

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СТАДИЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ДЕМИНА ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА

The best treatment strategy for advanced stage Hodgkin lymphoma (HL) is still a matter of debate. There are three questions which discuss.

1. What is better: starting with the less toxic ABVD regimen which relapse free survival only of 60-70% at 5 years and try to salvage relapsing patients with high-dose chemotherapy (CT) or starting with the more effective, but more toxicity BEACOPP escalated (FFTF at 5 years 87%) in order to cure as many patients as possible at once. Several modification of BEACOPP escalated were tested to reduce toxicity. Meta-analysis of 14 trials, including 10,011 patients shows that only 6 cycles of BEACOPP escalated and 8 cycles of BEACOPP-14 were associated with the lowest risk for death of any cause and have the advantage of a five-year survival rate for ABVD. In Russian protocol LHMoscow-1-3 for advanced stage HL the efficacy of another modified regime 6EACOPP-14 was similar to 8BEACOPP-14 by progression-free survival rate (PFS) 89%, overall survival (OS) 96.3% and toxicity.
2. Which dose radiotherapy (RT) and whom are need? After MOPP regimen, there might be a potential advantage of involved field RT (IFRT) as detected by a meta-analysis of 16 randomized studies, whereas this advantage is not evident after ABVD. In the past decades, increasing knowledge on the long-term effects of ionizing radiation, such as secondary malignancies, pulmonary toxicity, and cardiovascular damage, has led to increasing skepticism towards RT among patients and physicians. However, long term analysis (median of follow up more then 10 years) shows that 12-years OS better without RT because less secondary malignancies and cardiovascular damage. But tumor control (PFS) is better with RT. With the development of modern radiation techniques, smaller field sizes, and lower doses, the side effects of radiotherapy and the expected long-term effects can be reduced substantially.
3. Early PET response after two cycles CT is an important tool for planning risk-adapted treatment in advanced HL. Many prospective trails are in going to answer this question. Therefore, current concepts include early response evaluation, guided by FDG-PET, into treatment strategies and will hopefully define a new standard of care in which each patient receives as much therapy as needed.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, распространенные стадии, химиотерапия, лучевая терапия, позитронно-эмиссионная томография

Контактная информация:

Е. А. Демина, ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН. drdemina@yandex.ru

Лимфома Ходжкина стала первым и до настоящего времени одним из немногих высококурабельных онкологических заболеваний. За последние 20 лет вероятность выздоровления больных с распространенными стадиями достигла 70-90%. Однако до сих пор остаются спорными вопросы выбора схемы химиотерапии, необходимости консолидирующей лучевой терапии и значении ПЭТ при сокращении объема лечения.

До появления комбинированной химиотерапии 95% больных с распространенными ста-

диями лимфомы Ходжкина погибали от прогрессирования заболевания в течение 5 лет. Всего лишь 50 лет тому назад первой комбинацией химиопрепаратов, показавшей возможность получения длительной ремиссии у больных с генерализованными стадиями, была схема МОРР (мустарген, онковин, прокарбазин, преднизолон), и это стало крупным достижением в онкологии. Использование схемы МОРР позволило достичь долговременной безрецидивной выживаемости (БВ) почти у 50%

больных [1,2]. Спустя десять лет G. Bonadonna предложил другую комбинацию химиопрепаратов — схему ABVD (адрибластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин). Эта схема показала не только более высокую БВ, но и лучшую общую выживаемость (ОВ): 7-летняя БВ составила 87,7% против 77,2% ($p=0,06$), а ОВ 77,4 против 67,9 ($p=0,03$) в рандомизированном исследовании 3ABVD+лучевая терапия+3ABVD против 3MOPP+лучевая терапия+3MOPP [3,4]. Потребовалось почти 20 лет для признания этого преимущества и на рубеже XX и XXI веков схема ABVD была признана «золотым стандартом» для лечения больных лимфомой Ходжкина. Однако отдаленные результаты лечения больных с распространенными стадиями, по-прежнему, оставались хуже результатов лечения больных с ранними стадиями заболевания. Более длительное наблюдение за больными, получившими лечение по схеме ABVD при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина, показало, что при медиане продолжительности 14 лет выживаемость, свободная от неудач лечения (ВСНЛ) снижается до 47%, а ОВ — до 59% — аналогично результатам лечения больных по схемам MOPP и её аналогов [5]. Улучшение показателей общей выживаемости за два последних десятилетия было достигнуто благодаря использованию высокодозной химиотерапии при лечении рецидивов, однако этот метод позволяет достичь стойких ремиссий только у половины рецидивировавших больных [6,7].

