

ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ

С.В. Семочкин¹, С.С. Лория¹, А.Г. Румянцев¹, В.М. Сотников²

¹ФГУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии» Росздрава, Москва;

²ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Росмедтехнологий», Москва

Представлен анализ клинической эффективности протокола DAL-HD-90m в лечении подростков и взрослых молодого возраста с лимфомой Ходжкина (ЛХ). В исследование с ноября 1997 г. по апрель 2007 г. включено 97 пациентов (38 мужчины, 59 женщины) в возрасте от 15 до 45 лет с впервые диагностированной ЛХ. Больным с клиническими стадиями IA, IB и IIA (терапевтическая группа (ТГ) 1) проводили терапию в объеме 2 циклов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ODPa (винкристин, дакарбазин, преднизолон, адриамицин) для лиц женского или OEPa (винкристин, этопозид, преднизолон, адриамицин) для лиц мужского пола. Пациентам со стадиями IIB, IIIA, IE A, IE B, IIE A (ТГ 2) дополнительно проводили 2 цикла COPD (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин). В случае IIIB, IVA, IVB, IIE B, IIIE A, IIIE B стадий (ТГ 3) вне зависимости от пола всем пациентам проводили 2 цикла ODPa и 4 цикла COPD. Лучевую терапию (ЛТ) назначали всем пациентам на первично пораженные лимфатические области в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр с дополнительным облучением (6–10 Гр) на остаточные опухоли. Полная ремиссия (CR) наблюдалась у 91% пациентов в ТГ 1, 94% в ТГ 2 и 89% в ТГ 3. Шестилетняя общая выживаемость составила $0,91 \pm 0,09$; $0,88 \pm 0,08$ и $0,76 \pm 0,08$ соответственно, бессобытийная выживаемость — $0,91 \pm 0,09$; $0,94 \pm 0,06$ и $0,93 \pm 0,05$ соответственно. Отсутствие CR/CRu после 2 курсов индукционной терапии OPPa/OEPa (0,60 против 0,93; $p=0,006$), большие инициальные опухолевые массы более 50 см^3 (0,66 против 0,91, $p=0,017$) и величина МПИ ≥ 4 (0,44 против 0,82; $p=0,039$) были факторами неблагоприятного прогноза у больных ТГ 3.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, подростки, лица молодого возраста, протокол DAL-HD-90m

TREATMENT OF HODGKIN'S LYMPHOMAS IN ADOLESCENT AND YOUNG PATIENTS

S.V.Semochkin, S.S.Loriya, A.G.Rumyantsev, V.M.Sotnikov

Federal State Enterprise «Federal Research Clinical Center

of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Russian Public Health;

Federal State Enterprise «Russian Research Center of Roentgen-Radiology» of Russian Medical Technologies, Moscow

Clinical efficacy of DAL-HD-90m protocol in the treatment of adolescent and young patients with Hodgkin's lymphomas was analyzed. From November 1997 to April 2007, 97 patients (38 males and 59 females) aged from 15 to 45 years with first diagnosed Hodgkin's lymphomas were enrolled to trial. Patients with IA, IB and IIA stages (therapeutic group (TG) 1) were treated by 2 cycles of ODPa regimen (vincristine, procarbazine, prednisolone, adriamycin) for females and 2 cycles of OEPa regimen (vincristine, etoposide, prednisolone, adriamycin) for males. Patients with IIB, IIIA, IE A, IE B, IIE A stages (TG 2) received additional two cycles of multi-agent chemotherapy with COPD regimen (cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, adriamycin). Patients of TG 3 (stages IIIB, IVA, IVB, IIE B, IIIE A, IIIE B) were treated with 2 cycles of ODPa and 4 cycles of COPD regimens irrespective of the patient's sex. Radiotherapy was carried out to all patients: targets included regional lymph nodes (total local dose of 30 Gy) and additionally the residual tumor (total dose of 6–10 Gy). Complete response was achieved in 91 % patients from TG 1, 94% patients from TG 2 and 89% from TG 3 group. Six-year overall survival was $0,91 \pm 0,09$; $0,88 \pm 0,08$ and $0,76 \pm 0,08$, respectively. The absence of CR/CRu after 2 courses of OPPa/OEPa (0,60 versus 0,93; $p=0,006$), initial tumors of larger volumes than 50 cm^3 (0,66 versus 0,91, $p=0,017$) and the International Prognostic Index no lower than 4 points (0,44 versus 0,82; $p=0,039$) were unfavorable prognostic factors for TG3 patients in this study.

Key words: Hodgkin's lymphoma, adolescents, young patients, DAL-HD-90m protocol

Ежегодно в России диагностируется около 3,2 тыс. новых случаев лимфомы Ходжкина (ЛХ) [1]. Максимальный показатель заболеваемости отмечается у молодых пациентов в возрасте от 15 до 30 лет [2].

ЛХ — высокочувствительная к лечению опухоль. В отношении нее проведено большое количество хорошо организованных рандомизированных терапевтических исследований, накоплено много данных характеризующих ее течение. Современная

концепция риск-адаптированной терапии ЛХ направлена на повышение эффективности и снижение риска отдаленных осложнений [3]. Как в детской, так и во взрослой практике общепринято деление пациентов с ЛХ на группы риска в соответствии с клинической стадией по Анн-Арбор и наличием отдельных инициальных клинических и лабораторных прогностических факторов. Опухолевый процесс разделяют на анатомически локализованный (ранние стадии) и распространенный (генерализованный).

лизированные стадии). Стадии I—II без факторов риска обычно классифицируют как ранние стадии с благоприятным прогнозом (низкий риск), а в случае наличия факторов риска — как ранние стадии с неблагоприятными прогностическими факторами (промежуточный риск). Стадии III—IV рассматривают как генерализованные (высокий риск). К факторам неблагоприятного прогноза большинство исследователей относят массивные опухолевые поражения (bulky disease), вовлечение экстранодалных органов (Е-стадии), биологические признаки опухолевой активности (симптомы интоксикации и повышение СОЭ) и вовлечение 4 и более лимфатических регионов [4].

