



Е.В. Куцевой, гематолог, научно-исследовательское отделение химиотерапии гемобластозов и адьювантных методов лечения, Национальный институт рака, г. Киев

44-й конгресс Европейской ассоциации трансплантации костного мозга

Обзор сессии, посвященной терапии лимфомы Ходжкина

В марте 2018 года в Лиссабоне состоялся 44-й конгресс Европейского общества трансплантации костного мозга (EBMT). В этом самом авторитетном мировом форуме в данной области приняли участие более 4 тыс. клиницистов, иммунологов, фармацевтов, медицинских сестер, психологов, микробиологов и других специалистов со всех континентов. Отрывала программу конгресса сессия, посвященная лечению лимфомы Ходжкина.



Е.В. Куцевой



Участников сессии приветствовал президент EBMT Мохамед Моти. Он кратко рассказал об истории изучения лимфомы Ходжкина. Первое упоминание о болезни, которую теперь мы знаем как лимфома Ходжкина, найдено в работе Мальпигия в 1666 году. Докладчик напомнил существующую классификацию лимфомы Ходжкина (ЛХ), привел статистические данные о ее распространенности на примере канцер-регистра США, где это заболевание регистрируется у 8500 пациентов в год и занимает 9-е место по частоте. Важной проблемой сегодня является оценка факторов риска развития ЛХ. Профессор Моти выделил три фактора: возраст, пол и связь с инфицированием вирусом Эпштейна – Барр (EBV).

ЛХ чаще развивается в возрасте 20 лет – 44 года (45,5% случаев), может возникать у пациентов старше 55 лет (29,7% случаев), является редким заболеванием у детей и подростков (10-15% случаев), а у детей в возрасте младше 5 лет встречается крайне редко. Мужчины болеют чаще женщин. Однако роль EBV в развитии ЛХ пока не ясна. Хотя инфицирование EBV и повышает риск развития заболевания, в целом риск очень невелик. EBV выявляют в клетках Рид – Штернберга у каждого третьего пациента.

Мартин Хатчинс (Дания) выступил с докладом, посвященным оптимизации

лечения пациентов с впервые выявленной ЛХ. Докладчик привел данные о результатах лечения больных с ЛХ поздних стадий, сравнив эффективность и токсичность схем ABVD и BEACOPPesc. Терапия в объеме 6 курсов ABVD позволяет излечить большую часть пациентов и характеризуется приемлемой токсичностью. Частота неудач терапии по этой схеме составляет 30-35%; около половины этих пациентов могут быть излечены путем назначения противорецидивной высокодозовой

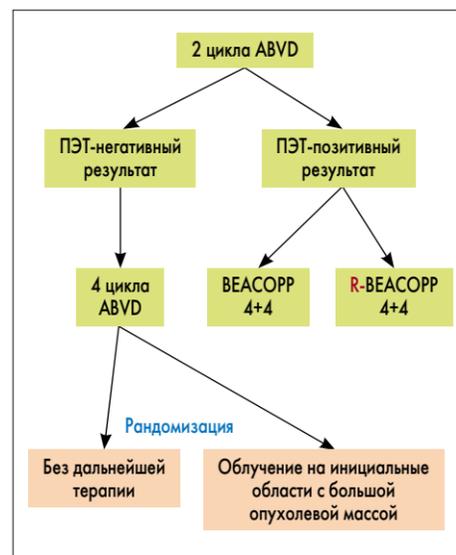


Рис. 1. Дизайн исследования GITIL HD 0607 (адаптировано из A. Gallamini et al., 2018)

химиотерапии (ВДХТ). Терапия по схеме BEACOPPesc позволяет излечить большее количество пациентов. Однако такая терапия характеризуется более частыми ранними и отсроченными осложнениями (P. Borhmann, A. Engert, 2016).

Докладчик сделал вывод, что при использовании схемы ABVD лечение около 1/3 пациентов недостаточное, а в случае применения схемы BEACOPPesc около 2/3 пациентов получают избыточную терапию, ассоциированную

с большей токсичностью. Для коррекции терапии сейчас активно изучается роль ранней оценки ответа с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). М. Хатчинс привел ряд исследований, в которых проводилась коррекция терапии после первых двух курсов на основании результатов ПЭТ. Так, в исследовании GITIL HD 0607 ответ оценивался после двух курсов лечения по схеме ABVD у пациентов с ЛХ IIВ-IV стадии (n=782). При ПЭТ-негативном статусе пациенты продолжали лечение по той же схеме, получив еще 4 курса. При ПЭТ-положительных результатах схему меняли на BEACOPP или R-BEACOPP (рис. 1). В группе пациентов с ПЭТ-негативным статусом общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования заболевания были статистически значимо выше, чем при ПЭТ-положительном статусе, и составили 97 и 87% против 89 и 69% соответственно (рис. 2; A. Gallamini et al., 2018).

