

Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31258

Протягом останніх десятиріч у світі відмічається значний прогрес у діагностиці та лікуванні лімфопроліферативних захворювань. Тому висвітлення останніх досягнень в онкогематології в межах науково-практичних заходів є надзвичайно важливим для української медичної спільноти. У світлі ювілейної XV Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань» провідні фахівці розповідали про найбільш вагомі труднощі ведення онкогематологічних хворих, особливо групи пацієнтів з рецидивуючими та рефрактерними формами захворювань. Науковці також зосереджували увагу на інших перешкодах на шляху ефективного лікування онкологічних захворювань, зокрема появі побічних ефектів (ПЕ), які необхідно вчасно діагностувати та лікувати, оскільки їх прогресування може призвести до необхідності відміни терапії.

Ключові слова: лімфопроліферативні захворювання; побічні ефекти; хіміотерапія; нейропатія; імунотерапія.



160

Протягом останніх десятиріч у світі відмічається значний прогрес у діагностиці та лікуванні лімфопроліферативних захворювань. Тому висвітлення новітніх тенденцій у веденні пацієнтів онкологічного профілю для лікарів-практиків є надзвичайно важливим. Основні наукові досягнення в галузі онкогематології у світі та Україні були висвітлені в межах XV Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань», яка відбулася 1–3 листопада 2023 р. у змішаному форматі. У цьому заході взяли участь провідні міжнародні спеціалісти в галузі діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань, які на високому професійному рівні висвітлювали сучасні тенденції в розвитку онкології.

Про сучасний стан забезпечення лікування хворих з множинною мієломою (ММ) в Україні розповіла **завідувач клініки хіміотерапії та онкогематології Національного інституту раку (Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок.**

Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, станом на 2020 р. загальна кількість хворих на рак становить 1,2 млн пацієнтів, при цьому кількість нових випадків становить 138 509, серед яких 60 000 хворих на злоякісні пухлини крові, з яких 4 тис. пацієнтів перебувають на обліку з приводу ММ. У процесі появи нових препаратів у світі показники 3В пацієнтів з ММ поліпшилися. Так, міжнародні дані оцінки 3В протягом 2006–2010 рр. зазначають про збільшення медіани 3В хворих на ММ до 73 міс (Robinson D. et al., 2014). Проте показники 3В в Україні є значно нижчими. У даних з Національного канцер-реєстру України 2015–2022 рр. встановлено, що медіана 3В пацієнтів з ММ становить 24 міс, а рівень 5-річної 3В — 20%, що може бути пов'язано з труднощами діагностики захворювання. Доступними діагностичними процедурами

в Україні є проведення цитологічного, патологічного та імуногістохімічного дослідження кісткового мозку, загального та біохімічного аналізу крові, рентгенографії, комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ). Проведення електрофорезу сироваткових білків, білків сечі, електрофорезу з імунофіксацією сечі, сироватки та цитогенетичного дослідження є обмежено доступними, оскільки їх виконання не покривається Програмою медичних гарантій.

Встановлення діагнозу ММ проводиться на основі діагностичних критеріїв Міжнародної робочої групи з мієломи (International Myeloma Working Group — IMWG) 2014 р., таких як наявність клональних плазматичних клітин кісткового мозку $\geq 10\%$ або підтверджена кісткова або екстрамедулярна плазмодисплазія шляхом біопсії, а також 1 чи більше з таких критеріїв, як наявність гіперкальціємії, ниркової недостатності, анемії чи уражень кісток (1 або більше остеолітичних уражень на рентгенографії скелета, КТ або позитронно-емісійній томографії ((ПЕТ)/КТ)). За відсутності уражень органів рівень клональних плазматичних клітин кісткового мозку повинен становити $\geq 60\%$ (Raykumar S.V. et al., 2014). З метою стадіювання ММ рекомендовано використовувати оновлену Міжнародну систему стадіювання множинної мієломи (Revised Multiple Myeloma International Staging System — R-ISS; Palumbo A., 2015). Для стратифікації пацієнтів ММ у групі ризику використовують класифікацію mSMART 2.0, на основі якої у подальшому проводять вибір необхідної тактики лікування.