Исторически лучевая терапия (ЛТ) была первым эффективным методом лечения ЛХ. В ЛТ по поводу ЛХ существуют два подхода: первый — облучение зон поражения (involved field — IF), второй — облучение «протяженными» полями (extended field — EF), когда облучают не только те лимфатические узлы и структуры, поражение которых установлено с помощью объективных методов исследования, но и лимфатические узлы, поражение которых можно только предполагать [5]. Очевидной тенденцией в мировой практике становится уменьшение объемов и доз ЛТ [6].

Педиатрическая стратегия лечения детей и подростков с ЛХ направлена на минимизацию интенсивности ЛТ, сокращение суммарных доз алкилирующих цитостатиков и антрациклинов с целью снижения риска отдаленных осложнений (вторичных опухолей, сердечно-сосудистых событий) и нарушения фертильности [7]. Значимым этапом в развитии данной стратегии стал немецко-австрийский протокол DAL-HD-90. В рамках данного исследования пациенты в зависимости от группы риска получали соответственно 2 (низкий), 4 (промежуточный) или 6 (высокий риск) циклов полихимиотерапии (ПХТ) с последующим облучением зон поражения в СОД 20—25 Гр [8].

Как показано в недавно опубликованной работе посвященной отдаленным результатам DAL-HD-78 и DAL-HD-90, кумулятивный риск всех вторичных опухолей через 22 года наблюдения составил $11 \pm 2\%$, в том числе $10 \pm 2\%$ для солидных опухолей; $0,8 \pm 0,5\%$ для НХЛ и $0,6 \pm 0,3\%$ для лейкозов [9]. Ограниченное применение антрациклинов (суммарная доза доксорубина 160 мг/м^2) в 2 индукционных циклах ОРРА (винкристин, прокарбазин, преднизолон, доксорубин) для девочек и ОЕРА (винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубин) для мальчиков практически не приводит к кардиотоксичности. Только у одного из 1200 пациентов развилась хроническая кардиомиопатия [9]. Немаловажно и то обстоятельство, что замена прокарбазина (ОРРА) на этопозид (ОЕРА) позволяет сохранить нормальный сперматогенез у пациентов мужского пола двух первых терапевтических

групп (ТГ) [9]. Протокол предусматривает полный отказ от применения блеомина, широко используемого во взрослых программах и ответственного за высокую частоту пневмонитов в случае комбинирования с облучением медиастинальных лимфатических узлов [10].

Подростки в силу возрастных особенностей могут получать лечение как по педиатрическим, так и по взрослым протоколам. Убедительных данных о преимуществе указанных вариантов терапии в отношении подростков нет, несмотря на то, что они во многом различаются по дозо-временной интенсивности, спектру используемых противоопухолевых препаратов и режимов ЛТ. В то же время в литературе имеются отдельные сообщения о чрезмерной отдаленной токсичности в случае лечения подростков по некоторым взрослым программам [11].

Целью настоящей работы явился анализ клинической эффективности протокола DAL-HD-90m в лечении подростков и взрослых молодого возраста с ЛХ, а также оценка прогностической ценности наиболее часто используемых клинических и биологических показателей применительно к моделям формирования прогностических групп пациентов.

Материалы и методы

В исследование с ноября 1997 г. по апрель 2007 г. было включено 97 пациентов (38 мужчин, 59 женщин) в возрасте от 15 до 45 лет с впервые диагностированной ЛХ. Анализ результатов выполнен по состоянию на апрель 2008 г. Сроки наблюдения за пациентами составили от 1 до 11 лет (медиана 5,8 года). Лечение по протоколу DAL-HD-90m последовательно проводилось сначала в отделении подростковой и возрастной гематологии ФГУ «ФНКЦ ДГОИ» Росздрава, а затем в отделении комбинированных методов лечения ФГУ «РНЦ рентгенодиагностики» Росмедтехнологий.

Результаты исследования представлены отдельно по двум возрастным группам: подростки 15—18 лет (медиана 16,0 года) — 49 (50,5%) пациентов и молодые взрослые 19—45 лет (медиана 21,0 года) — 48 (49,5%) человек.

Больным с клиническими стадиями IA, IB и IIA (ТГ 1, ранние стадии) проводили терапию в объеме 2 циклов ПХТ по схеме ODPA (винкристин, дакарбазин, преднизолон, адриамицин) для лиц женского или ОЕРА для лиц мужского пола. Пациентам со стадиями IIB, IIIA, IE A, IE B, IIE A (ТГ 2, промежуточные стадии) дополнительно проводили 2 цикла COPD (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин). В случаях со стадиями IIIB, IVA, IVB, IIE B, IIIE A, IIIE B (ТГ 3, генерализованные стадии) вне зависимости от пола всем пациентам проводили 2 цикла ODPA и 4 цикла COPD. Дизайн протокола DAL-HD-90m представлен на рис. 1.

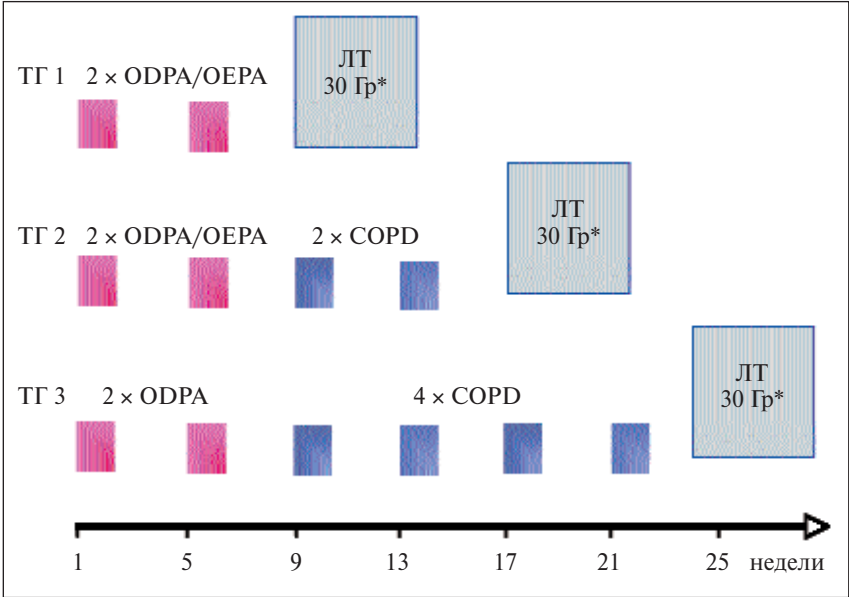


Рис. 1. Общий терапевтический план протокола DAL-HD-90m
Примечание: ТГ — терапевтическая группа; ЛТ — лучевая терапия.
* — дополнительно 6—10 Гр на остаточные опухоли.

