

Материалы 19-го конгресса Европейской гематологической ассоциации (июнь 2014 г., Милан)

С 12 по 15 июня 2014 г. состоялся 19-й конгресс Европейской гематологической ассоциации (ЕНА) в г. Милане (Италия). Ниже приводится краткое изложение некоторых сообщений, доложенных на конгрессе.

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

Подготовила д-р мед. наук, проф. Е.А. Демина

За короткий промежуток времени, чуть более полувека, лимфома Ходжкина перестала быть неизлечимой злокачественной опухолью и относится к высококурабельным заболеваниям. Этому способствовали не только совершенствование лучевой диагностики и лечения, синтез новых лекарственных препаратов и использование их в различных комбинациях, появление и развитие иммунотерапии, трансплантации костного мозга, создание колониестимулирующих факторов, позволяющих преодолевать миелосупрессию, но и разработанная несколькими поколениями исследователей четкая система диагностики и последовательного использования различных методов терапии. Созданная система управления диагностикой и лечением лимфомы Ходжкина позволила за короткий

исторический период пройти путь от стремления к простому увеличению продолжительности жизни до осознания необходимости сохранения высоких показателей качества жизни у излеченных больных. Освещению этого пути с подведением итогов достигнутого на предыдущих этапах и обсуждению новых горизонтов была посвящена образовательная программа секции «Лимфома Ходжкина». Сегодня главной целью новых исследований является поиск и разработка высокоэффективных программ, обладающих минимальной токсичностью и отвечающих тезису, сформулированному J.M. Coppon: «Излечения этой болезни еще недостаточно. Наивысшим стандартом для наших пациентов должно стать долгосрочное благополучие».

Лекция 1. Тенденции в выживаемости при лимфоме Ходжкина: эффект улучшения управления (Trends in Survival in Hodgkin's Lymphoma: The Effect of Better Management)

M. Björkholm

Автор остановился на истории развития диагностики и лечения заболевания, отметив основные вехи на этом пути от радикальной лучевой терапии до современных комбинированных химиолучевых программ, стратифицированных в зависимости от объема опухоли. Однако на первых этапах за успехи в увеличении показателей общей выживаемости пришлось заплатить немалую цену в виде поздней летальности из-за развития вторых опухолей и сердечно-сосудистых осложнений чаще у молодых больных. Введение в диагностическую практику компью-

терной томографии (КТ) позволило отказаться от спленэктомии как диагностической процедуры. Внедрение в последние годы позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) разрешило инициировать новое поколение исследований, основанных как на биологических особенностях опухоли, так и направленных на коррекцию терапии по результатам промежуточных обследований. Современные методы диагностики позволяют более достоверно определить распространенность заболевания, что во многих случаях обеспечивает выбор более адекватного объема

терапии. Такой подход способствует улучшению выживаемости в группе больных с распространенными стадиями и значительному снижению риска поздних осложнений, влияющих на продолжительность жизни больных. Новые методики лучевой терапии также предполагают снижение риска поздних осложнений. Внедрение в первую линию при лимфоме Ходжкина (ЛХ) иммунотерапии — нового препарата брентуксимаба ведотина (анти-CD30 с метилауристатином) — позволяет уменьшить токсичность противоопухолевого лекарственного лечения при распространенных стадиях. Совершенствование методов лечения рецидивов также внесло свой вклад в увеличение выживаемости больных ЛХ. В этой области брентуксимаб ведотин уже зарекомендовал себя как перспективный циторедуктивный препарат перед высокодозной консолидацией или аллогенной трансплантацией стволовых клеток крови. До настоящего времени не разработаны стандарты лечения пациентов с ЛХ старше 60 лет, что связано, как правило, с наличием у них сопутствующих заболеваний. Возможно, брентуксимаб ведотин займет значительное место и в лечении пожилых больных.

В настоящее время большинство сведений об улучшении выживаемости основывается на данных клиниче-

ских исследований, в которых всегда присутствует та или иная степень отбора больных. Тем не менее несколько популяционных исследований подтверждает явную тенденцию к улучшению выживаемости во всех возрастных группах.

Излечение и снижение риска токсичности до минимального остаются главной целью современного лечения ЛХ. Эта цель достигается путем использования новых методик стратификации больных в соответствии с факторами риска (использование биологических маркеров, промежуточной ПЭТ/КТ и др.), применения таргетного препарата брентуксимаб ведотина, а также усовершенствованных методик лучевой терапии. Все это может способствовать повышению долгосрочной выживаемости, не сопровождающейся отдаленной токсичностью. Проблема заключается в том, что новые исследования должны разрабатываться в относительно короткие сроки еще до реализации отдаленной токсичности. Баланс между потенциально эффективным лечением, риском тяжелой отдаленной токсичности и связанной с ней смертностью представляется вызовом, который должен мотивировать к многоцентровым ретроспективным и проспективным исследованиям.

Лекция 2. Современные подходы в лечении лимфомы Ходжкина (Current Approaches in the Treatment of Hodgkin's Lymphoma)

M. Federico

Докладчик подводит итоги успехам, достигнутым за последние два десятилетия, которые основаны на концепции выбора объема терапии соответственно одной из 3 риск-адаптированных прогностических групп. Такой подход обеспечивает сегодня излечение 80 % больных независимо от распространенности заболевания. Однако 15–30 % пациентов потребуются продолжение лечения. Кроме того, часть излеченных больных остается в группе повышенного риска из-за возможности развития поздних летальных осложнений лечения. В связи с этим, несмотря на такие впечатляющие успехи, по-прежнему остаются нерешенными вопросы, связанные с выбором оптимальной стратегии лечения. Они касаются не только выбора режима терапии первой линии, его интенсивности и продолжительности, целесообразности лучевой консолидации, но и адекватности используемых в настоящее время прогностических факторов, роли лучевых методов оценки объема поражения при планировании лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) и его мониторинге.

Роль позитронно-эмиссионной томографии с использованием [18]-фтор-2-дезоксид-глюкозы (¹⁸F-ФДГ) как мощного инструмента для принятия решения при выборе терапии ЛХ была показана 10 лет назад. За прошедшее время по всему миру были проведены исследования, показавшие, что ФДГ-ПЭТ, выполненная после 2–3 циклов полихимиотерапии, является независимым прогностическим фактором для мониторинга больных ЛХ.

В настоящее время при ранних стадиях и благоприятном прогнозе стандартом лечения ЛХ является химиотерапия по схеме ABVD с последующим облучением зон исходного поражения. Однако различные исследовательские группы используют несколько отличающиеся прогностические модели для определения группы больных

с ранними стадиями и благоприятным прогнозом, различное число циклов ABVD (от 2 до 4) и различные суммарные очаговые дозы (СОД) лучевой терапии: от 20 до 30 Гр с возможным дополнением 6 Гр на остаточную опухоль сокращенным лучевым полем (boost). В настоящее время опубликованы предварительные результаты 2 рандомизированных исследований по коррекции терапии в зависимости от результатов ПЭТ после второго цикла ABVD у больных с ранними стадиями ЛХ и благоприятным прогнозом. Это исследование RAPID Национального исследовательского онкологического института Великобритании (UK-NCRI), включавшее 392 больных, и исследование H10F Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) с участием 382 больных.

