

Мабтера® ритуксимаб

Мабтера® показана для підтримуючої терапії фолікулярної лімфому після відповіді на індукційну терапію¹



- Індукційна та підтримуюча терапія фолікулярної лімфому III-IV стадії¹
- Підтримуюча терапія фолікулярної лімфому III-IV стадії затверджена EMA та FDA для пацієнтів, які відповіли на індукційну терапію препаратом Мабтера®
 - 12 циклів кожні 2 місяці протягом 2-х років^{2,3}
- Застосування препарату Мабтера® для лікування фолікулярної лімфому рекомендовано настановами ESMO та NCCN^{4,5}

1. Інструкція для медичного застосування імунобіологічного препарату Мабтера® (наказ МОЗ України №793 від 17.11.2011)

2. <http://www.roche.com/med-cor-2011-01-31-e.pdf>

3. http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2010-10-29.htm

4. Dreyling M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / Ann Oncol 2011; 22(Suppl. 6):vi59–vi63.

5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 2.2013.

Діюча речовина. Ритуксимаб. **Форма випуску.** Концентрат для приготування розчину для інфузій. Флакони по 100 мг/10 мл № 2, по 500 мг/50 мл № 1 у картонній упаковці.

Показання до застосування. Неходжкінські лімфому (НХЛ). Монотерапія пацієнтів з фолікулярною лімфомою III–IV стадії, резистентної до хіміотерапії, або які перебувають у стадії другого або наступних рецидивів після хіміотерапії. CD20-позитивна дифузна В-великоклітинна НХЛ у комбінації з хіміотерапією СНОР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон). Раніше не лікована фолікулярна лімфома III–IV стадії у комбінації з хіміотерапією. Підтримуюча терапія фолікулярної лімфому після отримання відповіді на індукційну терапію. Хронічний лімфопролікоз (ХЛЛ). Раніше не лікований і рецидивуючий/рефрактерний хронічний лімфопролікоз у комбінації з хіміотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або білків миші, активні, тяжкі інфекції, виражений імунodefіцит. Препарат Мабтера® протипоказаний пацієнтам з ревматоїдним артритом з тяжкою серцевою недостатністю (IV ФК NYHA) або тяжкі неконтрольовані порушення серцевого ритму. **Спосіб застосування та дози.** НХЛ: знижувати дозу в ході терапії не рекомендується. При спільному призначенні з хіміотерапією коригувати дози хіміотерапевтичних препаратів відповідно до інструкції. Мабтера® вводять у 1-й день хіміотерапії після введення кортикостероїдного компонента схеми СНОР. Фолікулярна НХЛ. Комбінована терапія. Індукційна терапія у пацієнтів, які не отримували лікування раніше, або пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною фолікулярною лімфомою: 375 мг/м² поверхні тіла на цикл, до 8 циклів. Підтримуюча терапія: у пацієнтів, які отримували лікування раніше, у яких була отримана відповідь на індукційну терапію, — 375 мг/м² поверхні тіла 1 раз на 2 місяці (починаючи через 2 місяці після останньої дози індукційної терапії) до прогресування або максимально до 2 років. Рецидивуюча/рефрактерна фолікулярна лімфома. Індукційна терапія — 375 мг/м² поверхні тіла в/в 1 раз на тиждень 4 тижні. Повторна монотерапія — 375 мг/м² поверхні тіла в/в 1 раз на тиждень 4 тижні. Дифузна В-великоклітинна НХЛ. У комбінації зі схемою СНОР 375 мг/м² поверхні тіла в 1-й день кожного циклу, 8 циклів. Хронічна лімфоцитарна лейкемія. За 48 годин до введення препарату Мабтера® проводять профілактику із застосуванням адекватної гідратації і призначенням препаратів, які знижують рівень сечової кислоти, з метою зниження ризику розвитку синдрому лізису пухлини. При рівні лімфоцитів >25×10⁹/л рекомендується призначення преднізолону в дозі 100 мг з метою зниження ризику гострих інфузійних реакцій і/або синдрому вивільнення цитокінів у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, і при рецидиві захворювання — 375 мг/м² поверхні тіла в 1-й день кожного наступного циклу, 6 циклів усього. Хіміотерапію вводять після інфузії препарату Мабтера®. **Побічні реакції.** Інфузійні реакції (50% випадків), синдром лізису пухлини, синдром вивільнення цитокінів, зниження IgG, інфекції (В-клітинне виснаження — 70–80% пацієнтів), прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія. **Зберігання розчину.** Готовий розчин для в/в інфузії препарату Мабтера® зберігає стабільність (фізичну і хімічну) протягом 24 годин при температурі 2–8 °С і 12 годин при кімнатній температурі. **Зберігання препарату.** Зберігати флакони при температурі 2–8 °С. Уникати потрапляння сонячного світла. У захищеному від дітей місці. Не заморожувати і не струшувати. **Термін придатності препарату:** 2 роки 6 місяців. **Умови відпуску.** За рецептом.