Таблица 1. Инициальные характеристики пациентов

Параметры	Подростки		Взрослые		Всего:	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пациенты	49	100	48	100	97	100
Возраст, лет						
Медиана	16		21		18	
Разброс	15—18		19—45		15—45	
Пол						
Мужской	21	43	17	35	38	39
Женский	28	57	31	65	59	61
Гистологический вариант						
Нодулярный склероз	35	71	36	75	71	73
Смешанно-клеточный	13	27	11	23	24	25
Лимфоидное истощение	1	2	1	2	2	2
Симптомы интоксикации						
А-стадии	10	20	8	17	18	19
Б-стадии	39	80	40	83	79	81
Большие инициальные опухолевые массы (> 50 см ³)						
Нет	18	37	21	44	39	45
Есть	31	63	27	56	58	55
Большие инициальные опухолевые массы (> 200 см ³)						
Нет	38	78	34	71	72	74
Есть	11	22	14	29	25	26
Медиастинально-торакальный индекс (n=88)						
< 1/3	32/43	74	35/45	78	67	76
≥ 1/3	11/43	26	10/45	22	21	24
Терапевтическая группа						
1	6	12	5	10	11	11
2	19	39	13	27	32	33
3	24	49	30	63	54	56

Примечание: p>0,05 при всех вариантах сравнения между группами.

ЛТ проводилась в объеме облучения первично пораженных лимфатических областей в СОД 30 Гр с дополнительным облучением остаточных опухолей в дозе 6-10 Гр. Облучение первично вовлеченных нелимфоидных органов (за исключением костного мозга) проводилось в дозах, адаптированных к лучевой толерантности соответствующей нормальной ткани. Легкие и почки не включали в программу ЛТ в случае полной регрессии опухолевых очагов в данных органах в процессе ПХТ.

Модификация оригинального протокола была осуществлена по следующим позициям:

1. Больным ТГ 3 проводили 2 цикла ODPa вне зависимости от пола, поскольку по результатам оригинального исследования 2 цикла OEPa были недостаточно эффективны для пациентов мужского пола ТГ 3 [8].

2. Из-за отсутствия в России в течение долгого времени прокарбазина он был заменен дакарбазином в дозе 375 мг/м² в виде внутривенной инфузии в 1-й и 14-й дни цикла, аналогично таковому в циклах ABVD [12].

3. Взрослым пациентам вместо винкристина в дозе 1,5 мг/кг (максимум 2 мг) внутривенно вводился винбластин в эквивалентной дозировке 6 мг/кг (максимум 10 мг) внутривенно, что связано с более высокой кумулятивной неврологической токсичностью винкристина у взрослых больных [12].

4. СОД на лимфатические области была увеличена с 20—25 до 30 Гр, что связано с большей неравномерностью распределения дозы ЛТ при использовании гамма-терапевтических установок с источником Co⁶⁰ по сравнению с линейными ускорителями [13].

В качестве второй линии (salvage) терапии пациентам с прогрессией ЛХ дальнейшее лечение проводили по програм-

ме ВЕАСОРР (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфан, винбластин, прокарбазин, преднизолон) эскалированный с дополнением ЛТ [14].

Большими опухолевыми массами считали поражения внутригрудных лимфатических узлов с медиастинально-торакальным индексом (МТИ) $\geq 1/3$ или любые локализации с объемом опухолевого узла или конгломерата более 50 см³. Объем рассчитывали по данным двустороннего измерения размеров образования по следующей формуле: $V = \pi/6 \times d1 \times d1 \times d2$, где V — объем образования в см³, d1 — ширина, d2 — длина лимфатического узла или опухоли [15].

Международный прогностический индекс (МПИ) рассчитан для пациентов ТГ 3 по общепринятой методике, учитывающей следующие неблагоприятные признаки: сывороточный альбумин < 4,0 г/дл, гемоглобин < 10,5 г/дл, мужской пол, IV клиническая стадия по Анн-Арбор, лейкоцитоз > $15,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения < $0,6 \times 10^9/\text{л}$ и/или < 8% от общего числа лейкоцитов периферической крови [16].

Эффективность лечения определяли по показателю достижения полных ремиссий (CR/CRu), частоте рецидивов, числу случаев прогрессии, смертей, показателям общей (overall survival — OS), безрецидивной (disease free survival — DFS) и бессобытийной (event free survival — EFS) выживаемости.

При описании неблагоприятных событий использована следующая классификация: первичная прогрессия ЛХ — прогрессия на протяжении первой линии терапии или в пределах первых 3 мес после ее окончания; ранние рецидивы — рецидивы, возникшие в интервале от 3 до 12 мес после окончания терапии, и поздние рецидивы — рецидивы, диагностированные через 12 мес и позже после окончания терапии [17].

Исследование прогностической значимости отдельных клинических и лабораторных

Таблица 2. Результаты терапии больных с ранними стадиями с благоприятным прогнозом (ТГ 1)

Параметры	Подростки (n=6)		Взрослые (n=5)		Всего (n=11)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
CR/CRu						
После 2-х циклов ОРПА/ОЕРА	4	67	4	80	8	73
После завершения протокола	5	83	5	100	10	91
Прогрессия	1	17	0	0	1	9
Рецидивы	0	0	0	0	0	0
6-летняя DFS	1,0±0,0		1,0±0,0		1,0±0,0	
Смерть (осложнения терапии 2-й линии)	1	17	0	0	1	9
6-летняя EFS	0,83±0,15		1,0±0,0		0,91±0,09	
ППР	5	83	5	100	10	91
6-летняя OS	0,83±0,15		1,0±0,0		0,91±0,09	

Примечание: $p > 0,05$ при всех вариантах сравнения между группами. CR/CRu — полная ремиссия/полная ремиссия недоказанная; DFS (disease free survival) — безрецидивная выживаемость; EFS (event free survival) — бессобытийная выживаемость; OS (overall survival) — общая выживаемость; ППР — первая продолжительная ремиссия.