В обоих исследованиях выполнялась промежуточная ПЭТ: после 3-го цикла в исследовании RAPID и после 2-го цикла в исследовании H10F. Больные с отрицательными результатами ПЭТ в исследовании RAPID были рандомизированы на две группы: получавших дополнительно 30 Гр лучевой терапии на зоны исходного поражения и остававшихся только под наблюдением. Предварительные результаты показали преимущество консолидирующей лучевой терапии: 3-летняя выживаемость до прогрессирования составила 93,8 % в группе с облучением против 90,7 % в группе без облучения. В исследовании H10F ПЭТ выполнялась после второго цикла; при ее отрицательных результатах пациенты были рандомизированы между двумя дополнительными циклами ABVD без последующей лучевой терапии и с лучевой терапией 30 Гр на зоны исходного поражения + boost 6 Гр. В группе с лучевой терапией было меньше больных с прогрессированием. По результатам этих исследований можно сделать вывод только о том, что необходимо дождаться отдаленных результатов.

К группе ранних стадий с неблагоприятным прогнозом (промежуточная прогностическая группа) относится около $\frac{1}{3}$ впервые выявленных больных ЛХ. Стандартом лечения для этой группы признано 4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD с последующей лучевой терапией на зоны исходного поражения СОД 30 Гр. В исследовании HD11 Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSg) не показано преимущества 4 циклов BEACOPPбазовый + лучевая терапия СОД 30 Гр на зоны исходного поражения перед стандартной терапией по схеме ABVD с аналогичным объемом лучевой терапии. В следующем рандомизированном исследовании HD14 проводилось сравнение интенсифицированной программы химиотерапии, состоявшей из 2 циклов BEACOPPэскалированный и 2 циклов ABVD, со стандартным режимом — 4 цикла ABVD. Лучевая терапия проводилась в обеих группах в стандартном режиме на зоны исходного поражения до СОД 30 Гр. Показано преимущество интенсифицированной программы по сравнению со стандартной: на 6,2 % для 5-летней выживаемости без прогрессирования и по выживаемости, свободной от неудач лечения ($p < 0,001$). Однако преимущества в общей выживаемости не выявлено.

Аналогично группе благоприятного прогноза в исследованиях RAPID и HD10 рассматривался вопрос о необходимости консолидирующей лучевой терапии у больных с полным метаболическим ответом после полихимиотерапии по данным ПЭТ. Результаты этих важных исследований ожидаются.

Создание и внедрение программ комбинированного лечения при распространенных стадиях ЛХ за последние десятилетия изменили мнение об инкурабельности этой группы больных при осознании возможности излечения большинства из них. Использование схемы ABVD с последующим локальным облучением резидуальной опухоли стало стандартом терапии первой линии. Однако 25–30 % больных нуждаются в продолжении лечения. За эти годы было предложено несколько альтернативных режимов с целью повысить эффективность лечения больных с распространенными стадиями ЛХ. Это — Stanford V, MOPP/EBV/CAD, CH1VPP/PABIOE, но ни один из них не подтвердил своего преимущества в рандомизированных исследованиях. Как непосредственная эффективность, так и отдаленные 5-летние результаты не отличались от программ, включавших схему ABVD.

В 1990 г. GHSg анонсировала новую дозо-интенсифицированную программу BEACOPPэскалированный, и в рамках протокола HD9 было проведено рандомизированное исследование, сравнившее программу чередующихся циклов COPP/ABVD с циклами BEACOPPбазовый и BEACOPPэскалированный. Это исследование показало значительно более высокую непосредственную эффективность программы BEACOPPэскалированный по сравнению с BEACOPPбазовый и COPP/ABVD, а также преимущество программы BEACOPPэскалированный при оценке выживаемости без прогрессирования, свободной от неудач лечения и общей выживаемости. Однако BEACOPPэскалированный обладает большой непосредственной токсичностью, что препятствует широкому внедрению этого режима в мировую практику. Несмотря на то что недавно были опубликованы результаты большого метаанализа, проведенного GHSg и включившего 10 111 больных с распространенными

стадиями ЛХ, который показал 10%-е преимущество в общей 5-летней выживаемости группы больных, получивших BEACOPPэскалированный, в сравнении с больными, получившими ABVD, по мнению M. Federico и M. Salati, роль программы BEACOPPэскалированный в первой линии терапии остается неоднозначной из-за ее высокой токсичности.

Лучевая терапия была первым эффективным методом лечения ЛХ и остается важным компонентом современных программ комбинированной терапии при ранних стадиях болезни, однако ее роль при распространенных стадиях изменилась с течением времени. В большом рандомизированном исследовании, проведенном EORTC, не выявлено преимущества облучения зон исходного поражения у больных с распространенными стадиями, достигших полной ремиссии после полихимиотерапии MOPP-ABV: общая 5-летняя выживаемость составила 91 и 85 % соответственно в группах с последующей лучевой терапией и без нее ($p = 0,07$). Недавно было опубликовано исследование GHSg, подтвердившее возможность отказа от лучевой терапии без ухудшения отдаленных результатов лечения у больных с распространенными стадиями ЛХ при отрицательных результатах ФДГ-ПЭТ. Это исследование подтвердило высокое прогностическое значение отрицательных результатов ПЭТ, выполненной после окончания лечения (94 %).

С появлением ФДГ-ПЭТ, казалось бы, появился новый перспективный подход, позволяющий лучше адаптировать интенсивность лечения для различных групп больных. Иными словами, деэскалировать терапию у больных с выраженным противоопухолевым ответом, чтобы избежать поздней токсичности и ограничить применение интенсивной терапии только в группе больных с недостаточным ответом. Однако окончательное заключение будет сделано после подведения итогов нескольких продолжающихся больших рандомизированных исследований, и только после этого будет возможно их внедрение в клиническую практику.

Недавно брентуксимаб ведотин в монорежиме был представлен как один из наиболее эффективных препаратов у больных с рецидивами и резистентным течением ЛХ, и в настоящее время начато его изучение в первой линии терапии. Предполагается, что этот препарат может улучшить эффективность терапии ЛХ.

Таким образом, в настоящее время имеется несколько лечебных стратегий для пациентов с прогрессирующим течением ЛХ. Продолжаются попытки найти баланс между высокой эффективностью лечения и уменьшением как непосредственной, так и отдаленной токсичности.

Высокоэффективное лечение ЛХ, бесспорно, считается одним из крупнейших достижений современной онкологии. Тем не менее ответы на важнейшие вопросы еще не получены. В частности, молодой возраст большинства пациентов, а также часть больных, не достигших длительной ремиссии после первой линии терапии, требуют продолжения дальнейших исследований. В то же время риск-адаптированные и ответ-ориентированные лечебные подходы представляются мерилом, с помощью которого следует определять терапию первой линии. Кроме того, внедрение новых таргетных препаратов, вероятно, предоставит дополнительные возможности эффективно бороться с болезнью при одновременном снижении риска поздних осложнений.