Інформація наведена у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо препарату Мабтера® наведена в інструкції для медичного застосування медичного імунобіологічного препарату (наказ МОЗ України № 793 від 17.11.2011 р.). Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування медичного імунобіологічного препарату Мабтера®. Сертифікат про державну реєстрацію МОЗ України № 400/11-300200000 від 17.11.2011 р. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.



ТОВ «Рош Україна»
Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33, тел.: +38 (044) 354 30 40, факс: +38 (044) 354 30 41.
www.roche.ua

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

19–20 сентября 2013 г. в Киеве состоялась ежегодная конференция с международным участием «Современные подходы к диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний», организованная Национальным институтом рака. В мероприятии приняли участие ведущие специалисты, которые представили доклады об актуальных подходах к диагностике и лечению этих нозологических форм. Конференцию открыла Ирина Крячок, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-организационной работе Национального института рака, заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов. Она поприветствовала докладчиков — международных экспертов и участников мероприятия. Также с приветственным словом выступили профессор Volker Diehl, основоположник современной концепции лечения лимфомы Ходжкина, и Василий Новак, доктор медицинских наук, профессор, директор ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины» НАМН Украины, главный гематолог МЗ Украины.

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА



Volker Diehl (Universität zu Köln), Германия, представил два доклада, посвященных лимфоме Ходжкина (ЛХ). В первом осветил вопросы, касающиеся терапии первич-

ной ЛХ, в том числе последние результаты клинических исследований в этой области. Благодаря современной тактике лечения удается достичь излечения в 90% случаев почти во всех стадиях заболевания.

Профессор сделал акцент на том, что принятие решения относительно лечения основано на установлении диагноза с учетом иммуногистологических/молекулярно-генетических критериев (патогистологический материал должен иметь достаточную информативность, что достигается путем проведения биопсии, а не тонкоигольной аспирации!), а также на степени распространенности заболевания в соответствии с системой стадирования Анн-Арбор.

Два курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ABVD + лучевая терапия (ЛТ) на вовлеченные зоны в дозе 20–30 Гр — это терапия выбора для пациентов с ранними стадиями заболевания без факторов риска. Когда речь идет о тех же ранних стадиях, но с наличием неблагоприятных факторов, то программа терапии включает 2 курса ПХТ по схеме BEACOPP-эск (эскалированный) + 2 курса по схеме ABVD + ЛТ на вовлеченные зоны в дозе 20–30 Гр. Профессор обозначил возможные ситуации и различные варианты модификации терапевти-

ческой программы. Поздние стадии (III, IV), а также IIB с наличием большой опухолевой массы в средостении — ситуации, при которых возможно проведение 6–8 курсов ABVD +/- ЛТ на вовлеченные зоны в дозе 30 Гр (США, Канада) или 6–8 курсов BEACOPP-эск +/- ЛТ на вовлеченные зоны в дозе 30 Гр (GHSG — German Hodgkin Lymphoma Study Group). Особое внимание было уделено ранней интенсификации терапии и промежуточной ПЭТ/КТ-диагностике (позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография). В настоящее время продолжаются несколько международных совместных исследований, целью которых является изучение роли и влияния ранней оценки ответа с помощью ПЭТ (после 2 курсов ABVD или BEACOPP) на возможную адаптацию терапии согласно индивидуальному риску развития рецидива/прогрессирования, а также на необходимость эскалации или деэскалации терапии для сохранения высоких показателей эффективности лечения, сводя к минимуму отдаленные последствия в виде вторичных новообразований, нарушений со стороны эндокринной, мочеполовой или сердечно-сосудистой систем. Открыты новые горизонты для таргетной терапии ЛХ с помощью леналидомида, m-TOR-ингибиторов, ингибиторов гистондеацетилазы или анти-CD30-/CD40-/CD25-антител. В глобальном масштабе начаты исследования по оценке эффективности этих перспективных молекул/антител как в лечении рецидива, так и в качестве индукционной терапии.

Второй доклад V. Diehl был посвящен вопросам подходов к терапии ЛХ с рефрактерным/рецидивирующим течением. Терапией выбора

у пациентов с рецидивом ЛХ является высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией стволовых клеток (ТСК). У около 50% больных, подвергшихся данному виду терапии, регистрируют продолжительность жизни более 5–7 лет. Поэтому наилучшая тактика — это избежание рецидивов. Несмотря на успехи в лечении ЛХ с рефрактерным течением, прогноз у этих пациентов остается неблагоприятным. Данное заболевание может быть исходно рефрактерным, а также становиться таковым в процессе лечения. Обе ситуации ставят перед врачами определенные терапевтические задачи и проблемы. Неблагоприятное течение заболевания:

- первичная рефрактерность — прогрессирование или рецидив через ≤ 3 мес после окончания лечения;
- ранний рецидив — рецидив через 3–12 мес с момента завершения 1-й линии терапии;
- поздний рецидив — рецидив через ≥ 12 мес после окончания терапии.

