

# Ведення лімфопрліферативних захворювань: виклики та можливості

**Лімфома Ходжкіна та множинна мієлома залишаються складними для лікування онкогематологічними захворюваннями, що потребують ретельного підбору терапії. Пошук шляхів вирішення цієї проблеми став одним із завдань XV науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопрліферативних захворювань», яка відбулася 1-3 листопада.**



Доповідь «Питання прийняття рішення при лікуванні хворих на первинну лімфому Ходжкіна розповсюджених стадій» представила завідувач науково-клінічного відділення онкогематології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), кандидат медичних наук Ірина Борисівна Титоренко.

— В Україні у 2022 році було виявлено 115 хворих із IV стадією та 162 хворих із III стадією лімфоми Ходжкіна (ЛХ). Показники загальної виживаності (ЗВ) хворих на ЛХ IV стадії в Україні приблизно на 15% нижчі порівняно з даними міжнародних реєстрів. Протягом останніх двох десятиліть ведуться дискусії щодо кількості курсів хіміотерапії (ХТ), раціонального використання променевої терапії (ПТ) та необхідності ескалації протоколів лікування пацієнтів з ЛХ розповсюджених стадій.

За настановою Європейського товариства медичної онкології (ESMO), стандартом вибору першої лінії терапії при поширеній стадії ЛХ залишається 6 курсів АВВД (доксорубіцин + блеоміцин + вінбластин + дакарбазин).

**Головний крок до одужання пацієнтів — це правильна стратегія першої лінії терапії. Адже якщо на початку призначити ефективне лікування з мінімальною токсичністю, то згодом відзначатиметься менше рецидивів та кращі показники виживаності. Основними завданнями при призначенні першої лінії є підвищення ефективності лікування для досягнення стійкої ремісії та зниження токсичного впливу препаратів для збереження якості життя пацієнтів.**

На сьогодні існує кілька можливих схем: АВВД, ВЕАСОРР-esc та ін. Вибір залежить від стадії захворювання, віку, супутніх хвороб та інших факторів. Так, у дослідженні М.Р.Е. Андре та співавт. (2020) продемонстровано, що застосування схеми ВЕАСОРР-esc сприяло покращенню ЗВ і виживаності без прогресування (ВБП) порівняно зі схемою АВВД, а також зниженню потреби в АТСК на 50%.

У систематичному огляді літератури М. Dalal (2020) було оцінено дані щодо безпеки й ефективності схем АВВД, ВЕАСОРР-esc та доксорубіцин + вінбластин + дакарбазин (AVD) з додаванням брентуксимабу ведотину (BV). Відповідно до отриманих даних, 5-річна ЗВ при використанні АВВД і ВЕАСОРР-esc становила 60-97 та 84-99%, а 5-річна ВБП — 58-81 і 83-96% відповідно. В одному з порівняльних досліджень була продемонстрована краща ефективність BV+AVD порівняно з АВВД із прийнятним профілем переносимості.

При аналізі групи пацієнтів молодших 30 та 40 років, які отримували схему BV+AVD, виявлено надійну та тривалу перевагу щодо 5-річної ВБП порівняно зі схемою АВВД. Для популяції молодшого віку також важливими були низька частота вторинних злоякісних новоутворень і відсутність явного впливу на частоту вагітності. У пацієнтів групи

АВВД частіше розвивалася інтерстиційна хвороба легень, що вказує на вищу пульмональну токсичність (М. Dalal, 2020).

У відкритому багатоцентровому рандомізованому дослідженні III фази ECHELON-1 оцінювали ефективність та безпеку BV+AVD та АВВД як першої лінії терапії у пацієнтів з III або IV стадією класичної ЛХ (J.M. Connors, 2018). При середній тривалості спостереження 24,6 місяця 2-річна ВБП в групах, які отримували BV + AVD та стандартну АВВД, становила 82,1 та 77,2% відповідно. Це на 4,9% більше на користь групи BV+AVD. Кількість випадків смерті також була меншою в групі BV+AVD — 28 проти 39 у групі АВВД.

Усі вторинні кінцеві точки ефективності свідчили на користь схеми BV+AVD. Щодо токсичності, то у групі BV+AVD частіше спостерігалася нейтропенія (58 проти 45% у групі АВВД), але рідше фебрильна нейтропенія серед тих, хто отримував профілактику гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (11 проти 21%). Периферична нейропатія траплялася частіше в групі BV+AVD (67 проти 43%), але у 67% осіб вона згодом зникла або зменшувалася. Тяжка легенева токсичність 3 ступеня і вище реєструвалася вкрай рідко (<1% в групі BV+AVD та у 3% хворих групи АВВД). Отже, за результатами дослідження ECHELON-1 схема BV+AVD продемонструвала більшу ефективність при сприятливому профілі безпеки.