Останніми роками досягнуто великого прогресу в терапії ММ, що пов'язано з впровадженням препаратів нового покоління, а саме імунотерапії та таргетних препаратів. Проте виживаність пацієнтів, які доживають до 3 та більше ліній терапії, залишається низькою. У даних K. Yong

та співавторів (2016) зафіксовано, що з кожною наступною лінією терапії виживаність хворих на ММ знижується на 15–35%, що пов'язано з прогресуванням захворювання, наявність коморбідних захворювань та ПЕ від проведеної терапії. Тому головний акцент у веденні пацієнтів з ММ повинен бути зосереджений на терапії 1-ї лінії.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) 2021 р. та Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) 2023 р. тактика лікування хворих на ММ залежить від того, чи є хворий кандидатом на трансплантацію. Для пацієнтів, які є потенційними кандидатами на проведення аутологічної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ауто-ТГСК), проводять терапію індукції, серед режимів якої перевагу варто надавати схемі бортезомібу поєднано з леналідомідом та дексаметазоном чи карфілзомібу поєднано з леналідомідом та дексаметазоном. Іншою рекомендованою схемою є призначення даратумумабу поєднано з леналідомідом, бортезомібом та дексаметазоном.

Проте після трансплантації у пацієнтів може розвинути рецидив. При клінічному рецидиві хворі потребують лікування, а при біохімічному — активного спостереження за умови відсутності симптомів захворювання. Клінічний рецидив визначається за наявності 1 та більше з перерахованих критеріїв, таких як поява нової м'якотканинної плазмацитоми або вогнища ураження кісток, збільшення розмірів плазмацитоми або кісткових уражень на 50% та більше, ознаки гіперкальціємії, анемії, ниркової недостатності чи пришвидження згортання крові. Біохімічний рецидив визначається при зростанні рівня М-протеїну вдвічі протягом 2 міс та менше, що зафіксовано 2 проведеними дослідженнями, чи при підвищенні рівня М-протеїну на 1 г/дл у 2 послідовних дослідженнях або М-протеїну в сечі на 500 мг/добу, або рівня залучених/незалучених вільних легких ланцюгів (ВЛЛ) імуноглобулінів плазми крові на 20 мг/дл, або його підвищення на 25% (Rajkumar S.V., 2011; Ludwig H., 2012). Подальший вибір тактики лікування хворого з рецидивом залежить від віку пацієнта, наявності коморбідних захворювань, характеристики пухлини, факторів ризику та доступності ліків. У рекомендаціях NCCN зазначено й про те, що при виборі тактики лікування хворого з рецидивом варто проводити оцінку даних щодо попередньої лінії терапії, яку отримували пацієнти, даних про рефрактерність до леналідоміду, бортезомібу.

Отже, ефективність терапії ММ значно зросла завдяки впровадженню нових препаратів, що зумовило появу великої кількості терапевтичних опцій у лікуванні захворювання.

Особливу увагу темі лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ) приділила **завідувач науково-клінічного відділення онкогематології Національного інституту раку (Київ), кандидат медичних наук Ірина Борисівна Титоренко.**

Однією з найчастіших форм лейкемії є ХЛЛ. За даними канцер-реєстру, в Україні у 2020 р. виявлено 1045 нових випадків захворювання. Сьогодні в Україні існують певні труднощі ведення пацієнтів з ХЛЛ, пов'язані із забезпеченістю лікувальних закладів переважно хіміотерапевтичними препаратами, ефективність яких є нижчою порівняно з таргетною терапією та імунопрепаратами, а також наявністю обмежених можливостей діагностики генетичних аномалій та прихильністю лікарів до проведення хіміотерапії, що призводить до зниження частки пацієнтів із тривалою ремісією. Сьогодні в лікуванні хворих на ХЛЛ перевагу надають застосуванню таргетних препаратів поєднано з імунотерапією, що може забезпечити лікування більшості пацієнтів з ХЛЛ, у тому числі осіб літнього віку, які мають численні супутні захворювання або

