

БРЕНТУКСИМАБ ВЕДОТИН ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЛІМФОМУ ХОДЖКІНА



I.A. Крячок, I.B. Титоренко

Адреса:
Крячок Ірина Анатоліївна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку

36

Ключові слова: лімфома Ходжкіна, первинно-рефрактерний перебіг, брентуксимаб ведотин, поліхіміотерапія.

Брентуксимаб ведотин зарекомендував себе як високоефективний препарат, який входить до основних протоколів лікування при рефрактерних та рецидивних формах лімфоми Ходжкіна. У статті представлено перелік досліджень, які демонструють ефективність цього препарату як в монотерапії, так і в комбінації з різними препаратами у хворих з рецидивами або резистентністю до лікування.

Захворюваність на лімфому Ходжкіна (ЛХ) в Україні становить 2,3 на 100 тис. населення. Основна група хворих — люди молодого, працездатного віку. Численні клінічні дослідження двох останніх десятиліть виявили найкращі комбінації хіміо- та променевої терапії для лікування цих пацієнтів. Захворювання, яке раніше було невиліковним, наразі при своєчасному виявленні та застосуванні сучасних методик може бути подолано. На сьогодні близько 80% пацієнтів віком молодше 60 років мають шанс на одужання. Ефективність лікування залежить від стадії захворювання, групи ризику [1].

Однак 20–30% пацієнтів — це хворі з поширеними стадіями або рефрактерними до терапії першої лінії формами чи рецидивом. Після досягнення ремісії у пацієнтів з ЛХ з поширеними стадіями частота рецидивів досягає 30–40%. Оптимальним підходом до лікування другої лінії для таких пацієнтів є високодозова хіміотерапія (ВДХТ) з подальшою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові (ТСКПК). Проте таке лікування зумовлює досягнення тривалої ремісії приблизно у половини хворих. Для решти пацієнтів прогноз є несприятливим, медіана виживаності становить близько 28 міс [2]. Пошук нових терапевтичних підходів для цієї групи пацієнтів є особливо актуальним.

Низка дослідницьких центрів за кордоном проводять активні випробування різних таргетних препаратів при ЛХ, в основному у хворих з рецидивами пухлини після застосування загальноприйнятих схем лікування, в тому числі ВДХТ із ТСКПК.

Дотепер найбільш вражаючими виявилися результати клінічного застосування препарату SGN-35 (брентуксимаб ведотин — БВ) — імунотоксину, створеного на основі антитіл до CD30. На сьогодні в світі лише один зареєстрований лікарський засіб для лікування пацієнтів з рефрактерними та рецидивними формами довів свою ефективність та безпеку

як під час клінічних досліджень, так і в реальній клінічній практиці. БВ зарекомендував себе як високоефективний препарат, він входить до основних протоколів лікування рефрактерних та рецидивних форм ЛХ (зокрема до Настанови Національної комплексної мережі з проблем раку (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) та Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) [3, 4]. Вивчається можливість включення цього препарату в терапію ЛХ першої лінії. Дослідники сподіваються, що його застосування дозволить зменшити кількість циклів хіміотерапії та/або відмовитися від променевої терапії у хворих зі сприятливим прогнозом ЛХ із вперше встановленим діагнозом.

БВ затверджено для застосування в Україні в жовтні 2013 р.

Вперше ефективність БВ продемонстровано у клінічному випробуванні I фази. Імунотоксин SGN-35 вводили внутрішньовенно 1 раз на 3 тиж 45 пацієнтам з рецидивами ЛХ, 76% з яких раніше отримали ВДХТ й аутологічну ТСКПК, але у них виникли рецидиви. Лікування препаратом SGN-35 добре переносилося, хоча при дозах понад 1,8 мг/кг відзначалися нейтропенія і гіперглікемія. У більшості пацієнтів ступінь побічних ефектів не перевищував I–II. У 86% хворих відзначено об'єктивне зменшення розмірів пухлинної маси, причому у 37% досягнута часткова або повна ремісія. У зв'язку з отриманням позитивних результатів випробування було продовжено: застосовано режим щотижневих введень препарату. Показано, що дози препарату, використані в рамках клінічних досліджень, до 1,2 мг/кг є безпечними. Із 17 хворих у 7 (41%) була досягнута повна ремісія, в 1 — часткова [5].

В подальшому ефективність та безпеку монотерапії препаратом БВ оцінювали в ході випробування II фази — пілотного відкритого непорівняльного багаточетрового дослідження (SG035-0003) у пацієнтів з рецидивною або

рефрактерною ЛХ [6]. У поданій нижче табл. 1 наводиться узагальнення вихідних характеристик пацієнтів і захворювання.

