

Бендамустин в лечении лимфопролиферативных заболеваний: расширение возможностей терапии

18-19 октября состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Современные подходы к диагностике и лечению лимфом», посвященная наиболее актуальным вопросам онкогематологии. В рамках мероприятия украинским специалистам были впервые представлены результаты научных исследований, раскрывающие роль препарата бендамустин (Рибомустин) в лечении лимфопролиферативных заболеваний. В прошлом году он был зарегистрирован в Украине и теперь доступен для использования в клинической практике.



В докладе о современных подходах к выбору химиотерапевтических препаратов при лечении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) директор Института гематологии ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», доктор медицинских наук, профессор Андрей Юрьевич Зарицкий (г. Санкт-Петербург, РФ) рассмотрел перспективы применения бендамустина. Впервые успех при проведении химиотерапии ХЛЛ был достигнут относительно недавно. Прогресс в понимании природы патологического процесса, определение новых прогностических факторов и появление современных лекарственных препаратов привели к разработке эффективных химиотерапевтических комбинаций и изменению в подходах к первой и второй линии терапии ХЛЛ. Так, в исследовании CLL-4 продемонстрировано, что сочетанное применение флударабина и циклофосфана приводит к увеличению частоты достижения полных ремиссий (с 15 до 38%). Значимым достижением в терапии данного заболевания стало подтверждение более выраженной результативности режима FCR. Эффективность режима FCR, которая показана в ряде зарубежных исследований, была подтверждена результатами исследований, полученных Институтом гематологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. Данный режим эффективен практически при всех видах мутаций, помимо делеции в 17 хромосоме.

Современные научные данные демонстрируют, что принципиальное отличие режимов FC и FCR состоит в том, что последний сопровождается увеличением длительности жизни больных. Вероятно, это связано с более глубокой редукцией минимальной остаточной болезни. И хотя режим FCR эффективнее у лиц молодого возраста, которых среди больных ХЛЛ меньше, в группе пожилых пациентов он также демонстрирует лучшие результаты по сравнению с таковыми на фоне других схем лечения. Учитывая, что ведущей причиной смерти даже тех больных, которые страдают серьезными сопутствующими заболеваниями, в большинстве случаев становится ХЛЛ, всем пациентам с данной патологией показана химиотерапия.

По какой причине у лиц пожилого возраста ответ на лечение хуже? Исследования продемонстрировали, что у больных этой когорты часто встречается нейтропения, которая особенно выражена у пациентов с нарушенной почечной функцией (наблюдается более чем у 30% пожилых людей). Показано, что уровень креатинина является независимым прогностическим фактором: 5-летняя выживаемость у больных с нормальной почечной функцией, получающих флударабинсодержащие режимы, составляет 80%, тогда как у пациентов со сниженной функцией почек данный показатель не превышает 36% (Tsimberidou et al., 2007). Таким образом, режим FCR эффективен в первой линии терапии больных ХЛЛ; однако специалисты сталкиваются с проблемой его токсичности, которая хотя и не является критичной, все же оказывает негативное влияние на продолжительность жизни больных пожилого возраста с нарушенной почечной функцией. Кроме того, остается открытым вопрос относительно выбора препаратов для второй линии терапии ХЛЛ.

Оптимальным подходом к снижению токсичности первой линии терапии ХЛЛ является бендамустин (Рибомустин) — алкилирующее противоопухолевое средство, которое благодаря особенностям своей химической структуры обладает уникальным множественным механизмом фармакологического воздействия, отличающим его от других цитотоксических препаратов. Как и другие алкилирующие агенты, данное лекарственное средство вызывает поперечные сшивки, а также разрывы одной или обеих цепей ДНК, однако выраженность повреждений в данном случае является большей, часто необратимой или требует продолжительного восстановления. Кроме того, посредством трех взаимодополняющих механизмов воздействия на систему апоптоза бендамустин индуцирует запрограммированную гибель клеток. Препарат также способен оказывать влияние на процесс репарации ДНК, а также подавляет деление клеток, вызывая блокирование митоза. Бендамустин прочно связывается с ДНК и продолжает оказывать противоопухолевое действие даже после того, как исчезает из плазмы крови. Способность вызывать как апоптоз, так и блокирование митоза объясняет активность препарата в клеточных линиях с множественной лекарственной устойчивостью.