цитогенетичні аномалії високого ризику, зокрема del(11q), del(17p) і комплексний каріотип (Matthew S. et al., 2021). Проте у процесі лікування у пацієнтів може з'явитися резистентність до терапії, у контексті розвитку якої виділяють декілька механізмів. Так, відокремлюють механізм природної клональної еволюції, пов'язаний з генетичною нестабільністю пухлини, зумовленою мутаціями, та наявністю сприятливого мікрооточення пухлини для появи нових мутацій. Існує також хіміоіндукований механізм розвитку резистентності до терапії, пов'язаний із впливом хіміотерапії на розвиток мутацій, адже хіміотерапевтичний препарат пригнічує домінуючий клон, який є рефрактерним до розвитку мутацій, та сприяє появі нових клонів, які містять мутації, що в подальшому визначає розвиток резистентності до флударабіну та ін. Кожна наступна лінія хіміотерапії призводить до підвищення кількості резистентних клонів з аномаліями гена *p53*. Тому перед призначенням кожної лінії терапії важливим є тестування на del(17p), що зумовлено зміною клонального стану пухлини, адже кількість цитогенетичних аномалій зростає після хіміотерапії. Після призначення 1-ї лінії хіміотерапії кількість хворих на ХЛЛ з del(17p) зростає з 8,9–9,5% до 14–18% та з мутацією *TP53* з 10,6 до 22–26% (Sharman J.P. et al., 2020). Тому в наказі Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 09.09.2022 р. № 1635 зазначено, що застосування хіміотерапевтичних препаратів допускається тільки у пацієнтів з відсутністю del(17p). При цьому, за даними Р. Ваг та співавторів (2019), попередня терапія хіміотерапевтичними лікарськими засобами знижує ефективність таргетної терапії, а призначення декількох ліній терапій хіміотерапевтичними препаратами може призвести до розвитку резистентності до таргетних препаратів у майбутньому. Згідно із сучасними рекомендаціями NCCN 2023 р. у 1-й лінії терапії ХЛЛ варто призначати таргетну терапію поєднано з імунотерапією. Призначення хіміотерапії показано тільки у випадку наявності у пацієнтів мутацій генів варіабельної ділянки важкого ланцюга імуноглобулінів та у хворих віком молодших, ніж 65 років, без наявних супутніх захворювань. Крім того, у 2-й лінії терапії ХЛЛ перевагу варто надавати комбінації таргетних препаратів, при цьому застосовувати хіміотерапію взагалі не рекомендовано.

Тобто, як при первинній ХЛЛ, так і при рецидивному/рефрактерному її перебігу рекомендовано призначати таргетну терапію, яка забезпечує глибоку та тривалу ремісію, повільну прогресію хвороби та має сприятливий профіль безпеки.

Тему лікування рецидивних/рефрактерних форм лімфопроліферативних захворювань, зокрема лімфоми Ходжкіна (ЛХ), продовжила **завідувач відділення трансплантації кісткового мозку і інтенсивної терапії для дітей та дорослих Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Київський центр трансплантації кісткового мозку» Ірина Степанівна Коренькова.**

Сьогодні лікування пацієнтів з ЛХ у багатьох випадках є успішним, оскільки показник 5-річної ЗВ пацієнтів при використанні терапії наближається до 95%, навіть на пізніх стадіях захворювання (III–IV). Такі результати лікування зумовлені диференційованим підходом у призначенні схем терапії хворим з ранніми та пізніми стадіями, покращенням морфоімунологічної діагностики та впровадженню оцінки метаболічної активності пухлини за допомогою ПЕТ, поєднаної з КТ. Близько 80% пацієнтів з ЛХ можуть бути виліковані при отриманні хіміотерапії та/або променевої терапії, однак близько у 5–10% випадках може бути відмічена рефрактерність до 1-ї лінії терапії. Крім того, у 8–30% пацієнтів після досягнення повної ремісії може розвинути рецидив захворювання. У хворих, в яких встановлено резистентність до лікування або виник рецидив після 1-ї лінії терапії, можна відмітити

