

27,4 г/л, плазмоклеточная инфильтрация костного мозга по данным трепанобиопсии, анемия, распространенный остеодеструктивный процесс. С 18.04.08 г. по 22.08.08 г. проведено 5 курсов лечения по схеме VDC. После 3 курсов была получена иммунохимическая ремиссия (отсутствовал М-градиент), после 5 курсов — ПР (отсутствовал М-градиент, плазматические клетки в костном мозге — 0,5 %). В сентябре 2008 г. лечение прекращено. В настоящее время признаки прогрессирования отсутствуют.

Во втором случае было описано успешное лечение больной, 71 года, с длительностью анамнеза ММ 12 мес., исходно с IIIA стадией, которая ранее получила 7 курсов полихимиотерапии (M2, VMCP) без достижения ремиссии. На момент включения — IIIA стадия, статус по ECOG 3 балла, уровень парапротеина G-лямбда 23,1 г/л, повышен уровень С-реактивного белка до 8 мг/мл,  $\beta_2$ -микроглобулина — до 4 мг/мл, в костном мозге 16 % плазматических клеток, распространенный остеодеструктивный процесс с компрессионными

переломами поясничных позвонков, нижний парапарез. С мая 2008 г. по настоящее время проведено 6 курсов лечения по схеме VDC. После 3 курсов получена ЧР (уровень парапротеина G-лямбда 4,3 г/л), после 5-го курса — ПР (М-градиент не определяется). В настоящее время получает 7-й курс VDC.

В заключение В. В. Лунин выразил благодарность участникам исследования: Т. Б. Теплюк, Н. А. Захаровой, М. М. Бобковой, О. А. Кудрявцевой, Е. И. Тихоновой, В. Л. Ивановой, В. В. Птушкину, В. Н. Яковлеву.



## ДЕТЕКЦИЯ РЕЗИДУАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Член-корр. РАМН, проф. В. Г. Савченко

Другим способом, который позволяет предполагать, что не все благополучно у больного ОМЛ, является исследование, которое было проведено теми же авторами. Это определение клеток Т-хелперов (Th) 1-го и 2-го типов. Оказалось, что на момент диагностики существует дисбаланс между Th1 и Th2 — очень высокое содержание Th1 и пониженное — Th2. Перед рецидивом этот баланс меняется: увеличивается число Th2. Этот дисбаланс иммунного ответа можно использовать для предположения высокой вероятности рецидива и изменения программы лечения.

Очень четкая картина наблюдается при **остром промиелоцитарном лейкозе** (ОПЛ). При оценке результатов лечения испанской или германской группы, т. е. при одинаковом лечении больных, в среднем достигается общая выживаемость (ОВ) 70–80 % без интенсификации лечения.

Имея такой маркер, как PML-RAR $\alpha$ , с чувствительностью метода около 4 Ig, мы периодически обнаруживали сигналы PML-RAR $\alpha$ . Однократно возникший сигнал во время ПР оценивался как вероятный рецидив. Он определялся у 27 % больных, дважды возникший сигнал — доказанный рецидив — у 6 %. Оказалось, что, когда мы стали применять химиотерапию во время поддержания ремиссии, резко улучшилась (до 90 %) ОВ. Контролируя минимальную резидуальную болезнь (МРБ), обнаруживая 2 и более сигналов опухолевого клона, интенсифицируя химиотерапию, можно улучшить результаты. При ОПЛ мы видим, что PML-RAR $\alpha$  исчезает очень быстро, т. е. ко второму индукционному курсу лечения у большинства больных исчезает маркер опухолевого клона, поэтому

через 4–5 мес. следует контролировать опухоль. ОПЛ должен лечиться минимум 2,5 года. В ранних исследованиях Е. Н. Паровичниковой и В. Г. Савченко показано, что если мы прекращаем лечение ранее 2 лет, основное число рецидивов развивается именно через 2 года терапии. Мы изменили протокол лечения, доказав, что 2 года мало, необходимо 2,5 года для лечения ОПЛ. Это важно для практики, поскольку лечить больных бесконечно, накапливая токсичность, бессмысленно.

При **острых лимфобластных лейкозах** (ОЛЛ) программа Хельцера была модифицирована. Стали дифференцированно выделять больных с филадельфийской хромосомой и зрелым фенотипом. Отдельные группы составили взрослые и подростки, которых лечат по-разному. Установлено, что у подростков в отличие от детей очень низкая чувствительность к преднизолону, поэтому у них необходимо использовать дексаметазон на всех этапах лечения. После стратификации пациентов в соответствии с группой риска эффективность лечения увеличивается. Что очень важно для ОЛЛ, была обнаружена неожиданная для нас закономерность: было показано, что клиренс лейкозных клеток очень медленный. Даже при приближении к этапу перехода к поддерживающему лечению 50 % больных имеют сигнал реаранжировки генов *TCR* и тяжелых цепей иммуноглобулинов. Мы будем менять протокол в зависимости от того, каким образом мы определяем МРБ.

