# Сучасні принципи терапії хворих із високим ризиком рефрактерної/рецидивуючої лімфоми Ходжкіна

**Незважаючи на сучасний розвиток медицини, лімфома Ходжкіна (ЛХ) залишається складною проблемою онкології. Захворюваність на ЛХ в Україні становить 2,3 на 100 тис. населення, при цьому основну когорту хворих становлять саме особи молодого, працездатного віку. Сьогодні завдяки численним дослідженням минулих років виявлені найбільш ефективні поєднання хіміо- та променевої терапії для лікування пацієнтів цієї групи. І захворювання, які раніше вважалися невиліковними, при своєчасному застосуванні сучасних методів діагностики та лікування наразі можуть бути подолані. Ведення пацієнтів з рефрактерною/рецидивуючою (р/р) ЛХ в Україні було всебічно розглянуто провідними фахівцями галузі в рамках ради експертів «Сучасні підходи до терапії хворих з високим ризиком рефрактерної/рецидивуючої лімфоми Ходжкіна в Україні. Брентуксимаб ведотин в клінічній практиці в рамках режиму консолідації після аутологічної трансплантації стовбурових клітин», яка відбулася 11 лютого в гібридному форматі.**

Відкрила раду експертів **медична директорка компанії «Такеда» в Україні та Білорусі Оксана Сурцева.** Доповідачка привітала учасників і зазначила, що організатори заходу доклали максимальних зусиль, щоб запросити ключових експертів галузі. Мета заходу – актуалізувати знання про сучасні підходи до лікування пацієнтів, які мають високий ризик розвитку р/рЛХ, а також дізнатися думку експертів щодо прогнозу у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку.

Модератором заходу стала **керівниця науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок.** Вона представила доповідь «Стан та перспективи розвитку трансплантації стовбурових клітин в Україні та забезпечення лікування хворих з високим ризиком рецидиву лімфоми Ходжкіна».

– Ключовими аспектами ведення хворих із високим ризиком розвитку р/рЛХ є вибір підходів до лікування та маршруту пацієнта, починаючи від виявлення рецидиву захворювання та визначення його прогнозу. Ці питання є вкрай важливими, оскільки сьогодні в Україні збільшується кількість трансплантацій гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Слід зауважити, що певна когорта пацієнтів після трансплантації має високий ризик розвитку рецидиву і потребує отримання консолідуючої терапії брентуксимабу ведотином.

Із кожним роком фінансування програми для лікування гематологічних хворих збільшується. Загалом на сьогодні на обліку перебувають близько 60 тис. пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями. При цьому домінують саме пацієнти з такими захворюваннями, як множинна мієлома, ЛХ, неходжкінська лімфома та лейкоз. Більшість із них є кандидатами на проведення трансплантації, частина з них – вже у першій лінії терапії.

При розрахунку потреби кількості необхідних процедур ТГСК для українських пацієнтів на основі рекомендацій Європейського товариства трансплантації кісткового мозку (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) було встановлено, що в Україні повинні функціонувати 36 центрів ТГСК, які протягом року мають проводити близько 2700 трансплантацій, з них 900 алогенних ТГСК (алоТГСК) і 1800 аутологічних ТГСК (аутоТГСК). Станом на 2020 р. в Україні було виконано 208 ТГСК на базі 7 центрів ТГСК. На кінець 2021 р. в Україні функціонувало 5 підрозділів або установ, де проводилася трансплантація: один центр у Львові, один у Черкасах, три у Києві – Київський центр трансплантації, Національний інститут раку, де є два відділення, в яких виконується трансплантація для дорослих і дітей, та Київський обласний онкодиспансер. Згодом почали роботу ще три центри: у Клінічній лікарні «Феофанія» і центри трансплантації для дітей у Дніпрі та Львові. На вересень 2021 р., в Україні загалом було проведено понад 130 трансплантацій: у Київському центрі трансплантації – 82, у Черкасах – 31, в Національному інституті раку – 31, у Львові – 16.

Першу трансплантацію в Національному інституті раку було проведено наприкінці 2016 р. без додаткового ресурсу, на базі невідремонтованого відділення, після ремонту однієї з палат і закупівлі обладнання благодійниками та частково державою. Загалом на лютий 2022 р. проведено 102 трансплантації. Деякого прогресу досягнуто, але це лише початок. Наразі затверджено проєкт гематологічного центру, в якому передбачено відділення алой аутоТГСК, у планах – нарощування темпів аутоТГСК. Завдяки спільним зусиллям на карті Європейського товариства трансплантації крові та кісткового мозку Україна вже не позначена білим кольором. (Як відомо, на цій карті залежно від кількості трансплантацій, що проводяться на 10 млн населення, країни забарвлюються кольором від блідо-зеленого до темно-зеленого).