В середине 90-х годов прошлого века Германской группой по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin Study Group — GHSG) была предложена новая интенсифицированная схема — BEACOPP-эскалированный (блеомицин, этопозид, адрибластин, циклофосфан, онковин, преднизолон) с эскалацией доз этопозида, адрибластина и циклофосфана. Отдаленные результаты лечения больных по этой схеме в большом рандомизированном исследовании показали её преимущество перед чередующимися циклами COPP и ABVD. Лучевая терапия на остаточные или исходно массивные опухоли выполнялась в обеих группах. Десятилетняя ВСНЛ составила 64% для COPP/ABVD и 82% для BEACOPP-эск ($p=0,0001$), а ОВ 75% против 86% ($p=0,0001$). Однако схема BEACOPP-эск оказалась более

токсичной, как по непосредственной токсичности, так и по отдаленной [8].

В настоящее время сложились две концепции лечения больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина.

Начинать лечение с менее токсичной программы — «золотого стандарта» — схемы ABVD, понимая, что 5-летнюю безрецидивную выживаемость можно обеспечить не более чем для 60-70% больных, а тех, у кого возникнет рецидив, пытаться лечить высокодозной химиотерапией под защитой трансплантации аутологичных стволовых клеток — высокотоксичного метода лечения, позволяющего достичь длительных повторных ремиссий только у половины больных.

Предоставить сразу всем больным максимальный 80% шанс на выздоровление, начиная лечение с интенсивных схем BEACOPP-эск (10-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения для BEACOPP-эск 82%), понимая, что те больные, которых можно было бы вылечить менее токсичной программой ABVD, получают большую токсичность.

Обсуждение этих двух точек зрения привело к инициации нескольких рандомизированных исследований, попытавшихся ответить на вопрос о преимуществе одного из подходов к лечению лимфомы Ходжкина. К настоящему времени опубликованы результаты двух из них. В исследовании HD2000 было выявлено статистически значимое преимущество BEACOPP перед ABVD по 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 81% против 78%, $p=0,038$, но различия в 5-летней ОВ выявлено не было, так как большинство больных с рецидивами получили высокодозную химиотерапию [9]. Преимущество BEACOPP не отмечено в группе больных с низким международным прогностическим индексом МПИ=0-2 ($p=0,125$) и было статистически значимо больше в группе больных с очень плохим прогнозом с МПИ=3-7 — $p=0,038$ (9). В другом рандомизированном исследовании также показано преимущество BEACOPP перед ABVD при оценке 7-летней ВСНЛ: 85% против 73% — $p=0,0004$. Все больные, у которых развился рецидив (20 получивших BEACOPP и 45 — ABVD), в соответствии с планом протокола получили высокодозную химиотерапию с аутооттрансплантацией стволовых клеток. На момент оценки

живы без прогрессирования 15 больных, получивших ABVD и 3 — BEACOPP, что обеспечило отсутствие различия в ОВ: 84% против 89% соответственно $p=0,39$. Однако умерших больных и больных со 2-м рецидивом было больше в группе, получившей ABVD — 30 (18%) против 17 (10%) в группе BEACOPP [10].

Признавая более высокую эффективность программы, включающей 8 циклов BEACOPP-эск, все исследователи указывают на её высокую токсичность по сравнению со схемой ABVD. Для снижения числа токсических осложнений, обусловленных терапией, было предложено несколько вариантов деэскалации схемы BEACOPP: BEACOPP-14 со стандартными дозами препаратов, но сокращенным с помощью колониестимулирующих факторов интервалом, сочетание 4 циклов BEACOPP-эск с 2-4 циклами BEACOPP-стандартный и сокращение программы BEACOPP-эск до 6 циклов. GHSG был проведен мета-анализ 14 рандомизированных исследований, включавших 10011 больных. Этот анализ показал, что наибольшее преимущество по сравнению со схемой ABVD имеют программы, включающие 6 циклов BEACOPP-эск и 8 циклов BEACOPP-14 по параметрам наименьшего риска смерти от любой причины и 5-летней выживаемости [11]. Программы, включающие 8 циклов BEACOPP-эск и сочетание 4 циклов BEACOPP-эск с 2-4 циклами BEACOPP-стандартный, значительно уступают двум предыдущим [11].