Первинно-рефрактерна ЛХ визначається як захворювання, при якому не було досягнуто повної або часткової ремісії, чи прогресування захворювання відбулося протягом 3 міс після завершення основного виду терапії.

18 (18%) пацієнтів отримали 16 циклів БВ, середня кількість отриманих циклів становила 9 (діапазон: 1–6).

Відповідь на лікування БВ оцінювала Незалежна контрольна група з використанням критеріїв відповіді (Cheson, 2007) на основі даних комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної порожнини, ший, черевної порожнини і таза, зображень позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) і клінічних даних. Оцінку відповіді на лікування виконували після 2; 4; 7; 10; 13-го і 16-го циклів, за допомогою ПЕТ — після 4-го і 7-го циклів. Загальна відповідь на терапію становила 75% (76 зі 102 пацієнтів), а зменшення об'єму пухлини було досягнуто у 94% пацієнтів. Повна ремісія відмічена у 33% (34 зі 102) осіб. Середня загальна виживаність (ЗВ) становила 40,5 міс (період спостереження після отримання першої дози — 32,7 міс). Серед пацієнтів, які отримали лікування, 7 хворих із позитивною відповіддю на лікування далі були направлені на ВДХТ та ТСКПК. Результати з ефективності представлено в табл. 2.

Діапазон тривалості відповіді становив 1,2–26,1 міс, а середній період спостереження, починаючи з 1-ї дози, для пацієнтів, у яких була досягнута об'єктивна відповідь, — 9,0 міс.

Аналіз для кожного окремого пацієнта показав, що приблизно у 64% хворих на ЛХ, які отримали лікування БВ у рамках клінічних досліджень SG035-0003 і SG035-0004 відповідно, відзначено поліпшення соматичного стану, зменшення клінічних симптомів, підвищення виживаності без прогресування захворювання (ВБПЗ) порівняно з останнім видом терапії, що застосовувався до початку дослідження. 35 (33%) пацієнтів мали В-симптоми на початку дослідження, 27 (77%) хворих відзначили зникнення всіх В-симптомів у середньому через 7 міс після початку прийому БВ.

Також були проаналізовані дані пацієнтів (n=41) із рецидивуючою або рефрактерною ЛХ, які не отримали ТСКПК і застосовували БВ в дозі 1,8 мг/кг кожні 3 тиж. Вихідні характеристики пацієнтів показували безуспішність попередніх схем хіміотерапії з використанням декількох препаратів (у середньому пацієнти отримали близько 3 ліній терапії — від 1 до 7 сеансів) перед першим застосуванням БВ. У 59% пацієнтів була III або IV стадія на момент встановлення діагнозу.

Результати цього дослідження показали, що у пацієнтів із рецидивуючою або рефрактерною ЛХ, які раніше не отримували аутологічної ТСКПК, загальна відповідь на лікування становила 54%, частота повної ремісії — 22% після застосування в середньому 5 курсів БВ.

Отримані в першому пілотному дослідженні дані були підтвержені численними роботами, проведеними в багатьох центрах.

Так, в одноцентрове дослідження, виконане у Великобританії, було за-

лучено 24 пацієнти, що мали рецидив або рефрактерну форму ЛХ та отримали в середньому 5,5 циклів БВ в дозі 1,8 мг/кг кожні 3 тиж з оцінкою ПЕТ-та КТ-даних після 4-го і 8-го циклів (PET4, PET8). Загальна позитивна відповідь на лікування становила 67%, ЗВ — 25%, медіана ВБПЗ — 5,1 міс. Токсичність у більшості випадків була легкою або помірного ступеня, в тому числі сепсис розвинувся у 5 хворих, сенсорна нейропатія — у 3 пацієнтів. Шість хворих у подальшому отримали аlogenну ТСКПК. Найкраща відповідь на лікування була зафіксована після 4 курсів препарату. На підставі отриманих даних автори дійшли висновку, що алогенна ТСКПК повинна бути зроблена після отримання першої позитивної відповіді на лікування із застосуванням БВ [7].

Італійська група повідомила про дослідження, в яке було включено 65 пацієнтів з діагнозом ЛХ середнім віком 27,5 року, які раніше отримували лікування. У цій групі 88% хворим раніше проведено аутологічну, 5% — аlogenну ТСКПК, і 69% пацієнтів були резистентні до терапії першої лінії. Середня кількість циклів БВ — 8, препарат застосовували в дозі 1,8 мг/кг кожні 3 тиж. Відповідь на лікування оцінювали за допомогою ПЕТ-КТ після 3-го і 8-го курсів. Загальна відповідь на лікування після 3 курсів терапії становила 70,7%, в тому числі у 21,5% хворих була досягнута повна відповідь. Загальна відповідь після 8-го курсу становила 45,5%. ЗВ протягом 20 міс спостереження — 73,8%, медіана ВБПЗ — 6,8 міс. Найбільш частим проявом токсичності була периферична нейропатія (21,5%) [8].