Таким чином, розвиток трансплантології в Україні триває, і перспективи його включають:

- продовження пілотного проєкту та залучення до нього нових центрів трансплантації;
- збільшення кількості процедур ало- й аутоТГСК у кожному з центрів;
- розширення реєстру донорів;
- робота трансплантаційних координаторів;
- створення мережі лабораторій для виконання специфічних для трансплантацій процедур;
- акредитація центрів трансплантації та приведення їх у відповідність до міжнародних вимог.

**Провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Ірина Борисівна Титоренко** висвітлила нагальні питання лікування хворих із високим ризиком рецидиву ЛХ після аутоТГСК.

– Сьогодні ні в кого не виникає сумнівів, що ключовою терапією р/рЛХ є високодозова хіміотерапія (ВДХТ) з аутоТГСК. Проте, на жаль, досі не всі лікарі проінформовані про те, що в Україні вже можна легко направити пацієнта на консультацію до центру трансплантації. Деякі лікувальні заклади з регіонів продовжують скеровувати пацієнтів за кордон, навіть на аутоТГСК. Окрім того, ще й досі існує проблема неправильного вибору стратегії лікування пацієнтів з р/рЛХ.

Так, при веденні хворих цієї групи важливо розуміти, що лише ВДХТ і трансплантація кісткового мозку забезпечують тривалу ремісію. Ефективність такого підходу становить 50%, що пов'язано з наявністю багатьох факторів ризику, які впливають на виживаність пацієнтів, як безрецидивну, так і загальну. Сьогодні відома значна кількість **чинників, які прямо асоціюються з виживаністю хворого, а саме:**

- час до розвитку рецидиву (<12 міс чи >12 міс);
- відповідь на другу лінію терапії;
- клінічна стадія на час рецидиву;
- наявність анемії чи екстранодальних уражень;
- первинно рефрактерний перебіг захворювання;
- В-симптоми та наявність великої пухлинної маси у пацієнта з рецидивом.

Наявність цих факторів чітко визначає виживаність пацієнтів. Наприклад, якщо у хворого взагалі відсутні фактори ризику, то виживаність становить майже 80%. За наявності одного фактора виживаність знижується на 20%, двох – ще на 20%. Якщо пацієнт має три фактори ризику, то 5-річна виживаність навіть не досягається, а 3-річна становить близько 15%. **До прогностичних факторів щодо виживаності пацієнтів також належать:**

- ранній рецидив (<12 міс);
- III-IV стадія захворювання саме на час рецидиву;
- рефрактерна форма ЛХ;
- залишкова пухлина, що візуалізується методом позитронної емісійної томографії (ПЕТ; ПЕТ-позитивна) до аутоТГСК;
- наявність у пацієнта більше одного рецидиву;
- хіміорезистентність до сальвадж-терапії.

Результати дослідження C.H. Moskowitz та S.D. Nimer (2001), до якого були включені пацієнти з рефрактерною формою та рецидивом, продемонстрували, що 23% хворих мали 2 фактори ризику, а 15% – 3 фактори ризику. Тобто практично 38% пацієнтів мали ті фактори ризику, які необхідні для призначення наступної терапії після аутоТГСК. Таким чином, наявність факторів ризику може стати причиною подальшого прогресування захворювання. Це визначає потребу у вивченні нових препаратів, зокрема, брентуксимабу ведотину, та режимів терапії, застосування яких дозволило б підвищити ефективність трансплантації і запобігти розвитку рецидиву після її проведення.

Близько десяти років брентуксимабу ведотин застосовується при рецидивних/рефрактерних формах, препарат ефективний і у першій лінії терапії, і при використанні у сальвадж-режимі, і як консолідуюча терапія після аутоТГСК.

Уже кілька років як схвалене проведення підтримуючої терапії після аутоТГСК для покращення безрецидивної виживаності цієї категорії пацієнтів. Ефективність такої стратегії було продемонстровано у дослідженні AETHERA, в якому брали участь пацієнти з рефрактерною формою ЛХ. 60% із них мали 2-3 фактори ризику. Отже, передбачалося, що 60% пацієнтів із рефрактерною формою ЛХ будуть потребувати призначення консолідуючої терапії після аутоТГСК, оскільки виживаність у них найнижча. У дослідження було включено 329 пацієнтів, які отримували сальвадж-терапію і ВДХТ. Усі вони мали як мінімум один з трьох факторів ризику: рефрактерність до першої лінії терапії, рецидив <12 міс після первинного лікування та екстранодальне ураження. Пацієнти отримували брентуксимабу ведотин у дозі 1,8 мкг/кг маси тіла через кожні 3 тижні, планувалось 16 циклів терапії. Лікування розпочинали через 30-45 днів після завершення ВДХТ і трансплантації.