Лекция 3. Роль клинических прогностических факторов для лимфомы Ходжкина в эпоху позитронно-эмиссионной томографии

(The Role of Clinical Prognostic Factors for Hodgkin Lymphoma in the Era of Positron Emission Tomography)

L.H. Sehn

Лекция посвящена анализу роли клинических прогностических факторов и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ) по литературным и собственным данным.

Современный этап лечения ЛХ предполагает поиск баланса между оптимизацией эффективной терапии и минимизацией ранней и поздней токсичности. Выявление пациентов, у которых современный стандарт терапии окажется недостаточным, имеет первостепенное значение, поскольку у них могут рассматриваться альтернативные программы лечения, которые с большей вероятностью смогут преодолеть резистентность к химиотерапии.

Международный прогностический индекс (IPS) при распространенных стадиях ЛХ позволяет стратифицировать больных по степени риска, но при современных программах лечения он уже не в состоянии выделить группу больных с очень плохим прогнозом. ПЭТ приобрела большое значение при лечении ЛХ и теперь рутинно используется при стадировании, оценке эффективности лечения, решении вопроса о целесообразности проведения и объеме лучевой терапии.

Кроме того, промежуточное ПЭТ-сканирование может выделить группу больных с принципиально отличными результатами, что позволяет использовать риск-адаптированную стратегию. Таким образом, ПЭТ-сканирование стало мощным прогностическим фактором при ЛХ и изменило значимость клинических параметров. В частности, при ранних стадиях клинические прогностические факторы имеют ограниченное значение, т. к. почти все больные излечиваются. Промежуточная ПЭТ при ранних стадиях помогает выявить пациентов, которых можно эффективно лечить без лучевой терапии и тем самым свести к минимуму поздние осложнения.

Современная терапия позволяет вылечить большинство больных, однако результаты терапии могут значительно различаться между подгруппами в зависимости от биологических особенностей и клинических параметров в дебюте заболевания. В то время как поиск биологических прогностических маркеров остается перспективным направлением исследований, в рутинной клинической практике по-прежнему предпочитают полагаться на клинические признаки при выборе оптимального лечения. Главной целью управления ЛХ остается поиск баланса между оптимальной эффективностью и минимальным риском ранней и поздней токсичности. Этот риск включает развитие сердечно-сосудистых осложнений, легочную токсичность, бесплодие, раннюю менопаузу и вторые опухоли. Идентификация клинических прогностических факторов преследует несколько целей. Основное значение они имеют для косвенного определения массы опухоли, биологических особенностей и ее агрессивности, а также общего статуса пациента, который указывает на возможность переносимости лечения. Как отдельные прогностические факторы, так и их сочетания в различных прогностических моделях используются в клинической

практике для определения прогноза и как руководство для выбора первой линии терапии.

При распространенных стадиях ЛХ основой лечения остается комбинированная химиотерапия с консолидирующей лучевой терапией на зоны исходно массивной или остаточной опухоли. Во всем мире по-прежнему наиболее широко используется схема ABVD из-за ее высокой эффективности, удовлетворительной переносимости и сохранения потенциала применения высокодозной химиотерапии при развитии рецидивов. Более интенсивные стратегии, типа BEACOPP эскалированный, могут обеспечить части пациентов более высокий шанс излечения уже на первом этапе лечения, но в долгосрочной перспективе обладают значительно большей токсичностью, такой как бесплодие, вторичные острые миелоидные лейкозы и миелодиспластические синдромы. Решение задачи выявления пациентов, которых невозможно вылечить с помощью ABVD, поможет выбрать тех, кто, скорее всего, «выиграет» в результате более интенсивного лечения. Точно так же у пациентов с очень низким риском неудачи лечения может рассматриваться снижение дозы лучевой терапии или полный отказ от нее.

IPS стал наиболее широко принятым инструментом стратификации риска у больных ЛХ. IPS был разработан на основании клинических данных 5000 пациентов с распространенными стадиями, получивших терапию по схеме ABVD или ее модификаций в нескольких центрах. Было выявлено, что 7 клинических параметров независимо связаны с неблагоприятным прогнозом, которые и были включены в индекс. К числу этих параметров относятся следующие: мужской пол, возраст 45 лет и старше, стадия IV, гемоглобин менее 105 г/л, лейкоциты $15 \times 10^9/\text{л}$ и более, лимфоциты менее $0,6 \times 10^9/\text{л}$ или менее 8 % в лейкоцитарной формуле крови, альбумин менее 40 г/л. С помощью IPS обозначены группы риска, в которых 5-летняя выживаемость без прогрессирования колебалась в широких пределах: от 47 % в группе неблагоприятного прогноза (присутствует 4 фактора и более) до 84 % в группе без факторов риска. Эти результаты были получены на основании данных пациентов, которым проводили лечение до 1990 г. Со времени первой публикации данных IPS эффективность лечения больных, получающих ABVD, значительно повысилась, чему способствовало улучшение диагностики, внедрение новых методик расчета и проведения лучевой терапии, широкого использования высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови. Ретроспективный анализ данных 720 пациентов, получивших лечение в British Columbia (BC) Cancer Agency, показал, что IPS остается прогностической моделью у пациентов, получавших ABVD, и в современную эру. Однако диапазон результатов, которые можно предсказать с помощью IPS, значительно сократился. У пациентов моложе 65 лет (т. е. как описано в первоначальной публикации IPS) 5-летняя выживаемость без прогрессирования колебалась от 69 (присутствует 4 фактора и более) до 88 % (нет факторов

риска). При этом результаты во всех группах риска IPS значительно улучшились. Улучшение было наиболее выражено в самых неблагоприятных группах риска, что ограничивает способность IPS выявлять больных с высоким риском неудачи лечения.

В то время как стадия и другие клинические прогностические факторы используются для выбора терапии первой линии, значение ПЭТ основывается на биологической чувствительности опухоли к химиотерапии, что в конечном счете определяет эффективность лечения. За последнее десятилетие ФДГ-ПЭТ и ПЭТ/КТ стали широко использоваться не только в первичной диагностике и оценке эффекта терапии, но и в качестве раннего предиктора степени ответа на лечение и для коррекции плана терапии. В этой роли значение ПЭТ, несомненно, выше значения клинических прогностических факторов, что было подтверждено целым рядом исследований. В самом крупном исследовании (A. Gallamini) ПЭТ выполнялась после 2 циклов ABVD у 260 пациентов, большинство из которых имели распространенные стадии ЛХ. В группе ПЭТ-отрицательных больных после 2 циклов ABVD 2-летняя выживаемость без прогрессирования была значительно выше, чем у пациентов с положительными результатами ПЭТ (95,0 vs 12,8 %; $p < 0,0001$). Прогностическое значение промежуточной ПЭТ превысило значение IPS.

Проведенное недавно международное исследование показало высокую степень соответствия оценки результатов промежуточной ПЭТ разными экспертами у больных с распространенными стадиями ЛХ, получавших лечение по программе ABVD, при использовании 5-балльной шкалы Deauville. Результаты промежуточной ПЭТ были оценены как положительные у 45 (17 %) из 260 пациентов, как отрицательные — у 215 (83 %). В группе больных с отрицательными результатами ПЭТ 3-летняя выживаемость без неудач лечения достигла 95 %, но была лишь 28 % у пациентов с положительными результатами.