У недавно опублікованому турецькому дослідженні отримано аналогічні результати в групі за участю 58 пацієнтів з ЛХ (середній вік — 26 років), які пройшли лікування БВ (середня кількість курсів — 7). У 49 осіб з рецидивом після ВДХТ + ТСКПК (39 отримали аутологічну та 10 — аlogenну ТСКПК) загальна відповідь на терапію становила 63%, повна відповідь — 26%; при подальшому лікуванні часткова відповідь — 32%, повна — 22%. ЗВ через 12 міс терапії становила 71%, медіана ВБПЗ — 7 міс. У 14 пацієнтів у подальшому проведено ТСКПК, при цьому тільки 36% мали повну відповідь на лікування до трансплантації. БВ добре переносився, найбільш поширені побічні ефекти — втома (50%) і нейропатія (31%) [9].

Результати дослідження азійської групи дослідників із залучення 22 пацієнтів (середній вік 30 років), які раніше отримували щонайменше три лінії терапії, свідчать, що більше 50% із них мали первинно-рефрактерну форму ЛХ, а майже 80% попередньо отримали аутологічну ТСКПК. Загальна відповідь після лікування БВ досягла 72,7%, повна —

Таблиця 1. Узагальнення вихідних характеристик пацієнтів і захворювання в дослідженні II фази рецидивуючої або рефрактерної ЛХ [6]

Характеристики пацієнтів		N=102
Середній вік, років (діапазон)		31 (15–77)
Стать		48 чоловіків (47%)/54 жінки (53%)
Статус ECOG		
0		42 (41%)
1		60 (59%)
Аутологічна ТСКПК		102 (100%)
Попередня хіміотерапія, кількість ліній		3,5 (1–13)
Період від аутологічної ТСКПК до першого рецидиву, міс		6,7 (0–131)
Гістологічно підтвержене CD30 ⁺ захворювання		102 (100%)
Характеристики захворювання		
Первинно-рефрактерне до основних видів терапії		72 (71%)
Рефрактерне до останнього виду терапії		43 (42%)
В-симптоми		35 (33%)
Стадія III при первинному діагнозі		27 (26%)
Стадія IV при первинному діагнозі		20 (20%)

Таблиця 2. Результати ефективності терапії у пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною ЛХ, які отримували лікування БВ у дозі 1,8 мг/кг кожні 3 тиж [6]

Краща клінічна відповідь (N=102)	IRF, n (%)	95% ДІ
Об'єктивна відповідь (повна ремісія + часткова ремісія)	76 (75)	64,9–82,6
Повна ремісія	34 (22)	24,3–43,4
Часткова ремісія	42 (41)	Даних немає
Ступінь контролю захворювання (повна ремісія + часткова ремісія + стабілізація процесу)	98 (96)	90,3–98,9
Тривалість відповіді		95% ДІ
Об'єктивна відповідь (повна ремісія + часткова ремісія)	Середня за IRF	3,6–14,8
Повна ремісія	Не досягнута	10,8–НО
Загальна виживаність		95% ДІ
Середня	IRF	28,7–НО

IRF — independent review facility — незалежний засіб огляду; ДІ — довірчий інтервал; НО — не оцінювали.

18,2% (оцінку за даними ПЕТ-КТ проводили кожні два цикли). Медіана ВБПЗ становила 5,7 міс. Найбільш поширеним побічним явищем була нейтропенія [10].

Згідно з отриманими даними автори зробили висновок, що БВ може покращити результати лікування пацієнтів з рецидивом, які раніше отримали ВДХТ з аутологічною ТСКПК.

S. Sasse та співавтори провели ретроспективний аналіз за участю 14 пацієнтів, що мали первинно-рефрактерний перебіг ЛХ та застосовували БВ у монорежимі й не отримували попередньо аутологічну ТСКПК для лікування з приводу рефрактерної форми захворювання (n=9). Результати лікування: загальна відповідь на лікування досягнута у 10 (71%) хворих (із 14), у 5 — повна. У 4 пацієнтів після досягнення позитивної відповіді було проведено ВДХТ з аутологічною ТСКПК та в 1 хворого — аlogenну ТСКПК. Медіана ВБПЗ становила 9 міс, медіана ЗВ не досягнута [11].