значно несприятливіший прогноз. Первинну рефрактерність ЛХ визначають при регресі захворювання менш, ніж на 50% після 4–6 циклів антрацикліновмісної хіміотерапії, прогресуванні захворювання під час індукційної терапії та протягом 90 днів після завершення 1-ї лінії лікування. Рецидив захворювання визначається при його розвитку у хворого у період менше, ніж через 12 міс (ранній рецидив) чи більше, ніж 12 міс (пізній рецидив) з моменту ремісії (Ansell S.M. et al., 2016). Проте результати лікування рефрактерної ЛХ менш сприятливі, ніж результати лікування рецидиву. За даними V. Bonfante та співавторів (1997), виживаність пацієнтів з рефрактерною ЛХ протягом 8 років спостереження становить тільки 8%. Однак у пацієнтів, в яких доступна ауто-ТГСК, виживаність хворих наближається до 50% (Moskowitz C.H. et al., 2004). Так, у 2 рандомізованих дослідженнях зафіксовано, що ауто-ТГСК здатна поліпшити виживаність без прогресування (ВБП) пацієнтів порівняно з традиційною хіміотерапією 2-ї лінії (Linch D.C. et al., 1993; Schmitz N. et al., 2002). Ауто-ТГСК є ефективною близько у 70% пацієнтів з 1-м пізнім рецидивом, <40% із раннім 1-м рецидивом, 25–35% хворих з первинно-прогресуючою або рецидивною ЛХ високого ризику. Більшість рецидивів після трансплантації розвиваються протягом 1–2 років, при цьому, якщо рецидив виникає після трансплантації, медіана виживаності становить менше, ніж 12 міс (Schmitz N. et al., 2002). Під час планування ауто-ТГСК необхідно також враховувати фактори ризику прогресування захворювання, до яких належать: IV стадія захворювання на ЛХ, час до рецидиву <3 міс, статус згідно зі Шкалою функціонального стану онкологічного хворого Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) >1, наявність пухлини розміром >5 см при рецидиві та відсутність відповіді на терапію «порятунку» (Brockelmann P.I. et al., 2017). Перед ауто-ТГСК хворому призначають сальваж-терапію, метою якої є досягнення повної метаболічної відповіді без індукції її токсичного впливу на кістковий мозок, що може призвести до порушення колекції стовбурових клітин. Традиційними схемами цього лікування є використання хіміотерапії на основі препаратів платини або гемцитабіну або призначення імунотерапії. У подальшому пацієнтам, які досягли часткової або повної відповіді, за даними ПЕТ, проводять ауто-ТГСК з наступним отриманням підтримуючого лікування брентуксимабом ведотинном або консолидацією променевої терапії.

Отже, ауто-ТГСК залишається основним методом лікування хворих на рецидивну/рефрактерну (р/р) ЛХ, тому цій групі хворих варто рекомендувати раннє направлення до медичного центру, який має досвід ауто-ТГСК.

Про ускладнення перебігу лімфопроліферативних захворювань на прикладі розвитку нейропатій розповіла лікар-невролог відділення нейрореабілітації КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» Людмила Іванівна Гаштур.



Периферичні нейропатії розвиваються у пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями на різних стадіях захворювання та при різних умовах. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я виділяють декілька ступенів токсичної нейропатії, ознаки яких варіюють від відсутності симптомів до розвитку стійкої втрати чутливості та виражених парезів зі стійкими функціональними порушеннями та/або тяжкою вегетативною нейропатією. Перед початком комплексу діагностичного обстеження хворого лікарю варто визначити тип ураження нервової системи. При аксональному або демієлінізуючому симетричному або асиметричному ураженні хворому проводять електро-нейроміографію, а при вогнищевому — нейровізуалізацію. Аналіз спинномозкової рідини призначають при імуніоопосередкованих захворюваннях нервової системи (наприклад синдромі Гієна — Барре) та підозрі на ураження оболонки головного та спинного мозку. У рідкісних випадках може бути розглянуто проведення біопсії нерва.

На початку лікування нейропатії варто встановити етіологію її розвитку. Важливим є проведення диференційної діагностики нейропатії, зумовленої хіміотерапією, з іншими причинами розвитку цього захворювання, що необхідно для розв'язання питання про необхідність корекції протипухлинного лікування. Симптоми нейропатії можуть прогресувати при системному застосуванні хіміотерапії, тому необхідно проводити ретельний моніторинг та оцінку стану пацієнта під час кожного введення нейротоксичних препаратів. Якщо причиною нейропатії є онкологічне захворювання, то необхідно призначити терапію основного захворювання із забезпеченням контролю над пухлиною для стабілізації та зменшення вираженості нейропатичних станів. Сьогодні не існує схваленого ефективного лікування та профілактики токсичної нейропатії, тому переважно призначають симптоматичне лікування селективними інгібіторами захоплення серотоніну, протисудомними препаратами, трициклічними антидепресантами, опіоїдами та місцевим лікуванням. При функціональних порушеннях важливе місце належить реабілітації.

Отже, наявність нейропатії негативно впливає на якість життя хворих, тому зменшення її вираженості у пацієнтів має важливе значення в досягненні успіхів у протипухлинному лікуванні.

