

Эффективность программ химиотерапии первой линии при различных стадиях лимфомы Ходжкина

К.Д. Капланов¹, А.Л. Шипаева¹, В.А. Васильева¹, Т.Ю. Клиточенко¹,
И.В. Матвеева¹, Л.С. Трегубова¹, Э.Г. Гемджян², О.Б. Калашникова¹,
Г.Ю. Выхудько¹, К.В. Демиденко¹, О.Е. Голубева¹, О.В. Левина¹

Efficiency of first-line chemotherapy schemes at different stages of Hodgkin's lymphoma

K.D. Kaplanov¹, A.L. Shipaeva¹, V.A. Vasileva¹,
T.U. Klitochenko¹, I.V. Matveeva¹, L.S. Tregubova¹,
E.G. Gemdjan², O.B. Kalashnikova¹, G.U. Viskub¹,
K.V. Demidenko¹, O.E. Golubeva¹, O.V. Levina¹

SUMMARY

Today for the treatment of Hodgkin's lymphoma schemes of varying intensity are used. The choice of first-line chemotherapy for Hodgkin's lymphoma depends on the stage of the disease and risk factors. We present the results of patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma in the period from 2003 to 2008 ($n = 244$), treated in the Department of Hematology Volgograd Regional Clinical Cancer Dispensary No. 1. The early stages of Hodgkin's lymphoma without risk factors were characterized by the best results with minimal adverse effects (3-year overall survival rate in this group is 95%, free from treatment failure — 90%). In patients with early stages of Hodgkin's lymphoma with risk factors there was no significant difference between ABVD and BEACOPP-basis schemes in terms of overall survival (3-year OS — 80% in each group) and free from treatment failure survival (3-year FTF — 76% and 52% respectively, $p = 0,73$). There is a slight tendency to improve OS and FTF in these patients when treated with BEACOPP-escalated and BEACOPP-14, but the lack of patients can't prove the benefit of these programs.

Among patients with advanced Hodgkin's lymphoma the greatest differences in OS were observed between those who received BEACOPP-basis and intensive variants of BEACOPP scheme (OS rate 74% and 95% ($p < 0,01$), FTF 55% and 72% ($p = 0,05$) respectively.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, ABVD, BEACOPP, early stages, advanced stages, overall survival, free from treatment failure survival.

¹ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1», Волгоград

² Национальный исследовательский центр гематологии, Москва

Контакты: kamilos@mail.ru

Принято в печать: 22 марта 2012 г.

РЕФЕРАТ

Современное дифференцированное лечение лимфомы Ходжкина представлено различными по интенсивности программами полихимиотерапии. Выбор терапии первой линии зависит от стадии заболевания и наличия факторов риска.

Представлены результаты лечения пациентов с впервые выявленной лимфомой Ходжкина за период с 2003 по 2008 г. ($n = 244$). Все больные получали лечение в отделении гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1». Ранние стадии лимфомы Ходжкина без факторов риска характеризовались лучшими результатами лечения при минимальном объеме химиолучевого воздействия и низкой частоте неудач: 3-летняя общая выживаемость (ОВ) в данной группе составила 95%, выживаемость, свободная от неудач лечения (ВСНЛ), — 90%. В группе больных с ранними стадиями и с факторами риска неудач лечения не выявлено. Статистически значимых различий между группами ABVD и BEACOPP-стандартный по показателям ОВ (3-летняя выживаемость 80% в каждой группе) и ВСНЛ (76 и 52% соответственно; $p = 0,73$) не выявлено. Имеется тенденция к улучшению показателей ОВ и ВСНЛ выживаемости при использовании интенсифицированных вариантов BEACOPP. Однако малочисленность сравниваемых групп не позволяет сделать вывод о преимуществе этих программ.

Наибольшие различия показателей ОВ и ВСНЛ отмечены у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, получивших лечение по схеме BEACOPP-стандартный в сравнении с интенсифицированными схемами BEACOPP. 3-летняя ОВ в первой группе оказалась равной 74%, во второй — 95% ($p < 0,01$). ВСНЛ составила 55 и 72% соответственно ($p = 0,05$).