показателей выполнено отдельно для пациентов ТГ 2 и ТГ 3. В отношении ТГ 1 анализ не проводился в виду ее численной ограниченности. Изучена значимость следующих признаков: возраст, пол, гистологический вариант ЛХ, МПИ для ге-

Таблица 3. Результаты терапии больных с ранними стадиями с факторами неблагоприятного прогноза (ТГ 2)

Параметры	Подростки (n=19)		Взрослые (n=13)		Всего (n=32)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
CR/CRu						
После 2 циклов ОРПА/ОЕРА	10	53	9	69	19	59
После завершения протокола	19	100	11	85	30	94
Прогрессия	0	0	2	15	2	6
Рецидивы						
Ранние	1	5	0	0	1	3
Поздние	1	5	0	0	1	3
6-летняя DFS	0,90±0,08		1,0±0,0		0,93±0,07	
Смерть						
Прогрессия/рецидивы	1	5	0	0	1	3
Осложнения терапии 2-й линии	1	5	0	0	1	3
6-летняя EFS	0,90±0,08		0,85±0,15		0,88±0,08	
ППР	17	90	11	85	28	88
6-летняя OS	0,90±0,09		1,0±0,0		0,94±0,06	

Примечание: $p > 0,05$ при всех вариантах сравнения между группами. CR/CRu — полная ремиссия/полная ремиссия недоказанная; DFS (disease free survival) — безрецидивная выживаемость; EFS (event free survival) — бессобытийная выживаемость; OS (overall survival) — общая выживаемость; ППР — первая продолжительная ремиссия.

Таблица 4. Результаты терапии больных с генерализованными стадиями (ТГ 3)

Параметры	Подростки (n=24)		Взрослые (n=30)		Всего (n=54)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
CR/CRu						
После 2 циклов ОРРА/ОЕРА	15	63	12	40	27	50
После завершения протокола	21	91	26	87	47	89
Прогрессия	3	13	3	10	6	11
Рецидивы						
Ранние	0	0	1	3	1	2
Поздние	2	8	3	10	5	9
6-летняя DFS	0,91±0,06		0,85±0,10		0,88±0,06	
Смерть						
Прогрессия/рецидивы	1	4	2	7	3	6
Осложнения	0	0	1	3	1	2
терапии 2-й линии						
Вторичная опухоль	0	0	1	3	1	2
6-летняя EFS	0,79±0,09		0,73±0,12		0,76±0,08	
Вышли из-под наблюдения	0	0	1	3	1	2
ППР	19	79	22	73	41	76
6-летняя OS	0,96±0,04		0,90±0,09		0,93±0,05	

Примечание: $p>0,05$ при всех вариантах сравнения между группами. CR/CRu — полная ремиссия/полная ремиссия недоказанная; DFS (disease free survival) — безрецидивная выживаемость; EFS (event free survival) — бессобытийная выживаемость; OS (overall survival) — общая выживаемость; ППР — первая продолжительная ремиссия.

нерализованных стадий, наличие общих симптомов интоксикации, число пораженных лимфатических регионов (ЧПЛР), статус достижения CR/CRu после 2 циклов ОРРА/ОЕРА, повышение СОЭ более 30 мм/ч при стадии А или более 50 мм/ч при стадии В, МТИ $\geq 1/3$, наличие больших инициальных опухолевых масс более 50 см³ и локализованного поражения нелимфоидного органа (стадии Е).

Таблица 5. Токсические осложнения терапии

Осложнения/степень токсичности по CTC-NCIC	Подростки (n=49)		Взрослые (n=48)		Всего (n=97)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Анемия	3—4	6	12	7	15	13
Нейтропения	3—4	26	53	10	21*	37
Тромбоцитопения	3—4	1	2	2	4	3
Инфекции	1—2	11	22	7	15	19
	3—4	4	8	2	4	6
Тошнота/рвота	3—4	3	6	2	4	5
Подъем АЛТ/АСТ	3—4	7	14	9	19	17
Периферическая полинейропатия	1—2	9	18	12	25	22
	3	1	2	4	8	5

Примечание: $p<0,05$ при сравнении между группами.

Статистическая обработка экспериментальных данных осуществлялась в соответствии с общепринятыми рекомендациями оценки результатов медико-биологических исследований [18]. Показатели выживаемости рассчитывались по методу Каплана—Майера [19]. Сравнительный анализ признаков между группами пациентов проводился с помощью непараметрического критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p\leq 0,05$.

Результаты

Инициальные характеристики больных с ЛХ представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, не выявлено каких-либо значимых различий по исследованным инициальным параметрам между подростками и взрослыми. Доминирующим гистологическим вариантом в обеих возрастных группах был нодулярный склероз: 35 (71%) из 49 и 36 (75%) из 48 пациентов соответственно ($p>0,05$). Симптомы интоксикации (стадии В) имели место в 39 (80%) и 40 (83%) случаев соответственно ($p>0,05$). Большие инициальные опухолевые массы более 50 см³ диагностированы у 31 (63%) и 27 (56%), более 200 см³ — у 11 (22%) и 14 (29%) пациентов соответственно ($p>0,05$). Недиастинальные опухоли с МТИ $\geq 1/3$ документированы у 21 (24%) из 88 пациентов, по которым имеются данные в полном объеме, без различий между группами: 26 и 22% соответственно ($p>0,05$). Большая часть пациентов была с генерализованными (III, IV) клиническими стадиями: 24 (49%) и 30 (63%) соответственно ($p>0,05$).

Результаты терапии пациентов со стадиями IA, IB и IIA (ТГ 1)

Результаты терапии больных с ранними стадиями ЛХ без факторов неблагоприятного прогноза (ТГ 1) представлены в табл. 2.

CR/CRu после завершения 2 индукционных курсов ОРРА/ОЕРА была констатирована у 8 (73%) из 11 пациентов ТГ 1. После завершения протокола статус ремиссии подтвержден у 10 (91%) пациентов. У 1 (9%)

пациентки диагностирована прогрессия ЛХ. Рецидивов заболевания не было, в первой продолжительной ремиссии (ППР) находятся 10 (91%) пациентов. шестилетняя DFS составила $1,0 \pm 0,0$; EFS и OS — $0,91 \pm 0,09$. Статистически значимых различий по указанным показателям между возрастными группами не отмечено ($p > 0,05$).