A. Moskowitz та співавтори провели дослідження можливості застосування двох курсів БВ для досягнення ПЕТ-негативної повної відповіді у пацієнтів, що мають рецидив ЛХ, з метою уникнути проведення salvage-терапії перед аутологічною ТСКПК. У роботу було включено 46 пацієнтів, всі отримали два цикли БВ у стандартному режимі. 12 пацієнтів досягли ПЕТ-негативної повної відповіді після застосування БВ і отримали ВДХТ з аутологічною ТСКПК. Решта 30 пацієнтів отримали два курси іфосфаміду, карбоплатину й етопозиду (ICE). У 21 пацієнта досягнуто статусу ПЕТ-негативної відповіді та застосовано ВДХТ з аутологічною ТСКПК. 8 пацієнтів, що не отримали позитивної відповіді на лікування, пройшли різні варіанти salvage-терапії, 7 хворих у цій досліджуваній групі одержали ВДХТ з аутологічною ТСКПК. Безрецидивна виживаність становила >80% [12].

БВ також був випробуваний для лікування пацієнтів із хворобою, рефрактерною до режимів поліхіміотерапії, що містять платину, з метою підвищення швидкості досягнення відповіді перед проведенням трансплантації. 15 пацієнтів, що мали рецидив або рефрактерну форму ЛХ та ПЕТ-позитивний статус хвороби після поліхіміотерапії на основі платини, отримали в середньому чотири цикли БВ. Негативний ПЕТ-статус (≤ 2 за Deauville) досягнуто у 8 (53%) із 15 пацієнтів, причому тільки у хворих із частковою ремісією або стабілізацією пухлинного процесу після хіміотерапії на основі платини. Усі пацієнти в подальшому отримали аутологічну ТСКПК, незалежно від ПЕТ-статусу [13].

У двох поточних проспективних клінічних випробуваннях II фази досліджують здатність БВ у поєднанні зі звичайним протоколом другої лінії

підвищити загальну відповідь на лікування і збільшити кількість пацієнтів із ПЕТ-негативним статусом захворювання перед аутологічною ТСКПК. NCT01508312 і NCT01393717 — поточні клінічні випробування, в яких досліджують ефективність застосування БВ в якості монотерапії як salvage-режим перед проведенням ВДХТ з аутологічною ТСКПК у пацієнтів із рецидивом ЛХ.

Французькі дослідники наводять свій досвід застосування БВ в монорежимі у хворих із рецидивами і рефрактерною формою ЛХ. Проведено ретроспективний аналіз даних 241 пацієнта (медіана віку 34 роки, 17–79 років). Усі хворі мали CD30⁺ ЛХ, у 59% на момент встановлення діагнозу виявлено III–IV стадію пухлинного процесу. Як терапію першої лінії 83% хворих отримували АВVD і 12% — ВЕАСОРР. 74% пацієнтів мали первинно-рефрактерну форму ЛХ. Усі хворі були попередньо проліковані. Медіана кількості ліній хіміотерапії становила 3 (1–13 ліній). БВ вводили внутрішньовенно в стандартній дозі 1,8 мг/кг кожні 3 тиж. Перед початком терапії БВ 77% хворих мали III–IV стадію, у 81% пацієнтів загальний стан за шкалою ECOG оцінювали як <2 балів, у 8% діагностована периферична нейропатія. Медіана часу з моменту встановлення діагнозу становила 31 міс (3–335 міс). У 47% хворих відзначали прогресування під час проведення останньої лінії хіміотерапії. У 61% пацієнтів принаймні один раз була проведена трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (36% пацієнтів — двічі), аlogenна трансплантація застосована у 16% хворих. Медіана кількості циклів БВ — 6 (діапазон: 1–16 циклів). 7% хворих одночасно з БВ отримували хіміотерапію. До моменту оцінки ефективності терапії БВ у 222 (92%) пацієнтів введення препарату БВ було зупинено через прогресування (54%), небажані явища (5%) або у зв'язку з проведенням трансплантації (25%). 70 із 241 пацієнта після лікування БВ отримали консолідуючу терапію, а саме: променеви терапію — в 11 випадках, аутологічну трансплантацію — в 29, аlogenну трансплантацію — в 27. Максимальна відповідь на лікування досягнута після 4 циклів терапії. Повна/непідтверджена повна ремісія констатована у 32% хворих, часткова відповідь — у 26%, загальна частота ремісій становила 58%.

