Роль таргетной терапии в лечении хронических лимфопролиферативных заболеваний

1 июля на базе Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины (ИНВХ, г. Донецк) состоялся семинар с международным участием «Роль иммунобиологической терапии в лечении неходжкинских лимфом и хронического лимфолейкоза». Научный форум отличался высоким уровнем проведения и практической направленностью, обмен опытом между коллегами осуществлялся в интерактивном режиме.

В настоящее время хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) считается неизлечимым заболеванием. Основной целью терапии является достижение контроля над болезнью путем облегчения симптомов и снижение темпов ее прогрессирования. До недавнего времени все предлагавшиеся схемы химиотерапии ХЛЛ при эффективном воздействии на симптомы не оказывали влияния на общую выживаемость больных. Прорывом в лечении данной патологии стало появление таргетного препарата ритуксимаб (Мабтера), добавление которого к стандартному режиму химиотерапии привело к повышению общей выживаемости, достижению ремиссии и увеличению ее продолжительности у значительной части больных. Сегодня в лечении ХЛЛ наибольшее распространение получила комбинация флударабина, циклофосфана и ритуксимаба (режим FCR).

Приветствуя участников семинара, **директор ИНВХ, академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владислав Константинович Гринь** подчеркнул значимость обсуждаемой темы и выразил уверенность, что подобный обмен опытом будет способствовать повышению уровня оказания медицинской помощи онкологическим больным. По его словам, Институт имеет большой опыт оказания помощи больным с онкогематологической патологией. Ежегодно здесь проходят лечение около 400 детей и 700 взрослых со злокачественными заболеваниями крови, выявляется около 100 первичных лейкозов. Отмечены определенные успехи в лечении данной группы больных, которые во многом связаны с появлением таргетной терапии, целенаправленно воздействующей на клетки опухоли.

Академик В.К. Гринь упомянул, что в Институте накоплен достаточный опыт применения ритуксимаба в лечении ХЛЛ, а также высоко оценил благотворительную деятельность компании «Хоффманн-Ля Рош» в нашей стране, благодаря которой самое современное лечение становится более доступным для украинских больных.

Заведующая отделением трансплантации костного мозга Республиканского центра трансплантологии и клеточных биотехнологий (г. Минск, Беларусь), кандидат медицинских наук Наталья Феодосьевна Миланович представила лекцию «Роль иммунобиологической терапии в лечении хронического лимфолейкоза».

Она отметила, что распространенность хронического лимфолейкоза в разных странах колеблется от 0,04 до 4,0 случаев на 100 тыс. населения, а пик заболеваемости приходится на возраст 50-70 лет. В Республике Беларусь при населении около 10 млн человек в 2009 г. зафиксировано 497 новых случаев ХЛЛ. Характерными особенностями этого вида лейкоза являются преобладание лимфоцитов в периферической крови, доля которых может достигать 98%, а также медленное прогрессирование, вследствие чего нарушения кроветворения развиваются лишь на поздних стадиях развития патологии. На начальных этапах заболевания отсутствует выраженная симптоматика, и обнаружение патологии в этот период обычно связано с выявлением избыточной популяции В-лимфоцитов при стандартном анализе крови.

Чаще всего первым симптомом ХЛЛ является увеличение размеров лимфатических узлов; в клинической картине преобладают лимфаденопатия, анемия (нередко аутоиммунная), тромбоцитопения, гранулоцитопения,

а также выраженная иммуносупрессия и предрасположенность к инфекционным осложнениям. С целью подтверждения диагноза проводят биопсию костного мозга и лимфатических узлов с последующим цитогенетическим анализом. Посредством иммунофенотипирования клеток костного мозга и периферической крови осуществляют определение специфических иммунологических маркеров, характерных для опухолевых клеток при ХЛЛ. В последние годы при диагностике этого заболевания проводится исследование хромосомных мутаций: известно, что наличие хромосомных мутаций 13q и 11q коррелирует с большей продолжительностью жизни больных, тогда как при мутации 17p отмечается наименьшая выживаемость.

