

# Лимфопрولیферативні захворювання в фокусі уваги спеціалістів

**15-17** октября в г. Киеве прошла V юбилейная конференция «Что нового в диагностике и лечении лимфом?», в рамках которой ведущие специалисты обсудили новейшие научные данные, касающиеся терапии лимфопрولیферативных заболеваний (ЛПЗ). По сложившейся традиции этот ежегодный научный форум собирает ведущих зарубежных экспертов, которые делятся клиническим опытом и обсуждают результаты международных исследований. В этом году, в связи с непростой ситуацией в Украине, зарубежные эксперты выступили на форуме в режиме онлайн-трансляции.



Заместитель директора Национального института рака (НИР, г. Киев), заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов, доктор медицинских наук **Ирина Анатольевна Крячок** посвятила выступление наиболее актуальным аспектам современных стандартов лечения высоко агрессивных лимфом в Украине. Она напомнила, что показатели пятилетней выживаемости при лимфоме Ходжкина (ЛХ) и неходжкинских лимфомах (НХЛ) достаточно высоки. Кроме того, в последние 20 лет улучшились показатели выживаемости пациентов с ЛПЗ в мире, такая же тенденция наблюдается и в Украине. Среди по-прежнему актуальных проблем – необходимость использовать единые подходы к диагностике и лечению ЛПЗ, отсутствие единого унифицированного регистра больных ЛПЗ. Кроме того, не отслеживаются показатели эффективности диагностики и терапии, отсутствует референтная лаборатория, имеет место низкая настороженность врачей первичного звена, не во всех центрах достаточное количество диагностического оборудования, не хватает специалистов и мощностей для проведения трансплантации костного мозга. Тем не менее успехи тоже имеются. По объективным данным НИР, за 5 лет (анализ 2012 г.) улучшились показатели выживаемости больных ЛХ на 10%, НХЛ – на 22%. Это стало возможным за счет современного уровня диагностики и мультидисциплинарного подхода к лечению. В планах на ближайшее будущее – создание в НИР референтных лабораторий на базе патолого-анатомической и молекулярно-генетической лабораторий, потребность в которых остро ощущается. Данные, которые были получены НИР в рамках многоцентровых исследований, посвященных лечению ЛПЗ, признаны на международном уровне.

В октябре 2013 г. Министерством здравоохранения Украины был утвержден единый унифицированный протокол по диагностике и лечению больных лимфомами, что стало значимым шагом к достижению единых стандартов. На этапе утверждения в МЗ находятся рекомендации по диагностике и лечению хронического лимфолейкоза, а также множественной миеломы. Эти документы, что немаловажно, предназначены не только для узких специалистов, но и для врачей первичного звена, так как в них описаны меры, которые должны быть предприняты для повышения качества ранней диагностики ЛПЗ.

Как подчеркнула выступающая, лечение пожилых пациентов с агрессивными лимфомами в нашей стране представляет особую проблему в связи с тем, что заболеваемость ЛПЗ с возрастом увеличивается. По данным Национального cancer-регистра, заболеваемость лимфомами в возрасте до 70 лет составляет 3-4 случая на 100 тыс. населения, а в возрасте старше 70 лет уже превышает 15 случаев на 100 тыс. населения. При этом около 20% больных лимфомами не получают специального лечения, из них 70% – лица старше 60 лет. Очевидно, что такие пациенты имеют более высокую частоту сопутствующих заболеваний, более тяжелое общее состояние, и зачастую врачи боятся назначать специальную терапию. В то же время результаты международных исследований GELA и RICOVER подтвердили целесообразность лечения больных ЛПЗ, показав улучшение выживаемости почти

на 5 лет у пациентов пожилого возраста, которые получали терапевтические схемы с использованием ритуксимаба. В последние годы в рекомендациях ESMO и NCCN этой категории пациентов уделяется особое внимание, стандарты для лечения выделены отдельно.