Згідно з початковими результатами, медіана безрецидивної виживаності була практично вдвічі більшою у пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію брентуксимабу ведотином, ризик рецидиву або прогресування захворювання при використанні брентуксимабу ведотину порівняно з плацебо знижувався на 43%. П'ятирічна виживаність без прогресування також була набагато вищою у пацієнтів, які застосовували брентуксимабу ведотин порівняно з плацебо, – 59 з проти 41%, а медіана взагалі не була досягнута. Якщо пацієнти мали два або три фактори ризику, результати були такі самі. Незалежно від наявності двох чи трьох факторів ризику, у кожній групі пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію брентуксимабу ведотином, безрецидивна виживаність була значно більшою, ніж у хворих, котрі приймали плацебо. Також була значно меншою частина пацієнтів, які отримували брентуксимабу ведотин і потім потребували подальшої протипухлинної терапії, порівняно з пацієнтами, які застосовували плацебо, – 54%. Час до призначення наступної лінії терапії був більшим у пацієнтів, які отримували брентуксимабу ведотин, ніж у тих, хто приймав плацебо. Відповідно до всіх отриманих висновків, потреба в наступній ВДХТ та аутоТГСК також була нижчою у групі брентуксимабу ведотину і становила лише 12% порівняно з 21% у групі, яка отримувала плацебо.

Відповідно до сучасних рекомендацій Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), стандартом терапії хворих на р/рЛХ

**Продовження на стор. 16.**

# Сучасні принципи терапії хворих із високим ризиком рефрактерної/рецидивуючої лімфоми Ходжкіна

**Продовження. Початок на стор. 15.**

є ВДХТ із подальшою аутоТГСК. Наразі це призначення рекомендовано для пацієнтів, які мають ≥2 таких факторів ризику: тривалість ремісії <12 міс, екстранодальне ураження, ПЕТ-позитивний статус перед трансплантацією, В-симптоми й отримання більш ніж однієї лінії сальвадж-терапії.

**Завідувачка відділення трансплантації кісткового мозку Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Яна Анатоліївна Степанішина** розповіла про дорожню карту пацієнтів з р/рЛХ, які є кандидатами на призначення ВДХТ з аутоТГСК.

– При веденні пацієнтів з підозрою на р/рЛХ рекомендоване виконання повторної біопсії для верифікації діагнозу до початку терапії, позитронної емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) або комп'ютерної томографії (КТ) з метою оцінювання поширеності рецидиву чи статусу захворювання, а також проведення низки інших досліджень, зокрема електрокардіографії, ехокардіографії та спірометрії.

Пацієнт вважається кандидатом на проведення ВДХТ з аутоТГСК за наявності таких критеріїв:

- вік ≤65 років;
- функціональний статус 0-2 за ECOG;
- хіміочутлива форма ЛХ;
- підписана інформована згода;
- можливість провести адекватну колекцію стовбурових клітин (>$2\times10^6$ CD34+/кг).

Перед аутоТГСК рекомендовано також виконати основні дослідження для оцінювання функціонального стану органів і систем, зокрема загальний аналіз крові, кліренс креатиніну, рівень загального білірубіну та ензимів печінки, а також визначити наявність/відсутність хронічних вірусних гепатитів і вірусу імунодефіциту. Останні два фактори є вкрай важливими, оскільки вносять значні корективи у ведення пацієнта й асоціюються з певними ризиками. Особливо це стосується гепатиту, тому що наявний ризик реінфекції. Враховуючи ці ризики, рекомендовано, щоб всі пацієнти перед плануванням колекції проходили повторний скринінг на всі гепатити, при наявності яких обов'язкові дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції та консультація інфекціоніста.

Що стосується серцево-судинної системи, то принципово важливим для проведення ВДХТ з аутоТГСК є відсутність симптомів неконтрольованої серцевої патології, в тому числі нестабільної стенокардії, декомпенсованої серцевої недостатності, аритмій, які погано контролюються, а фракція викиду лівого шлуночка має становити >50%. При оцінюванні стану дихальної системи рекомендовано визначити показник дифузійної здатності легень (DLCO). Так, відносними протипоказаннями є наявність у хворого вираженої обструкції, об'єму форсованого видиху за 1 с <50% і форсованої життєвої ємності легень <50%.