Ключевые слова:

лимфома Ходжкина, ABVD, BEACOPP, ранние и распространенные стадии, общая выживаемость, выживаемость, свободная от неудач лечения.

ВВЕДЕНИЕ

Современная концепция лечения лимфомы Ходжкина предполагает распределение больных в три прогностические группы и выбор программы терапии в зависимости от объема опухоли, который устанавливается с учетом стадии заболевания по клас-

сификации Ann-Arbor, наличия или отсутствия симптомов интоксикации, а также дополнительных факторов риска. К дополнительным факторам риска относят массивную опухоль, наличие либо отсутствие очагов экстранодального поражения, число зон поражения лимфатических коллекторов (3 по критериям GHSG или 4 по

¹ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1»

² ФГБУ ГНЦ МЗСР РФ, Москва

критериям EORTC), увеличение СОЭ, возраст и пол по критериям SWOG [1].

Абсолютное большинство пациентов с ранними стадиями (I–IIA стадия по Ann-Arbor) и без каких-либо факторов риска (благоприятная прогностическая группа) могут быть излечены 2–4 циклами полихимиотерапии по схеме ABVD с последующей лучевой терапией на вовлеченные зоны в дозе 20–30 Гр [2].

Если у больного с ранними стадиями и с симптомами интоксикации или без них имеются только такие факторы риска, как увеличение СОЭ, три и более зоны поражения, то по критериям GHSG (германская группа) пациент относится к промежуточной прогностической группе. В такой ситуации рекомендуется проведение 2–4 циклов ABVD с последующей лучевой терапией на вовлеченные зоны в дозе 36 Гр [2, 3].

У больных с ранними стадиями неудачи терапии встречаются приблизительно в 10 % случаев [4].

При распространенной лимфоме Ходжкина (II стадия с массивной опухолью в средостении или I–II стадия с экстра nodальными поражениями [стадия E], III–IV стадия по Ann-Arbor) полихимиотерапия по схеме ABVD позволяет излечить 70–80 % больных. Рецидивы заболевания при лечении данной группы больных по программам ABVD и MOPP-ABVD возникают в 20–30 % случаев [1, 5].

Длительная (≥ 10 лет) общая выживаемость (ОВ) при ранних стадиях лимфомы Ходжкина составляет 90 %, а при распространенной опухоли — 50–60 % при условии лечения по MOPP-подобным программам [6].

В конце XX в. надежды на улучшение результатов лечения больных с распространенными стадиями заболевания возлагались на использование таких многокомпонентных программ, как Stanford V, MOPPEBVCAD, CH1VPP/ABVVP, VEVEP, EVA и др. Однако ни одна из них не оправдала надежд и не продемонстрировала преимуществ перед схемой ABVD. В германском исследовании HD9 выявлена более высокая эффективность усиленной схемы BEACOPP по сравнению со схемой COPP/ABVD. В 2 рандомизированных итальянских исследованиях преимущество усиленного режима BEACOPP в сравнении с контрольной группой, получавшей ABVD, выражалось в улучшении показателей выживаемости, свободной от неудач лечения (ВСНЛ), на 15 % в группе больных с очень плохим прогнозом [7, 8].

В Северной Америке в настоящее время больным с распространенной опухолью рекомендуется 6–8 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD. Германская группа по исследованию лимфомы Ходжкина для этой категории больных рассматривает в качестве стандарта схему BEACOPP-усиленный или BEACOPP-14 [1].

В конце 1990-х — начале 2000-х годов для выделения группы больных с распространенным заболеванием, нуждающихся в более интенсивном лечении, на основании ретроспективных данных пациентов, получивших лечение по программам MOPP и ABVD, был разработан международный прогностический индекс (МПИ). К числу неблагоприятных факторов по МПИ относятся: снижение уровня сывороточного альбумина менее 40 г/л, гемоглобина менее 105 г/л, мужской пол, возраст 45 лет и старше, IV стадия заболевания по Ann-Arbor, число лейкоцитов более 15×10^9 /л и лимфопения с числом лимфоцитов менее $0,6 \times 10^9$ /л (или менее 8 %).