О современных подходах к терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) рассказал директор отделения лимфолейкоза, заместитель директора отделения медицинской онкологии Научного института Сан-Рафаэля (г. Милан, Италия), ответственный редактор проекта Европейской школы онкологии «Неходжкинские лимфомы» и «Болезнь Ходжкина» (Projekt ESO/Start) **Andres Jose Maria Ferreri**. ДВККЛ – наиболее распространенный тип НХЛ у взрослых, средняя заболеваемость составляет 7-8 случаев на 100 тыс. человек в год. Заболевание возникает преимущественно у пожилых пациентов, при этом средний возраст постановки диагноза примерно 70 лет. В последние годы с введением усиленного режима цитотоксической терапии и добавлением таргетного препарата (ритуксимаба) результаты терапии ДВККЛ существенно улучшились.

Золотым стандартом терапии агрессивных лимфом остается R-СНОР – химиотерапевтическая схема с добавлением ритуксимаба, для пациентов молодого возраста из группы низкого риска стандартным является режим R-СНОР-21. Проблемной группой, для которой особенно важен поиск новых подходов к химиотерапии (ХТ), являются молодые больные из группы высокого риска; необходим поиск новых подходов к их лечению, в том числе интенсификации терапии за счет снижения интервала между введениями (схема R-СНОР-14), проведения высокодозовой химиотерапии с трансплантацией костного мозга; исследуется схема R-ЕРОСН.



И.А. Крячок



J.M. Ferreri



F. Cavalli



V. Diehl



Говоря о новых подходах к лечению, докладчик отметил, что все более широкое применение в диагностике ДВККЛ находит определение подтипов заболевания по алгоритму Ханса, который позволяет дифференцировать лимфомы из активированных В-клеток (АВС) или из клеток герминального центра, а выявить определить медиастинальную лимфому. Для последней уже определены специфические алгоритмы лечения. Выделение подтипа АВС представляет интерес с точки зрения предсказания эффективности терапии: по данным некоторых исследований, добавление бортезомиба к стандартной схеме R-СНОР увеличивает эффективность лечения. Все более актуальным является правильное определение подвариантов лимфомы серой зоны: два из них – В-клеточная лимфома, неклассифицированная с фенотипом, промежуточным между ДВККЛ и лимфомой Беркитта, и с фенотипом, промежуточным между ДВККЛ и классической ЛХ, – уже внесены в международную классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), еще два подварианта активно обсуждаются.

Как показывают исследования, 10% ДВККЛ имеют мутацию (транслокацию) в гене Мус, которая ассоциируется с плохим ответом на R-СНОР. Определение мутации этого гена является чрезвычайно важным, поскольку позволяет выделить особо агрессивный тип ДВККЛ. При медиане наблюдения 48 мес бессобытийная выживаемость при Мус<sup>+</sup> и Мус<sup>-</sup> ДВККЛ составила 83 и 76% соответственно. При лимфоме Беркитта с Мустранслокацией применение режима DA-ЕРОСН-R должно повысить эффективность лечения.

Вопросы терапии индолентных лимфом осветил представитель исследовательской группы Swiss Group for Clinical Cancer Research из Института онкологии Южной Швейцарии, профессор **Michele Ghelmini** (г. Беллинцона, Швейцария). Как известно, наиболее часто встречающимся вариантом среди индолентных НХЛ является фолликулярная лимфома (ФЛ), которая занимает второе место среди всех НХЛ после ДВККЛ. Средний возраст заболевших составляет 60 лет.

В лечении ФЛ до сих пор не определены оптимальные подходы. Выбор лечебной тактики основывается на клинических проявлениях заболевания, массе опухоли и факторах

прогноза. Используют тактику выжидательного наблюдения, лучевую терапию, моно- и полихимиотерапию, иммунотерапию, иммунохимиотерапию и поддерживающее лечение. Выбор тактики выжидательного наблюдения может быть обоснован следующими факторами: возможным наступлением непродолжительных самопроизвольных ремиссий (до 25%), высокой средней продолжительностью жизни (более чем у 50% пациентов – 10 лет), пожилым возрастом пациентов (>50% больных старше 60 лет), медианой до начала терапии 3 года. Выбор 1-й линии терапии остается предметом обсуждения.