**Множественная миелома (ММ)** — В-зрелоклеточное лимфолиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие мо-

Представляет интерес понимание того, что происходит с болезнью, когда мы ее не видим обычными способами, т. е. при рентгеновском, микроскопическом исследованиях и др. Это один из основных вопросов и область познавательной активности: что происходит там, где «не видно»?

При острых лейкозах совершен очевиден прогресс. По данным кооперированных многоцентровых (29 центров) исследований по лечению **острых миелоидных лейкозов** (ОМЛ), ранняя летальность снизилась практически в 2 раза (с 21,4 до 10,8 %), за счет совершенствования опыта врачей мы перестали «терять» больных, в 2 раза уменьшилась летальность в полной ремиссии (ПР) — с 23 до 11 %. Однако остается одно «но»: основная причина неудач заключается не только в ранней летальности. Основная причина неудач — рецидивы. Зафиксировать остающуюся болезнь можно разными способами. В 1997 г. мы стали исследовать ее с помощью проточной цитофлуориметрии. Оказалось, что пороговым количеством резидуальных клеток является 0,12 %. При их числе более 0,12 % вероятность рецидива очень велика. Поэтому эти больные должны лечиться несколько иначе.

ноклональный иммуноглобулин. ММ составляет 1 % всех злокачественных новообразований и 10 % всех гемобластозов. Заболеваемость составляет около 4 случаев на 100 000 населения (примерно 5000 новых случаев в год в РФ).

Молекулярным маркером при ММ являются клональные перестройки *VH*-генов. Когда мы стали исследовать этот маркер опухоли с помощью обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР), то оказалось, что его можно обнаружить у 90 % больных (у 37 из 41). Молекулярный маркер выявляется до лечения как в костном мозге, так и в периферической крови. Выявляемость маркера не зависит от числа (%) плазматических клеток в костном мозге. У 100 % больных последовательность *VH*-генов содержит соматические мутации. Уровень гомологии с герминальными *VH*-генами составляет от 82 до 96 %. Молекулярный маркер выявлен методом ОТ-ПЦР (материал — образцы РНК костного мозга) у 43 % больных без секреции сывороточного  $\text{PIg}$  ( $n = 7$ ) и у 100 % — с его секрецией ( $n = 34$ ).

Когда происходит опухолевая трансформация, мы не знаем. Есть две точки зрения. Мы придерживаемся концепции, которую мы обсужда-

ли с Г. И. Абелевым. Он считает, что ММ — та болезнь, при которой параллельно идут два процесса: превращение в опухоль и сохранение клеточной способности секретировать белок на конечных этапах своего развития. При ММ происходит перестройка генов тяжелых цепей иммуноглобулинов, т. е. есть несколько регионов в геноме, которые выстраиваются совершенно случайным образом, и каждый раз возникает уникальная комбинация. После того как мы просеквенируем участок генома, который нам интересен, сделаем индивидуальные праймеры для данного человека, мы сможем отслеживать данную клетку уже на протяжении жизни данного пациента. Что очень важно (это, конечно, не просто технологически), это позволяет контролировать миеломную болезнь, когда исчезают все ее признаки, при этом чувствительность данного метода около 4 Ig, т. е. 1 клетка на 10 000. Мы видим, что по мере того, как интенсифицируется лечение, увеличивается количество ПР и ЧР. Вместе с тем повышается и число пациентов, у которых нет резидуальной болезни.

Дополнительными маркерами МРБ могут быть оценка ангиогенеза и оцен-

ка экспрессии антиапоптотических генов.

Нами проделана важная работа, при которой оценивался ангиогенез в динамике лечения ММ. Если считать количество сосудов на площадь в биоптате костного мозга (детектируются сосуды с помощью моноклональных антител), мы увидим, что в процессе лечения количество сосудов меняется, но по отношению к норме их содержание больше. Когда стали оценивать ретроспективно эти данные, то оказалось, что обнаружен совершенно парадоксальный факт: у пациентов, у которых было мало сосудов, но достигнут минимальный ответ или ЧР, показатель выживаемости без прогрессии достаточно высокий. То же самое наблюдается у больных, у которых достигнута ПР или очень хорошая ЧР и мало сосудов, а у больных с ПР или очень хорошей ЧР, но с большим количеством сосудов высокая вероятность рецидивов и выживаемость резко снижена. Так, оказалось, что обнаружен совершенно простой прогностический фактор.