В исследовании RATHL 1202 пациента после проведения двух курсов лечения по схеме ABVD продолжали терапию в зависимости от результатов ПЭТ. Пациентов с ПЭТ-негативным статусом рандомизировали в группы ABVD (4 курса) и AVD (4 курса). При ПЭТ-положительном статусе пациентам назначали BEACOPP (4 курса), при ПЭТ-негативном статусе – еще два аналогичных курса, при сохраняющемся ПЭТ-положительном статусе – переводили

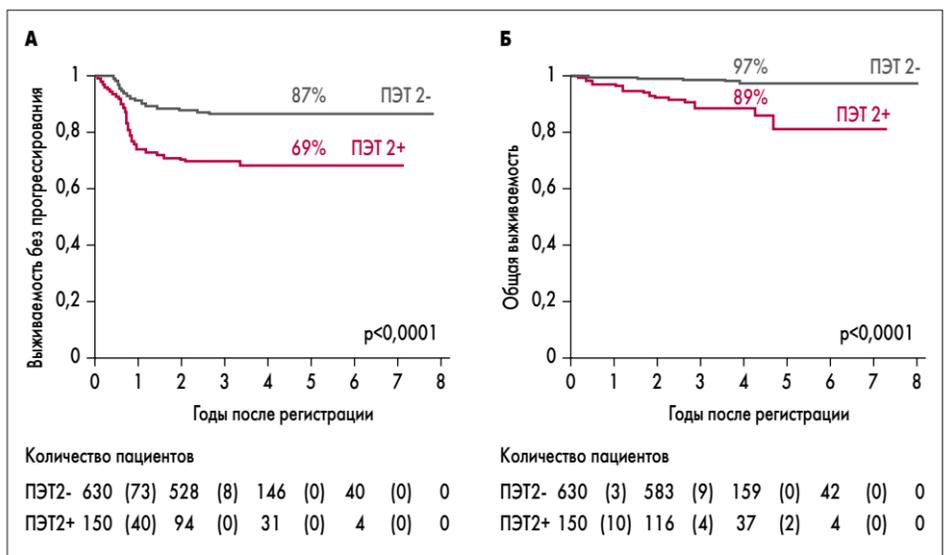


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования (А) и общая выживаемость (Б) при позитивных и негативных результатах ПЭТ, выполненной после 2 циклов терапии доксорубицином, винбластином, винкристином и дакарбазином (адаптировано из A. Gallamini et al., 2018)

на сальвадж-терапию (рис. 3). При сравнении групп ABVD и AVD было отмечено существенное снижение легочной токсичности при минимальном влиянии на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (рис. 4; P.W. Johnson et al., 2016; J. Trotman et al., 2017).

Говоря о роли консолидации путем проведения лучевой терапии, докладчик привел данные двух исследований – GHSG HD15 и BCCA, в которых пациенты проходили терапию по схемам BEACOPP и ABVD соответственно. Были сделаны выводы, что большая опухолевая масса не влияет на выживаемость без прогрессирования у пациентов с ПЭТ-негативным статусом в случае отсутствия лучевой терапии (A. Engert et al., 2012; K.J. Savage et al., 2011).

Далее были представлены исследования, в которых изучали значение брентуксимаба ведотина (БВ) в первой линии терапии у пациентов пожилого возраста. Лечение больных старше 60 лет, которые составляют 15-35% от всех пациентов с ЛХ, имеет ряд проблем. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составляет 40-50%, общая выживаемость – 50-60%. Схема терапии ABVD используется часто, но не является стандартной.