Существует два подхода к лечению ФЛ: агрессивный (терапия по схеме СНОР-R (B-R) + поддержка ритуксимабом), который подразумевает достижение максимальной регрессии опухоли и продление жизни, и щадящий, используемый для пациентов пожилого возраста и основанный на применении ритуксимаба и других биологических препаратов, позволяющих остановить прогрессирование заболевания при сохранении качества жизни. Общая тенденция лечения лимфом низкой степени злокачественности в последнее время заключается в интенсификации 1-й линии терапии. Это основано на возможности достижения у большего количества больных полной и более продолжительной ремиссии.

Лечение необходимо начинать при появлении симптомов интоксикации (повышении температуры тела, ночном потоотделении, уменьшении массы тела и др.), если отмечены дальнейшее увеличение лимфоузлов, прогрессирование заболевания, миелосупрессия по причине опухолевой инфильтрации. Лучевую терапию проводят в I/II локализованной стадии только в 15-20% случаев.

В целом современный алгоритм ведения пациентов с ФЛ может выглядеть как выбор между тремя опциями:

- тактика выжидательного наблюдения;
- терапия без включения химиопрепаратов (ритуксимаб в течение 1-2 лет, комбинация ритуксимаба и леналидомида, радиомунотерапия, участие в клинических исследованиях новых препаратов);
- ритуксимаб в сочетании с химиотерапией (СНОР или бендамустин, или хлорамбуцил) ± поддерживающая терапия ритуксимабом.

При выборе подхода к лечению руководствуются прогностическими факторами, наличием симптомов, а также приоритетами для пациента (увеличение продолжительности жизни, улучшение качества жизни, достижение длительной ремиссии).

О лечении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) рассказал директор Института онкологии Южной Швейцарии, доктор медицинских наук, профессор **Franco Cavalli** (г. Беллинцона, Швейцария), один из основателей группы по изучению экстра nodальных лимфом. Сегодня об этом заболевании известно многое. Клиническое течение ХЛЛ бывает разным. Лейкемические клетки в периферическом кровотоке – лишь малая часть проявления заболевания ХЛЛ, основной процесс происходит в лимфатических узлах, в которых может отмечаться разная скорость пролиферации. Когда же нужно начинать лечение ХЛЛ? В настоящее время большое внимание уделяется поиску маркеров, позволяющих определить, когда следует начинать лечение, но пока специалисты к единому мнению по этому вопросу не пришли, поэтому они ориентируются на клинические параметры, такие как прогрессия заболевания, спленомегалия, увеличение лимфоузлов, цитопения, наличие симптомов и т.д.

ХЛЛ может возникать из клеток разного уровня дифференцировки. Установлены статистически достоверные различия по выживаемости, в зависимости от экспрессии маркера CD38 и мутации гена варибельного региона иммуноглобулинов (IgV). На сегодняшний день подтверждена значимость хромосомных аномалий при ХЛЛ. Результаты исследований показали, что при мутации del(13q) прогноз достаточно благоприятен, при del(11q) он ухудшается и наименее благоприятен у пациентов с мутацией del(17p). Также существует мнение о накоплении неблагоприятных генетических событий у пациентов с исходно нормальным генотипом.