Интенсификация ХТ с применением курсов BEACOPP-эск была оценена при ранних (с неблагоприятным прогнозом) и поздних стадиях ЛХ. Использование данного режима привело к улучшению контроля над опухолью и снижению частоты развития рефрактерности заболевания. Профессор рассказал о исследовании HDR 2, в результате которого стандартом для лечения рецидивов ЛХ стала опция 2DHAP-14 + BEAM с аутологичной трансплантацией костного мозга. К факторам риска рецидива ЛХ относятся: первичное прогрессирование заболевания после терапии, время до наступления прогрессирования, ответ на сальвадж-терапию, стадия в рецидиве, анемия, экстранодальные пораже-

ния, В-симптомы. Также отмечено, что самый плохой прогноз — у пациентов с первично-рефрактерной формой заболевания. Кроме того, увеличивается доказательная база роли тандемной трансплантации в преодолении рефрактерности заболевания. Представлены результаты недавних исследований и определены факторы риска, касающиеся пациентов с рецидивами после аутологичной трансплантации. В исследовании GELA (H96) — Group d'Etudes de Lymphomes de L'Adulte — пациентов с рецидивами ЛХ делили на 2 группы: 1-я — промежуточного риска (наличие 1 из факторов: рецидив на протяжении <12 мес, стадия III или IV, рецидив с поражением предыдущих зон поражения) — проведена только трансплантация с режимом BEAM; 2-я — высокого риска (возраст <50 лет, наличие 2 и более факторов риска, первичная рефрактерность заболевания). Эти пациенты получали тандемную трансплантацию CBMV+BEAM или VAM+TAM. По результатам исследования стало известно, что у пациентов высокого риска тандемная трансплантация лучше одинарной (бессобытийная выживаемость — 46%, общая 5-летняя — 57%); у пациентов, не достигших частичного ответа на сальваж-терапию, 5-летняя выживаемость составила 45%. Также не отмечали излишней токсичности.

Однако, как отметил V. Diehl, 30% пациентов с рецидивом ЛХ умирают от лимфомы. Новая высокоэффективная опция для лечения больных с рецидивом ЛХ — это применение конъюгированных моноклональных антител, представителем которых является брентуксимаб ведотин.

Аллогенная трансплантация сниженной интенсивности является терапевтической альтернативой для пациентов, у которых развился рецидив после аутологичной трансплантации, однако индукция ремиссии является необходимым условием для успешной аллогенной трансплантации. Брентуксимаб ведотин оценивали как мост к аллогенной трансплантации для пациентов, демонстрирующих рефрактерность к традиционной терапии. Последние терапевтические достижения в предупреждении и успешном лечении рефрактерной ЛХ улучшили прогноз при данном заболевании, а использование новых препаратов, таких как брентуксимаб ведотин, в дальнейшем улучшит эффективность лечения.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА



Xavier Leleu (Service des Maladies du Sang, Hôpital Huriez, Centre Hospitalier Régional Universitaire), Лиль, Франция, остановился на вопро-

сах индивидуализированной терапии 1-й линии и при рецидиве множественной миеломы (ММ). Известно, что ММ остается неизлечимым заболеванием, которое может развиваться длительное время (от нескольких месяцев до нескольких лет) до того, как приобретет активную форму. Несмотря на то что в 2000-х годах был достигнут значительный прогресс в лечении, связанный с внедрением в практику новых классов противоопухолевых агентов, у значительной части больных трудно достигнуть положительного ответа на терапию. Для того чтобы улучшить общий уровень ответа на лечение, необходимо учитывать группу риска пациентов согласно молекулярно-генетическим маркерам. Вследствие высокой гетерогенности клона плазматических клеток рецидивы ММ часто сильно отличаются от первичной опухоли. В мире различают 2 типа рецидива — биохимический (прирост уровня М-протеина) и клинический. При биохимическом рецидиве актуальной остается тактика «ждать и наблюдать».

Докладчик подробно остановился на прогрессе, достигнутом за последние десятилетия при применении аутологичной ТСК. ВДХТ в сочетании с аутологичной ТСК с предшествующей бортезомиб-содержащей трехкомпонентной схемой остается стандартом 1-й линии терапии молодых пациентов. Положение о том, что достижение полного ответа или, как минимум, очень хорошего частичного ответа после аутологичной ТСК — один из ключевых маркеров, ассоциирующийся с улучшением результатов лечения, в последнее время оспаривают, что связано с появлением двух новых концепций — консолидации и поддерживающей терапии. По мнению профессора, оптимальным является применение 2 циклов консолидации, однако в настоящее время консенсуса по этому вопросу нет.

X. Leleu акцентировал внимание на том, что при выборе тактики лечения необходимо учитывать токсичность терапии, особенно у пациентов в возрасте 75–80 лет. Одобрено 3 режима 1-й линии терапии у пациентов

пожилого возраста: талидомид-содержащий, бортезомиб-содержащий, или реже — бендамустин. Аутологичную ТСК у пациентов пожилого возраста (пограничный возраст 65 лет) проводят лишь при оценке общего состояния больного, наличии сопутствующей патологии, особое внимание уделяют профилю безопасности.