Важливо розуміти, що невідповідність пацієнта одному з критеріїв не є абсолютним протипоказанням для проведення ВДХТ та аутоТГСК, оскільки кожен випадок слід розглядати індивідуально. Так, невідповідність критеріям часто успішно коригується при додаткових консультаціях відповідного фахівця (наприклад, кардіолога, пульмонолога). Ключовим показником того, чи є пацієнт кандидатом на ВДХТ, є визначення хіміочутливості рецидиву за допомогою ПЕТ-КТ. Сучасні дані підтверджують, що пацієнти з ПЕТ-негативним статусом мають вищі шанси на хороший прогноз і менший ризик розвитку рецидиву після ВДХТ і аутоТГСК. Саме тому на цьому етапі вкрай важливим є проведення ПЕТ-КТ.

Що стосується найефективніших схем другої лінії терапії, то у нашій країні, зокрема в Національному інституті раку, найчастіше використовують такі схеми, як IGEV (іфосфамід + гемцитабін + вінорельбін + преднізолон), DHAP (дексаметазон + цисплатин + цитарабін), ICE (іфосфамід + карбоплатин + етопозид), що мають приблизно однакову ефективність та можуть бути взаємозамінними, залежно від того, на якому етапі було отримано відповідь. При їх неефективності як третю лінію терапії слід розглядати брентуксимабу ведотин в комбінації з бендамустином або іншими режимами. Відповідно до рекомендацій NCCN, у 2-3-й лінії терапії брентуксимабу ведотину як в монорежимі, так і в комбінації з іншими препаратами відводиться ключова роль.

Ефективність цих схем лікування підтверджено у низці досліджень. Наприклад, результати дослідження BRaVE (A.J. Moskowitz, 2018; M.J. Kersten, 2021), у якому оцінювали ефективність комбінації брентуксимабу ведотину зі схемою DHAP, продемонстрували, що така комбінація дозволяла досягти 76% дворічної виживаності без прогресування. При поєднанні брентуксимабу ведотину з гемцитабіном частота повної відповіді становила 67%, що достатньо висока для пацієнтів цієї категорії. А 21-місячна виживаність без прогресування у хворих, які отримували брентуксимаб і ніволумаб, склала 82%.

Також вкрай важливим перед проведенням ВДХТ є оцінювання коморбідності за шкалою HCT-CI, що дозволяє прогнозувати розвиток можливих токсичних ускладнень. З метою уникнення труднощів при оцінюванні відповіді на терапію необхідно обов'язково проводити ПЕТ-КТ чи КТ із внутрішньовенним контрастуванням до лікування та після 2 його курсів.

Таким чином, при підозрі на р/рЛХ необхідно виконати:

- ПЕТ-КТ чи КТ з контрастуванням (шия, грудна клітка, черевна порожнина і ділянка малого таза);
- повторну біопсію та гістологічну верифікацію пухлини;
- обстеження на предмет можливості проведення ВДХТ і аутоТГСК, що включає оцінювання стану органів та систем (дихальної, серцево-судинної та інших);
- оцінювання відповіді шляхом ПЕТ-КТ з контрастуванням після двох курсів лікування;
- при позитивній динаміці – повторна консультація в центрі трансплантації;
- при негативній динаміці обов'язкова консультація в центрі трансплантації та зв'язок із лікарем, який веде пацієнта на етапі ВДХТ.

*Підготувала* ***Анна Хиць***

VV-MEDMAT-72284

# TAKEDA — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРІ УВАГИ ЯКОЇ ЗНАХОДИТЬСЯ ПАЦІЄНТ ТА ЙОГО ПОТРЕБИ.

Takeda фокусує свою діяльність на розробці та дослідженнях (R&D) інноваційних препаратів, аби надавати доступ до інноваційної терапії ще більшій кількості пацієнтів. Компанія має три науково-дослідні центри та 36 виробничих майданчиків по всьому світу й щороку інвестує приблизно $4,5 млрд у науково-дослідний (R&D) сектор.

У всіх наших діях ми керуємось **4-ма ПРІОРИТЕТАМИ:**

- пацієнт;
- довіра;
- репутація;
- бізнес.

## R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:

ГАСТРО-ЕНТЕРОЛОГІЯ | НЕВРОЛОГІЯ | **ОНКОЛОГІЯ** | РІДКІСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ | ТЕРАПІЯ ДЕРИВАТАМИ ПЛАЗМИ КРОВІ | ВАКЦИНИ

## ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

- Лімфома Ходжкіна
- Т-клітинна лімфома
- Множинна мієлома
- Хронічний мієлолейкоз
- Мієлопроліферативні захворювання
- Рак легені
- Солідні пухлини

## ПАЦІЄНТ — У ЦЕНТРІ УВАГИ ВСЬОГО, ЩО МИ РОБИМО

Контакти ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua

C-ANPROM/UA/OG/0001