Сейчас мы пытаемся исследовать другие маркеры — гены, ингибирующие апоптоз, которые тоже могут иметь значение при мониторинге МРБ при ММ.

Между утренним и вечерним заседаниями выступила д-р мед. наук Г. С. Тумян (ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН) с лекцией, посвященной **моноклональным антителам (МКА) и новым лекарственным средствам в лечении В-клеточных лимфом.**

Применение анти-CD20 МКА (ритуксимаб) знаменует собой новую эру в лечении В-клеточных лимфом. Были представлены результаты 10 наиболее крупных контролируемых исследований, в которых демонстрируются преимущества добавления ритуксимаба к химиотерапии при всех вариантах периферических В-клеточных лимфом. Однако, несмотря на высокую эффективность, примерно у 20–30 % больных отмечается низкая чувствительность к ритуксимабу. В настоящее время исследователями интенсивно изучаются основные механизмы развития резистентности и пути ее преодоления. Во-первых, это создание конъюгированных анти-CD20 МКА, которые являются как бы вектором для доставки к опухолевым клеткам цитотоксических агентов, в частности радиоизотопов.

Наиболее изученным из них является зевалин, который представляет собой комплекс мышинных анти-CD20 МКА IgGk-типа (ибритумаб) с высокоаффинным хелатором (тиуксетан), меченным изотопом  $^{90}\text{Y}$ . Эффективность этого препарата продемонстрирована как при фолликулярной, так и при диффузной В-крупноклеточной лимфоме на различных этапах болезни. Вторым направлением преодоления резистентности к ритуксимабу является создание гуманизированных МКА.

Новые поколения анти-CD20-антител (HuMax-CD20, ofatumumab) в отличие от ритуксимаба захватывают другой эпитоп антигена CD20 и более длительное время находятся во взаимодействии со своей мишенью. Механизм действия данного препарата сопоставим с ритуксимабом, однако комплементзависимая цитотоксичность значительно более выражена, что особенно важно при лечении лимфом с низкой плотностью антигена CD20 (хронический лимфолейкоз).

И наконец, перспективным направлением в лечении В-клеточных лимфом является сочетание ритуксимаба с новыми лекарственными



средствами и малыми молекулами, которые за счет дополнительных механизмов противоопухолевой активности способны в синергизме эффективно воздействовать на клетки лимфомы. В частности, речь идет о препарате из группы обратимых ингибиторов активности протеосом — велкейде, который демонстрирует высокую эффективность у больных множественной миеломой и в настоящее время зарегистрирован в России для лечения больных с рецидивами лимфомы зоны мантии.

Последнее заседание гематологической секции было посвящено презентации проекта первого в России многоцентрового клинического исследования эффективности и переносимости программ первой линии терапии лимфомы Ходжкина в группах больных с различным прогнозом — **ЛХМосква-1**, авторами которого являются ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Московская городская клиническая больница № 62 и ЗАО «Биокад». Заседание проходило под председательством д-ра мед. наук Е. А. Деминой, проф. V. Diehl, Д.Л. Строяковского, д-ра мед. наук А.М. Ковригиной.

Создавая проект, авторы поставили перед собой несколько целей: 1) изучить эффективность и безопасность различных вариантов оригинальных отечественных программ комбинированной терапии первой линии при лимфоме Ходжкина; 2) создать общероссийский регистр по лимфоме Ходжкина и 3) обучить широкий круг специалистов работе в режиме протокола.

Специально для презентации и поддержки протокола в Москву приехал профессор Volker Diehl — основатель и руководитель германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin Lymphoma Study Group — GHSG) — наиболее авторитетный в настоящее время специалист по изучению и лечению лимфомы Ходжкина (ЛХ). Открывая заседание, V. Diehl подчеркнул необходимость и важность создания регистра больных ЛХ в России и обучения широкого круга специалистов работе в режиме протокола; он приветствовал создание многоцентрового исследовательского протокола по изучению эффективности и переносимости программ первой линии терапии ЛХ. Профессор V. Diehl в своем докладе рассказал об истории создания германской группы по изучению ЛХ.

В 1978 г. всего три клиники Германии начали работать по единым протоколам. За первый год лечение по протоколам получили всего 50 больных и за первые 10 лет — лишь 500 больных, но за последние 5 лет по протоколам GHSG более чем в 500 клиниках у 220 врачей лечение получили более 5000 больных. Всего к 2008 г. в регистре GHSG числится более 14 500 больных ЛХ. Такое большое количество врачей, участвующих в протоколах, позволяет не только исключить субъективность в подборе больных, но и в кратчайшие сроки набирать репрезентативные выборки для выявления наиболее эффективных лечебных программ. С другой стороны, лечение по протоколам предоставляет абсолютному большинству больных возможность получить наиболее квалифицированную медицинскую помощь и более высокие шансы для достижения полной ремиссии и выздоровления.