Несмотря на прогресс и перспективы в лечении, прекращение проведения традиционной химиотерапии после достижения ремиссии или стабилизации болезни неизбежно приводит к рецидиву. Выбор схемы лечения при рецидиве ММ должен основываться на ряде факторов, в том числе предыдущей терапии, времени до прогрессирования, возрасте пациентов и др. Оптимизировать терапию можно путем переключения режимов: чем больше смен режимов, тем лучше результаты лечения. Оптимальный подход к лечению рецидивирующих/резистентных форм ММ — последовательная смена режимов в связи с наличием гетерогенного опухолевого клона. Поэтому контроль заболевания является приоритетной задачей.

Докладчик представил информацию о новом поколении ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов в лечении ММ — карфилзомибе и помалидомида. На основании данных рандомизированных исследований с участием пациентов с заболеванием в самых поздних стадиях недавно был одобрен препарат помалидомид. При применении помалидомида у пациентов с n-количеством рецидивов ММ общий уровень ответа отмечали более чем у 30% пациентов, медиана безрецидивной выживаемости составляет 12 мес, а общая выживаемость у некоторых пациентов достигает 4 года. В ближайшее время ожидается утверждение карфилзомиба для лечения пациентов с рецидивом ММ.

ХРОНИЧЕСКАЯ ЛИМФОЦИТАРНАЯ ЛЕЙКЕМИЯ



Ирина Крячок (Национальный институт рака), Киев, Украина, представила доклад, посвященный 1-й линии терапии хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ). Она

отметила, что за последние несколько десятилетий понимание механизмов развития этого заболевания существенно

изменилось. Так, ранее считалось, что это индолентное заболевание, характерное для людей пожилого возраста, и возможным считался только паллиативный подход к лечению. Сегодня известно, что в 20–30 % случаях заболевание развивается у лиц в возрасте младше 55 лет, обладает гетерогенным течением, и сегодня возможной целью терапии является излечение.

Диагноз данного заболевания необходимо устанавливать на основании исследования периферической крови: не менее 5 тыс. лейкоцитов, с характерной морфологией и типичным фенотипом. В то же время иногда выявляют нетипичный фенотип ХЛЛ: отсутствие экспрессии CD23, CD5. Несколько лет назад появились данные о новом фенотипическом маркере CD200, позволяющем идентифицировать заболевание в сложных случаях. Экспрессию этого маркера при ХЛЛ отмечают в 100%, в то время как при лимфоме клеток мантии — всего лишь в 2–3% случаев.

Трансформацию ХЛЛ (синдром Рихтера) регистрируют в 10–15% случаев, в 95% — это диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), в 5% — ЛХ. Симптомы, которые могут свидетельствовать о синдроме Рихтера: ухудшение общего состояния больных, В-симптомы, массивные поражения, быстрый рост лимфатических узлов, экстранодальные поражения или резкое повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Необходимо сделать биопсию, на основании которой можно установить диагноз, так как в некоторых случаях это может быть солидная опухоль.

В течение последнего десятилетия приложено немало усилий для выявления прогностических маркеров при ХЛЛ, в результате чего появилось много информации о прогностической роли тех или иных факторов, их влиянии на общую выживаемость, прогрессирование заболевания и ответ на терапию. Прогностические маркеры могут быть разделены на 5 групп: клинические характеристики, лабораторные параметры, сывороточные, суррогатные и генетические маркеры. Генетические маркеры крайне важны при выборе тактики лечения. Самые неблагоприятные, с точки зрения прогноза, — делеция 11-й и 17-й хромосом. Определение делеции 11-й и 17-й хромосом, согласно Рекомендациям Международной группы по изучению ХЛЛ (далее — Рекомендации), является обязательным при принятии решения о тактике терапии. На основании наличия делеции

17-й хромосомы, мутации p53, в связи с нечувствительностью к пуриновым аналогам, короткой длительностью ремиссии на флударбин-содержащие режимы выделяют подгруппу пациентов очень высокого риска, которым требуется более агрессивная терапия. Также в качестве прогностических маркеров могут использоваться генетические мутации (NCH1, SF3B1, BIRC3, MyD88). Наличие этих маркеров, как правило, свидетельствует о рефрактерном течении ХЛЛ, и они являются предиктором короткой выживаемости.

И. Крячок остановилась на применяемых сегодня препаратах. Так, в последнее время перечень лекарственных средств неуклонно увеличивается, в основном за счет создания новых иммунобиологических и таргетных молекул.

При назначении лечения в первую очередь необходимо оценить, имеет ли пациент показания к проведению терапии (на основании Рекомендаций). При ранних стадиях, низком риске и отсутствии показаний к началу терапии используют подход «жди и наблюдай».

При выборе лечебной тактики необходимо оценить общее состояние больного (согласно системе гериатрической оценки — CGA, пациентов разделяют на 3 группы, учитывая общее состояние и наличие сопутствующей патологии). Подходы к терапии больных ХЛЛ разных групп значительно отличаются. При лечении пациентов с удовлетворительным статусом хорошего результата можно достигнуть с помощью режима FCR. Такая терапия позволяет получить полный ответ у 95% больных, полную ремиссию — у 70%, общую 3-летнюю выживаемость — у 87,2%.