По завершенню лікування частота повної/непідтвердженої повної відповіді становила 23%, часткової відповіді — 9%, загальною — 32%. Медіана тривалості відповіді сягала 8 міс (95% довірчий інтервал 6–14 міс). У пацієнтів з повною ремісією/непідтвердженою повною ремісією/частковою ремісією (n=140) медіана безрецидивної виживаності становила 19 міс. При медіані терміну спо-

стереження 16 міс медіана ВБПЗ сягала 7 міс. 75 хворих померли. Причинами смерті були: прогресування — в 68% випадків, супутні захворювання — в 9%. Жоден летальний результат не був пов'язаний з токсичністю БВ. Таким чином, автори в цьому дослідженні узагальнили найбільший на сьогодні досвід застосування БВ. На підставі описаної роботи підтверджено, що препарат БВ ефективний для лікування хворих на рефрактерні та рецидивні форми ЛХ, але ремісії нетривалі. У зв'язку з цим для цієї категорії пацієнтів необхідно швидко вирішувати питання про проведення аутологічної або аlogenної трансплантації в якості консолідації. Токсичність терапії БВ помірна [14].

У 2015 р. представлено результати дослідження AETHERA, в якому встановлено, що застосування БВ як підтримувальної терапії після аутологічної ТСКПК в дозі 1,8 мг/кг кожен 21 день тривалістю до 16 курсів може знизити частоту рецидивів після трансплантації і значно збільшити тривалість ВБПЗ у пацієнтів з ЛХ. У дослідження рандомізовано 329 осіб (165 отримували БВ та 164 — плацебо). Медіана ВБПЗ становила 42,9 міс для пацієнтів у групі БВ порівняно з 24,1 міс у групі плацебо. Найбільш частими побічними ефектами в групі БВ були периферична сенсорна нейропатія — 56% проти 16% пацієнтів в групі плацебо та нейтропенія — 35% проти 12% відповідно [15].

На щорічному з'їзді Американського товариства гематологів (American Society of Hematology — ASH) в 2014 р. A. LaCasce та співавтори представили дані відкритого дослідження, в якому оцінювали ефективність БВ та безпеку застосування в поєднанні з бендамустином при лікуванні пацієнтів з ЛХ з приводу першого рецидиву хвороби [16]. Пацієнти отримували БВ 1,8 мг/кг в 1-й день та бендамустин 90 мг/м² в 1-й і 2-й день кожні 3 тиж до 6 циклів. Хворі могли пройти аутологічну ТСКПК в будь-який час після 2-го курсу лікування, а потім відновити терапію БВ в монорежимі до 16 повних доз. У цілому в дослідженні було залучено 54 пацієнти, середній вік становив 37 років (діапазон: 27–51). Одна половина пацієнтів мали рецидив захворювання, друга — рефрактерний перебіг після першої лінії терапії. Медіана часу від встановлення діагнозу становила 13,8 міс (діапазон: 8,8–20,4 міс). Основні токсичні прояви, що виникали при комбінованій терапії, були пов'язані з інфузійною реакцією: задишка (15%), озноб (13%), гіперемія (13%). Більшість небажаних явищ розвивалися протягом 24 год після 2-го курсу лікування. Таким чином, протокол лікування був змінений та доповнений проведенням премедикації кортикостероїдами

та антигістамінними препаратами, які знизили тяжкість реакцій.

Частота повних відповідей при застосуванні цього режиму становила 83%, а загальна частота об'єктивних відповідей — 96%. Більшість повних відповідей (34/40) були досягнуті після двох циклів комбінованої терапії. У близько половини пацієнтів було проведено мобілізацію стовбурових клітин периферичної крові (17/33) після двох циклів лікування. Зафіксовано чотири випадки прогресування й одну смерть після аутологічної ТСКПК (8 подій у цілому). Таким чином, результати цього дослідження продемонстрували високу ефективність лікування хворих на рецидивні та рефрактерні форми ЛХ з використанням курсу хіміотерапії, що включає БВ та бендамустин.

У ретроспективному дослідженні R. Chen та співавтори показали, що застосування БВ у пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ЛХ (з яких 94% перенесли ВДХТ з аутологічною ТСКПК, а середня кількість попередніх курсів хіміотерапії становила 4,5) перед аlogenною (спорідненою чи неспорідненою від повністю HLA-ідентичного донора) трансплантацією або гаплоідентичною трансплантацією кісткового мозку має достатньо гарні результати. Однорічна ЗВ становила 100%, ВБПЗ — 92,3% (середній період спостереження — 14 міс). Гостра реакція «трансплантат проти хазяїна» розвинулася у 27,8%, а хронічна — у 56,3% хворих. Таким чином, автори зробили висновок, що БВ перед аlogenною ТСКПК не впливає негативно на приживлення трансплантата, реакцію «трансплантат проти хазяїна» або виживаність і може забезпечити достатній контроль над захворюванням. Прогнозована ЗВ через 1 рік після трансплантації становила 100%, безрецидивна — 92,3% на 100-й день. Кумулятивна частота рецидиву/прогресування через 1 рік сягала 7,7% [17].