Доклад профессора Volker Diehl был посвящен современному состоянию лечения ЛХ и перспективам лечения этого заболевания в будущем, новым протоколам, запланированным GHSG и другими крупными исследовательскими центрами Европы и Америки. Сегодня выбор программы терапии ЛХ базируется на анатомической стадии, клинических и биологических факторах риска и фактической доступности лекарственных препаратов и схем химиотерапии. Однако при выборе программ лечения не учитываются индивидуальный молекулярный профиль опухоли, индивидуальный молекулярный ответ больного на наличие опухоли, группы риска, основанные на данных молекулярной генетики.

Современная терапия ЛХ позволяет достичь 80–90 % полных ремиссий независимо от стадии заболевания, однако у больных с распространенными стадиями частота рецидивов достигает 30 %, и еще у 5–15 % больных от-



V. Diehl

мечается поздняя токсичность проведенной терапии, сопровождающаяся повышением заболеваемости и смертности вследствие вторых опухолей и кардиопульмональной токсичности. В то же время не существует сопроводительной терапии, адекватно снижающей риск этих осложнений. Современные программы лечения предполагают снижение кардиальной и пульмональной токсичности до уровня менее 3–5 %, но уровень этой токсичности остается высоким для больных, получивших более 4 циклов по схеме ABVD. Итоги дифференцированных программ GHSG, созданные в 1994–1998 гг., показывают, что независимо от стадии и прогностической группы 5–6-летняя общая выживаемость больных достигает 90 %. Аналогичные результаты публикуются и другими крупными исследовательскими группами. V. Diehl сформулировал проблемы в лечении ЛХ, которые предстоит решать в ближайшие десятилетия. Для ранних стадий с благоприятным прогнозом — это снижение токсичности и повышение эффективности лечения; для ранних стадий с неблагоприятным прогнозом — умеренная интенсификация лечения. Для больных с распространенными стадиями число проблем, которые предстоит решать, значительно больше:

- Если схема ABVD — «золотой стандарт», то что делать с 30–35 % больных, которые не были излечены с помощью этой программы?
- Является ли высокодозная химиотерапия с пересадкой стволовых клеток крови единственным методом лечения для этих 30 % больных?



Слева направо: Д-р мед. наук Е. А. Демина, Д. Л. Строяковский, проф. V. Diehl, д-р мед. наук А. М. Ковригина

- Как идентифицировать больных с хорошим и плохим прогнозом при первичной диагностике заболевания?
- Ранняя интенсификация или поздняя интенсификация?
- Нужно ли нам адаптировать терапию соответственно международному прогностическому индексу (IPS)?
- Может ли ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография) выделить больных с хорошим и плохим ответом на лечение?

Для больных с ранними стадиями (с благоприятным и неблагоприятным прогнозом) V. Diehl перечислил вопросы, поиск ответов на которые уже начат:

- Что предпочтительней: лучевая терапия или комбинация лучевой и химиотерапии?
- Какой должна быть химиотерапия и в каком объеме?
- Необходима ли лучевая терапия, какими должны быть поля и дозы?
- Может ли ПЭТ выделить больных с хорошим и плохим прогнозом?

Рандомизированный протокол HD10 был закрыт в 2003 г. после набора 1375 больных и исследовал минимально необходимое число циклов полихимиотерапии по схеме ABVD (2 или 4) и достаточность суммарной очаговой дозы лучевой терапии на зоны исходного поражения 20 и 30 Гр. В настоящее время больные прослежены до 84 мес., медиана составила 52 мес. 5-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, оказалась одинаковой — 91 и 92 % у больных, получавших как 2, так и 4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD, и равной (89 %) выживаемости больных, получавших 2 цикла ABVD и облучение всех лимфатических коллекторов (протокол HD3). При сравнении доз облучения на зоны исходного поражения в первые 4 года различия не выявлено: 4-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, была одинаковой — 93 и 94 %, но после 5 лет наблюдения в группе больных, получивших облучение в дозе 20 Гр, наметилась тенденция к снижению этого показателя ( $p = 0,076$ ). Для более достоверных выводов необходимо более длительное наблюдение.