Применение бендамустина в монорежиме, а также в комбинации с ритуксимабом (Мабтера®), позволяет достичь общего ответа в 90% случаях. Актуально, что эта комбинация эффективна также у флударбин-резистентных больных, а гематологическая токсичность значительно ниже, чем при режиме FCR (частота нейтропении III–IV степени составила 12,2 и 62% соответственно).

При лечении пациентов группы высокого риска применяют алемтузумаб, ВДХТ, и в настоящее время проходит разработка новых препаратов (ибрутиниб — ингибитор Брутонакиназы). Ибрутиниб в данной группе пациентов показал хорошие результаты, общий ответ на терапию отмечали

у 50% пациентов, хотя процент полных ремиссий невысок. Препарат хорошо переносится и вызывает стойкую ремиссию. Сейчас проводится много исследований, направленных на выявление новых эффективных комбинаций с ибрутинибом. Для больных высокой группы риска также может рассматриваться аллогенная трансплантация.

При лечении больных пожилого возраста применяют флударабин, алемтузумаб, хлорамбуцил в монорежиме, а также комбинации хлорамбуцила с ритуксимабом, бендамустина с ритуксимабом, пентостатина, бендамустина с ритуксимабом. Эти схемы обладают хорошей переносимостью, достаточно низкой токсичностью и удовлетворительной эффективностью.

И. Крячок отметила, что сегодня прогресс в развитии терапии вселяет надежду, что в скором будущем пациенты без тяжелых сопутствующих заболеваний смогут быть излечены.

Выбор тактики лечения при рецидиве ХЛЛ зависит от многих факторов: 1-й линии терапии, сроков развития рецидива, наличия делеции 17-й хромосомы и мутации p53. Для пациентов с хорошим соматическим статусом возможно применение режимов на основе пуриновых аналогов. Однако уровень полных ответов не очень высок, и к тому же существует высокая частота нейтропений. Достаточно эффективным подходом является применение алемтузумаба в монорежиме (уровень общего ответа колеблется в различных исследованиях от 42 до 75%). Высокую эффективность отмечают при применении комбинации алемтузумаба и преднизолона в высоких дозах (общий ответ на терапию составил 86%, средняя безрецидивная выживаемость — 15 мес). Комбинация алемтузумаба с кортикостероидами также эффективна у пациентов с наличием делеции 17-й хромосомы (уровень общих ответов составил 78%) и у пациентов, рефрактерных к флударабину (общий ответ — 47%). Бендамустин в монорежиме и комбинации с ритуксимабом также показал достаточную эффективность при терапии пациентов с рецидивом ХЛЛ и рефрактерными формами, уровень общих ответов составил около 80%, медиана общей выживаемости — около 34 мес.

При рефрактерности к флударабину и алемтузумабу у пациентов с большой опухолевой массой применение офатумумаба позволяет достичь ответа в 60 и 50% случаях соответственно.

Аутологичная трансплантация костного мозга не является наилучшим выбором для этой категории больных. Ее эффективность сопоставима с химиоиммунотерапией. Аллогенная трансплантация — единственная курабельная опция, однако сопровождается большим количеством случаев летальности, связанной с терапией (4-летняя смертность, не связанная с болезнью, достигает 26%).

И. Крячок рассказала также об экспериментальных препаратах. Ибрутиниб применяют в крайне неблагоприятной группе больных высокого риска с рецидивами и рефрактерными формами. Уровень общего ответа составил в среднем около 70%. Комбинация ибрутиниба с ритуксимабом у этой категории больных позволяет достичь общего ответа 83%, уровень токсичности III–IV степени составил 32%.

Идеализиб (ингибитор фосфотидилинозитол-3-киназы) в монотерапии демонстрирует общую эффективность у 30% больных с рефрактерными и рецидивными формами ХЛЛ. Комбинация с офатумумабом (анти-CD20) значительно повышает частоту общего ответа (90%). Комбинация идеализиба, бендамустина и ритуксимаба в клиническом исследовании показала высокий уровень общего ответа (около 90%, 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 67,1%, общая — 84%).

Велтузумаб — новое моноклональное антитело анти-CD20 для подкожного введения. Согласно результатам I и II фазы клинических исследований у первичных пациентов и с рецидивом более чем в 80% случаях достигается стабилизация или частичный ответ.

Офатумумаб в комбинации с леналидомидом при лечении пациентов с рецидивом или рефрактерным ХЛЛ позволяет получить уровень общего ответа около 70%.

ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ



Andrés Ferreri (San Raffaele Scientific Institute), Милан, Италия, ведущий специалист в области лечения лимфом центральной нервной системы (ЦНС), выступил с докладом, посвященным первичной лимфоме ЦНС (ПЛЦНС) у иммунокомпетентных пациентов.

пациентов с докладом, посвященным первичной лимфоме ЦНС (ПЛЦНС) у иммунокомпетентных пациентов.

ПЛЦНС является редкой формой неходжкинских лимфом. ПЛЦНС составляет до 3% всех первичных опухолей головного мозга. Медиана возраста пациентов составляет 61 год (14–85 лет).