Показатели 5-летней бессобытийной выживаемости, рассчитанной с учетом МПИ, колеблются от 84 % для пациентов, не имеющих ни одного фактора риска неудачи лечения, до 42 % у больных с 5 факторами риска и более [9].

Следует отметить, что в последнее десятилетие применение таких интенсифицированных программ, как BEACOPP-усиленный и 14-дневный, нивелировало различия в выживаемости между группами больных с высоким и низким риском по МПИ [10].

Целью нашего ретроспективного исследования было изучить эффективность различных программ терапии первой линии при лимфоме Ходжкина в разных прогностических группах. Особый интерес представляло для нас сравнение эффективности схем BEACOPP-стандартный и ABVD в группе промежуточного риска и эффективности интенсифицированных вариантов BEACOPP при лечении распространенной лимфомы Ходжкина.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы проанализировали данные всех пациентов с впервые выявленной лимфомой Ходжкина за 6-летний период (с 2003 по 2008 г.), получавших лечение по программам ABVD, BEACOPP-стандартный, BEACOPP-усиленный и BEACOPP-14 в отделении гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1». Окончательные данные представлены на 31.08.2011 г.

Статистический анализ выживаемости проводился по методу Каплана—Мейера. Значимость различий в показателях выживаемости между группами рассчитывалась по лог-ранговому критерию. Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Использовались статистические пакеты SPSS, версия 10.0.5 (SPSS Inc.) и Statistica, версия 6.0 (StatSoft Inc.).

Непосредственные результаты лечения оценивались как на этапе окончания всей запланированной программы химиотерапии, так и после завершения дополнительной лучевой терапии.

Под полной ремиссией (ПР) понимали полное исчезновение клинических и лабораторных проявлений заболевания и полную регрессию опухоли по окончании всей запланированной программы химиолучевого лечения. Под частичной ремиссией (ЧР) подразумевалось уменьшение опухоли (суммы наибольших диаметров наиболее крупных очагов поражения) более чем на 50 % от исходного размера. ЧР с сокращением опухоли более чем на 75 % от исходного объема после окончания запланированной химиотерапии расценивалась как удача лечения, больным данной группы проводилась запланированная лучевая терапия (ЛТ). Уменьшение опухоли более чем на 50 %, но менее чем на 75 % после запланированного объема химиотерапии (ЧР < 75 %) расценивалось как неудача лечения. В этом случае больные не получали плановой ЛТ, им проводилась химиотерапия второй линии.

Прогрессирование заболевания определялось в случае увеличения опухоли в процессе лечения более чем на 25 % от максимально достигнутого эффекта на любом этапе терапии, а также возврат болезни в первые 4 мес. после окончания всей программы лечения даже в случае констатации ПР на предыдущих этапах.

Стабилизация заболевания характеризовалась уменьшением суммы наибольших диаметров опухоли более чем на 25 %, но менее или равным 50 % от исходного размера без признаков прогрессирования.

Ранний рецидив — возврат признаков заболевания в интервале 4–12 мес. после окончания лечения.

Поздний рецидив — возврат признаков заболевания более чем через 12 мес. после окончания лечения.

ОВ рассчитывалась от даты начала лечения до смерти по любой причине или до последней явки больного.

ВСНЛ рассчитывалась от даты начала лечения до любой неудачи лечения или до последней явки больного. Под неудачей лечения понимали прогрессирование в процессе лечения или в первые 4 мес. после его окончания, ЧР < 75 % после окончания этапа химиотерапии, стабилизацию, рецидив заболевания и смерть по любой причине.

В исследование включено 244 пациента в возрасте от 18 до 80 лет (113 мужчин и 131 женщина). Медиана возраста больных составила 32 года. Симптомы интоксикации (стадия В) выявлены в 104 случаях (43 % пациентов).

Прорастание опухоли из лимфоидных органов в смежные органы и ткани (стадия Е) выявлено у 34 (14 %) больных.

Массивная опухоль (bulky disease) выявлена в 57 наблюдениях (23 % пациентов). У 50 больных она локализовалась в средостении, у 7 — была представлена увеличенными периферическими лимфоузлами.

