

7-й международный симпозиум по лимфоме Ходжкина (Кёльн, ноябрь 2007)

Подготовил д-р мед. наук проф. Н. В. Ильин

3–7 ноября 2007 г. в Кёльне (Германия) проводился 7-й Международный симпозиум по лимфоме Ходжкина (ЛХ), организованный Германской группой по изучению ЛХ (почетный президент — проф. Volker Diehl, председатель группы — проф. Andreas Engert). Это научное событие оказалось самым представительным и значительным за всю историю изучения этого заболевания. В старинный замок Gurzenich собралось более 800 ученых из США, Западной и Восточной Европы, Южной Америки, Азии, Австралии, представивших более 250 сообщений по различным вопросам этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ЛХ. Без преувеличения можно сказать, что съехались самые известные специалисты со всего мира: профессора J. Armitage, M. Björkholm, G. Canelllos, P. Carde, F. Cavalli, B. Cheson, J. Connors, B. Dorken, R. Fisher, Ch. Gisselbrecht, A. Hagenbeek, M. Hanssen, R. Hoppe, S. Horning, P. Mauch, R.-P. Muller, J. Radford, J. Raemaekers, J. Yahalom, A. Younes и др.

Россию представляли д-р мед. наук Е. А. Демина, д-р мед. наук Г. С. Тумян (РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Москва) и автор этих строк. Непосредственную поддержку конференции оказали мэрия Кёльна, Немецкое противораковое общество, Karl Musshoff фонд и более 20 фармацевтических компаний.

В основную программу входили симпозиумы по отдаленным последствиям терапии больных, аллогенной трансплантации, ЛХ у детей, роли позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), лечению больных с I–II стадиями, лечению больных с III–IV стадиями, терапии рецидивирующей и рефрактерной ЛХ, новым подходам в лучевой терапии. Были отдельные научные сессии по биологии клеток Рид–Штернберга, роли микроокружения в прогрессии опухоли. На сателлитных симпозиумах фармацевтических компаний рассматривались вопросы профилактики и лечения побочных эффектов химиотерапии, новых стратегий в лечении ЛХ: иммунохимиотерапии, анти-VEGF-терапии, роль прокарбазина, значение гемцитабина в лечении больных, радионуклиотерапии.

На церемонии открытия симпозиума проф. V. Diehl прочитал лекцию, посвященную профессору Bonadonna, о перспективах «молекулярного излечения ЛХ». Кроме того, здесь же за значительные достижения в области изучения и лечения ЛХ получили премии им. проф. Karl Musshoff профессора G. R. Canelllos (США), K. Baumforth (Швеция), A. Ehlers (Германия), O. Favier (Франция), A. Gallamini (Италия), Н. В. Ильин (Россия), Y. Ma (Канада), B. Sanchez-Espiridon (Испания), M. Vockeroth (Великобритания).

Для диагностики и мониторинга эффекта терапии у больных исключительное значение стали уделять ПЭТ, прогностическое значение которой в ряде случаев нивелирует роль общепризнанных исходных прогностических факторов. ПЭТ был посвящен отдельный симпозиум, кроме того, ряд вопросов применения ПЭТ освещались на других секциях, связанных с лечением больных ЛХ. B. Cheson (США) в дополнение к известным предложенным им в 1999 г. критериям оценки ответа на терапию больных лимфомами представил существенные предложения об использовании ПЭТ до и в процессе лечения больных как важного критерия оценки ответа, позволяющего судить о полноте ремиссии, необходимом объеме химиотерапии и необходимости дальнейшего лучевого лечения. В докладах M. Hutchings (Нидерланды), A. Gallamini (Италия), R. Radford (Великобритания) детально анализировалась роль ПЭТ-1 и ПЭТ-2 для ранней и заключительной оценки эффекта терапии. На ранних стадиях ПЭТ позволяет выделить больных, которым достаточно минимального объема химиотерапии АВVD, а также определить относительно химиорезистентных пациентов, которым этот объем должен быть увеличен и дополнен лучевым лечением. При распространенных стадиях данные ПЭТ после двух стандартных циклов ВЕАСОРР позволяют или продолжать эту терапию до общепринятого объема (при ПЭТ–), или интенсифицировать программу (при ПЭТ+) лечения (ВЕАСОРР-14).