Таргетная терапия, направленная против CD20 (ритуксимаб), обеспечивает существенное улучшение показателей выживаемости при симптоматическом ХЛЛ. У больных с высоким риском могут использоваться FCR, сочетание ритуксимаба и бендамустина, обинутумаб + хлорамбуцил; исследуются возможности офатумамаба, алемтуумаба, а также химиотерапии с включением ингибиторов киназы и/или ингибиторов Bcl-2. Говоря о критических сигнальных путях и новых целевых агентах при В-клеточных злокачественных новообразованиях, докладчик упомянул о сигнальном пути BCR, который перспективен для применения таргетной терапии, поскольку участвует в росте

опухолевых клеток и их распространении. В данном контексте исследуются новые ингибиторы, воздействующие на несколько компонентов сигнального пути BCR, в том числе ВТК (ибрутиниб), P13K delta (иделалисиб) и др.

В настоящее время проводится исследование II фазы по изучению эффективности комбинации иделалисиба с ритуксимабом у ранее не леченных больных ХЛЛ. В рамках исследования лечение продолжается до тех пор, пока пациент получает от него преимущества; получены обнадеживающие результаты. Исследуется применение комбинации леналидомида и ритуксимаба при рефрактерном/рецидивирующем течении ХЛЛ. Показано, что эффективность такой терапии не зависит от биологических особенностей опухоли (различия достоверны), в то же время показатели выживаемости без прогрессирования и общего уровня ответа на лечение достоверно ниже у больных, проявляющих рефрактерность к флударабину. Комбинация леналидомида и ритуксимаба с последующим переходом на поддерживающую терапию леналидомидом сегодня рассматривается в качестве новой опции для пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением ХЛЛ. При этом показано, что общий уровень ответа сопоставим в общей популяции также у лиц с известными неблагоприятными цитогенетическими маркерами (65 против 55%). Не отмечено различия в выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости между пациентами с наличием мутаций del 11q и 17p и без него. Медиана выживаемости без прогрессирования в этом исследовании составила 24,3 мес, медиана общей выживаемости – 27,9 мес (J.E. Chang, 2012).

На ASCO-2014 были озвучены предварительные результаты 3-летнего исследования ибрутиниба у больных ХЛЛ, которые показывают наличие выраженного ответа на монотерапию. Лечение хорошо переносится, исследование продолжается в настоящее время. В другом испытании ибрутиниб продемонстрировал значительно лучшие показатели ответа на терапию и выживаемости по сравнению с офатумамабом, причем уровень ответа не зависел от исходных клинических и генетических параметров.

О роли позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в диагностике лимфом рассказал профессор **A. Gallinini** (Италия). Как известно, ПЭТ-исследование остается стандартом стадирования и финальной оценки эффективности терапии, а компьютерная томография – для промежуточной оценки. Дальнейшее развитие ПЭТ-исследований позволяет зарубежным экспертам говорить о возможности в будущем исключить биопсию костного мозга из стандартного алгоритма обследования. Необходимо проведение оценки не только по ПЭТ-позитивности или ПЭТ-негативности, но и с учетом целого ряда критериев: метаболического объема опухоли, общего гликолиза опухоли и т.д. Один из новых подходов – выбор терапии, основанный на результатах ПЭТ (например, при ЛХ).

О новых тенденциях в терапии ЛХ рассказал основатель немецкой группы по исследованию ЛХ (GHSG) профессор **V. Diehl**. Представленные докладчиком материалы рассмотрены в рамках отдельной публикации.

Зарубежные эксперты единодушны в оценке высокой актуальности дальнейших исследований, посвященных возможности применения таргетных препаратов в лечении ЛПЗ. Очевидно, что благодаря использованию таргетной терапии стало возможным повышение продолжительности и качества жизни больных лимфомами.

В рамках форума также были рассмотрены проблемы биотехнологических лекарственных средств и биосимиляров; вопросы паллиативной терапии, организации хосписной помощи, лечения и профилактики осложнений химиотерапии. Кроме того, состоялся мастер-класс для патологов и клиницистов, посвященный диагностике ЛПЗ. Отличительной особенностью обучающего семинара стала практическая направленность с акцентом на достижение европейского уровня диагностики и лечения лимфом, а также на использование современных технологий.