Дискуссия на тему выбора схемы химиотерапии для больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина продолжается. Она актуальна и для России. Программа ABVD значительно легче в исполнении, однако дефицит трансплантационных коек в стране остаётся большим, а лечение рецидивов только по схемам II линии малоэффективно. Поэтому для России идеология предоставления сразу максимального шанса большинству больных представляется более предпочтительной.

В рамках протокола ЛХМосква-1 с целью снижения токсичности из схемы BEACOPP-14 был исключен блеомицин, доза адрибластина увеличена до $50\text{mg}/\text{m}^2$, а число циклов сокращено до 6. С июня 2008 до декабря 2012 лечение по этой схеме получили 129 больных с распространенными стадиями. Лучевая терапия СОД 30-36Гр проводилась на остаточную опу-

холь размером 2,5 см и более. Полная или «неуверенная» полная ремиссия достигнута у 92,8% больных, частичная ремиссия — у 1, прогрессирование — у 6 больных и констатирован 1 рецидив после года наблюдения. При медиане прослеженности в 23мес (от 3 до 58мес) 3-летняя ВВП составила 89%, а ОВ — 96,3%. Умерло 3 больных: 1 — от прогрессирования, 2 — в полной ремиссии от пневмонии и от вторичного острого миелобластного лейкоза. Отмечено только 2 (2,2%) клинически значимых пульмонита и у 7 (7,9%) больных рентгенологически выявлен фиброз легочной ткани в зоне облучения.

Вторым дискуссионным вопросом остается роль лучевой терапии при современном лечении распространенных стадий лимфомы Ходжкина. Этот вопрос актуален с одной стороны в свете потенциально более высокой эффективности сочетания химио и лучевой терапии, а с другой — в связи с повышением риска поздних осложнений при облучении средостения, таких как вторые опухоли и сердечно-сосудистые заболевания. Особенно высокий риск развития рака молочной железы (почти в 20 раз выше популяционного) имеют молодые женщины, получившие облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы в возрасте до 20 лет [12]. По данным Бостонского онкологического института относительный риск кардиальных осложнений при длительном наблюдении (медиана 14,6 лет) оказался в 20 раз выше у больных, получивших комбинированное химио-лучевое лечение с антрациклин-содержащими схемами по сравнению с больными, получившими только аналогичную химиотерапию [13].

Роль лучевой терапии для распространенных стадий лимфомы Ходжкина зависит от эффективности предшествующей терапии. При использовании схемы MOPP и её аналогов потенциально возможное преимущество облучения зон исходного поражения было выявлено при проведении мета анализа 16 рандомизированных исследований, однако это преимущество не было очевидным для ABVD и ABVD-содержащих режимов [14,15]. Рандомизированное исследование EORTC продемонстрировало, что лучевая консолидация не улучшает результаты у больных в полной ремиссии, получивших 6 или 8 циклов ABVD,

но потенциально повышает эффективность лечения у больных с частичной ремиссией [16]. Еще одно рандомизированное исследование GELA показало, что консолидирующая лучевая терапия после антрациклин-индуцированной полной ремиссии не превышает эффективности 2 дополнительных циклов химиотерапии [17]. GHSg в рамках HD12 рандомизированного исследования, в котором сравнивалась эффективность 8 циклов BEACOPP-эск с деэскалированной программой 4 цикла BEACOPP-эск + 4 цикла BEACOPP-стандартный, было проведено дополнительное сравнение между консолидирующей лучевой терапией и только наблюдением. Различия между группами выявлено не было [18]. На основании этих данных GHSg провела еще одно рандомизированное исследование HD15, в котором после 6 или 8 циклов BEACOPP-эск и 8 циклов BEACOPP-14 консолидирующую лучевую терапию получали только больные с частичной ПЭТ-позитивной ремиссией. При сравнении 5-летней ВБП у больных, достигших полной и ПЭТ-негативной частичной ремиссий и не получавших лучевой консолидации, различия выявлено не было: ВБП составила 92,6% в обеих группах. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе больных, которым проводилась лучевая консолидация после ПЭТ-позитивной частичной ремиссии — всего 11% пациентов — оказалась статистически значимо ниже: 86,2%, $p=0,022$ [19]. Единственным недостатком последнего, наиболее крупного исследования является короткий срок наблюдения. Результаты крупных рандомизированных исследований, анализирующих долговременную выживаемость больных лимфомой Ходжкина с распространенными стадиями, и которые сравнивают комбинированное химио-лучевое лечение и химиотерапию по аналогичной схеме, к настоящему времени не опубликованы. Однако опубликованы результаты большого Канадского исследования, в котором изучалась эта проблема у больных с ранними стадиями заболевания. При медиане прослеженности в 11,3 лет ОВ была выше в группе больных, получивших только химиотерапию по схеме ABVD по сравнению с больными, получившими дополнительно лучевую терапию (12-летняя ОВ 92% против 81%, $p=0,04$), но ВБП оказалась лучше в группе больных, получивших лучевую терапию (87% против 94%,