Результаты терапии пациентов со стадиями IIB, IIIA, IE A, IE B, IIE A (ТГ 2)

Результаты терапии больных с ранними стадиями ЛХ с факторами неблагоприятного прогноза (ТГ 2) представлены в табл. 3.

В ТГ 2 после 2 индукционных циклов химиотерапии CR/CRu зарегистрирована у 10 (53%) из 19 подростков и 9 (69%) из 13 взрослых, а после завершения всего объема лечения у 19 (100%) и 11 (85%) соответственно ($p > 0,05$). Отмечены 2 (6%) случая прогрессии, 1 (3%) ранний и 1 (3%) поздний рецидив. В ППР находятся 28 (88%) пациентов. шестилетняя DFS составила $0,90 \pm 0,08$ и $1,0 \pm 0,0$ соответственно ($p > 0,05$); EFS P $0,90 \pm 0,08$ и $0,85 \pm 0,15$ соответственно ($p > 0,05$) и OS P $0,90 \pm 0,09$ и $1,0 \pm 0,0$ соответственно ($p > 0,05$).

Результаты терапии пациентов со стадиями IIIB, IVA, IVB, IIE B, IIE A, IIE B (ТГ 3)

Результаты терапии генерализованных стадий ЛХ (ТГ 3) представлены в табл. 4.

CR/CRu после 2 индукционных циклов ODPa достигли 15 (63%) из 24 подростков и 12 (40%) из 30 взрослых ТГ 3 ($p > 0,05$). После завершения протокола DALHD-90m ремиссия подтверждена у 21 (91%) и 26 (87%) больных соответственно ($p > 0,05$). Всего в ТГ 3 отмечено 6 (11%) случаев прогрессии на фоне лечения, 1 (2%) ранний и 5 (9%) поздних рецидивов. В ППР находится 41 (76%) пациент. Вышел из-под наблюдения 1 (2%). шестилетняя DFS составила $0,91 \pm 0,06$ и $0,85 \pm 0,10$ соответственно ($p > 0,05$); EFS P $0,79 \pm 0,09$ и $0,73 \pm 0,12$ соответственно ($p > 0,05$) и OS P $0,96 \pm 0,04$ и $0,90 \pm 0,09$ соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, прогрессия на фоне первой линии терапии

констатирована у 9 (9%) больных: в ТГ 1 — 1 (9%); ТГ 2 — 2 (6%) и ТГ 3 — 6 (11%) соответственно. Из всех пациентов с прогрессией ЛХ 4 (45%) находятся в CR, достигнутой на salvage-терапии. Длительность наблюдения после достижения CR составила от 2 до 7 лет. Двое (22%) больных умерли от осложнений salvage-терапии и двое (22%) — непосредственно вследствие прогрессии ЛХ; 1 (11%) пациент вышел из-под наблюдения.

Рецидивы заболевания возникли у 8 (8%) пациентов ТГ 2 и ТГ 3: 2 (6%) и 6 (11%) соответственно.

Таблица 6. Прогностические факторы

Факторы	Терапевтическая группа					
	п	2 (n=32)		п	3 (n=54)	
		ППР	Вер.±SE		ППР	Вер.±SE
Возраст, годы						
15—18	19	17	$0,90 \pm 0,08$	24	19	$0,79 \pm 0,09$
19—45	13	11	$0,85 \pm 0,15$	30	22	$0,73 \pm 0,12$
Пол						
мужской	23	21	$0,91 \pm 0,09$	30	23	$0,77 \pm 0,09$
женский	9	7	$0,78 \pm 0,14$	24	18	$0,75 \pm 0,09$
Гистологические вариант						
NS	23	20	$0,87 \pm 0,09$	39	31	$0,80 \pm 0,08$
MC/LD	9	8	$0,89 \pm 0,15$	15	10	$0,67 \pm 0,14$
Симптомы интоксикации						
стадии А	5	5	$1,0 \pm 0,0$	2	2	$1,0 \pm 0,0$
стадии В	27	23	$0,85 \pm 0,09$	52	39	$0,75 \pm 0,07$
Число пораженных лимфатических регионов						
≤ 3	10	8	$0,80 \pm 0,16$	16	14	$0,88 \pm 0,09$
≥ 4	22	20	$0,91 \pm 0,08$	38	27	$0,71 \pm 0,09$
CR/CRu после 2 индукционных циклов ODPa/OEPa (n=84)						
Есть	19	19	$1,0 \pm 0,0$	27	25	$0,93 \pm 0,06$
Нет	13	9	$0,69 \pm 0,15^*$	25	15	$0,60 \pm 0,12^*$
Повышение СОЭ > 30 (А)/50 (В-стадии) мм/ч (n=84)						
Нет	27	25	$0,93 \pm 0,06$	41	30	$0,73 \pm 0,09$
Есть	5	3	$0,60 \pm 0,30^*$	11	9	$0,82 \pm 0,18$
Медиастинально-торакальный индекс (n=77)						
< 1/3	21	19	$0,91 \pm 0,09$	37	28	$0,76 \pm 0,08$
≥ 1/3	6	4	$0,67 \pm 0,21$	13	9	$0,69 \pm 0,18$
Большие инициальные опухолевые массы более 50 см ³						
Нет	12	10	$0,83 \pm 0,14$	22	20	$0,91 \pm 0,08$
Есть	20	18	$0,90 \pm 0,08$	32	21	$0,66 \pm 0,10^*$
Е-стадии (n=60)						
Нет	28	24	$0,86 \pm 0,09$	18**	15	$0,83 \pm 0,10$
Есть	4	4	$1,0 \pm 0,0$	10**	8	$0,80 \pm 0,21$
Международный прогностический индекс (n=85)						
≤ 3	31	27	$0,87 \pm 0,08$	45	37	$0,82 \pm 0,07$
≥ 4	0	—	—	9	4	$0,44 \pm 0,18^*$

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — исключены пациенты с IV стадиями; n — число пациентов; Вер. — вероятность; SE — стандартная ошибка; ППР — полная продолжительная ремиссия; NS — нодулярный склероз; MC — смешанно-клеточный вариант; LD — лимфоидное истощение.