На сессии по лучевой терапии (председатель — Y. Yahalom, США)

продемонстрирована необходимость облучения первично пораженных зон у всех больных ранних стадий по новым технологиям. Сюда входят индивидуальные границы полей согласно очагам поражения, внедрение принципов конформной лучевой терапии, в частности, при облучении средостения ограничение суммарных очаговых доз до 30–36 Гр, использование режима мультифракционирования, использование ПЭТ-КТ до лечения.

Представлены данные Европейских групп о целесообразности перехода от концепции облучения первично пораженных зон к облучению пораженных лимфатических узлов только. Впервые прозвучали сообщения о радиоиммунотерапии больных ЛХ с использованием моноклональных антител против CD25, меченных ⁹⁰Y (даклизумаб). В отдельном докладе доктора Rehan (EORTC, GHSG) на основании изучения данных 1005 больных ЛХ I–II стадии, из которых 507 получали химиолучевую лечение, а 498 — только химиотерапию, убедительно продемонстрировано преимущество комбинированной терапии по критериям общей выживаемости.

На сессии по лечению первичных больных ЛХ III–IV стадии (председатели — R. Fisher, США; M. Hadsen, Дания) представлены данные кооперативных групп США, EORTC, GHSG. В частности, Немецкой группой (проф. A. Engert) продемонстрированы на 1196 больных ЛХ III–IV стадии убедительные 10-летние результаты преимущества эскалированного ВЕАСОРР над стандартным по критериям общей и свободной от неудач выживаемости, достигшими при генерализованной ЛХ 86 и 82% соответственно. Американские исследователи (Younes et al) доложили об успешном использовании схемы 6 циклов R-ABVD + лучевая терапия у первичных больных с распространенной классической ЛХ (81 больной) независимо от экспрессии CD20 на опухолевых клетках. У больных с Международным прогностическим индексом (IPI) 0–2 4-летняя выживаемость, свободная от неудач, составила 89%; с IPI > 2 — 77%, что, несомненно, является блестящим результатом для такой категории больных. Резуль-

таты терапии не зависели от экспрессии CD20 на опухолевых клетках. Для подтверждения этих данных с января 2008 г. в США стартует большое кооперированное исследование по сравнительной схеме R-ABVD и ABVD у больных ЛХ III–IV стадии с неблагоприятными прогностическими факторами.

По данным В. Cheson, в США схема ABVD широко используется даже при распространенной ЛХ (в Европе — схема BEACOPP), ожидаются отдаленные результаты по схеме Stanford V, которая, возможно, будет конкурировать со схемой BEACOPP у больных ЛХ III–IV стадии.

Целых 2 симпозиума были посвящены отдаленным последствиям лучевой и комбинированной терапии больных ЛХ (председатели — S. Horning, США и van Leeuwen, Нидерланды). Научные коллективы из США, Европы, России имеют колоссальный опыт длительного (20–25 лет) наблюдения за больными. К серьезным поздним неблагоприятным последствиям лечения относятся вторые опухоли, кардиоваскулярные и легочные осложнения, эндокринные нарушения. Повышенный риск вторых солидных опухолей тесно связан с предшествующей лучевой терапией в первые 10 лет наблюдения. Химиотерапия также вносит вклад в повышение частоты развития вторых опухолей, и, прежде всего, рака легкого. Лейкемогенный эффект прокарбазинсодержащих режимов стал ясен уже к 1977 г. Риск вторых опухолей почти в 2 раза выше у лиц молодого возраста (15–24 года на момент терапии ЛХ). Риск рака молочной железы при предшествующей лучевой терапии на этот орган по поводу ЛХ связан с суммарной очаговой дозой более 24 Гр. Таким образом, современные подходы к лечению первичных больных ЛХ должны строиться на принципе оптимального достаточного объема терапии с учетом профилактики возможных поздних побочных эффектов.