**В целом форум отличался традиционно высоким научным и организационным уровнем проведения. Все зарубежные эксперты, выступившие в онлайн-режиме, выразили поддержку украинским коллегам и надежду на то, что сложная ситуация в Украине, которая помешала им посетить Киев в этом году, скоро завершится. Предполагается, что VI конференция, посвященная современным подходам к лечению ЛПЗ, состоится в запланированном режиме.**

Подготовила **Катерина Котенко**



## НОВОСТИ

### Бисфосфонаты в терапии больных с костными метастазами: новые данные

Несмотря на длительный опыт применения бисфосфонатов в онкологии, оптимальная длительность и частота их назначения остается неизвестной. Теоретически при выявлении костных метастазов бисфосфонаты следует назначать постоянно, ибо в этом случае достигается максимальное и постоянное подавление функции остеокластов. В то же время постоянное и непрерывное введение этих препаратов повышает риск развития такого болезненного осложнения, как остеолиз верхней челюсти. В связи с этим возникает вопрос: можно ли увеличить интервалы между введениями бисфосфонатов у больных с достигнутой репарацией костной ткани и отсутствием признаков прогрессирования заболевания? Непрерывное введение препаратов этой группы увеличивает финансовую нагрузку, поэтому разработка менее интенсивных, но в то же время эффективных режимов применения остается актуальной задачей.

Исследование OPTIMIZE-2, результаты которого были представлены в этом году на конгрессе ASCO, посвящено поиску оптимального введения золедроновой кислоты. В исследование были включены 403 больных раком грудной железы (РГЖ), в связи с наличием костных метастазов пациенты получали 9 введений в дозе 4 мг внутривенно каждые 4 нед. После этого больные были рандомизированы на две группы, одна из которых продолжала получать золедроновую кислоту каждые 4 нед, а другая – каждые 12 нед еще в течение одного года. Критерием эффективности была частота костных событий (патологические переломы, компрессия спинного мозга, необходимость выполнения оперативных вмешательств или проведения лучевой терапии в связи с прогрессированием) в каждой группе. Дизайн исследования предполагал, что экспериментальный режим лечения не увеличит частоту костных событий на 10% и более по сравнению с группой контроля.

При среднем сроке наблюдения более 1 года частота костных событий составила 22% в группе, которая получала золедроновую кислоту каждые 4 нед, и 23,2% в группе 12-недельного введения. Разница в 1,2% свидетельствует о том, что экспериментальный режим по своей эффективности не уступает традиционному. Другие критерии эффективности были также одинаковы для обеих групп. Частота и выраженность болевого синдрома и необходимость приема обезболивающих, обусловленные метастазами в кости, также не отличались в этих группах. Переносимость лечения была схожей в обеих группах, но в группе 12-недельного введения реже наблюдали снижение функции почек. Остеонекроз отмечен у 2 больных на фоне стандартного введения золедроновой кислоты и ни у одной больной в группе 12-недельного введения.

Результаты этого исследования имеют важное практическое значение. Увеличение интервалов между введениями золедроновой кислоты позволяет в 3 раза уменьшить частоту визитов пациента к врачу для внутривенного введения препарата, уменьшив тем самым сопутствующий психологический стресс и риск возникновения осложнений. Для онкологической службы это означает снижение нагрузки на персонал и сокращение расходов на проведение лечения больных с костными метастазами без потери эффективности терапии. Важным остается вопрос, можно ли экстраполировать полученные у больных РГЖ данные на опухоли других локализаций, например, рак предстательной железы, где бисфосфонаты также являются важнейшим компонентом противоопухолевого лечения. Кроме того, перспективно исследование и поиск оптимальных режимов введения других антирезорбентов из данной группы, а не только золедроновой кислоты.

Hortobagyi G.N., Lipton A., Chew H.K. et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. J Clin Oncol. 2014; 32: 5s (suppl; abstr LBA9500).

Подготовила **Катерина Котенко**