Отличительная особенность бендамустина: только незначительная часть препарата (3,8-16,3%) выводится через почки, благодаря чему он не оказывает отрицательного влияния на их функции. Результаты исследования применения бендамустина у больных с различными нарушениями почечной функции демонстрируют его безопасность в этом отношении. Описаны случаи, когда данный препарат применялся у пациента с декомпенсацией функции почек.

В исследовании II фазы изучалась комбинация бендамустина с ритуксимабом (режим BR), причем у 35% участников исследования имело место нарушение функции почек (K. Fischer et al., 2009). Было показано, что схема BR эффективна в первой линии терапии ХЛЛ (общая частота ремиссий достигала 90,9% случаев), обладает приемлемым профилем токсичности и может применяться у больных с нарушенной почечной функцией. В настоящее время продолжается исследование III фазы (CLL10), посвященное сравнению режимов FCR и BR у ранее не леченных больных ХЛЛ. По словам докладчика, в России сейчас также проводится масштабное исследование с применением бендамустина в первой линии терапии ХЛЛ (BEN-001), в котором участвует 31 специализированный гематологический центр.

Интересные результаты получены в отношении выбора второй линии терапии ХЛЛ: оказалось, что при монотерапии бендамустин частота полных ремиссий в 3 раза выше, чем при монотерапии флударабином (N. Niederle et al., 2008). Во второй линии терапии исследовалась также комбинация бендамустина с ритуксимабом (6 курсов, каждый по 28 дней). По данным разных авторов, частота достижения полных ремиссий на фоне режима BR колебалась от 14,5 до 26%, частота общего ответа на лечение составила около 64-77% (на флударабине — 25 и 73% соответственно). Немаловажен тот факт, что показатель ответа на режим BR у больных с рефрактерностью к флударабину достигал 57%; кроме того, данная схема терапии ассоциировалась с существенно меньшим риском токсических реакций.

Докладчик также представил результаты применения бендамустина с рецидивным/резистентным ХЛЛ в Институте гематологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова: при медиане наблюдения 13 мес 9 из 11 пациентов, ранее получавших от 1 до 6 курсов терапии, выжили благодаря применению бендамустина.

Завершая выступление, профессор А.Ю. Зарицкий подчеркнул, что сочетание бендамустина и ритуксимаба является предпочтительной второй линией терапии ХЛЛ и при этом менее токсичным режимом лечения по сравнению с FCR. Бендамустин является новым препаратом-партнером для средств, блокирующих сигнальные пути. Кроме того, данное лекарственное средство наиболее предпочтительно для пациентов с нарушением функции почек.



Тему эволюции стандартов лечения лимфом продолжила старший научный сотрудник ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, кандидат медицинских наук Елена Александровна Стадник. Согласно современной классификации

группа неходжкинских лимфом (НХЛ) насчитывает 30 нозологических вариантов. Около 30-40% НХЛ относятся к индолентным.

В свое время таргетный препарат ритуксимаб совершил прорыв в лечении НХЛ, позволив значительно улучшить результаты терапии. Большой интерес представляют данные изучения эффективности комбинации бендамустина с ритуксимабом во второй линии терапии НХЛ. В исследование II фазы, посвященное изучению комбинации бендамустина с ритуксимабом при рецидивных или резистентных индолентных НХЛ и лимфоме из клеток мантийной зоны, были включены 63 больных (средний возраст 64 года); у 30% из них отмечалась резистентность к предшествующей терапии (M.J. Rummel, 2005). Большинство (68%) пациентов, вошедших в исследование, ранее получали только одну линию терапии. В исследовании убедительно показано, что комбинация бендамустина и ритуксимаба эффективна во второй линии терапии: общий ответ на лечение достигал 90% случаев, частота полных ремиссий составила 60% случаев. Говоря об особенностях ответа среди различных морфологических вариантов неходжкинских лимфом, Е.А. Стадник отметила, что наилучший ответ на лечение был у больных с лимфомами из малых лимфоцитов — в этой группе (n=17) он достигал 100% при частоте полных ремиссий 53%. В группах пациентов с фолликулярными лимфомами (n=24) эти показатели составили 96 и 71% соответственно, с лимфомами из клеток мантийной зоны (n=16) — 75 и 50%, с лимфомами из клеток маргинальной зоны (n=6) — 83 и 67%. Медиана выживаемости без прогрессирования в исследовании составила 24 мес (M.J. Rummel, 2007).