Солитарное поражение головного мозга регистрируют у иммунокомпетентных пациентов в 70% случаев, а у лиц с иммунодепрессией — в 50%. У 85% больных поражение анатомически располагается супратенториально, в 15% — инфратенториально. В 60% случаев поражения локализируются в паравентрикулярной зоне (таламус, базальные ганглии, мозолистое тело). Лобные доли бывают вовлечены в 20%, височные — 18%, теменные — 15%, затылочные — в 4% случаев. Клиническая манифестация ПЛЦНС разнообразна. У половины пациентов развиваются моторные и сенсорные очаговые нарушения, головная боль, около трети больных имеют нарушения психической сферы, признаки внутричерепной гипертензии (тошнота, рвота), у 20% развиваются увеиты.

Редким проявлением ПЛЦНС является поражение спинного мозга. Эти лимфомы часто возникают в верхних грудных или нижних шейных отделах позвоночного столба и проявляются симптомами, зависящими от уровня поражения. Крайне редко выявляют лимфомы, развивающиеся в спинальных нейронах и ганглии, конском хвосте и седалищном нерве.

Параллельное менингеальное вовлечение, часто бессимптомное, выявляют с помощью цитологического исследования спинномозговой жидкости у 16% пациентов, в то время как изолированные лептоменингеальные лимфомы представлены в 5% всех случаев ПЛЦНС.

Поражение глаза отмечают в 5–20% случаев ПЛЦНС, причем у 80% пациентов поражение бинокулярное. Данное нарушение может быть единственным проявлением лимфомы (первичная внутриглазная лимфома) или следствием поражения головного мозга на определенном этапе развития заболевания. Опухолевые клетки могут инфильтрировать в стекловидное тело, сетчатку, зрительный нерв. Только половина пациентов при этом имеют жалобы на ухудшение зрения, визуальные дефекты поля зрения, снижение остроты зрения. ПЛЦНС часто инфильтрирует в субэпендимальные ткани, распространяясь через спинномозговую жидкость в мозговые оболочки.

Изменение характеристик спинномозговой жидкости неспецифично, однако проведение ее исследования

является частью диагностической программы ПЛЦНС. Докладчик отметил низкую чувствительность цитологического исследования спинномозговой жидкости.

Как подтвердить или опровергнуть клинический диагноз ПЛЦНС? Магнитно-резонансная томография (МРТ) головы с внутривенным усилением является наилучшим методом визуализации. Пораженные области при МРТ часто изоинтенсивны или гипоинтенсивны, окружены отеочной тканью. В случае противопоказаний к проведению МРТ рекомендуется проводить КТ с контрастным усилением. Однако рентгенологические признаки и локализация нетипичны и не могут быть основанием для установления диагноза ПЛЦНС. Для иллюстрации этого докладчик привел ряд сходных изображений МРТ при разных опухолях головного мозга. Может ли быть ответ на терапию глюкокортикостероидами (ГКС) критерием, подтверждающим диагноз ПЛЦНС? При терапии ГКС эффект составляет до 60% при ПЛЦНС, однако ряд других заболеваний опухолевой и неопухолевой природы (множественный склероз, острый энцефаломиелит, нейросаркоидоз, герминома, метастазы рака почки, пролактинома) также чувствительны к данной терапии. Только биопсия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием ткани опухоли позволяет установить точный диагноз ПЛЦНС.

Метод выбора диагностики ПЛЦНС — стереотаксическая биопсия, однако из-за того, что полученные при этом образцы опухоли небольшие, гистологическое исследование может быть затруднено. Профессор отметил, что выступает против проведения резекции опухоли при подозрении на ПЛЦНС, поскольку это может спровоцировать неврологические расстройства и не приводит к улучшению прогноза ПЛЦНС. У таких пациентов данный подход можно использовать при грыже мозга или расширении желудочков как экстренная мера. Применение стероидов может повлиять на результаты гистопатологического исследования. По мнению докладчика, применение стероидов необходимо приостановить за 7–10 дней до биопсии. Этого не требуется у пациентов, у которых с помощью МРТ подтверждено прогрессирование заболевания при применении стероидов. Во время химиотерапии рекомендовано продолжать применение стероидов до радио-

логического подтверждения ответа, после чего снижать по возможности дозу ГКС для уменьшения их иммуносупрессивного действия.

Наиболее частым вариантом ПЛЦНС (более 90% случаев) является ДВККЛ. Исследования молекулярного профиля ПЛЦНС продемонстрировали некоторые особенности, такие как высокая частота соматических мутаций и вариабельность VNI, которым сегодня приписывают роль в триггерном воздействии на антигены.

В лечении ПЛЦНС не достигнуто большого прогресса. Среди опубликованных исследований большинство из них либо проведены ретроспективно, либо содержат только одну ветвь; имеется лишь небольшое количество рандомизированных проспективных исследований; плохо изучены молекулярно-биологические особенности ПЛЦНС; ограничен список возможных активных противоопухолевых агентов. Основной дилеммой при выборе терапии является сочетание эффективности лечебных программ и их высокой нейротоксичности.