Протокол HD13 включил 985 больных и должен был ответить на вопрос: насколько необходимы блеомицин и дакарбазин в составе схемы ABVD. Дизайн исследования заключался в последовательном исключении из схемы ABVD (адрибластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) блеомицина

и дакарбазина. Было сформировано 4 группы больных, получавших химиотерапию по схемам ABVD, ABV (адрибластин, блеомицин, винбластин), AV (адрибластин, винбластин), AV (адрибластин, винбластин). После 2 циклов химиотерапии больные всех групп получали одинаковую лучевую терапию на зоны исходного поражения в дозе 30 Гр. Первая оценка эффективности лечения была проведена при достижении медианы прослеженности 2 года. Частота отрицательных событий (прогрессирование ЛХ, рецидив, смерть больного) оказалась одинаково низкой в группах больных, получавших полихимиотерапию по схемам ABVD и AV, — 2,3 и 3,4 % соответственно, но одинаково и статистически значимо выше в группах больных, получавших лечение по схемам ABV и AV — 10,5 и 10,6 % соответственно. Такое различие в частоте отрицательных событий за первые 2 года после окончания лечения предполагает, что исключение блеомицина из программ терапии первой линии не ухудшит отдаленных результатов лечения. Был сделан вывод, что блеомицин может быть исключен из терапии первой линии с целью уменьшения числа таких поздних осложнений лечения, как легочная токсичность, что, в свою очередь, может улучшить отдаленные результаты терапии.

Профессор V. Diehl отметил, что для больных с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом преимущество комбинированной химиолучевой терапии перед радикальной лучевой и полихимиотерапией стало непреложным фактом. Однако и для этой группы пациентов остаются нерешенные вопросы: какой должна быть оптимальная химиотерапия в рамках комбинированного химиолучевого лечения и может ли ПЭТ выделить группы больных с хорошим и плохим прогнозом. Протокол HD11 (1456 больных) при длительности наблюдения до 7 лет не выявил различия в выживаемости, свободной от неудач лечения, между группами больных, получавших 4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD или 4 цикла по схеме BEACOPP-базовый. На следующем этапе в рамках протокола HD14 (1250 больных) сравнивали две группы больных: получавшие международный стандарт — 4 цикла по схеме ABVD и получавшие 2 цикла полихимиотерапии по схеме BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD. При первом анализе (общая длительность наблюдения до 3 лет) выживаемость до прогрессирования оказалась статистически значимо лучше ( $p = 0,0007$ ) в группе больных, получавших 2 цикла

BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD.

Ответить на вопрос, могут ли отрицательные результаты ПЭТ-исследования после 2-го цикла полихимиотерапии по схеме ABVD позволить отказаться от лучевой терапии у больных с ранними стадиями, пытается и исследовательская группа EORTC (European Organization of Research and Treatment of Cancer — Европейская организация по изучению и лечению рака). Начат набор больных в протоколы H10 + H11, в которых после 2 циклов ABVD выполняется ПЭТ-исследование и при отрицательных результатах ПЭТ проводится 1 консолидирующий цикл ABVD у больных с благоприятным прогнозом и 2 цикла ABVD у больных с неблагоприятным прогнозом. Больные с положительными результатами ПЭТ получают 1 цикл BEACOPP-эскалированный и лучевую терапию. Запланированы группы сравнения, которые будут получать современную стандартную терапию: 3 цикла ABVD + облучение зон исходного поражения в дозе 30 Гр у больных с благоприятным прогнозом и 4 цикла ABVD + облучение зон исходного поражения в дозе 30 Гр у больных с неблагоприятным прогнозом.

V. Diehl суммировал 10-летние результаты программы BEACOPP и охарактеризовал перспективы новых протоколов по изучению эффективности терапии у больных с распространенными стадиями ЛХ. Основными направлениями будущих исследований, по мнению V. Diehl, являются выбор терапии в соответствии с IPS — риск-адаптированная терапия, коррекция терапии по результатам ПЭТ-исследования после 2-го и 4-го циклов и ранняя интенсификация терапии.

Как показано несколькими крупными исследованиями, в группе больных с распространенными стадиями при лечении по программе ABVD 5-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, составляет лишь 61–68 %, а общая выживаемость — 73–83 %, а при лечении по программе BEACOPP-эскалированный эти показатели достигают 88 и 92 % соответственно. По данным GHSG, преимущество эскалированной схемы BEACOPP перед схемой CVPP/ABVD было выявлено как по 10-летней выживаемости, свободной от неудач лечения (22 %), и общей выживаемости (11 %;  $p = 0,0001$ ), так и по общему числу умерших больных — 2,6 vs 9,1 %. Итальянская исследовательская группа также подтвердила преимущество схемы BEACOPP-эскалированный перед

схемой ABVD в рандомизированном исследовании: частота неудач лечения составила 22 и 41 %, а 4-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, — 63 и 78 % соответственно ( $p = 0,016$ ). Таким образом, программа ABVD не является «золотым стандартом» для больных с распространенными стадиями ЛХ.