Однако не во всех случаях индолентные НХЛ проявляют чувствительность к ритуксимабу, что составляет серьезную проблему. В данном контексте крайне важны результаты исследований II и III фазы, проведенные в медицинских центрах США и Канады, которые показали, что бендамустин способен вызывать стойкую ремиссию при лечении индолентных НХЛ, проявляющих резистентность к ритуксимабу (J. Friedberg, P. Cohen,

L. Chen et al., 2008; B. Kahl et al., 2010). Так, в одном из указанных исследований общая частота ремиссий у пациентов, получивших до этого более двух линий терапии, достигла 75%; медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,1 мес. Немаловажно, что 88% больных, достигших ремиссии, страдали лимфомой III или IV стадии (J. Friedberg, P. Cohen, L. Chen et al., 2008).

В другом исследовании при длительности наблюдения 11,8 мес медиана выживаемости без прогрессирования среди всех участников исследования составила 9,3 мес. У больных, оказавшихся чувствительными к предшествующему курсу химиотерапии, медиана выживаемости без прогрессирования достигала 11,8 мес, у нечувствительных — 7,5 мес (B. Kahl et al., 2010). Метаанализ результатов упомянутых исследований эффективности бендамустина при индолентных НХЛ, резистентных к ритуксимабу, показал, что данный препарат вызывает ремиссию у 76% больных (из них полная ремиссия достигнута у 23% пациентов), медиана длительности ремиссии составила 11 мес; при этом частота достижения и длительность ремиссии имели небольшую зависимость от возраста, пола, гистологического типа и предшествующей химиотерапии. Через 1 и 2 года после завершения лечения ремиссия сохранялась соответственно у 45 и 23% больных, ответивших на лечение бендамустинном (B.D. Cheson et al., 2009).

Метаанализ безопасности применения бендамустина при резистентных индолентных НХЛ (n=176) показал приемлемый профиль токсичности. Зарегистрирована относительно высокая частота случаев негематологических побочных эффектов I-II степени: тошнота (75%), инфекция (61%), повышенная утомляемость (57%), рвота (40%), диарея (38%). Среди гематологических побочных эффектов доминировали нейтропения и тромбоцитопения (в 58% случаев каждый); анемия отмечалась в 11% случаев.

Таким образом, современные доказательные данные демонстрируют следующее: монотерапия бендамустинном при рецидивных и резистентных к лечению индолентных НХЛ является эффективной у ранее не леченных больных с опухолями низкой степени злокачественности; частота ремиссий остается высокой, в том числе после проведения многих линий предшествующей терапии. Немаловажно, что ремиссии достигаются даже у пациентов, резистентных к предшествующему лечению алкилирующими агентами (B.D. Cheson et al., 2009). Все исследования демонстрируют приемлемый профиль токсичности бендамустина при его назначении больным, получившим ранее несколько линий терапии. Наличие гематологических побочных эффектов, возможно, приведет к редукции дозы данного препарата в будущем.

Достигнутые впечатляющие результаты позволили исследователям утверждать, что «бендамустин эффективен при рецидивных и резистентных к лечению индолентных НХЛ и должен рассматриваться в качестве эталона, с которым сравниваются другие препараты» (B.D. Cheson et al., 2009).

Примечание

В настоящее время бендамустин (Рибомустин) показан для применения в составе комбинированной терапии первой линии распространенных стадий индолентных НХЛ; в лечении ХЛЛ; в терапии множественной миеломы II или III стадии (в комбинации с преднизолоном). Продолжаются исследования его эффективности при лечении других онкологических заболеваний, в частности мелкоклеточного рака легкого, сарком мягких тканей, а также рака грудной железы на поздних стадиях.

Подготовила Катерина Котенко