$p=0,01$), а бессобытийная выживаемость оказалась одинаковой (84% против 78%, $p=0,6$) [20]. Поздние осложнения встречались реже у больных, получивших только химиотерапию: вторые опухоли 6,1% против 10,8%, кардиологические осложнения 9,7% против 14,8% [20]. Авторы делают вывод, что, несмотря на лучшую общую выживаемость больных, получивших только химиотерапию, контроль над болезнью оказался лучше в группе больных, получивших дополнительно лучевую терапию.

Таким образом, вопрос о роли лучевой терапии при лечении больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина остается открытым и требует дальнейшего исследования при более длительном наблюдении. Также открытым остается вопрос о месте и роли ПЭТ для выбора и коррекции терапии этих больных. Возможно, большое количество рандомизированных исследований, инициированных в последние 5 лет, смогут ответить на этот вопрос.

Литература

1. DeVita Jr VT, Simon RM, Hubbard SM, Young RC, Berard CW, Moxley JH, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med.* 1980;92:587-95.
2. Longo DL, Young RC, Wesley M, Hubbard SM, Duffey PL, Jaffe ES, et al. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1986;4:1295-306.
3. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A. Alternating noncross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann Intern Med.* 1986;104:739-46.
4. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Viviani S, Villani F, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1987;5:27-37.
5. Canellos GP, Niedzwiecki D: Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med.* 2002;346:1417-8.
6. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous

- haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin disease: a randomized trial. *Lancet*. 2002;359 (9323):2065-71.
7. Josting A, Rudolph C, Mapara M, Glossmann JP, Sieniawski M, Sieber M, et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol*. 2005;16:116-23.
 8. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4548-54.
 9. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:805-11.
 10. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A., et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma when High-Dose Salvage is planned. *N Engl J Med* 2011;365:203-12.
 11. Borchmann P, Trelle S, Rancea M, et al. First Line Treatment of Advanced Stage Hodgkin Lymphoma with Six Cycles of BEACOPPescalated Results in Superior Overall Survival Compared to ABVD: Results of a Network Meta-Analysis Including 10,011 Patients. *Blood* 2012; 120, Issue 21, abstr 551
 12. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*.2007;25:1489-97.
 13. Myrehaug S, Pintilie M, Yun L, et al. A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease. *Blood* 2010; 116 (13): 2237-2240
 14. Andrieu JM, Yilmaz U, Colonna P. MOPP versus ABVD and low-dose versus high-dose irradiation in Hodgkin's disease at intermediate and advanced stages: analysis of a meta-analysis by clinicians. *J Clin Oncol*. 1999;17:730-4.
 15. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, Sextro M, Assouline D, Bartolucci AA, et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16: 818-29.
 16. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, Bortolus R, van 't Veer MB, Lybeert ML, et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2003; 348:2396-406.
 17. Sonet A, et al. Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 2006;107:4636-42.
 18. Diehl V, H. H, Mueller RP, Eich HT, Mueller-Hermelink H, Cerny T, Eight Cycles of BEACOPP Escalated Compared with 4 Cycles of BEACOPP Escalated Followed by 4 Cycles of BEACOPP Baseline with Or without Radiotherapy in Patients in Advanced Stage Hodgkin Lymphoma (HL): Final Analysis of the Randomised HD12 Trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008; 112, Abstract 1558.
 19. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379 (9828):1791-9.
 20. Meyer RM, Gospodarowicz M, Connor JM, et al. Final Analysis of a Randomized Comparison of ABVD Chemotherapy with a Strategy That Includes Radiation Therapy (RT) in Patients with Limited-Stage Hodgkin Lymphoma (HL): NCIC CTG/ECOG HD.6. *N Engl J Med*. 2011;366 (5):399-408.