Однак, згідно з даними спостереження за описаною групою пацієнтів тих самих дослідників, через 2 роки ВБПЗ та 2-річна ЗВ знизилася до 57,5 та 79,0% відповідно (при медіані спостереження 24,9 міс), рецидиви розвинулися у 29,4% хворих [18].

Таким чином, у численних дослідженнях БВ демонструє значний клінічний ефект з керованим профілем безпеки у пацієнтів з рецидивами або резистентним перебігом ЛХ, що сприяє покращенню результатів лікування цієї групи хворих з використанням препарату БВ та включенням його в стандартні схеми поліхіміотерапії. Автори прагнули оцінити безпеку та ранню клінічну ефективність цього препарату як першої лінії терапії в комбінації зі стандартною або модифікованою стандартною терапією

пацієнтів з ЛХ, які раніше не отримували лікування.

Проведено відкрите дослідження I фази з оцінки безпеки ескалаторної дози БВ в поєднанні зі стандартною (ABVD) або модифікованою стандартною (AVD) поліхіміотерапією. Пацієнтів залучали в групи дослідження послідовно. Основні критерії включення: пацієнти із вперше діагностованою CD30⁺ ЛХ, гістологічно підтвердженою, які не отримували лікування, стадія захворювання ІІА з великим об'ємом пухлинної маси або стадії ІВ–ІV; ECOG <2. Пацієнти отримували БВ у дозах 0,6; 0,9 або 1,2 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії кожні 2 тиж поєднано або з режимом ABVD (доксорубіцин 25 мг/м², блеоміцин 10 мг/м², вінбластин 6 мг/м² та дакарбазин 375 мг/м²), або з AVD (режим ABVD без блеоміцину); тривалість терапії — до 6 циклів. Основні цілі полягали в оцінці профілю безпеки і встановленні максимальної переносимої дози БВ в поєднанні з ABVD і AVD. Профіль безпеки і максимальна переносима доза оцінені в рамках популяційної безпеки. Дослідження завершено, остаточний аналіз буде представлений найближчим часом [18].

У зазначеному дослідженні взяли участь 51 пацієнт, який отримав хоча б одну дозу БВ. Максимальна переносима доза БВ у поєднанні з ABVD або AVD не перевищувала 1,2 мг/кг. У 21 (95%) із 22 пацієнтів, які отримували БВ і ABVD, досягнута повна ремісія, як і у 24 (96%) з 25 пацієнтів, які одержували БВ і AVD. Вираженість побічних ефектів, як правило, не перевищувала I або II ступеня; проте неприпустимо велику кількість хворих з легeneвими токсичними явищами зареєстровано в групі БВ + ABVD — 11 (44%) із 25, що перевищувало частоту цього ускладнення при застосуванні схеми ABVD. У жодного з пацієнтів не відзначали легeneвих токсичних ефектів при лікуванні за схемою БВ + AVD. Найбільш поширеним токсичним ускладненням III ступеня була нейтропенія, яка розвинулася у 20 (80%) з 25 пацієнтів, що отримували режим БВ + ABVD, проти 20 (77%) із 26 пацієнтів, що застосовували режим БВ + AVD; далі відповідно: анемія — 5 (20%) проти 3 (12%), фебрильна нейтропенія — 5 (20%) проти 2 (8%), легeneві токсичні ефекти — 6 (24%) проти 0, непритомність — 3 (12%) проти 2 (8%), задишка — 3 (12%) проти 1 (4%), легeneві емболії — 3 (12%) проти 0; втома — 1 (4%) і лейкопенія — 1 (4%) в кожній групі. Серйозні події відбулися у 41% хворих: 14 (56%) — в групі БВ + ABVD і 7 (27%) — в групі БВ + AVD. Загрозливі ускладнення виникли у 10% пацієнтів: фебрильна нейтропенія — у 4 (16%) в групі БВ + ABVD проти 2 (8%) у групі БВ + AVD, і тільки в групі БВ +

ABVD розвинулися легeneві токсичні ефекти у 6 (24%) хворих. На підставі описаного дослідження зроблено висновок, що БВ не слід комбінувати з блеоміцином в цілому або конкретно як першу лінію терапії у первинних пацієнтів з пізніми стадіями ЛХ. БВ в дозі 1,2 мг/кг в поєднанні з AVD вводиться кожні 2 тиж і в цілому добре переноситься пацієнтами [18].