Супровідну терапію специфічних ускладнень при лікуванні таргетними лікарськими засобами висвітлив завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук, доцент Ярослав Васильович Шпарик.

Новим методом лікування є імунотерапія, найпоширенішими групами представників яких є анти-CTLA-4 та анти-PD-1/PDL-1, при застосуванні яких також можливо відмічати ПЕ. В основі механізму їх дії лежить розвиток аутоімунних реакцій, які зумовлює дисрегуляція імунної системи пацієнта, що супроводжується розвитком надмірної імунної відповіді нормальних органів та тканин організму людини внаслідок впливу імунних інгібіторів контрольних пунктів (Kim K.W. et al., 2013; Dillard T. et al., 2010). Розвиток імуніоопосередкованих ПЕ може впливати практично на всі системи організму людини, однак найчастіше цей тип ПЕ впливає на шкіру, ендокринну систему, шлунково-кишковий тракт та легені. Рідше можуть виникати неврологічні, офтальмологічні, серцево-судинні, гематологічні та ниркові ПЕ (Daniels G.A. et al., 2019). При порівнянні профілю токсичності стандартної хіміотерапії та імунотерапії відомо, що при отриманні хіміотерапії майже у всіх хворих виникають ПЕ порівняно з імунотерапією, при якій у більшості пацієнтів не розвиваються ускладнення. При хіміотерапії можуть уражатися декілька органів (наприклад шлунково-кишковий тракт, кістковий мозок), а при імунотерапії — будь-який орган.

Метааналіз T.F. Nishijima та співавторів (2017) виявив, що при імунотерапії виявляють меншу кількість загальних ПЕ, рідше розвиваються ПЕ високого ступеня тяжкості та пацієнти рідше припиняють лікування порівняно з хіміотерапією. При цьому частіше ПЕ виникають при отриманні анти-CTLA-4, ніж при анти-PD1/PDL1 (Mishot J.M. et al., 2016). Летальні випадки, пов'язані з отриманням імунотерапії, траплялися рідше, ніж при хіміотерапії, та в основному супроводжувалися розвитком коліту, пневмонії та гепатиту. Небезпечним ускладненням є розвиток міокардиту, при якому смертність сягає близько 50% (Wang D.Y. et al., 2018). Тому основним принципом ведення хворих, які отримують імунотерапію, є постійний контроль за станом пацієнта та надання невідкладної допомоги хворому за потреби. При отриманні пацієнтами імунотерапії варто регулярно моніторувати показники загального аналізу крові, функцію щитовидної залози, печінки та впродовж кожних 6–12 тиж протягом 6 міс після лікування. Рівень адренокортикотропного гормону та кортизолу потрібно контролювати у хворих із втомою і неспецифічними симптомами. Частота тестування при спостереженні повинна коригуватися відповідно до індивідуальної реакції пацієнта на лікування. Призначення кортикостероїдів переважно ефективне в лікуванні імунозалежних ПЕ та рекомендується при розвитку ПЕ III–IV ступенів тяжкості та при тривалому перебігу ПЕ II ступеня тяжкості (Weber J.S. et al., 2015).

Так, при імунотерапії кількість ПЕ є нижчою порівняно з хіміотерапією, проте така група хворих потребує ретельного моніторингу їх стану.

Отже, на шляху ефективного лікування онкогематологічних захворювань існує безліч перешкод, починаючи від розвитку рецидивів та рефрактерності до появи ознак небажаних ПЕ. Проте науковці світу та України продовжують активно працювати над розробкою нових та вдосконаленням існуючих стратегій терапії, що в майбутньому сприяє підвищенню рівня виживаності та якості життя онкогематологічних пацієнтів.

Список використаної літератури знаходиться в редакції.

Modern approaches to the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases

Resume. During the last decades, the significant progress in the world in the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases was found. Therefore, highlighting the latest achievements in oncohematology on scientific and practical events is extremely important for the Ukrainian medical community. In the light of the 15th scientific and practical conference with international participation «Modern approaches to the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases», leading experts talked about the most significant difficulties in managing cancer patients, especially the group of patients with relapsed and refractory disease. Scientists have also focused on other barriers to the effective treatment of oncological diseases, in particular the occurrence of adverse effects, which must be promptly diagnosed and treated, as their progression can lead to the withdraw of therapy.

Key words: lymphoproliferative diseases; side effects; chemotherapy; neuropathy; immunotherapy.

Ірина Неміш