Зараз у настановах Національної онкологічної мережі США (NCCN) версії 1.2023 при лікуванні хворих літнього віку з ЛХ рекомендується BV або в комбінації з дакарбазин, або у схемі BV+AVD. Тобто включення BV у схему першої лінії лікування ЛХ є новою терапевтичною можливістю для раніше не лікованих пацієнтів із цим захворюванням.

**Впровадження таргетних препаратів у пацієнтів з пізніми стадіями ЛХ підвищує ефективність їх лікування. Тобто наявні можливості терапії ЛХ забезпечують одужання 70-95% хворих за умови виконання всіх вимог протоколів.**



Доповідь «Вибір терапії рефрактерної/рецидивуючої лімфоми Ходжкіна» представила завідувачка відділення трансплантації кісткового мозку та інтенсивної терапії для дорослих та дітей КНП «Київський центр трансплантації кісткового мозку» Ірина Степанівна Коренькова.

— П'ятирічна ЗВ при застосуванні ризикадаптованих схем терапії наближається до 95% навіть при III-IV стадіях ЛХ. Успіхів досягнуто завдяки застосуванню диференційованих за інтенсивністю схем лікування, поліпшенню морфологічної діагностики, впровадженню ПЕТ-КТ для оцінювання метаболічного статусу пухлини.

До 80% пацієнтів з ЛХ можуть одужати при застосуванні ХТ та/або ПТ. Однак приблизно у 5-10% випадків виявляється рефрактерність до першої лінії терапії, а у 8-30% хворих після досягнення повної

ремісії розвивається рецидив ЛХ, що зумовлює гірший прогноз.

Для первинної рефрактерної ЛХ характерні відносно низьке регресування захворювання (<50%) після 4-6 циклів антрацикліновмісної терапії. Прогресування захворювання відмічається під час індукційної терапії та протягом 90 днів після завершення першої лінії терапії. Якщо після ремісії рецидив виявляється менше ніж через 12 місяців, то він класифікується як ранній.

Результати другої лінії терапії рефрактерної ЛХ менш сприятливі порівняно з лікуванням рецидиву, лише для 8% пацієнтів ЗВ досягає 8 років. Однак серед пацієнтів, яким доступна аутологічна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (аутоТГСК) тривала виживаність наближається до 50%.

Результати ефективності аутоТГСК дозволяють стверджувати, що вона є прийнятною для близько 70% пацієнтів із першим пізнім рецидивом, а більшість невдач зумовлені прогресуванням захворювання протягом 1-2 років після трансплантації. За даними багатовимірного аналізу, ПЕТ-статус перед аутоТГСК був єдиним фактором, значущим для ВБП і ЗВ. Сальвадж-режими перед аутоТГСК базуються в основному на досвіді кожного центру та включають багатокомпонентну ХТ на основі препаратів платини або гемцитабіну й імунотерапію (BV й інгібітори імунних контрольних точок — CPI).

**Слід зауважити, що певна когорта пацієнтів після трансплантації має високий ризик розвитку рецидиву і також потребує отримання консолідувальної терапії BV.**

На основі даних метааналізу та систематичного огляду продемонстровано, що ефективність BV при рецидиві або рефрактерності ЛХ щодо ЗВ складала близько 63%, а щодо ВБП — близько 33%. Застосування CPI (пембролізумабу та ніволумабу) сприяє подоланню первинної та набутої резистентності до імунотерапії. Використання CPI в комбінації з BV перед трансплантацією забезпечувало відмінні результати у пацієнтів — кандидатів на аутоТГСК.



Сателітний симпозиум компанії «Такеда» розпочала завідувачка клініки хіміотерапії та онкогематології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатолівна Крячок, презентувавши доповідь «Сучасний стан за безпечення лікування хворих з множинною мієломою».

— За даними Національного канцер-реєстру, в Україні щорічно реєструється близько 140 тисяч нових пацієнтів з онкологічною патологією, серед них близько 60 тисяч — з онкогематологічною. Завдяки появі нових препаратів відмічається підвищення ЗВ пацієнтів із множинною мієломою (ММ). Але в Україні медіана ЗВ складає 24 місяці, а 5-річна ЗВ — лише 20%, тоді як за даними Національного інституту раку США цей показник становить майже 54%. Перебіг ММ досить різний, і клінічна картина вкрай різномірна. У багатьох дослідженнях виявили прогностичні фактори, що свідчать про неоднорідність у виживаності: сироватковий бета 2-мікроглобулін, альбумін, С-реактивний білок і лактатдегідрогеназа. Цитогенетика, оцінювана із застосуванням

Продовження на стор. 38.