Ескальований BEACOPP істотно поліпшив результати лікування хворих з пізніми стадіями ЛХ. Однак цей режим є достатньо токсичним. Німецька група з вивчення ЛХ досліджувала можливість комбінування БВ і BEACOPP з метою зниження токсичності (порівняно з ескальованим BEACOPP) при збереженні ефективності лікування. Розроблено два модифіковані режими BEACOPP. У режимі BгECAPP вінкрисдин замінено на БВ, а блеоміцин виключено. У більш експериментальному BгECADD, крім цього, прокарбазин замінено на дакарбазин з метою зниження гонадотоксичності, знижено дозу етопозиду з метою зниження ризику вторинного гострого міелоїдного лейкозу, підвищено дозу доксорубіцину з метою збереження ефективності лікування, преднізолон з 1-го по 14-й день замінено на дексаметазон з 1-го по 4-й день з метою уникнення імунодепресивного лікування кортикостероїдами в період нейтропенії. Обидва режими проводили кожні 3 тиж; всього застосовано 6 курсів лікування. Автори провели проміжний аналіз, в якому оцінювали результати лікування 48 пацієнтів, токсичність зафіксовано у 75 хворих. Медіана віку хворих становила 30 років (діапазон: 18–60 років; 57% чоловіків), у 80% хворих III–IV стадія патологічного процесу.

У 46 пацієнтів стадіювання проведено після 6 циклів хіміотерапії: у 24 — після терапії за схемою BгECAPP, у 22 — за схемою BгECADD. У 4 (9%) із цих хворих повної ремісії не досягнуто. У 41 (91%) пацієнта отримано повну або ПЕТ-негативну часткову ремісію. 65 осіб пройшли хоча б 2 курси хіміотерапії і тому підлягали аналізу токсичності. Гематологічну токсичність III–IV ступеня відмічено у 60 (93%) із 65 пацієнтів, які отримували альтернативні варіанти BEACOPP. Відповідний показник після проведення 4–6 циклів BEACOPP ескальованого в дослідженні GHSG HD15 — 91,7%. Органна токсичність III–IV ступеня розвинулася у 4 з 31 хворого, які отримували лікування за схемою BгECAPP (13%; дослідження GHSG HD15 — 14,1%), і у жодного з 34 пацієнтів, яким проводили BгECADD. У 13 (28%) із 46 осіб, які завершили лікування, виявлено нейротоксичність I–II ступеня. Тяжкої нейротоксичності в жодному випадку не зареєстровано. На думку авторів,

обидва варіанти ВЕАСОРР з додаванням БВ добре переносяться, а за ефективністю не поступалися ВЕАСОРР ескальованому. У майбутньому один з цих режимів може стати стандартом в лікуванні хворих з пізніми стадіями ЛХ.

Препарат БВ, як показали недавні численні дослідження, є безпечним і дієвим засобом як терапією першої лінії у людей літнього віку з ЛХ, яким хіміотерапія протипоказана. У молодих пацієнтів з ЛХ можливо досягти повної ремісії за допомогою стандартної хіміотерапії. Однак хворим старше 60 років таке лікування або протипоказано, або вони відмовляються від нього самі, справедливо побоюючись тяжких побічних ефектів. Оскільки пацієнти літнього віку рідше досягають повної ремісії, існує гостра необхідність в проведенні нетоксичного лікування, яке дозволило б застосувати повний курс терапії без перерв і ускладнень. Щоб перевірити ефективність БВ в якості терапії першої лінії у хворих похилого віку, у дослідження було залучено 26 пацієнтів віком від 64 до 92 років, що мали протипоказання до стандартної хіміотерапії або відмовилися від неї після того, як дізналися про можливі ризики. Лікарі призначали пацієнтам БВ в дозі 1,8 мг/кг кожні 3 тиж, усього 16 курсів. Пацієнти, для яких терапія була ефективною, продовжували курс лікування аж до початку прогресування захворювання, розвитку тяжкої токсичності або завершення дослідження. У середньому пацієнти отримали 8 курсів терапії, в тому числі 4 особи — 16 курсів і 1 хворий — 23 курси [18].

До моменту оцінки результатів терапії 92% пацієнтів досягли повної або часткової відповіді на лікування, яка тривала близько 9,1 міс. Із цієї групи 73% пацієнтів досягли повної ремісії тривалістю в середньому 9,2 міс. В основному лікування добре переносилося пацієнтами, як і в по-

передніх дослідженнях із застосуванням БВ. Найбільш поширеним проявом токсичності була периферична сенсорна нейропатія (зарєєстрована у 78% пацієнтів). Менше половини пацієнтів відчували хронічну втому і нудоту. Як прокоментував проведене дослідження доктор Форер-Торрес, БВ — єдиний препарат, який викликав часткову і повну ремісію у пацієнтів літнього віку з ЛХ, яким протипоказана хіміотерапія. Наступним кроком буде оцінка препарату в комбінації з додатковою хіміотерапією й імунотерапією.