но. Про времени возникновения 2 (25%) рецидива были ранними, 6 (75%) — поздними. У 4 (50%) пациентов были зарегистрированы локализованные рецидивы, ограниченные областями и регионами первичного поражения, а у других 4 (50%) — распространенные, захватывающие как облученные инициально пораженные области и/или регионы, так и новые лимфатические узлы, лимфоидные и нелимфоидные органы. Частота рецидивов в областях и/или регионах с большими инициальными опухолевыми массами и вне связи с таковыми существенно не различалась: 4 (50%) и 4 (50%) соответственно. Трое (38%) пациентов с поздними рецидивами находятся во второй CR. Длительность наблюдения составила от 2 до 9 лет. Умерли 5 (62%) пациентов с рецидивами ЛХ.

Всего на протяжении 6-летнего периода наблюдения умерло 7 (7%) пациентов: в ТГ 1 — 1 (9%), ТГ 2 — 2 (6%) и ТГ 3 — 4 (8%); из них вследствие прогрессии или рецидивов ЛХ — 3 (43%), осложнений терапии второй линии — 4 (57%).

Анализ токсичности протокола DAL-HD-90m

Анализ острых токсических осложнений химиотерапевтического этапа протокола DAL-HD-90m представлен в табл. 5.

Наиболее частым гематологическим осложнением была нейтропения 3-4-й степени (абсолютное число нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) — 36 (37%) пациентов. Частота эпизодов указанного осложнения была выше в группе подростков — 26 (53%) против 10 (21%) в группе взрослых больных ($p=0,047$), од-

нако их продолжительность была клинически незначимой в обоих случаях: $4,7 \pm 2,1$ дня против $4,2 \pm 2,3$ дня соответственно. Тяжелые эпизоды инфекционных осложнений 3-4-й степени возникли лишь у 6 (6%) пациентов. Анемия и тромбоцитопения 3-4-й степени отмечены в небольшом числе случаев: 13 (13%) и 3 (3%) соответственно.

Тяжелая негематологическая токсичность (3—4-я степень) в целом встречалась достаточно редко: повышение активности АЛТ/АСТ — 16 (17%); тошнота и рвота — 5 (5%) и периферическая полинейропатия — 5 (5%). Ни у одного пациента не выявлено побочных эффектов со стороны функции почек.

В отношении отдаленных осложнений у 1 (1,1%) пациентки (ТГ 3) через 5,5 года от момента начала лечения по поводу ЛХ зарегистрирована вторичная опухоль (рак яичников), возникшая в пределах полей проведенного облучения.

Анализ прогностических факторов

В результате проведения однофакторного анализа оказалось, что на 6-летнюю EFS пациентов ТГ 2 статистически значимо влияли следующие показатели: (1) отсутствие CR/CRu после 2 курсов индукционной терапии OPBA/OEPA (0,69 против 1,0; $p=0,015$) и (2) повышение СОЭ более 30 мм/ч при стадии А или более 50 мм/ч при стадии В (0,60 против 0,93; $p=0,035$); ТГ 3: (1) отсутствие CR/CRu после 2 курсов индукционной терапии OPBA/OEPA (0,60 против 0,93; $p=0,006$), (2) большие инициальные опухолевые массы более 50 см³ (0,66 против 0,91, $p=0,017$) и (3) величина МПИ ≥ 4 (0,44 против 0,82; $p=0,039$). Такие факторы, как возраст, пол, гистологический вариант ЛХ, симптомы интоксикации, МТИ, ЧПЛР и стадии Е, не влияли на прогноз (табл. 6).

Обсуждение

Результаты работы показывают, что протокол DAL-HD-90m для лечения подростков и лиц молодого возраста оказался достаточно эффективным.

Результаты терапии пациентов ТГ 1 (6-летняя EFS и OS — $0,91 \pm 0,09$) оказались высокими, сравнимыми с таковыми в ряде международных исследований (рис. 2). Во взрослой гематологии в качестве текущего стандарта лечения пациентов с ранними стадиями ЛХ без факторов риска рассматриваются 2 цикла ABVD с добавлением ЛТ зон поражения в СОД 20 Гр. Согласно данным исследования GHSG (German Hodgkin Study Group)

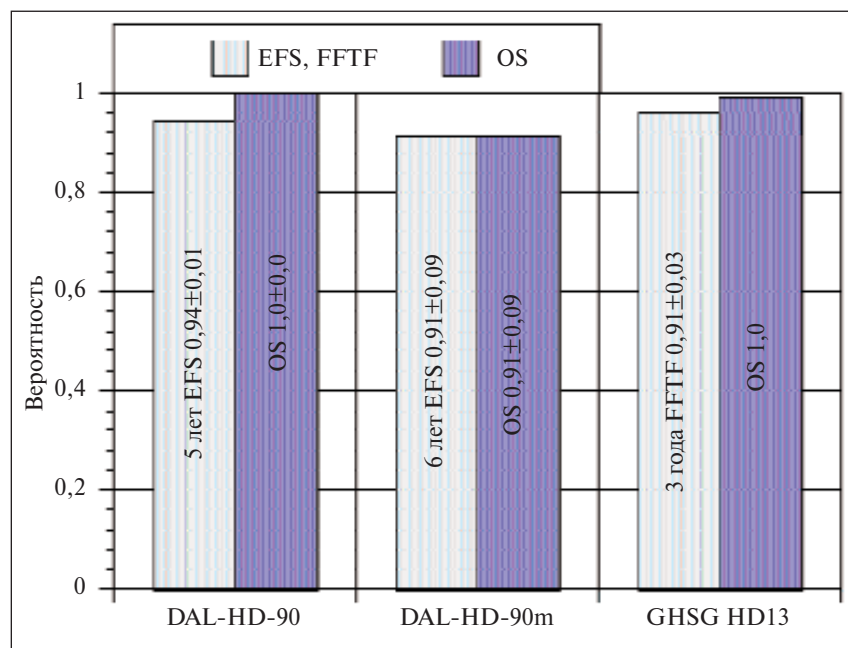


Рис. 2. Сравнительный анализ результатов терапии в ТГ 1 по протоколу DAL-HD-90m с данными международных исследований
Примечание: GHSG HD13: 2 цикла ABVD плюс ЛТ на зоны поражения в СОД 20 Гр. FTF (freedom of treatment failure) — выживаемость, свободная от неудач в лечении; EFS (event free survival) — бессобытийная выживаемость; OS (overall survival) — общая выживаемость.