В этом исследовании подтверждена высокая вероятность излечения больных ЛХ с отрицательными результатами промежуточной ПЭТ. У пациентов с положительными результатами ПЭТ вероятность излечения значительно ниже. В то же время есть небольшая вероятность ложноположительных результатов. На основании таких больших различий в эффекте терапии согласно данным промежуточной ПЭТ сделано заключение о возможности выделения группы больных ЛХ с высоким риском рецидивов. По-видимому, ПЭТ является сегодня самым мощным прогностическим инструментом стратификации риска у больных, получающих лечение по схеме ABVD. Прогностическая ценность отрицательных данных промежуточной ПЭТ была также высокой и у пациентов, получавших BEACOPP-эскалированный. Однако прогностическая ценность положительных данных ПЭТ оказалась заметно ниже, что подчеркивает важность интерпретации результатов промежуточной ПЭТ в контексте коррекции проведения терапии.

В настоящее время проводится или только что завершено несколько исследований III фазы, в которых на основании результатов промежуточной ПЭТ разрабатывается стратегия риск-адаптированной терапии. В исследовании RATHL предложена стратегия эскалации терапии до дозо-интенсифицированной схемы BEACOPP-

эскалированный у больных с ПЭТ-положительными результатами после 2 циклов ABVD. В противоположность этому исследованию протокол HD18 Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG) планирует оценить результаты деэскалации терапии с 8 до 4 циклов режима BEACOPP-эскалированный у больных с отрицательными результатами ПЭТ после 2 циклов. Эти исследования пока не ответили на вопрос, сможет ли скорректированная по данным ПЭТ терапия улучшить результаты лечения больных ЛХ.

Роль консолидирующей лучевой терапии при распространенных стадиях ЛХ остается спорной. Ранее было показано, что больным, достигшим полной ремиссии по данным КТ, можно не проводить лучевую терапию. GHSG в протоколе HD15 экстраполировала отказ от лучевой терапии на больных, достигших частичной ремиссии, у которых результаты ПЭТ были отрицательными после окончания химиотерапии интенсифицированными схемами BEACOPP. Отдаленные результаты оказались одинаковыми: 4-летняя выживаемость без прогрессирования составила 92 % как в группе больных с полной ПЭТ-отрицательной ремиссией, так и у больных с частичной ремиссией. Лучевая терапия была проведена лишь у 11 % пациентов с положительными результатами ПЭТ, однако 4-летняя выживаемость без прогрессирования в этой группе была существенно ниже — 86 %. Авторы сделали вывод, что ПЭТ, выполненная после интенсивных схем BEACOPP, имеет большое прогностическое значение и может использоваться как обоснование для решения вопроса об отказе от лучевой терапии у больных с распространенными стадиями ЛХ. Несмотря на проведенную лучевую терапию у пациентов с положительными результатами исследования, подчеркивается прогностическое значение ПЭТ. Этот вывод был подтвержден и в рандомизированном исследовании British Columbia Cancer Agency, в котором использовалась схема ABVD: 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 89 % у больных с ПЭТ-отрицательными данными и только 55 % при ПЭТ-положительных результатах ($p < 0,001$).

У пациентов с ранними стадиями ЛХ возможность излечения достигает 95 %: 5-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, достигает 91 %, общая — 97 %. Программа лечения, сокращенная до 2–4 циклов ABVD с последующим облучением в дозе 20–30 Гр, стала стандартом терапии в этой группе больных. Однако при более длительных сроках наблюдения становится актуальной проблема поздней токсичности, связанной с использованием лучевой терапии (вторичные злокачественные опухоли и сердечно-сосудистые заболевания). Дальнейшее улучшение результатов во многом будет зависеть от снижения токсичности. Первостепенное значение приобретает выявление прогностических факторов, которые позволили бы выбрать группу больных, у которых целесообразно отказаться от лучевой терапии. Роль ПЭТ в стратификации этих пациентов может оказаться ключевой.

В исследовании EORTC N10 направление, в котором лучевая терапия не выполнялась у больных с отрицательными результатами ПЭТ после 2 циклов ABVD, было закрыто преждевременно, когда промежуточный анализ показал, что эффективность одной химиотерапии не сможет достичь уровня стандартной химиолучевой терапии.

Однако исследование NCRI RAPID, в котором больные с ПЭТ-отрицательными результатами после

3 циклов ABVD оставались либо только под наблюдением, либо получали лучевую терапию, было закончено. В этом исследовании около 75 % больных были ПЭТ-отрицательны, а предварительный анализ при медиане наблюдения 4 года не выявил существенного различия в выживаемости без прогрессирования между двумя этими группами. Хотя анализ, основанный на фактически полученной терапии, показал небольшое увеличение количества рецидивов в группе больных, получивших только химиотерапию, различий в общей выживаемости не выявлено.

На основании результатов исследования HD6 NCI Канады, которые показали, что от лучевой терапии часто можно отказаться, в 2005 г. British Columbia Cancer Agency адаптировало стандартный алгоритм лечения больных с ранними стадиями ЛХ соответственно результатам ПЭТ после 2 циклов ABVD. Пациенты с ПЭТ-положительными результатами получали полный объем терапии с облучением исходно пораженных зон или исходно пораженных лимфатических узлов. Больные с ПЭТ-отрицательными результатами получали только 2 дополнительных цикла ABVD. При медиане наблюдения 44 мес. у 171 (85 %) из 202 больных результаты ПЭТ были отрицательными после 2 циклов ABVD, и все, кроме 7 пациентов, получили 2 завершающих цикла ABVD. У остальных (31 больной, 15 %) результаты промежуточной ПЭТ были положительными, и все они получили лучевую терапию. Рецидив развился менее чем у 10 % пациентов в обеих группах, и ни один больной не умер от ЛХ.

В продолжающемся исследовании GHSG HD16 также изучается коррекция терапии по результатам ПЭТ после 2 циклов ABVD. В исследование включаются только больные с ранними стадиями и благоприятным прогнозом. ПЭТ-отрицательные пациенты не получают дальнейшего лечения. Окончательные результаты этих исследований при большей длительности наблюдения позволят оценить, насколько ПЭТ может быть использована в качестве инструмента прогнозирования и коррекции терапии при ранних стадиях ЛХ. Таким образом, после того как ответ-ориентированная терапия стала применяться при ранних стадиях ЛХ, ПЭТ перестала

быть фактором прогноза для этой группы больных, т. к. ПЭТ-положительные пациенты, которые получили полный объем лечения, включая лучевую терапию, тоже имеют благоприятный прогноз.

В заключение автор отмечает: *несмотря на то что ПЭТ является одним из самых весомых факторов прогноза, значение клинических признаков по-прежнему остается важным, т. к. они дают возможность априори оценить риск, который впоследствии может быть уточнен при ПЭТ, что, в свою очередь, позволяет выработать оптимальную стратегию терапии.*

* * *

На секции по лимфоме Ходжкина 19-го конгресса ЕНА были представлены доклады, посвященные возможности применения новых препаратов для лечения этого заболевания, а также результаты исследований по снижению токсичности химиотерапии в различных группах больных.