Как известно, в связи с медленным развитием и бессимптомным течением ХЛЛ у ряда больных допустима тактика выжидательного наблюдения с началом терапии в случае дальнейшего прогрессирования заболевания или появления неблагоприятных симптомов. В соответствии с рекомендациями Европейского общества медицинской онкологии (ESMO, 2008) только пациенты с I стадией ХЛЛ при отсутствии симптоматики могут оставаться под наблюдением без лечения, все остальные больные нуждаются в терапии. В целом на момент установления диагноза около 70% пациентов имеют показания к началу терапии.

Говоря об эволюции подходов к лечению ХЛЛ, выступающая отметила, что первые значимые успехи в его лечении были получены при использовании сочетания флударабина и циклофосфана – при данном режиме терапии уровень общего ответа на лечение достигал 95%. Однако общая выживаемость больных на фоне такой терапии достоверно не увеличилась. Ситуация в корне изменилась с появлением моноклональных антител, применение которых позволило добиться полной ремиссии заболевания. Ритуксимаб активирует комплемент- и антителозависимую цитотоксичность, оказывает прямое цитотоксическое воздействие, а также способствует сенсибилизации В-лимфоцитов к цитотоксическому действию некоторых химиопрепаратов.

Н.Ф. Миланович ознакомила коллег с результатами современных исследований II и III фазы, посвященных использованию ритуксимаба в лечении ХЛЛ.

Одно из первых исследований монотерапии ритуксимабом с участием пациентов, ранее не получавших лечения (J. Hainsworth et al., 2003), предполагало использование препарата в дозе 375 мг/м^2 1 р/нед в течение 4 нед. Оценка эффективности проводилась на 6-й неделе, после чего одной группе больных назначалась поддерживающая терапия ритуксимабом аналогичными курсами каждые 6 мес (всего 4 курса). Выживаемость без прогрессирования составила 62% в течение 12 мес и 49% на протяжении 24 мес. Наилучший эффект достигнут у пациентов, которые получали поддерживающую терапию.

В исследовании CALGB 9712 изучалась эффективность одновременного и последовательного применения флударабина и ритуксимаба в первой линии терапии ХЛЛ (J. Byrd et al., 2003). Показано, что при одновременном назначении флударабина и ритуксимаба полной ремиссии достигают 47% больных, в то время как при последовательном (монотерапия флударабином и затем монотерапия ритуксимабом) – лишь 28%. Таким образом, это исследование подтвердило синергизм действия ритуксимаба и флударабина. В свете полученных данных использование этих препаратов в комбинации с циклофосфаном представлялось наиболее перспективным.

Изучение эффективности режима FCR в первой линии терапии ХЛЛ проводилось в исследовании U1989n с участием 224 пациентов (M. Keating et al., 2005). Благодаря применению комбинации FCR полной ремиссии удалось достичь у 70% больных (по критериям NCIWG), общий ответ на лечение составил 95%. Четырехлетняя выживаемость без прогрессирования составила 69%, общая выживаемость за период наблюдения – 90%. Эти результаты свидетельствуют о значительном достижении в лечении ХЛЛ, поскольку ни один из ранее применяемых режимов терапии не приводил к увеличению общей выживаемости больных. Также показано, что режим FCR хорошо переносится: его токсичность сопоставима с таковой режима FC. Побочные эффекты 3 и 4 степени тяжести наблюдались у 6% больных, частота развития инфекционных осложнений была сопоставима с историческим контролем (режим FC).

В последующих исследованиях изучалась целесообразность применения более высокой дозы ритуксимаба (500 мг/м^2) в сочетании с флударабином и циклофосфаном (C.S. Tam et al., 2008). Получены убедительные результаты о высокой эффективности данного режима, особенно у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза.

Н.Ф. Миланович подробно остановилась на результатах крупнейшего исследования III фазы CLL8 (M.H. Hallek et al., 2008), в котором приняли участие 817 больных ХЛЛ. Исследование проводилось в 191 центре в 11 странах. Выживаемость без прогрессирования у пациентов, принимавших ритуксимаб

Продолжение на стр. 4.

Роль таргетной терапии в лечении хронических лимфопролиферативных заболеваний

Продолжение. Начало на стр. 3.

в сочетании с химиотерапией в качестве первой линии терапии, составила в среднем 40 мес по сравнению с 32 мес у больных, получающих только химиотерапию. После 3 лет наблюдения медиана выживаемости без прогрессирования в группе FCR составила 51,8 мес по сравнению с 32,8 мес в группе FC. В ходе исследования CLL8 новых неожиданных нежелательных явлений, связанных с проведением таргетной терапии, зарегистрировано не было.