HD13: 3-летняя выживаемость без зафиксированных неудач в лечении (freedom from therapy failure — FFTF) составила $0,91 \pm 0,03$; OS — 1,0 [22]. В оригинальном исследовании DAL-HD-90 у детей 5-летняя EFS была $0,94 \pm 0,06$, OS — $0,996 \pm 0,004$ [11], что близко к полученным нами показателями.

Эффективность лечения больных ТГ 2 (6-летняя EFS $0,88 \pm 0,08$; OS — $0,94 \pm 0,06$) также оказалась сопоставимой с международными данными (рис. 3). Большинство ведущих исследовательских групп рассматривают 4–6 циклов ABVD с ЛТ на зоны поражения в СОД 20–30 Гр в качестве стандарта лечения взрослых с ранними стадиями ЛХ с факторами неблагоприятного прогноза [20, 21]. Согласно данным HD14 GHSG для больных с ранними стадиями ЛХ с факторами риска 3-летняя FFTF составила $0,93 \pm 0,03$; OS — 1,0 [20]. В оригинальном исследовании DAL в отношении детей и подростков 5-летняя EFS была на уровне $0,93 \pm 0,02$, а OS — $0,97 \pm 0,02$ [8].

Стандарты терапии больных с генерализованными стадиями ЛХ до конца не определены и во многом являются предметом дискуссий и продолжающихся клинических исследований [4]. Эффективность терапии больных ТГ 3 (6-летняя EFS $0,76 \pm 0,08$) уступала таковой в оригинальном исследовании DAL-HD-90 (5-летняя EFS $0,86 \pm 0,03$) [8]. Результаты интенсивных режимов у взрослых также выглядят более успешными (рис. 4). В частности, в исследовании HD9 (GHSG) после 8 циклов BEACOPP (эскалированный) и ЛТ в СОД 30 Гр на большие инициальные опухолевые массы и 40 Гр на резидуальные опухоли 7-летняя FFTF оказалась на уровне $0,85$ [14]. Вместе с тем важно отметить, что, несмотря на различия в EFS/FFTF, показатель OS ($0,93 \pm 0,05$) по ТГ 3 в нашем исследовании идентичен таковому в двух выше указанных процитированных иссле-

дованиях: $0,94 \pm 0,02$ и $0,90$ соответственно [8, 14]. Это связано с чувствительностью в части случаев прогрессии ЛХ на фоне DAL-HD-90m к дальнейшей более интенсивной терапии. Напомним, что 4

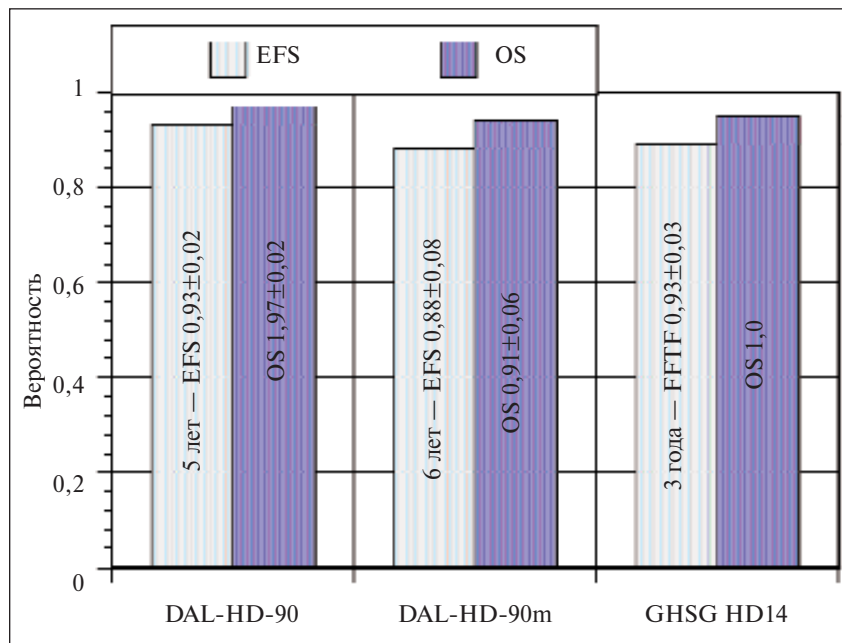


Рис. 3. Сравнительный анализ результатов терапии в ТГ 2 по протоколу DAL-HD-90m с данными международных исследований. Примечание: GHSG HD14: 4 цикла ABVD плюс ЛТ на зоны поражения в СОД 20–30 Гр. FFTF (freedom of treatment failure) — выживаемость, свободная от неудач в лечении; EFS (event free survival) — бессобытийная выживаемость; OS (overall survival) — общая выживаемость.