За последнее десятилетие появилось и вошло в практику много новых перспективных препаратов с различным механизмом действия при неходжкинских лимфомах. Однако при лимфоме Ходжкина (ЛХ) принципиально отличных от стандартной терапии идей не предлагалось. Преимущественно проводились исследования по усовершенствованию разработанных в конце XX в. программ, разрабатывались риск-адаптированная терапия и ответ-ориентированные лечебные подходы. Только осенью 2013 г. были опубликованы результаты применения первого таргетного препарата для лечения ЛХ брентуксимаба ведотина, который представляет собой конъюгат и состоит из CD30-антитела и присоединенного к нему через линкер цитостатика монометилауристатина E. Антитело присоединяется к рецептору CD30 на клетке Березовского—Рид—Штернберга и доставляет монометилауристатин E непосредственно в опухолевую клетку, где последний воздействует на микротрубочки. Препарат был зарегистрирован для лечения рецидивов у больных ЛХ в ЕС и США.

Было представлено 2 доклада по применению брентуксимаба ведотина.

Брентуксимаб ведотин в монорежиме при рефрактерном течении или рецидиве CD30-положительной лимфомы Ходжкина: французский опыт применения у 241 больного (ABSSUB-3754 Brentuximab Vedotin as Single Agent in Refractory or Relapsed CD30-Positive Hodgkin's Lymphoma: The French Name Patient Program Experience in 241 Patients)

Aurore Perrot, Hélène Monjanel, Réda Bouabdallah, Guillaume Cartron, Gilles Salles, Marc Bernard, Hervé Tilly, Cécile Borel, Kamal Bouabdallah, Catherine Sebban, Franck Morshhauser, Pauline Brice

В докладе французской исследовательской группы были представлены результаты самого большого к настоящему времени исследования по применению брентуксимаба ведотина в монорежиме у больных с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ. Проведен ретроспективный анализ лечения 241 пациента (медиана возраста 34 года, диапазон 17–79 лет), получавшего брентуксимаб ведотин с января 2011 г. по январь 2014 г. У всех больных был подтвержден диагноз ЛХ CD30+. При первичном обращении стадии III–IV диагностированы у 59 % больных. В качестве терапии первой линии 83 % пациентов получали ABVD и 12 % — BEACOPP.

Первично-рефрактерное течение или ранний рецидив констатированы у 74 % больных. Медиана числа линий химиотерапии до назначения брентуксимаба ведотина составила 3 (диапазон 1–13 линий).

Брентуксимаб ведотин вводили внутривенно в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 нед. Ответ оценивали по критериям В.Д. Чесон 1999 г. (22 % случаев) или пересмотренным критериям В.Д. Чесон (78 % случаев). Основным показателем эффективности был наилучший ответ после терапии брентуксимабом. Оценивалась также безрецидивная выживаемость, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость и токсичность.

Перед началом терапии брентуксимабом 77 % больных имели III–IV стадию, у 81 % больных общее состояние по шкале ECOG было менее 2 баллов, у 8 % отмечена периферическая нейропатия. Медиана времени от установления диагноза — 31 мес. (диапазон 3–335 мес.). Прогрессирование на фоне последней линии химиотерапии наблюдалось у 47 % пациентов. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток была выполнена у 61 % больных (у 36 % — дважды), аллогенная трансплантация — у 16 %.

Медиана числа введений (циклов) брентуксимаба составила 6 (диапазон 1–16 циклов). Коррекция дозы потребовалась 17 % пациентов. Химиотерапию наряду с брентуксимабом получало 7 % больных. К дате проведения анализа брентуксимаб был отменен у 222 (92 %) пациентов: из-за прогрессирования — у 54 %, нежелательных явлений — у 5 %, в связи с проведением трансплантации костного мозга — у 25 %. После лечения брентуксимабом 70 из 241 больного получили консолидационное лечение: лучевую терапию ($n = 11$), аутологичную трансплантацию костного мозга ($n = 29$), аллогенную трансплантацию ($n = 27$).

Максимальный ответ на лечение был получен после 4 введений препарата. Полная/неподтвержденная полная ремиссия (ПР/нПР) были констатированы у 32 % больных, частичная ремиссия (ЧР) — у 26 %. Общая частота ремиссий составила 58 %. К концу лечения частота ПР/нПР была 23 %, частота ЧР — 9 % (общий ответ 32 %).

Медиана продолжительности ответа во всей группе больных была 8 мес. (диапазон 6–14 мес.). Однако у пациентов с ПР/нПР/ЧР ($n = 140$) медиана выживаемости до прогрессирования составила 19 мес. При медиане срока наблюдения 16 мес. медиана общей выживаемости не достигнута.

Причины смерти 75 больных: прогрессирование — 68 %, сопутствующие заболевания — 9 %, токсичность других вариантов лечения — 5 %. Ни один летальный исход не был связан с токсичностью брентуксимаба.

По данным французских исследователей, к наиболее частым нежелательным явлениям брентуксимаба ведотина относятся:

- периферическая сенсорная нейропатия (I–II степени — 26 %, III–IV степени — 2 %);
- анемия (39 %);
- тромбоцитопения (27 %);
- нейтропения (23 %);
- диарея (14 %).

Авторы обобщили самый крупный к настоящему времени опыт применения брентуксимаба ведотина при ЛХ и сделали следующий вывод: брентуксимаб ведотин эффективен, в т. ч. у больных с рефрактерным течением заболевания, но ремиссии непродолжительные. В связи с этим необходимо быстро решать вопрос о проведении аутологичной или аллогенной трансплантации костного мозга в качестве консолидации. Токсичность брентуксимаба поддается коррекции.

Таргетные варианты ВЕАСОРР у больных с впервые диагностированными распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина: промежуточные результаты рандомизированного исследования II фазы

(ABSSUB-5827 Targeted BEACOPP Variants in Patients with Newly Diagnosed Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma: Interim Results of a Randomized Phase II Study)

Peter Borchmann, Dennis Eichenauer, Annette Pluetschow, Stefanie Kreissl, Michael Fuchs, Martin Soekler, Nicole Engel, Stephan Mathas, Karolin Behringer, Carste Kobe, Markus Dietlein, Volker Diehl, Andreas Engert (GHSg)

Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина (GHSg) представила первые промежуточные результаты инновационного подхода к лечению распространенных стадий ЛХ, предполагающего применение двух модификаций схемы ВЕАСОРР с включением брентуксимаба ведотина. Эскалированный ВЕАСОРР существенно улучшил результаты лечения больных с поздними стадиями ЛХ, однако основным недостатком этой программы является токсичность. Брентуксимаб в монорежиме у больных с рецидивами ЛХ продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость. GHSg исследовала возможность комбинирования брентуксимаба и ВЕАСОРР с целью уменьшить токсичность (по сравнению с эскалированным ВЕАСОРР) при сохранении той же эффективности. Разработано два модифицированных режима ВЕАСОРР. В более консервативном варианте (ВrECAPP) винкристин заменен на брентуксимаб ведотин, а блеомицин исключен. В другом варианте (ВrECADD) прокарбазин заменен на дакарбазин в целях ослабить гонадотоксичность, доза этопозида снижена для уменьшения риска вторичного острого миелоидного лейкоза, доза доксорубина увеличена для поддержания достаточного уровня эффективности, преднизолон с 1-го

по 14-й день заменен на дексаметазон с 1-го по 4-й день для уменьшения иммунодепрессивного действия в период нейтропении.