Профессор V. Diehl подчеркнул, что, однако, при лечении по программе BEACOPP-эскалированный лейкопения III–IV степени констатируется у 70 % пациентов, начиная уже с 1-го цикла, а анемия и тромбоцитопения III–IV степени к 4-му циклу достигают 30–40 % и остаются на этом уровне до конца лечения. Эти осложнения определили дальнейшее направление поиска оптимальных программ лечения: необходимость деэскалации терапии при сохранении ее эффективности и определение как места эскалации терапии в лечебной программе (ранняя или поздняя), так и диагностических методов, позволяющих определить группу больных с плохим прогнозом, нуждающихся в эскалации терапии.

С целью деэскалации всей программы терапии были предложены программы лечения, сочетающие 4 цикла BEACOPP-эскалированный и 4 цикла BEACOPP-базовый, и программа BEACOPP-14, в которой базовые циклы проводятся каждый 14-й день, а сокращение интервалов до 7 дней достигается применением колониестимулирующих факторов (КСФ). Эффективность последних двух программ при 5-летней прослеженности оказалась аналогичной программе BEACOPP-эскалированный (4-летняя общая выживаемость 91–92 % — протокол HD12), но миелотоксичность существенно ниже. После перехода от первых 4 циклов BEACOPP-эскалированный к последующим 4 циклам BEACOPP-базовый частота лейкопении III–IV степени снижается до 40 %, а анемии и тромбоцитопении III–IV степени — до 10 %.

V. Diehl привел данные итальянско-французской (Federico et al., 2003) исследовательской группы, которые не выявили различия в 5-летней общей выживаемости у больных с распространенными стадиями ЛХ при сравнении 8 циклов ABVD с 4 циклами ABVD + высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией стволовых клеток. Поэтому в большинстве новых исследовательских протоколов для больных с распространенными стадиями ЛХ предполагается ранняя интенсификация терапии, т. к. большинство опухолевых клеток погибает

за первые 2–3 мес. лечения. Протокол HD15 германской группы по изучению ЛХ предполагает сравнить в рандомизированном исследовании эффективность трех программ: 8 циклов BEACOPP-эскалированный, 8 циклов BEACOPP-14 и 6 циклов BEACOPP-эскалированный. В исследование уже включено 2080 больных. Одновременно в этом протоколе изучается прогностическое значение ПЭТ, проведенной после окончания полихимиотерапии, и значение ПЭТ для планирования консолидирующей лучевой терапии.

V. Diehl представил предварительные результаты в группе из 311 больных. Из 216 больных с отрицательными данными ПЭТ-исследования и потому не получивших лучевой терапии отрицательные события были констатированы у 4 % пациентов, но в группе из 59 больных с положительными результатами ПЭТ-исследования, несмотря на то что им дополнительно проводилась лучевая терапия, у 15 % отмечены отрицательные события. При предварительной оценке общей выживаемости (длительность наблюдения до 2 лет) в группе с положительными результатами ПЭТ выживаемость оказалась статистически значимо ниже ( $p = 0,011$ ).

Подводя итог обзору современного состояния вопроса о лечении больных с распространенными стадиями ЛХ, V. Diehl представил дизайн нескольких новых проспективных протоколов, созданных после публикации данных исследования Gallamini и соавт. Эта исследовательская группа выявила прогностическое значение положительных результатов ПЭТ-исследования после 2-го цикла химиотерапии. Выбор терапии во всех этих протоколах проводится в соответствии с IPS, а коррекция терапии — по результатам ПЭТ-исследования после 2-го и 4-го циклов: протокол HD18 GHSG, протокол Israil H2, протокол UKNCRI/Nordic Lymphoma group. Химиотерапия проводится по схемам ABVD, BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14.

В своем выступлении руководитель отделения химиотерапии Московской городской клинической больницы № 62 Д. Л. Строяковский остановился на основных задачах проекта **ЛХМосква-1** по лечению первичных больных ЛХ.

1. Определить прогностическое значение ПЭТ.

Основанием для этой задачи протокола послужили данные многочисленных исследований, показавшие значение ПЭТ, выполненной после окончания лечения, для прогноза реци-

дивов заболевания, и исследование Gallamini и соавт., определившее значение ПЭТ после 2-го цикла химиотерапии для раннего прогноза эффективности лечения и возможности его коррекции по результатам ПЭТ.

