПЕТ-КТ дослідженням, яке показало негативну динаміку (метаболічно активне утворення SUVmax 15,74 загальним метаболічним об'ємом 287,14 см³, яке поширювалось на верхню і середню частки правої легені та плевру). Наступні два курси хіміотерапії було проведено за схемою IGEV (іфосфамід, гемцитабін, вінрелбін, преднізолон).

Контрольне ПЕТ-КТ обстеження показало пакети преваскулярних і прекардіальних лімфатичних вузлів високої інтенсивності SUVmax 8,0 та 4,6 неправильної зливної форми з нечіткими контурами, метаболічним розміром 18,7×26,6 мм та 7,6×13,7 мм; у проекції S1 та S3 правої легені визначалось об'ємне утворення з нерівномірним накопиченням радіофармапрепарату, зонами аметаболізму та ділянками з високою інтенсивністю SUVmax до 13,5 метаболічним розміром 12,1×11,2 мм та 5,4×7,3 мм. Наступна лінія системної протипухлинної терапії включала 4 курси брентуксимабу ведотину та бендамустину.

При повторному ПЕТ-КТ виявлено ознаки вираженої позитивної динаміки (SUVmax 3,6). Наступний етап лікування передбачав проведення високодозової хіміотерапії з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин, а також призначення брентуксимабу ведотину як підтримуючої терапії. Контрольне обстеження за допомогою ПЕТ-КТ не виявило вогнищ пухлинного ураження.

Лімфома Ходжкіна залишається складним питанням сучасної онкогематології. Доповіді провідних українських фахівців свідчать про істотний прогрес сучасних методик діагностики та лікування лімфоми Ходжкіна. Застосування ПЕТ-КТ на етапах діагностики та моніторингу лікування дозволяє індивідуалізувати системну протипухлинну терапію та вчасно призначити більш або, навпаки, менш інтенсивне лікування. Впровадження у клінічну практику новітніх протипухлинних лікарських засобів, які за результатами клінічних досліджень продемонстрували свою ефективність і були включені у стандарти лікування провідних онкологічних спільнот, дозволяє значно покращити результати лікування пацієнтів з лімфою Ходжкіна (у тому числі і при прогностично несприятливих варіантах захворювання).

Підготувала **Олена Поступаленко**

C-APROM-UA/ADCE/0006



ПОВІДОМЛЕННЯ	Отримувач платежу: ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»		Період	Сума
	Код ЄДРПОУ 41031234	Пр UA 063510050000026009643535200		
Касир	Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк»		12 місяців (2021 р.)	525,00
	Платник:	МФО: 351005		
Поштовий індекс та адреса платника		Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.		
КВИТАНЦІЯ	Отримувач платежу: ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»		Період	Сума
	Код ЄДРПОУ 41031234	Пр UA 063510050000026009643535200		
Касир	Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк»		12 місяців (2021 р.)	525,00
	Платник:	МФО: 351005		
Поштовий індекс та адреса платника		Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.		

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я® України®

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2021 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28.

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер
«Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – **5 разів на рік**
Вартість передплати
на 1 номер – **105 грн;**
на 6 місяців – **315 грн;**
на 12 місяців – **525 грн.**

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ◆ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку;
- ◆ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ◆ вказати адресу доставки примірників.

Наші реквізити:

р/р UA 063510050000026009643535200 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 41031234

Наша адреса: **ТОВ «РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ «МЕДИЧНІ ВИДАННЯ»**
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

Телефон відділу передплати (044) 364-40-28(29).

E-mail: podpiska@health-ua.com