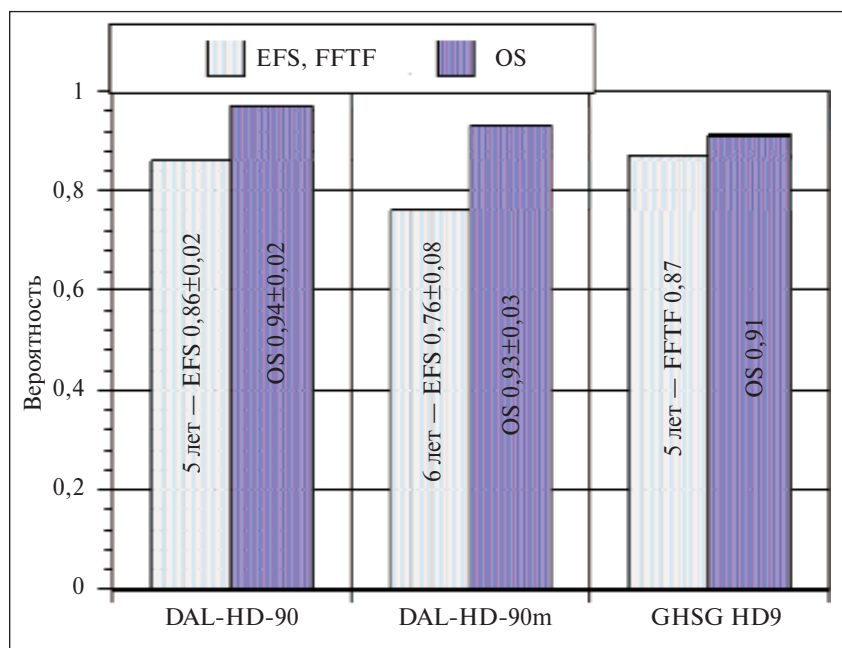


Рис. 4. Сравнительный анализ результатов терапии в ТГ 3 по протоколу DAL-HD-90m с данными международных исследований. Примечание: GHSG HD9: 8 циклов BEACOPP (эскалированный) плюс 30 Гр на инициальные большие опухолевые массы и 40 Гр на остаточные опухоли. FFTF (freedom of treatment failure) — выживаемость, свободная от неудач в лечении; EFS (event free survival) — бессобытийная выживаемость; OS (overall survival) — общая выживаемость.

(45%) из 9 пациентов с прогрессией ЛХ находятся в продолжительной ремиссии, достигнутой на фоне терапии по программе BEACOPP (эскалированный).

Наиболее спорным представляется вопрос о необходимом объеме химиотерапии для больных с генерализованными стадиями. В частности, предлагаемое отдельными исследователями количество циклов химиотерапии колеблется от 4 [22] до 12 (!) [23]. Совершенно очевидно, что далеко не всем больным с распространенной ЛХ необходимо проведение 8 или более циклов интенсивной химиотерапии, такой как, например, BEACOPP (эскалированный). Как показывает наше исследование, у основной части подростков и молодых взрослых (76%) сохраняется ППР после менее интенсивной

терапии в рамках DAL-HD-90m. Кроме того, отдаленные результаты терапии BEACOPP (эскалированный) пока недоступны.

Требует дальнейшего уточнения возможность точной идентификации группы больных, которым необходима интенсификация лечения. Как показали результаты нашей работы, представляется оправданным выделение группы высокого риска неудач в лечении на основе оценки МПИ для генерализованных стадий и результатов динамического обследования, проводимого после 2 индукционных циклов химиотерапии. Появление позитронно-эмиссионной томографии позволяет более точно оценить статус CR и может стать новой диагностической опцией, которая, возможно, изменит подходы к формированию групп риска [24].

Л и т е р а т у р а

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и странах СНГ в 2004 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(3, прил 1):45—77.
2. Bleyer A., O'Leary M., Barr R., Ries L.A.G. Cancer Epidemiology in Older Adolescent and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975—2000. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, MD 2006.
3. Meyer R.M., Ambinder R.F., Stroobants S. Hodgkin's Lymphoma: Evolving Concepts with Implications for Practice. Education book of American Society of Hematology 2004:184—202.
4. Hehn S.T., Miller T.P. What is the treatment of choice for advanced-stage Hodgkin's lymphoma: ABVD, Stanford V, or BEACOPP? Curr Hematol Rep 2004;3(1):17—26.
5. Канаев С.В., Малинин А.П., Гершанович М.Л. Лимфогранулематоз. В кн.: Лучевая терапия злокачественных опухолей. Под ред. Е.С. Киселевой. М., Медицина; 1996. с. 370—406.
6. Sieniawski M., Franklin J., Nogova L. et al. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2007;25(15):2000—5.
7. Donaldson S.S., Link M.P. Combined modality treatment with low-dose radiation and MOPP chemotherapy for children with Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1987;5(5):742—9.
8. Schellong G., Pötter R., Brkmswing J. et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. J Clin Oncol 1999;17(12):3736—44.
9. Schellong G., Riepenhausen M. Late effects after therapy of Hodgkin's disease: update 2003/04 on overwhelming post-splenectomy infections and secondary malignancies. Klin Padiatr 2004;216(6):364—9.
10. Reinders J.G., Heijmen B.J., Olofsen-van Acht M.J. et al. Ischemic heart disease after mantlefield irradiation for Hodgkin's disease in long-term follow-up. Radiother Oncol 1999;51:35—42.
11. Yung L., Smith P., Hancock B.W. et al. Long term outcome in adolescents with Hodgkin's lymphoma: poor results using regimens designed for adults. Leuk Lymphoma 2004;45:1579—85.
12. Семочкин С.В. Оптимизация технологий лечения лимфопролиферативных заболеваний у подростков и лиц молодого возраста. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2007.
13. Самочатова Е.В., Владимирская Е.Б., Жесткова Н.М. и др. Болезнь Ходжкина у детей. Руководство для врачей. М., Алтус; 1997.
14. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M. et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 2003;348(24):2386—95.
15. Dieckmann K., Pötter R., Hofmann J. et al. Does bulky disease at diagnosis influence outcome in childhood Hodgkin's disease and require higher radiation doses? Results from the German-Austrian Pediatric Multicenter Trial DAL-HD-90. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:644—52.
16. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med 1998;339(21):1506—14.
17. Engert A., Klimm B., Josting A., Diehl V. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. Hematology (EHA Education Program) 2005;1(1):182—5.
18. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М., Гэотар-мед; 2001.
19. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Statist Assoc 1958;53:457—81.
20. Diehl V., Fuchs M. Early, intermediate and advanced Hodgkin's lymphoma: modern treatment strategies. Ann Oncol 2007;18(Suppl 9):71—9.
21. Thomas J., Ferm O. C., Noordijk E.M. et al. Results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trials (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trials (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). Haematologica/the hematology journal 2007;92(s5):27.
22. Даченко П.В., Паньшин Г.А., Сотников В.М. и др. Новые программы комбинированного лечения лимфомы Ходжкина. Онкогематология 2007;(4):27—35.
23. Hutchinson R.J., Fryer C.J., Davis P.C. et al. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the Children's Cancer Group Phase III Trial. J Clin Oncol 1998;16(3):897—906.
24. Spaepen K., Stroobants S., Dupont P. et al. Can positron emission tomography with [18F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? Br J Haematol 2001;115:272—8.