2. Оценить эффективность и токсичность модифицированных программ первой линии ABVD и BEACOPP без блеомицина — программы AVD и EA(50)COPP; в схеме EA(50)COPP доза адриабластина увеличена до 50 мг/м<sup>2</sup>.

Основанием для этой задачи послужили многочисленные данные о токсическом воздействии блеомицина на легочную ткань, особенно в сочетании с лучевой терапией на средостение, и данные протокола HD13 GHSG, показавшие, что исключение блеомицина из схемы ABVD не снижает ее эффективности. После консультации с V. Diehl авторами было решено увеличить разовую дозу адриабластина до 50 мг/м<sup>2</sup>.

3. Оценить эффективность и токсичность 4 циклов модифицированной схемы первой линии EA(50)COPP-14 при лечении больных с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом.

Основанием для этой задачи послужили данные HD14 GHSG, показавшие преимущество эскалации терапии (2 цикла BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD) у больных этой группы по сравнению с «золотым стандартом» — 4 цикла по схеме ABVD. При первом анализе (общая длительность наблюдения до 3 лет) выживаемость до прогрессирования оказалась статистически значимо лучше ( $p = 0,0007$ ) в группе больных, получавших 2 цикла BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD.

4. Оценить эффективность и токсичность 6 циклов модифицированной схемы первой линии EA(50)COPP-14 при лечении больных с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом.

Основанием для этой задачи послужили протокол HD13 GHSG об одинаковой эффективности терапии по схемам ABVD и AVD и предположение, что интенсификация терапии за счет повышения дозы адриабластина до значений, используемых в схеме CNOP, в сочетании с сокращением интервалов между циклами до 7 дней окажется достаточной для больных с распространенными стадиями ЛХ.

5. Оценить возможность снижения разовой дозы КСФ при проведении лечения по программе EA(50)COPP-14 в рандомизированном исследовании.

Основанием для этой задачи послужили данные Топег и соавт. (1998) и Жап и соавт. (2001), которые показали, что при уменьшении вдвое дозы Г-КСФ (филграстим) частота нейтропении III–IV степени и инфекционных осложнений не увеличивается. В исследовании будет изучаться первый российский препарат рекомбинантного человеческого Г-КСФ — Лейкостим® (МНН: филграстим).

Проект представила ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН д-р мед наук Е. А. Демина.

Проект **ЛХМосква-1** является первым в России оригинальным и инновационным многоцентровым клиническим исследованием II фазы по эффективности и переносимости программ первой линии терапии ЛХ у больных с различным прогнозом. Проект состоит из 3 протоколов по лечению первичных больных ЛХ, сформированных соответственно трем прогностическим группам:

- протокол по лечению больных в ранних стадиях с благоприятным прогнозом — ЛХМосква-1-1;
- протокол по лечению больных в ранних стадиях с неблагоприятным прогнозом — ЛХМосква-1-2;
- протокол по лечению больных с распространенными стадиями — ЛХМосква-1-3.

Отбор больных ЛХ в каждый из протоколов будет проводиться в соответствии со стадией заболевания, наличием или отсутствием симптомов интоксикации и комплексом факторов риска, определяющих принадлежность больного к одной из трех прогностических групп. В протоколе будет использоваться комплекс факторов риска, предложенный GHSG. Протоколом исследования запланировано применение КТ с контрастированием и ПЭТ для диагностики и стадирования патологического процесса, а также при рестадировании и оценке эффективности терапии.

**Однако возможность проведения ПЭТ не является обязательным условием для участия в исследовании. При невозможности выполнения ПЭТ стадирование и рестадирование, а также оценка ответа на лечение будут осуществляться по результатам КТ, клиническим и лабораторным данным.**



Рис. 1. Общий дизайн проекта ЛХМосква-1

Однако для больных, не прошедших ПЭТ до начала лечения, программа терапии по результатам ПЭТ в процессе лечения не корректируется!

На рис. 1 представлен общий дизайн протокола для всех прогностических групп в зависимости от возможности выполнения ПЭТ-исследования больными.

Оценка эффективности у больных, не прошедших ПЭТ, будет проводиться по критериям Cotswald (1989), а у больных, имеющих возможность выполнения ПЭТ-исследования трижды, — по критериям, предложенным Международной рабочей группой по критериям ответа (В. Chesson et al., 2007).

Для унификации данных при первичной диагностике, выборе программы лечения и подтверждении эффекта референс-центром для всех больных является ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. В дальнейшем планируется создание региональных референс-центров в ведущих региональных клиниках, показавших высокую частоту совпадения данных иммуногистохимического исследования, определения стадии заболевания, прогностической группы и планируемого объема облучения с оценкой, проведенной в РОНЦ.