Оба режима повторялись каждые 21 день, всего проводилось 6 циклов (табл. 1).

GHSg в настоящем рандомизированном исследовании II фазы в качестве показателя эффективности

Таблица 1. Сравнение режимов ВrECADD и ВЕАСОРР

Препарат	ВЕАСОРР эскалированный, мг/м ²	ВrECADD мг/м ²	День
Блеомицин	10	—	8
Этопозид	200	150	1–3 (2–4)
Доксорубин	35	40	1 (2)
Циклофосфамид	1250	1250	1 (2)
Винкристин*	1,4	—	8
Брентуксимаб ведотин**	—	1,8 мг/кг	1
Прокарбазин	100	—	1–7
Дакарбазин	—	250	2–3
Преднизолон	40	—	1–14
Дексаметазон	—	40 мг	1–4

* Суммарно не более 2 мг.

** Суммарно не более чем на 100 кг массы тела.

использовала частоту полных ремиссий с учетом результатов ПЭТ, выполненной после окончания химиотерапии, и частоту полных ремиссий после завершения всей программы лечения, включая ранние сроки наблюдения. Авторы обобщили результаты лечения у первых 48 пациентов. Медиана возраста больных составила 30 лет (диапазон 18–60 лет), мужчин было 57 %, у 80 % больных была III–IV стадия.

Эффект лечения оценен у 46 пациентов после 6 циклов химиотерапии: у 24 — после BrECAPP, у 22 — после BrECADD. Полная или ПЭТ-отрицательная частичная ремиссия достигнута у 41 больного (91 %; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 83–99 %). У 4 пациентов полные ремиссии не достигнуты (9 %; 95% ДИ 2–21 %). Не менее 2 циклов химиотерапии получило 65 человек. Гематологическая токсичность III–IV степени наблюдалась у 60 (93 %) из 65 пациентов, получавших

альтернативные варианты BEACOPP. Соответствующий показатель для 4–6 циклов эскалированного BEACOPP в исследовании GHSG HD15 составил 91,7 %. Органная токсичность III–IV степени развилась у 4 (13 %) из 31 больного, получавшего BrECAPP (в исследовании GHSG HD15 — 14,1 %), и ни у одного из 34 пациентов, которым проводился BrECADD. Нейротоксичность I–II степени констатирована у 13 (28 %) из 46 больных, завершивших лечение, нейротоксичность III–IV степени не отмечалась.

По мнению авторов, оба модифицированных варианта BEACOPP (BrECAPP и BrECADD), включающих брентуксимаб, хорошо переносились и были менее токсичны, а по эффективности не уступали эскалированному BEACOPP. В будущем один из этих режимов может стать стандартом в лечении больных с поздними стадиями ЛХ. Включение пациентов в исследование продолжается.

Значение блеомицина и дакарбазина в режиме ABVD при лечении ранних стадий лимфомы Ходжкина с благоприятным прогнозом: заключительные результаты исследования GHSG HD13 (ABSSUB-3466 Impact of Bleomycin and Dacarbazine within the ABVD Regimen in the Treatment of Early-Stage Favorable Hodgkin's Lymphoma: Final Results of the GHSG HD13 Trial)

Karolin Behringer, Helen Goergen, Peter Borchmann, Volker Diehl, Michael Fuchs, Andreas Lohri, Felicitas Hitz, Josée M. Zijlstra, Richard Greil, Jana Markova, Max S. Topp, Martin Soekler, Stephan Mathas, Julia Meissner, Bastian von Tresckow, Boris Boell, Andreas Engert (GHSG)

Представлены отдаленные результаты протокола HD13. В протоколе исследована возможность уменьшения токсичности режима ABVD, исключая последовательно один или несколько из входящих в схему препаратов. Стандартом лечения в группе больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) с ранними стадиями и благоприятным прогнозом считается комбинированная терапия, состоящая из 2 циклов ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и последующего облучения вовлеченных областей. Наибольшая токсичность схемы ABVD связана с дакарбазином и блеомицином. Нужны ли эти препараты в режиме ABVD? Этот вопрос был основным в исследовании HD13.

В нем было четыре группы сравнения:

- 1) 2 цикла классической схемы ABVD;
- 2) 2 ABVD без дакарбазина (ABV);
- 3) 2 ABVD без блеомицина (AVD);
- 4) 2 ABVD без обоих препаратов (AV).

В каждой группе вслед за химиотерапией выполняли облучение зон исходного поражения в дозе 30 Гр. Цель исследования — показать не меньшую эффективность трех вариантов терапии по сравнению с ABVD. В качестве основного критерия оценивалась выживаемость без прогрессирования. В этом исследовании для доказательства не меньшей эффективности необходимо было, чтобы различие между исследуемыми группами и группой ABVD не превышало 6 % через 5 лет, что соответствовало отношению рисков 1,72 (граница не меньшей эффективности) с учетом 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

Включение больных в исследование проводилось с января 2003 г. по сентябрь 2009 г. Мониторинг безопасности осуществлялся непрерывно на протяжении всего исследования. В группах AV и ABV было выявлено большее число неблагоприятных событий в сентябре 2005 г. и феврале 2006 г. соответственно, поэтому вклю-

чение пациентов в эти группы было прекращено раньше срока. Рандомизация между ABVD и AVD продолжалась до сентября 2009 г., пока общее число пациентов не достигло 1710. Из окончательного анализа было исключено 208 больных по причинам, не связанным с эффективностью и токсичностью лечения. При окончательном анализе эффективности и токсичности в группе стандартной терапии было 566 больных, а в группах ABV, AVD и AV — 198, 571 и 167 больных соответственно, всего 1502 пациента. Различий в характеристике пациентов между группами не было. Медиана возраста составила 39 лет, у 67 % пациентов была II стадия ЛХ, преобладали мужчины (60 %). Самыми частыми гистологическими подтипами были смешанно-клеточный вариант и нодулярный склероз (40 и 37 % соответственно).

Токсичность режимов химиотерапии значительно не различалась и колебалась от 26,3 % в группе AVD до 32,7 % в группе ABVD. Чаще всего отмечалась лейкопения (14,4 %), алоpecia (10,9 %) и тошнота/рвота (5,8 %). Легочная токсичность зафиксирована у 4 пациентов, в т. ч. у 1, получавшего AV. Непосредственная токсичность была несколько меньше в группе без блеомицина (лейкопения) и дакарбазина (тошнота/рвота).

По данным окончательного анализа 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группах ABVD, ABV, AVD и AV составила 93,1, 81,4, 89,2 и 77,1 % соответственно.

По сравнению с ABVD исключение дакарбазина привело к ухудшению 5-летней ВБП на 11,5 % (95% ДИ 4,7–18,3 %), а исключение дакарбазина и блеомицина — к снижению 5-летней ВБП на 15,2 % (95% ДИ 7,4–23,0 %). Различия между группами ABVD и AVD оказались не столь велики, составив 3,9 % (95% ДИ 0,1–7,7 %). Соответствующее отношение рисков было 1,5 (95% ДИ 1,0–2,3) и включало заранее заданную

границу не меньшей эффективности. Подтвердить эквивалентную эффективность оказалось невозможно.