Оценка результатов исследования проводилась с учетом генетических характеристик пациентов (наличие делеций 13q, 11q, 17p, мутации IgV_H). Во всех группах при наличии мутаций выявлено убедительное преимущество режима FCR; при нормальном кариотипе значимых различий между протоколами не выявлено (S. Stilgenbauer et al., 2008). Полученные результаты позволяют утверждать, что комбинация ритуксимаба, флударабина и циклофосфамида является стандартом терапии больных ХЛЛ с удовлетворительным соматическим статусом. Данный режим позволяет увеличить частоту общего ответа на лечение, полной ремиссии; уменьшает выраженность минимальной остаточной болезни; способствует повышению общей выживаемости больных. Таким образом, в первой линии терапии ХЛЛ рекомендуется режим FCR, доза ритуксимаба составляет 375 мг/м^2 при первом введении и 500 мг/м^2 – при последующих. Многие исследователи считают целесообразным проведение поддерживающей терапии ритуксимабом.

Докладчик также упомянула о возможностях индивидуализации лечения больных ХЛЛ. Как показывают исследования, режим FCR особенно эффективен при делециях в 13 и 11 хромосомах и трисомии 12 хромосомы и менее эффективен при делеции в 17 хромосоме. Делеция 17p и высокий уровень β_2-микроглобулина – факторы, предопределяющие плохой ответ на лечение независимо от режима терапии (FC или FCR).

При изучении эффективности терапии рецидивов и рефрактерных форм рака показано, что добавление ритуксимаба к режиму FC у больных первичным ХЛЛ способствует значительному улучшению всех клинических показателей. Так, в исследовании U2335s (W. Wierda et al., 2005) общий ответ на лечение составил 73%, частота полной и частичной ремиссии достигла 25 и 36% соответственно, тяжелые инфузионные побочные эффекты не отмечены. Медиана общей выживаемости достигла 39 мес.

Таким образом, результаты крупных многоцентровых исследований свидетельствуют о том, что добавление ритуксимаба к режиму FC в первой линии терапии значительно улучшает исходы лечения. В настоящее время исследования ритуксимаба продолжаются, что позволит открыть новые свойства этого препарата и возможности его комбинирования с другими лекарственными средствами различных групп.

В рамках семинара состоялся круглый стол «Региональный опыт применения препарата Мабтера в Украине», проходивший в интерактивном режиме и вызвавший большой интерес присутствующих. Модератором интерактивной части семинара выступила **заместитель директора Национального института рака МЗ Украины, руководитель отдела консервативных методов лечения, доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Крячок**. Она сказала, что форма проведения мероприятия позволила специалистам из разных регионов Украины поделиться опытом, представить вниманию коллег материалы конкретных клинических случаев из своей практики, в которых успешно применялась таргетная терапия ритуксимабом. В ходе круглого стола на конкретных примерах из врачебной практики специалисты смогли обсудить такие актуальные вопросы, как возможность проведения монотерапии ритуксимабом, особенности поддерживающего лечения, различные аспекты диагностики ХЛЛ и перспективы индивидуализации лечения, целесообразность и порядок проведения хирургических вмешательств, а также многие другие проблемы, с которыми сталкивается практический врач. Все присутствующие специалисты

могли высказать свое мнение по всем актуальным вопросам путем интерактивного голосования.

Особый интерес присутствующих вызвал клинический случай, демонстрирующий опыт успешного применения монотерапии ритуксимабом у больного ХЛЛ. Данный клинический пример представила **заведующая отделом гематологии ИНВХ им. В.К. Гусака, кандидат медицинских наук Екатерина Викторовна Вильчевская.** Она отметила, что монотерапия ритуксимабом может назначаться при наличии противопоказаний к проведению химиотерапии. Кроме того, низкая токсичность лечения ритуксимабом, позволяющая пациентам сохранить высокое качество жизни и социальную активность, в некоторых случаях обусловливает отказ больных от химиотерапии в пользу применения таргетного препарата, несмотря на достоверно более выраженную эффективность режима FCR по сравнению с монотерапией. Таким образом, клинический опыт успешного лечения Мабтерой в режиме монотерапии представляет определенный практический интерес.