На заседании, посвященном вопросам лечения больных рефрактерными и рецидивирующими формами ЛХ, председательствовали немецкие спе-

циалисты N. Schmitz и R. Naumann. Были освещены новые подходы в терапии этой категории больных: применение гемцитабина в схеме химиотерапии ICEV (ифосфамид, гемцитабин, винорельбин, преднизолон) и обобщен опыт германской группы. Так, у больных с рецидивами ЛХ с преобладанием лимфоцитов и выраженной экспрессией CD20 с 1999 г. успешно используют ритуксимаб; у больных классической рецидивирующей ЛХ накапливается опыт анти-VEGF-терапии (авастин) как химиосенсибилизирующего режима. Приведен четвертый промежуточный анализ у 284 больных с рецидивирующей ЛХ с применением высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток: 85% больных достигли полной или недоказанной полной ремиссии, и 3-летняя общая выживаемость составила 86%.

На сессии по аллогенной трансплантации (председатель — Ch. Gisselbrecht, Франция) было подчеркнуто, что эта лечебная процедура остается экспериментальным терапевтическим подходом с серьезными осложнениями и неотработанными клиническими показаниями. Тем не менее в мире ежегодно увеличивается количество аллотрансплантаций при ЛХ как после миелоаблативных режимов, так и после режимов кондиционирования с редуцированной миелотоксичностью. На европейском опыте (168 больных) показаны преимущества последнего режима в сочетании с аллотрансплантацией по критериям смертности, не связанной с ЛХ, и увеличение общей выживаемости.

Нельзя не упомянуть и о новых протоколах лечения, представленных различными европейскими группами. Прежде всего следует отметить колоссальную роль и научное значение полученных за 20 лет работы данных Германской группы по изучению ЛХ; всего прослежен за этот период 13 561 больной. Последние протоколы GSHG (HD 16, HD 17 и HD 18) начинаются с 2008 г. HD 16 для больных ЛХ I–II стадии без факторов риска

включает химиотерапию ABVD, ПЭТ и лучевую терапию на пораженные зоны; HD 17 для I–II стадии с факторами риска предполагает сравнение циклов ABVD и EACOPP-14 (без блеомицина) с обязательной лучевой терапией или на пораженные зоны или на пораженные лимфоузлы (рандомизация). HD 18 для больных ЛХ III–IV стадии включает эскалированный BEACOPP, ПЭТ и лучевую терапию только на остаточные лимфоузлы (30 Гр). Больные, имеющие ПЭТ+, будут рандомизированы для проведения или стандартной терапии или ее интенсификации с применением шести циклов эскалированного BEACOPP и ритуксимаба; больные ПЭТ– рандомизируются для проведения двух циклов эскалированного BEACOPP или шести циклов лечения по этой же схеме без ритуксимаба. Последний протокол N10 EORTC/GELA для больных ЛХ I–II стадии с небольшими вариациями повторяет основные вехи протоколов GHSG HD16 и HD17. Британской, Итальянской и Скандинавской группами представлен совместный протокол для больных ЛХ III–IV стадии, в котором лечение после исходной ПЭТ начинают с двух циклов ABVD и после второго ПЭТ больных рандомизируют или для проведения еще четырех циклов ABVD (ПЭТ–), или для интенсификации терапии с помощью BEACOPP-14 (ПЭТ+), лучевую терапию будут получать больные с остаточными опухолевыми массами.

Таким образом, 7-й международный симпозиум по ЛХ явился значительным научным событием в изучении этого заболевания и определил новые направления в его терапии в начале XXI века. Следует отметить преобладающее признание и приоритет европейских школ, прежде всего германской, над североамериканскими группами в плане стратегии развития дальнейших направлений исследований. Ведущие российские научные группы из Москвы и Санкт-Петербурга имеют в настоящее время все необходимое для диагностики и терапии больных ЛХ на современном уровне.