Общая 5-летняя выживаемость во всех группах была удовлетворительной и практически не отличалась в группах ABVD, ABV, AVD и AV. Она составила 97,6, 94,1, 97,6 и 98,1 % соответственно.

Таким образом, дакарбазин нельзя исключать из режима ABVD, т. к. это приводит к значительной потере эффективности терапии. Авторы пришли к выводу, что от блеомицина также невозможно отказаться. Принимая во внимание заранее выбранную границу не меньшей эффективности (6 % через 5 лет), блеомицин нельзя исключать из соображений безопасности. Авторы подчеркивают, что снижение объема терапии в исследуемых

группах не привело к снижению показателей общей выживаемости. С другой стороны, это исследование показывает роль антрациклинов и винбластина в терапии ЛХ. Интересно, какой шаг будет следующим: определение больных, которым достаточно AV/AVD, или добавление нового препарата к AV?

Вывод, сделанный авторами: стандартом терапии у больных с ранними стадиями и благоприятным прогнозом ЛХ остается режим ABVD. Дакарбазин из схемы исключать нельзя, т. к. получены исчерпывающие доказательства меньшей эффективности. Исключение блеомицина менее критично, но не удалось получить убедительных доказательств эквивалентности режимов ABVD и AVD.

**Окончательный анализ рандомизированного исследования PVAG-14-PILOT II фазы по изучению преднизолона, винбластина, доксорубина и гемцитабина у больных лимфомой Ходжкина с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом
(ABSSUB-3656 Final Analysis of a Randomized Phase II Study with Prednisone, Vinblastine, Doxorubicin, and Gemcitabine in Patients with Early Unfavorable Hodgkin Lymphoma — PVAG-14-PILOT)**

Michael Fuchs, Diana Wongso, Annette Plütschow, Michaela Feuring-Buske, Bernd Hertenstein, Heinz-Gert Höffkes, Martin Vogelhuber, Bastian von Tresckow, Harald Biersack, Hartmut Link, Max S. Topp, Norbert Fischer, Henning Bredenfeld, Stephanie Sasse, Karolin Behringer, Boris Böll, Peter Borchmann, Andreas Engert (GHSg)

В третьем сообщении Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSg) представлен еще один вариант снижения токсичности терапии ABVD при ранних стадиях и неблагоприятном прогнозе лимфомы Ходжкина (ЛХ).

До сих пор обсуждается, каким должен быть оптимальный способ лечения больных ЛХ с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом. В этой группе особенно остро стоит вопрос баланса между эффективностью и возможными осложнениями химиотерапии. GHSg предлагает новый режим PVAG-14, включающий гемцитабин. Режим PVAG-14 основан на схеме ABVD и результатах эффективности гемцитабина при лечении рецидивов ЛХ, в т. ч. рефрактерных к предшествующей терапии.

Цель исследования — оценить токсичность и эффективность PVAG-14. В качестве допустимых ориентиров использовались следующие показатели: менее 50 % гематологической токсичности III–IV степени, более 50 % полных ремиссий. В исследование включались пациенты с впервые выявленной ЛХ, с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом. Больные были рандомизированы на две группы, различающиеся дозой доксорубина (табл. 1). Было предложено два варианта режима с дозой доксорубина 25 или 35 мг/м².

Программа включала 8 циклов, каждый следующий цикл начинался на 14-й день. Все пациенты получали

пэгфилграстим (Neulasta®) в дозе 6 мг во 2-й день каждого цикла. Для профилактики тошноты назначались антагонисты 5-HT₃-рецепторов.

Перед каждым последующим циклом пациент должен был удовлетворять критериям возможности продолжения терапии. Редукция доз допускалась при задержке из-за токсичности более чем на 2 нед. Через 4–6 нед. после завершения всей программы PVAG-14 все пациенты получали облучение вовлеченных областей: СОД 30 Гр (по 1,8–2 Гр 5 раз в неделю).

С ноября 2008 г. по май 2011 г. включен 41 пациент, исследование закрыто преждевременно из-за медленного набора и начала исследования по протоколу HD17. Возраст больных составил 18–57 лет (медиана 38 лет), было 49 % мужчин. Большинство пациентов (76 %) имели стадию IIA и статус по шкале ВОЗ 0 баллов. У 20 % больных было массивное поражение средостения.

Все 8 циклов PVAG-14 получило 40 из 41 больного. В одном наблюдении после 3 циклов PVAG-14 лечение было изменено на ABVD. Медиана интенсивности дозы составила 97 %. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в каждом цикле получало 27 пациентов. Лейкопения III–IV степени развилась у 4 (< 10 %) из 41 пациента, включая 1 случай лейкопении IV степени. Случаев, связанных с лечением анемии или тромбоцитопении, не зарегистрировано. Верхняя граница 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) для этой частоты токсичности составила 23 %, что намного меньше ожидаемой. У 3 больных были инфекции III степени во второй половине лечения: у 1 — при 5-м цикле, у 2 — при 8-м. Инфекции IV степени не наблюдались. Всего за все циклы токсичность III–IV степени (гематологическая и негематологическая) отмечена у 37 % пациентов. Только в 1 случае проводилась трансфузия эритроцитной массы, трансфузий тромбоконцентратов не потребовалось. Полная или неподтвержденная полная ремиссия достигнута у всех пациентов, кроме одного — 98 %. Нижняя граница 95% ДИ для частоты полных ремиссий составила 87 %, что

Таблица 1. Режимы лечения пациентов с впервые выявленной лимфомой Ходжкина

Группа А	Группа В
Преднизолон — 50 мг внутрь в 1–3-й день	Преднизолон — 50 мг внутрь в 1–3-й день
Винбластин — 6 мг/м ² в/в в 1-й день	Винбластин — 6 мг/м ² в/в в 1-й день
Доксорубин — 25 мг/м ² в/в в 1-й день	Доксорубин — 35 мг/м ² в/в в 1-й день
Гемцитабин — 1000 мг/м ² в/в в 1-й день	Гемцитабин — 1000 мг/м ² в/в в 1-й день

превышает предел неэффективности (50 %), указанный в протоколе. У 1 больного через 5 мес. отмечено прогрессирование заболевания, у другого — рецидив развился через 15 мес. после окончания лечения. При медиане наблюдения 27 мес. 2-летняя выживаемость без прогрессирования достигла 94 % (95% ДИ 86–100 %), общая выживаемость составила 100 %. Вследствие малого числа пациентов сравнить эффективность и токсичность разных доз доксорубицина было невозможно.

Несмотря на раннее закрытие исследования и малое число наблюдений, получены убедительные результаты о высокой эффективности и малой токсичности программы

PVAG-14. По мнению авторов, режим PVAG-14 значительно менее токсичен по сравнению с ABVD при высокой эффективности. Таким образом, этот режим может быть оптимальным в терапии больных с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом ЛХ.