Е.В. Вильчевская представила результаты лечения пациента 67 лет с подтвержденным диагнозом ХЛЛ, которому провели 8 курсов ритуксимаба (в первой линии терапии) в дозах 375 мг/м^2 (первое введение) и 500 мг/м^2 (последующие введения) 1 р/нед. Состояние периферической крови больного контролировалось еженедельно. Результаты проведенного после завершения терапии комплексного обследования указывали на достижение частичной ремиссии при практически полном исчезновении симптомов заболевания, нормализацию картины крови и значительное улучшение качества жизни больного. В настоящее время пациент находится под наблюдением и в терапии не нуждается.

Также в рамках круглого стола клиническим опытом поделились заведующий отделением гематологии Одесской областной клинической больницы **В.П. Козлов**, заведующая отделением гематологии Черкасского областного онкологического диспансера **Г.В. Пилипенко**.

Клинический опыт, накопленный на базе Национального института рака МЗ Украины в отношении лечения неходжкинских лимфом (НХЛ), озвучили младшие научные сотрудники отделения химиотерапии и гемобластозов, а также отдела адъювантных методов терапии – **Е.С. Филоненко** и **А.В. Мартынчик**. Они акцентировали внимание на том, что на сегодняшний день ритуксимаб в комбинации с цитостатиками широко применяется в лечении больных с агрессивными формами НХЛ. Достижению лучших результатов выживаемости может способствовать применение этого препарата в качестве первой линии терапии, а также внедрение в практику поддерживающей терапии Мабтерой.

Клинические случаи успешного лечения фолликулярной лимфомы с применением ритуксимаба представила **Е.С. Филоненко.** Она сказала, что выбор терапии осуществлялся на основе последних доказательных данных. В частности, во всех представленных случаях пациентам назначалась поддерживающая терапия ритуксимабом – известно, что поддерживающая терапия по сравнению с наблюдением значительно повышает эффективность лечения и увеличивает длительность ответа (M.H. Van Oers et al., 2006). Кроме того, по данным ряда исследователей, существует тенденция к снижению интенсивности терапии пациентов с индолентными лимфомами группы низкого риска – показано, что интенсификация первой и второй линии лечения не влияет на отдаленные результаты терапии, в частности на общую выживаемость (R. Fisher et al., 2011; M. Ghielmini et al., 2011). По словам выступающей, индукционная терапия с использованием ритуксимаба является более эффективной по сравнению с другими методами лечения.

Случаи успешной терапии диффузных В-клеточных лимфом (ДВКЛ) с применением ритуксимаба и результаты последних научных исследований представила **А.В. Мартынчик**. Она сообщила, что, как известно, в 2000 г. в исследовании группы GELA была доказана более высокая эффективность курса R-CHOP-21 по сравнению с CHOP-21. На основании результатов исследования RICOVER-60 схема R-CHOP-14 была признана стандартом лечения пациентов пожилого возраста. Во втором внутреннем анализе исследования III фазы LNH03-6B группы GELA проведено сравнение эффективности режимов R-CHOP-21 и R-CHOP-14 (медиана наблюдения – 44 мес). В результате показано, что эффективность схемы R-CHOP-14 не превышает таковую R-CHOP-21 у пациентов пожилого возраста (средний возраст – 70 лет). Таким образом, сегодня режим R-CHOP-14 больше не является стандартом лечения у пациентов с ДВКЛ пожилого возраста.

Выступающая также отметила, что, согласно данным исследования ECOG (S.J. Horning, E. Weller, K. Kim et al., 2004), лучевая терапия не улучшает общую и безрецидивную выживаемость у больных пожилого возраста с ранними стадиями ДВКЛ. Также показано, что лучевая терапия не улучшает результаты лечения у ПЭТ+ пациентов после полихимиотерапии по схеме R-CHOP.

* * *

В рамках научной программы семинара его участники получили возможность ознакомиться с работой двух подразделений ИНВХ – отделения трансплантации стволовой клетки и костного мозга (заведующий – А.А. Рябко) и лаборатории клеточного и тканевого культивирования (заведующий – д.м.н. А.Г. Попандопуло). Лаборатория создана в соответствии с международными стандартами GMP и по оснащению и кадровому потенциалу не имеет аналогов не только в нашей стране, но и на территории стран СНГ.

Подготовила ***Катерина Котенко***