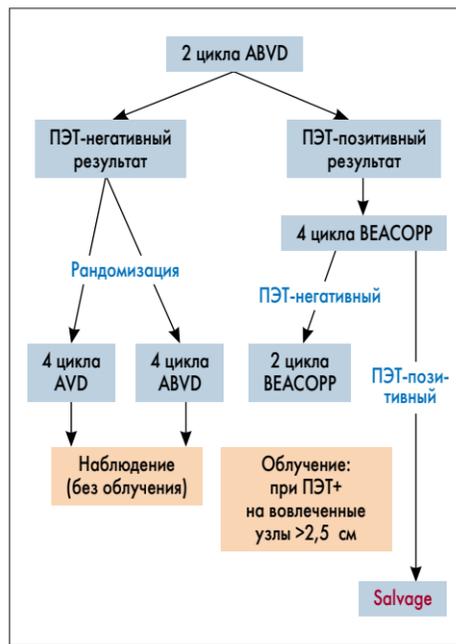


Рис. 3. Дизайн исследования RATHL (адаптировано из P.W. Johnson et al., 2016)

Смертность, связанная с легочной токсичностью, ассоциированной с введением блеомицина, составляет 18%. Смертность, ассоциированная с терапией, составляет 9% в сравнении с 0,3% у пациентов моложе 60 лет (D. Jagadeesh et al., 2013). Начато исследование GHSG B-CAP, в котором пациенты старше 60 лет в зависимости от статуса согласно шкале CIRS-G получают терапию по схеме B-CAP (БВ, циклофосфамид, доксорубицин, преднизолон) в группе go-go или монотерапию БВ в группе slow-go (ClinicalTrials.gov. N: NCT02191930).

В ряде других исследований будет изучено применение ниволумаба у пациентов с впервые диагностированной ЛХ (R. Ramchandren et al., 2017; MSKCC Protocol 16-1536, 2018). Данные подходы находятся в разработке и не утверждены к применению в Украине.

Далее Мохаммед Моти представил клинический опыт лечения пациентов с ЛХ по данным разных исследовательских групп. Так, зафиксировано повышение общей выживаемости с 1944 по 2004 год. Что касается роли ВДХТ, то обеспечиваемая этим лечением 3-летняя выживаемость без прогрессирования составляет 59%. Докладчик рассказал о риске повышения кардиоваскулярной токсичности и развития вторичных опухолей у пациентов с ЛХ после терапии и представил соответствующие клинические случаи.

Доклад профессора Андреа Галламини (Франция) был посвящен оптимизации лечения пациентов с рецидивом и рефрактерной ЛХ (Р/РЛХ). Для оценки предполагаемой эффективности терапии, в частности результатов ВДХТ, разработан ряд прогностических систем. Шкала RisPACT включает в себя следующие факторы риска: IV стадия, время до развития рецидива менее 3 мес, статус ECOG >1, опухоль >5 см и отсутствие как минимум частичного ответа на сальвадж-терапию. Пятилетняя общая выживаемость колеблется от 88% при 0 баллов до 47% при 3-5 баллах по указанной системе оценки риска (рис. 5; P.J. Brockelmann et al., 2017).

Докладчик представил результаты метаанализа исследований, в которых

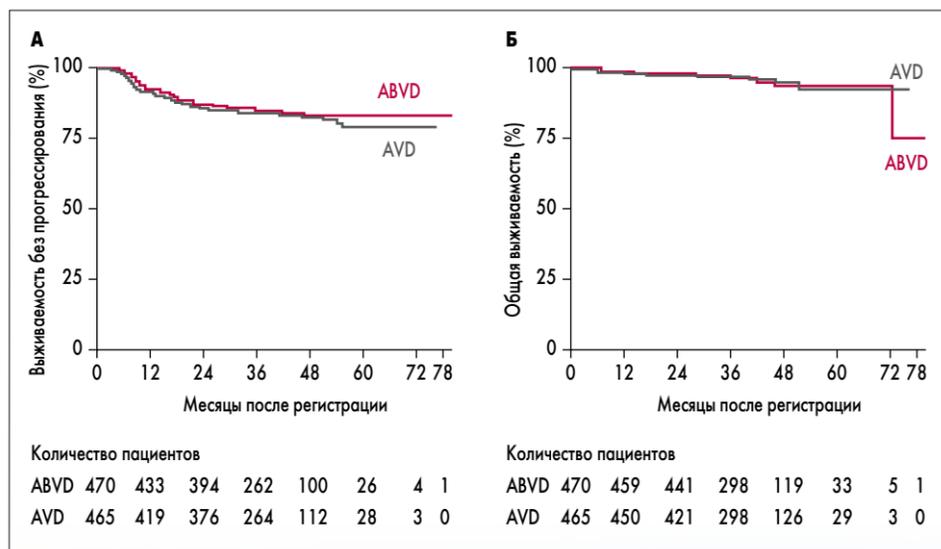
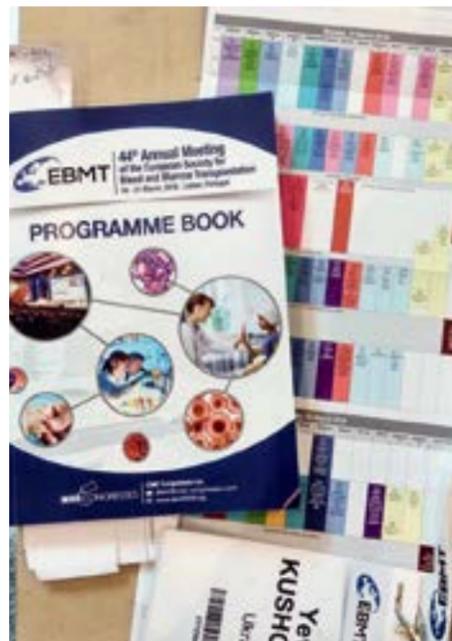