#### Протокол ЛХМосква-1-1

**При ранних стадиях и благоприятном прогнозе** после 2 циклов полихимиотерапии по схеме АВV проводится рестадирование в группе больных, прошедших ПЭТ-исследование, лечение продолжается в зависимости от результатов ПЭТ и КТ. Дополнительно проводится либо 2 цикла АВV, либо облучение зон исходного поражения, либо интенсификация терапии. В

группе больных, прошедших только КТ, дополнительно проводится либо только облучение зон исходного поражения, либо еще 2 цикла АВV + облучение зон исходного поражения, либо интенсификация терапии — 4 цикла ЕА(50)СОРР-14 + облучение зон исходного поражения.

#### Протокол ЛХМосква-1-2

**При ранних стадиях и благоприятном прогнозе** после 2 циклов полихимиотерапии ЕА(50)СОРР-14 проводится рестадирование в группе больных, прошедших ПЭТ-исследование, и после 2 дополнительных циклов ЕА(50)СОРР-14 повторно выполняется КТ-исследование, дальнейшее лечение продолжается в зависимости от результатов ПЭТ и КТ. После 4 циклов ЕА(50)СОРР-14 дополнительно проводится либо облучение зон исходного поражения, либо еще 2 цикла ЕА(50)СОРР-14 + облучение зон исходного поражения, либо интенсификация терапии. В группе больных, не имеющих возможности выполнить ПЭТ-исследование трижды, рестадирование по КТ проводится после 4 циклов ЕА(50)СОРР-14 и выбор терапии осуществляется аналогично группе больных, прошедших ПЭТ-исследование: облучение зон исходного поражения, 2 дополнительных цикла ЕА(50)СОРР-14 + облучение зон исходного поражения либо интенсификация терапии — вторая линия.

#### Протокол ЛХМосква-1-3

**При распространенных стадиях** после 2 циклов полихимиотерапии ЕА(50)СОРР-14 проводится рестадирование в группе больных, прошедших ПЭТ-исследование, и после 4 дополни-

тельных циклов EA(50)COPP-14 повторно выполняется КТ-исследование, дальнейшее лечение продолжается в зависимости от результатов ПЭТ и КТ. При достижении полной или частичной ремиссии и отрицательных результатах ПЭТ проводится рандомизация после 6 циклов EA(50)COPP-14 между только наблюдением и облучением зон исходно больших опухолевых масс и остаточных опухолей. При частичной ремиссии и положительных результатах ПЭТ, стабилизации или прогрессировании — интенсификация терапии. В группе больных, не имеющих возможности выполнить ПЭТ-исследование трижды, рестадирирование по КТ проводится после 2-го и 6-го циклов EA(50)COPP-14. Выбор терапии осуществляется аналогично группе больных, прошедших ПЭТ-исследование: при полной или частичной ремиссии более 70 % проводится облучение зон исходно больших опухолевых масс и остаточных опухолей зон исходного поражения. В остальных случаях — интенсификация терапии — вторая линия.

ЗАО «Биокад» создана электронная система регистрации данных о ходе исследования. Электронная система регистрации данных о ходе исследования будет использоваться для:

- упрощения и улучшения координации между исследовательскими центрами;
- стандартизации разделения больных по прогностическим группам;
- стандартизации выбора программы лечения;
- анализа результатов лечения.

Протокол вызвал живой интерес слушателей. Обсуждалась целесообразность отказа от блеомицина при лечении первичных больных ЛХ, возможность повышения кардиотоксичности вследствие увеличения разовой дозы антрациклинов, а также риск снижения эффективности лечения при уменьшении объема лечения по результатам ПЭТ.

В ответах на вопросы авторы проекта ссылались на данные крупных

международных исследований, представленные V. Diehl, и собственный опыт лечения первичных больных ЛХ по программам BEACOPP-базовый, BEACOPP-эскалированный и BEACOPP-14.

В заключительном слове профессор V. Diehl указал на оригинальность и инновационность проекта **ЛХМосква-1**, посетовав на консервативность специалистов из крупных европейских исследовательских центров. V. Diehl поддержал авторов по основным инновационным положениям проекта, указав на перспективность исследования. Создание такого протокола — всегда большая, сложная и очень трудоемкая работа, а поставленные авторами цели создания общероссийского регистра по ЛХ и обучения широкого круга специалистов лечению больных ЛХ в режиме протокола являются актуальной задачей — подчеркнул V. Diehl. Профессор V. Diehl призвал присутствующих присоединиться к исследованию.