Еще один препарат, бендамустин, был представлен в новой комбинации с гемцитабином и навельбином (режим BeGEV). Бендамустин в последние годы стал широко применяться при индолентных лимфомах и показал свою эффективность в монорежиме или в сочетании с ритуксимабом при лечении рецидивов агрессивных лимфом, а также при ЛХ.

Бендамустин-содержащий режим (BeGEV) эффективен при мобилизации гемопоэтических клеток CD34+ при рецидивирующей/рефрактерной лимфоме Ходжкина (ABSSUB-5228 Bendamustine-Containing Regimen (BeGEV) Efficiently Mobilizes CD34+ Hematopoietic Cells in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma)

Sara Gandolfi, Carmelo Carlo-Stella, Antonella Anastasia, Alessandro Pulsoni, Alessandro Re, Rita Mazza, Manuel Gotti, Maurizio Bonfichi, Francesco Merli, Giorgia Annechini, Anna M. Liberati, Cristina Gabutti, Flavia Salvi, Ercole Brusamolino, Luca Castagna, Armando Santoro

Группа исследователей из Италии сообщила о возможности получения адекватного количества стволовых клеток крови у больных с рецидивирующим/рефрактерным течением лимфомы Ходжкина (ЛХ) при использовании режима BeGEV в качестве циторедуктивной терапии второй линии. Данных о влиянии бендамустина на мобилизацию стволовых клеток крови (СКК) мало. Целью исследования было оценить эффективность режима BeGEV (бендамустин, гемцитабин и винорелбин) в качестве индукционной терапии перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в открытом проспективном исследовании II фазы. Кроме того, изучалась возможность мобилизации СКК при использовании этого бендамустин-содержащего режима.

С августа 2011 г. по январь 2014 г. в исследование было включено 40 больных с рецидивами или рефрактерным течением ЛХ. Пациенты получали BeGEV с последующей высокодозной химиотерапией с аутоТГСК.

Схема BeGEV:

- бендамустин — 90 мг/м² в/в во 2-й и 3-й дни;
- гемцитабин — 800 мг/м² в/в в 1-й и 4-й дни;
- винорелбин — 25 мг/м² в/в в 1-й день.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в дозе 10 мкг/кг вводили, начиная с 7-го дня и до сбора клеток CD34+ (3×10^6 /кг массы тела).

Сбор СКК планировался после 1-го цикла, а в случае вовлечения костного мозга — после 3-го.

В сообщении авторы приводят результаты первого проспективного исследования, в котором оценена мобилизующая активность бендамустин-содержащего режима BeGEV перед аутоТГСК при рецидивах (в т. ч. рефрактерных) ЛХ. Результаты показывают, что бендамустин не оказывает токсического воздействия на СКК, не препятствует их мобилизации. Режим BeGEV обладает высокой мобилизующей активностью в отношении СКК, число нейтрофилов и тромбоцитов восстанавливается в обычные сроки. АутоТГСК выполнена у 25 (67 %) из 36 больных, что косвенно свидетельствует о высокой циторедуктивной эффективности режима BeGEV.

* * *

Проблема снижения токсичности при лечении распространенных стадий ЛХ обсуждалась и на совместном заседании ЕНА, Российского общества онкогематологов и Национального гематологического общества. На заседании были доложены результаты российского многоцентрового протокола ЛХМосква-1-3, задачей которого было снижение токсичности терапии. С этой целью из схемы BEACOPP-14 был исключен блеомицин, доза адрибластина увеличена до 50 мг/м², а число циклов сокращено до 6. Режим получил название EACOPP-14. Эффективность и токсичность оценены у 125 больных с распространенными стадиями, получивших лечение по этой схеме с июня 2008 г. по декабрь 2012 г. Лучевая терапия в суммарной дозе 30–36 Гр проводилась на остаточную опухоль размером 2,5 см и более. Все 6 циклов EACOPP-14 получило 89,9 % больных. Лучевая терапия на зоны остаточных опухолей выполнена у 67 % больных. Полная или неуверенная полная ремиссия достигнута у 92,8 % больных, частичная ремиссия — у 1, прогрессирование — у 6; констатирован 1 рецидив после года наблюдения. При медиане наблюдения 23 мес. (диапазон 3–58 мес.) 3-летняя выживаемость до прогрессирования составила 89 %, а общая выживаемость — 96,3 %. Умерло 3 больных: 1 — от прогрессирования, 2 — в полной ремиссии от пневмонии и вторичного острого миелобластного лейкоза. Частота анемии и инфекционных осложнений оказалась аналогичной таковой при лечении по программе BEACOPP-14, частота нейтропении была несколько ниже, а тромбоцитопении — значительно меньше. Отмечено только 2 (2,2 %) клинически значимых пневмонита, у 7 (7,9 %) больных рентгенологически выявлен фиброз легочной ткани в зоне облучения.

Предварительные результаты позволяют сделать вывод о высокой эффективности, удовлетворительной переносимости режима EACOPP-14 и низкой пульмональной токсичности, несмотря на большое число больных, получивших облучение средостения.

В рефератах и постерах, представленных на 19-м конгрессе ЕНА, обсуждался весь спектр проблем современного лечения ЛХ. Абсолютное большинство рефератов и постеров посвящено роли ПЭТ в современной диагностике и планировании лечения больных ЛХ. Авторы всех сообщений, оценивающих роль ПЭТ в диагностике поражения костного мозга, единодушно приходят к выводу, что больным, с I–IIA стадиями и поражением лимфатических узлов выше диафрагмы, у которых ПЭТ не выявила поражения костного мозга, трепанобиопсия не показана. Кроме того, подчеркивается, что поражение костного мозга, обнаруженное при ПЭТ-исследовании, как правило, не меняет тактики лечения. Другая часть сообщений посвящена значению промежуточной ПЭТ и возможности коррекции терапии у больных ЛХ по ее результатам.

Заслуживает внимания метаанализ нескольких исследований, проведенный GHSG, в которых сравнивалась ПЭТ-адаптированная терапия со стандартным химиолучевым лечением у больных с ранними стадиями ЛХ (постер P1045: PET-adapted treatment modification in early stage Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. M.T. Sickinger, B. von Tresckow,

C. Kobe, A. Engert, P. Borchmann, N. Skoetz). В анализ включено 3 рандомизированных исследования с общим числом больных 1480. При медиане наблюдения 34 мес. выживаемость без прогрессирования оказалась хуже в группе больных, у которых при отрицательных результатах промежуточной ПЭТ лучевая терапия не проводилась. Авторы подчеркивают, что выживаемость до прогрессирования снижается при выполнении ПЭТ-адаптированных программ лечения, в которых лучевая терапия исключается в соответствии с результатами ПЭТ. Современные исследования не позволяют оценить соотношение риска рецидива и риска поздних осложнений лучевой терапии. Важно отметить, что не существует никаких данных о предпочтениях пациентов в этом сложном вопросе. Основанный на научной и академической практике стандарт терапии для больных с ранними стадиями ЛХ по-прежнему включает как химио-, так и лучевую терапию в комбинированном лечении.

Таким образом, содержание как научно-образовательной части конгресса, так и рефератов и постеров подводит итог в истории лечения ЛХ, направленного на повышение эффективности терапии, и открывают новый этап, призванный решать проблемы качества жизни излеченных больных.