Идентификация прогностических факторов является первым шагом в направлении снижения риска, связанного с лечением ПЛЦНС. Во всех исследованиях подтверждается значимость возраста и соматического состояния. А. Ferreri и соавторы разработали прогностическую шкалу IELSG, в которой учтены возраст, соматическое состояние, уровень ЛДГ в сыворотке крови, концентрация белка в цереброспинальной жидкости и глубина вовлечения структур ЦНС, по которой можно выделить 3 группы риска с существенной разницей в длительности прогнозируемой общей выживаемости. Профессор отметил, что в настоящее время эта шкала риска рекомендуется для использования как в качестве стратифицирующего критерия в рандомизированных исследованиях, так и при выборе тактики лечения.

В настоящее время заявлено о проведении только 4 рандомизированных клинических исследований, поэтому в вопросе значимости прогностических факторов все еще остается немало пробелов.

Подходы к лечению включают два основных направления — индукцию и консолидацию разных режимов. В настоящее время ПХТ и ЛТ — основные методы лечения. Главенствующую роль в терапии ПЛЦНС играет ХТ. На эффективность лечения влияет ряд факторов, таких как биология опу-

холи, микроокружение и др. При выборе терапевтических агентов нужно помнить о проницаемости гематоэнцефалического барьера. Большинство применяемых сегодня режимов включают препараты, способные проходить через него. Препараты, которые плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, не рекомендуется применять в высоких дозах вследствие возможного проявления токсичности и неэффективности при ПЛЦНС. Хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер стероиды и алкилирующие агенты в стандартных дозах, метотрексат и цитарабин — в высоких. Отдельно была подчеркнута неэффективность режима СНОР при ПЛЦНС.

Метотрексат и цитарабин составляют основу большинства режимов лечения ПЛЦНС с доказанной в проспективных исследованиях эффективностью. По словам докладчика, метотрексат в дозе 3,5 г/м² является компромиссным вариантом между стремлением к безопасности и эффективности терапии. В будущем индивидуализированная дозировка метотрексата с помощью клиренса креатинина или клубочковой фильтрации может иметь потенциал для улучшения результатов лечения у ПЛЦНС. Следующим шагом к повышению эффективности терапии ПЛЦНС является добавление в схему лечения высокодозового цитарабина (курсовая доза 4 г/м²).

Несмотря на отсутствие на сегодня исследований III фазы, комбинация высокодозового метотрексата и высокодозового цитарабина (HD-MTX+HD-AraC) в настоящее время является химиотерапевтическим стандартом для впервые диагностированных ПЛЦНС.

Темозоломид (широко применяемый в нейроонкологии) — оральный алкилирующий агент, его применение ассоциировано с хорошей толерантностью. Уровень полных ремиссий составляет 31%, общая выживаемость в течение года для пациентов с рецидивом ПЛЦНС или рефрактерным к HD-MTX составила 31%. В качестве первичной терапии у пожилых пациентов комбинация HD-MTX с темозоломидом позволила добиться полного ответа у 47% с медианой общей выживаемости 21 мес.

Топотекан, ингибитор топоизомеразы-1, активен при рецидивирующей ПЛЦНС, однако он ассоциирован с небольшой продолжительностью жизни (выживаемость без прогрессирования — 13 мес), а также тя-

желыми побочными реакциями. Ритуксимаб можно применять в качестве монотерапии и в комбинации с HD-MTX. Возможно применение анти-CD-20 радиоиммуноконъюгата ⁹⁰Y-ибритумомаба-тиуксетана при рецидиве ПЛЦНС.

При ПЛЦНС ВДХТ с аутологичной ТСК используют для повышения биодоступности препаратов. У пациентов с рецидивом или рефрактерной ПЛЦНС такой подход ассоциирован с частотой полного ответа 60% и 2-летней общей выживаемостью 45%. При этом смертность, связанная с лечением, составила 16%, нейротоксичность — 12%. Возможно, консолидация с помощью ВДХТ сможет заменить ЛТ. Представлены данные о роли ЛТ в лечении ПЛЦНС.

Докладчик представил проводимый в настоящее время протокол «IELSG 32», исследующий роль тиоптепы и ритуксимаба в 1-й линии терапии, а также сравнение эффективности и токсичности консолидации с помощью тотального облучения головы и при проведении ВДХТ.

ДИФУЗНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

Во второй своей лекции профессор А. Ferreri представил доклад, посвященный ДВККЛ — наиболее распространенной лимфоме у взрослых (составляет около трети всех неходжкинских лимфом в западных странах). Несмотря на то что сегодня эта патология поделена на морфологические, молекулярные и иммунофенотипические подгруппы, эти подтипы все еще остаются биологически и клинически гетерогенными. ДВККЛ — агрессивная, но потенциально излечимая лимфома. Наиболее высокий уровень выздоровления в группе пациентов с локализованным заболеванием, в которой 5-летняя выживаемость без прогрессирования составляет приблизительно 80%. При этом для пациентов с поздними стадиями 5-летняя выживаемость без прогрессирования не превышает 50%. В настоящее время для стратификации по группам риска используют международный прогностический индекс (International Prognostic Index — IPI) и IPI с учетом возраста (ageadjusted IPI — aaIPI) — главные показатели для составления прогноза.