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования (А) и общая выживаемость (Б) в группах AVD и ABVD при негативном ПЭТ-статусе (адаптировано из P.W. Johnson et al., 2016; J. Trotman et al., 2017)



изучалось значение ПЭТ в оценке ответа на сальвадж-терапию. Характеризуя новые опции для улучшения терапии пациентов с Р/РЛХ, профессор А. Галламини показал значение терапии анти-CD30-антителами и ингибиторами контрольных точек, а также важность оценки метаболического объема опухоли при ПЭТ (L.S. Poulou et al., 2010).

В исследовании, проведенном A. Younes (2012), пациенты, у которых не был достигнут ответ на ВДХТ, получали БВ в дозе 1,8 мг/кг массы тела каждые 3 недели, максимально до 16 введений (n=102). Общий ответ на лечение составил 75%, при этом полный ответ зафиксирован у 34% пациентов (A. Younes et al., 2012).

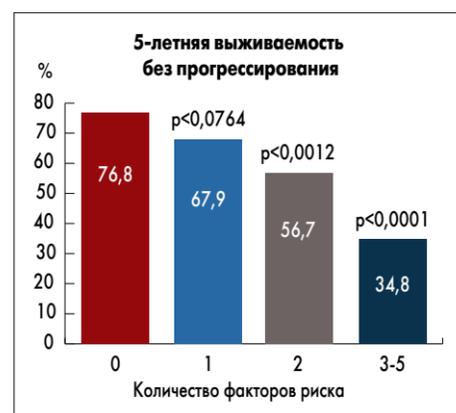


Рис. 5. Уменьшение выживаемости без прогрессирования в зависимости от количества факторов риска (адаптировано из P.J. Brockelmann et al., 2017)

В исследовании AETHERA (n=329) изучалась эффективность применения БВ в качестве консолидации после ВДХТ. В исследование включались пациенты группы высокого риска рецидива ЛХ, у которых была проведена ВДХТ с аутотрансплантацией стволовых клеток костного мозга. В группу риска входили пациенты с рефрактерностью к первой линии терапии, а также с рецидивом заболевания в течение 12 мес после первой линии терапии или рецидивом с экстра-нодальным поражением. Первое введение БВ осуществлялось на 30-45-й день после аутотрансплантации стволовых клеток. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе БВ и плацебо составила соответственно 42,9 и 24,1 мес. Таким образом, консолидация БВ после ВДХТ с последующей аутотрансплантацией стволовых клеток костного мозга у пациентов группы высокого риска улучшает результаты терапии и снижает вероятность наступления события на 43% (рис. 6; C.H. Moskowitz et al., 2015).

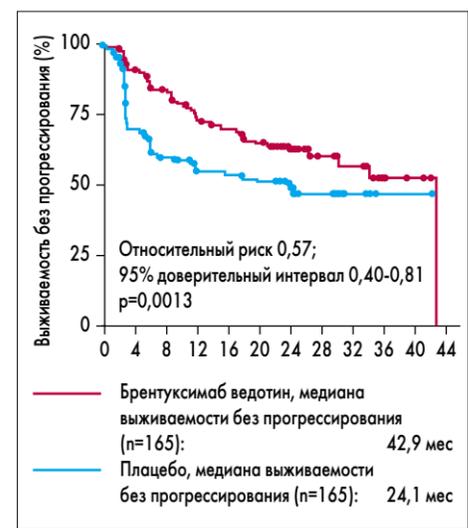


Рис. 6. Результаты исследования AETHERA: первичная конечная точка – выживаемость без прогрессирования (адаптировано из C. Moskowitz et al., 2015)

В завершение сессии состоялась интерактивная дискуссия между докладчиками и участниками.

Фото автора и с сайта <https://www.ebmt.org/>

Статья печатается при поддержке ООО «Такета Украина».

UA/ADC/0219/0013