Наразі ініційовано десятки клінічних випробувань з препаратом БВ. Вивчають ефективність БВ в поєднанні з різними варіантами ВЕАСОРР, бендамустином, гемцитабіном, темсиролімусом та різними схемами salvage-режимів, як для хворих із вперше встановленим діагнозом, так і для пацієнтів із рецидивом в якості терапії «порятунку»; ефективність БВ в монорежимі «порятунку» перед ВДХТ з аутологічною ТСКПК, а також ефективність препарату як підтримувальної терапії після ВДХТ з аутологічною ТСКПК.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M. et al. (2003) Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP/ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.*, 348(7): 2386–2395.
- Andre M., Henry-Amar M., Pico J. et al. (1999) Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: A case-control study. *J. Clin. Oncol.*, 17(11): 222–229.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 3.2016.
- Eichenauer D.A., Engert A., André M. et al. (2014) Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.*, 25(3): 70–75.
- Fanale M.A., Forero-Torres A., Rosenblatt J.D. et al. (2012) A phase I weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30-positive hematologic malignancies. *Clin. Cancer Res.*, 18(1): 248–255.
- Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al. (2012) Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for

patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 30(18): 2183–2189.

7. Gibb A., Jones C., Bloor A. et al. (2013) Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica*, 98: 611–614.

8. Zinzani P.L., Viviani S., Anastasia A. et al. (2013) Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *Haematologica*, 98: 1232–1236.

9. Salihoğlu A., Elverdi T., Karadoğan I. et al. (2015) Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey. *Ann. Hematol.*, 94: 415–420.

10. Yang Q.M., Hong J.Y., Ko Y.H. et al. (2014) Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma: a multicenter analysis from Asia. *Oncol. Targets Ther.*, 7: 1717–1722.

11. Sasse S., Rothe A., Goergen H. et al. (2013) Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with transplant-naïve relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 54: 2144–2148.

12. Moskowitz A., Schoder H., Gerecitano J.F. et al. (2013) FDG-PET adapted sequential therapy with brentuximab vedotin and augmented ICE followed by autologous stem cell transplant for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 122: 2099.

13. Onishi M., Graf S.A., Holmberg L. et al. (2015) Brentuximab vedotin administered to platinum-refractory, transplant-naïve Hodgkin lymphoma patients can increase the proportion achieving FDG PET negative status. *Hematol. Oncol.*, 33(4): 187–191.

14. Perrot A., Monjanel H., Bouabdallah R. et al. (2014) Brentuximab vedotin as single agent in refractory or relapsed CD30-positive Hodgkin lymphoma: the French name patient program experience in 241 patients. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.*, 12(8): 4–5.

15. Moskowitz C.H., Nadamanee A., Masszi T. et al. (2015) Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 385(9980): 1853–1862.

16. LaCasce A., Bociek R.G., Matous J. et al. (2014) Brentuximab vedotin in combination with bendamustine for patients with Hodgkin lymphoma who are relapsed or refractory after frontline therapy. *ASH Annual Meeting Abstracts*: 293.

17. Chen R., Palmer J.P., Thomas S.H. et al. (2012) Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 119: 6379–6381.

18. Younes A., Connors J.M., Park S.I. et al. (2013) Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol.*, 14(13): 1348–1356.

19. Forero-Torres A., Holkova B., Goldschmidt J. et al. (2015) Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood*, 126(26): 2798–2804.

Брентуксимаб ведотин при лечении больных лимфомой Ходжкина

И.А. Крячок, И.Б. Титоренко

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Brentuximab vedotin зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат, который входит в основные протоколы лечения при рефрактерных и рецидивных формах лимфомы Ходжкина. В данной статье представлен перечень исследований, демонстрирующий эффективность данного препарата как в монотерапии, так и в комбинации с различными препаратами у больных с рецидивами или резистентностью к лечению.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, первично-рефрактерное течение, брентуксимаб ведотин, полихимиотерапия.

Brentuximab vedotin in the treatment of Hodgkin's lymphoma

I.A. Kriachok, I.B. Tytorenko

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Brentuximab vedotin has been established as a highly effective drug that is included in the main treatment protocols of Hodgkin's lymphoma. This article presents a list of studies that demonstrate the effectiveness of brentuximab vedotin both in monotherapy and in combination with different drugs for patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma.

Key words: Hodgkin's lymphoma, relapsed/refractory lymphoma, brentuximab vedotin, chemotherapy.