1-я линия терапии пациентов с ДВККЛ базируется на индивидуальной IPI шкале и возрасте. Комбинация анти-CD20 моноклонального антитела ритуксимаба с СНОР-14 или СНОР-

21 является стандартом терапии для пациентов с ДВККЛ. Включение в схемы терапии ритуксимаба существенно повышает эффективность лечения. Обсуждая роль ВДХТ в терапии 1-й линии ДВККЛ, докладчик отметил, что на сегодня такая опция не является стандартом. ВДХТ в качестве терапии 1-й линии для молодых пациентов высокого риска могут проводить только в рамках проспективных клинических исследований. ВДХТ рекомендована молодым пациентам, у которых не было достигнуто полного ответа после проведения 1-й линии химиотерапии. В то же время ВДХТ следует рассматривать в качестве стандартной терапии у пациентов с химиочувствительным рецидивом лимфомы.

Результаты лечения рецидивов у пациентов, которые не могут получить консолидацию в виде ВДХТ из-за возраста или сопутствующих заболеваний, значительно хуже. В качестве опции терапии для этой группы пациентов необходимо рассматривать новые эффективные и менее токсичные противоопухолевые агенты. В настоящее время в проспективных исследованиях изучают несколько новых групп препаратов для лечения ДВККЛ: иммуномодулирующие агенты (леналидомид), ингибиторы m-TOR (темсилолимус и эверолимус), ингибиторы протеасом (вориностат), а также антиангиогенные агенты (бевацизумаб).

ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА



Andrew Lister (St. Bartholomew's Hospital), Лондон, Великобритания, представил доклад, посвященный лечению пациентов с фолликулярной лимфомой (ФЛ) с впервые

установленным диагнозом, а также лечению больных с рецидивирующими

и рефрактерными формами заболевания. ФЛ — это тип неходжкинской лимфомы, который весьма разнообразен по своему течению и выбору тактики терапии.

Важные вопросы при инициальном лечении пациентов с ФЛ: начинать терапию или наблюдать, и какому методу терапии отдать предпочтение. При выборе оптимальной тактики лечения при данной патологии крайне важно тщательно проанализировать симптомы заболевания и факторы риска. На сегодня все еще актуально применение ЛТ при I и II стадиях заболевания. Доказано, что риск рецидива после ЛТ выше у пациентов со II стадией, а также у больных с «bulky disease».

Применение химиотерапии демонстрирует хорошие результаты лечения пациентов с ФЛ. Так, при применении хлорамбуцила в монорежиме (2 мг/кг 1 раз в сутки на протяжении 6 нед) уровень общего ответа составил 75%. Однако в настоящее время такой подход устарел. Сегодня наиболее эффективными считаются ритуксимаб-содержащие режимы химиотерапии. На основании имеющихся данных можно сказать, что схемой выбора является R-CHOP. Также неплохие результаты демонстрирует комбинация бендамустина с ритуксимабом (BR). Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что общая выживаемость при сравнении схем BR и R-CHOP не отличается, однако схема BR характеризуется меньшей токсичностью. Достаточно эффективной также является комбинация ритуксимаба с хлорамбуцилом, что было доказано в недавнем исследовании, проведенном в Италии. Высокий уровень ответа на терапию отмечают и при комбинации ритуксимаба с леналиномидом. В настоящее время проводится исследование SAKK-Nordic 35/10 Trial, в котором сравнивают ритуксимаб в монорежиме и комбинацию ритуксимаба и леналиномида, то есть лечение ФЛ без химиотерапевтических препаратов.

Применение такой схемы лечения, вероятно, позволит существенно повысить уровень безрецидивной выживаемости.

Также А. Lister уделил большое внимание применению поддерживающей терапии ритуксимабом при лечении пациентов с ФЛ. Доказано, что при применении ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии повышается показатель выживаемости без прогрессирования.

Вторую часть доклада А. Lister посвятил диагностике и лечению рецидивных и рефрактерных форм неходжкинской ФЛ. После выявления рецидива пациента необходимо обследовать с обязательным применением биопсии лимфатического узла или ткани/органа с целью исключения трансформации ФЛ в более агрессивные формы. Выбор терапии должен базироваться на симптомах, связанных с заболеванием, прогрессирующей лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, возраста пациентов, наличия сопутствующих заболеваний, проведенном предварительном лечении, чувствительности к терапии и др. Опции терапии схожи с теми, которые применяют для первичных пациентов. Режимы, содержащие ритуксимаб, значительно улучшают уровень выживаемости без прогрессирования. Также открытым остается вопрос о необходимости проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток больным с рецидивными и рефрактерными формами.

Результатом проведения данной конференции стало получение новых знаний в области онкогематологии, а также расширение профессиональных контактов.

И.Б. Титоренко, О.И. Новосад,
Я.А. Степанишина, Е.В. Кущевой,
Е.М. Алексик, Я.В. Пастушенко,
Г.В. Галковская, фото Сергея Бека, организаторов мероприятия