# Ведення лімфопроліферативних захворювань: виклики та можливості

Продовження. Початок на стор. 37.

флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH), є одним з основних прогностичних факторів. Дві періодичні генетичні аномалії – t (4; 14) і делеція (17p) – в основному пов'язані з поганим прогнозом. Аномалії 1-ї хромосоми і t (14;16) також є несприятливими прогностичними факторами.

В Україні серед методів діагностики ММ доступні дослідження кісткового мозку (цитологічне, гістологічне, імуногістохімічне), загальний аналіз і біохімія крові, рентгенографічні дослідження, аналіз із застосуванням електрофорезу, імунофіксації (SPEP, UPER, SIFE, UIFE) виконуються окремими лабораторіями, але не оплачується державою; обмежено доступні цитогенетичні аналізи.

Стандартна ХТ в минулому була стартовою терапією ММ і складалася з перорального застосування мелфалану і преднізону циклами від 4 до 6 тижнів (8-12 циклів) із щомісячним оцінюванням відповіді. Однак кращих результатів було досягнуто при додаванні інгібітора протеасом, зокрема бортезомібу, карфілзомібу чи іксазомібу, або імуномодуючих засобів – леналідоміду чи талідоміду. Інші хімотерапевтичні препарати, у тому числі циклофосфамід, бендамустин, доксорубіцин та його аналог ліпосомальний пегільований доксорубіцин, також більш ефективні у поєднанні з імуномодуючим препаратом (талідомідом, леналідомідом або бортезомібом). Результати досліджень показують кращу виживаність, якщо початкове лікування включає як бортезоміб, так і леналідомід з кортикостероїдами. Крім того, додавання моноклонального антитіла даратумумабу до бортезомібу та дексаметазону в рамках початкового лікування сприяє покращенню результатів.

**На сьогодні в Україні доступні більшість лікарських засобів, які входять у найновіші міжнародні стандарти першої лінії лікування ММ: цитостатики, талідомід, леналідомід, помалідомід, бортезоміб, бендамустин, даратумумаб.**

Пацієнти з активною (симптомною) мієломою спочатку отримують первинну терапію, після чого застосовується високодозова ХТ з аутоТГСК у пацієнтів, які відповідають критеріям трансплантації. Слід зазначити, що літній вік і порушення функції нирок не є абсолютними протипоказаннями до трансплантації. АутоТГСК можна застосовувати у пацієнтів з нормальною функцією серця, печінки, легень, нирок. Особливо ефективний цей метод при стабільному перебігу захворювання або наявності відповіді на лікування після кількох початкових циклів ХТ. Проте, за даними досліджень, нові варіанти медикаментозного лікування дуже ефективні, і трансплантація може бути потрібна рідше або не потрібна взагалі.

При проведенні аутоТГСК після ХТ (наприклад, низькі дози циклофосфаміду та флударабіну) або ПТ в низьких дозах у деяких пацієнтів можна досягти безрецидивного виживання протягом 5-10 років. Тому важливо направити пацієнта до центру трансплантації для визначення відповідності критеріям проведення цієї процедури.

Клінічний рецидив ММ характеризується появою нових плазмочитом м'яких тканин або нових кісткових уражень; доведеним збільшенням розмірів наявних плазмочитом чи кісткових уражень на 50% і більше; гіперкальціємією, анемією,

нирковою недостатністю, підвищенням густини крові. Вибір лікування залежить від пацієнта (працездатність, вік, коморбідність), характеристики пухлини та факторів ризику. Відносно доступності ліків, то згідно з рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології та NCCN, пацієнти поділяються на категорії: рефрактерні до бортезомібу та рефрактерні до леналідоміду, на основі чого застосовуються відповідні схеми доступної терапії.

**У цілому ефективність терапії ММ підвищилась, а спектр лікарських препаратів і послідовність їх використання розширились завдяки впровадженню новітніх засобів. В Україні доступність препаратів першої лінії задовільна, а опції для лікування рецидивів обмежені.**



Лікар онколог-гематолог Департаменту клінічної та експериментальної медицини Університету Модени та Реджо-Емілії (Модена, Італія) Тетяна Скрипєць представила клінічний випадок лікування рецидивуючої рефрактерної ММ в Італії.

## Клінічний випадок 1

До клініки звернулася пацієнтка віком 81 рік. У 2017 році їй встановлено діагноз моноклональна гаммапатія за виявленими антитілами IgG з легким ланцюгом лямбда, інші клінічно-лабораторні показники були в межах норми. Рекомендовано контрольний візит через 8 місяців, на тлі відсутності прогресування захворювання спостереження було перенесено на 12 місяців. Через 4 роки пацієнтка звернулася за допомогою зі скаргами на біль у поперековому відділі хребта. Під час магнітно-резонансної томографії (МРТ) виявлено деформацію D11 з випинанням задньої стінки, а після його біопсії – масивне скупчення моноклональних плазмочитарних елементів. Показники біохімічного та загального аналізу крові були в нормі. Виконана трепанобіопсія та аспірація кісткового мозку, результати яких продемонстрували наявність >10% клональних клітин, рідкісних Т-лімфатичних елементів, незначне та поширене збільшення ретикулярних волокон. На основі результатів FISH (del17) та загальної КТ рекомендована консультація променевого терапевта для початку терапії. Діагностована ММ II стадії за R-ISS та призначена терапія леналідомідом з дексаметазоном.

ПТ та ХТ не зумовили клінічно значущих побічних явищ, а перед вакцинаціями проти COVID-19 були відмінені 3-й та 4-й курс дексаметазону, що сприяло зникненню еритеми – побічного явища після ПТ. Протягом 4 місяців пацієнтка продовжувала терапію леналідомідом, згодом доза була відкоригована до 15 мг (гематологічна токсичність). МРТ засвідчила позитивну відповідь на терапію, клінічно були відсутні скарги на біль. Через 7 місяців виявлено периферичну нейропатію нижніх кінцівок 1-2 ступеня, яка не потребувала зменшення дози.

Однак у квітні 2022 року на тлі відсутності клінічних симптомів у пацієнтки діагностовано біохімічний рецидив. Беручи до уваги високий цитогенетичний ризик (del17), а також значний парапратейновий рецидив,

було прийнято рішення про лікування біохімічного рецидиву.

Враховуючи фактори ризику, стан пацієнтки, перебіг захворювання, історію лікування, була вибрана схема, в якій до леналідоміду й дексаметазону додали іксазоміб. На 31.10.2023 року при черговому контрольному візиті у пацієнтки відзначена часткова відповідь на терапію.

**Перевагами такого режиму лікування є можливість включення пацієнтів з цитогенетичними ознаками високого ризику, нейропатією, порушенням функції нирок. Додавання іксазомібу не викликає гематологічних порушень і не впливає на якість життя пацієнтів.**

Інший клінічний випадок рецидиву рефрактерної ММ представила для обговорення Ірина Борисівна Титоренко.

## Клінічний випадок 2

Пацієнт віком 55 років у жовтні 2012 року звернувся зі скаргами на слабкість, біль у кістках хребта й таза. При дослідженні кісткового мозку виявлено 42% плазматичних клітин, морфологічні зміни, що могли вказувати на ураження мієломою хворобою; на КТ – ознаки множинного ураження кісток скелета. Імуногістохімічний аналіз виявив антитіла IgG з легким ланцюгом лямбда. Встановлено діагноз ММ II стадії. Пацієнт 14 місяців отримував терапію за схемою: бортезоміб + мелфалан + преднізолон та мав дуже хорошу часткову відповідь. У квітні 2015 року розвинувся рецидив із характерним підвищенням рівня м-градієнта та кількості плазматичних клітин у кістковому мозку. Протягом 9 місяців проведено дві лінії ПТ (відповідь не оцінювалась). Далі пацієнт 11 місяців отримував схему талідомід + дексаметазон, відмічалася стабілізація захворювання, але терапія була припинена у зв'язку з його прогресуванням.

У квітні 2018 року пацієнт був включений у клінічне дослідження монотерапії даратумумабом. Через 15 місяців відмічалася часткова відповідь, але терапія також була припинена у зв'язку з прогресуванням захворювання.

У третій лінії терапії протягом 23 місяців пацієнт отримував леналідомід (10-25 мг), але лікування було перерване через прогресування захворювання. Схема була змінена на бортезоміб + помалідомід + дексаметазон, зафіксована часткова відповідь, але терапія була перервана через бойові дії. На новому місці проживання пацієнт отримав 2 курси ХТ за схемою: бендамустин + преднізолон. Розвинулися гематологічні ускладнення, але у пацієнта з'явилася можливість повернутися до схеми бортезоміб + помалідомід + дексаметазон, яку він отримував протягом 10 місяців. Через майже 11 років від початку захворювання, у березні 2023 року зафіксовано прогресування захворювання та діагностований рецидив ММ II стадії з широким спектром супутніх видів патології. Таким чином, тривалість хвороби становила 11 років, застосовано 8 ліній терапії, включаючи ПТ, використано весь арсенал доступних препаратів, але питання подальшого лікування залишається відкритим.

Підготувала Валентина Момот





## **TAKEDA — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРИ 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 ЦЕНТРИ УВАГИ  
ВСЬОГО, ЩО МИ РОБИМО**

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



C-ANPROM/UA/OG/0001