По стадиям Ann-Arbor больные распределялись следующим образом: стадия I — 27 (11 %) больных, стадия II — 87 (36 %), стадия III — 56 (23 %), стадия IV — 74 (30 %).

Проведенная терапия первой линии: ABVD — 94 (39 %) больных, BEACOPP-стандартный — 86 (35 %), BEACOPP-14 — 32 (13 %), BEACOPP-усиленный — 32 (13 %). Схемы первой линии представлены ниже. Медиана наблюдения для всех больных составила 37 мес.

Схемы первой линии терапии лимфомы Ходжкина ABVD

- Доксорубин 25 мг/м² в/в в 1-й и 14-й дни.
- Блеомицин 10 мг/м² в/в в 1-й и 14-й дни.
- Винбластин 6 мг/м² в/в в 1-й и 14-й дни.
- Дакарбазин 375 мг/м² в/в в 1-й и 14-й дни.

Повторение цикла на 28-й день.

BEACOPP-стандартный

- Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й день.
- Блеомицин 10 мг/м² в/в в 8-й день.
- Доксорубин 25 мг/м² в/в в 1-й день.
- Циклофосфамид 650 мг/м² в/в в 1-й день.
- Винкристин 1,4 мг/м² в/в в 8-й день.
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь в 1–7-й день.
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь в 1–14-й день.

Повторение цикла на 21-й день.

BEACOPP-усиленный

- Блеомицин 10 мг/м² в/в в 8-й день.
- Этопозид 200 мг/м² в/в в 1–3-й день.
- Доксорубин 35 мг/м² в/в в 1-й день.
- Циклофосфамид 1250 мг/м² в/в в 1-й день.
- Винкристин 1,4 мг/м² в/в в 8-й день.
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь в 1–7-й день.
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь в 1–14-й день.
- Г-КСФ 30 млн МЕ п/к в 9–13-й день.

Повторение цикла на 21-й день.

BEACOPP-14

- Блеомицин 10 мг/м² в/в в 8-й день.

- Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й день.
- Доксорубин 25 мг/м² в/в в 1-й день.
- Циклофосфамид 650 мг/м² в/в в 1-й день.
- Винкристин 1,4 мг/м² в/в в 8-й день.
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь в 1–7-й день.
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь в 1–7-й день.
- Г-КСФ 30 млн МЕ п/к в 9–13-й день.

Повторение цикла на 15-й день.

При построении кривых выживаемости группы BEACOPP-усиленный и BEACOPP-14 были объединены в одну в связи с небольшим числом наблюдений в каждой из них. В итоговых таблицах ниже приводятся данные, рассчитанные для каждого варианта BEACOPP в отдельности. Выживаемость рассчитывалась на 3-летний период с учетом медианы наблюдения для всех больных в целом (37 мес.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группа больных с ранними стадиями без факторов риска

В эту группу включено 56 (23 %) пациентов. Все больные получили 4–6 циклов по программе ABVD с последующей лучевой терапией с целью консолидации в дозе 25 Гр.

По окончании всех циклов химиотерапии получено 50 (89 %) ПР и 4 (7 %) ЧР. У 2 больных отмечено прогрессирование заболевания. Всем 54 (96 %) больным, достигшим ПР и ЧР (регрессия опухоли более 75 %), проведена запланированная ЛТ. После окончания ЛТ число больных с ПР в этой группе составило 54 (96 %). Рецидивы возникли у 3 (6 %) из 54 пациентов, достигших ПР (у 1 — ранний, у 2 — поздние). Пациенты с прогрессированием заболевания и ранним рецидивом (3 больных) переведены на терапию второй линии (EDHAP, dexa-BEAM). Одному из них после терапии второй линии выполнена высокодозная терапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

В группе больных с ранними стадиями без факторов риска медиана наблюдения составила 39 мес. Ко времени публикации под наблюдением остается 52 (93 %) человека, умерло 4 (7 %).

Причина смерти у 3 больных — прогрессирование лимфомы Ходжкина, у 1 — мелкоклеточный рак легкого.

Группа больных с ранними стадиями, имеющих факторы риска

В эту группу включено 75 (31 %) пациентов. Лечение по программе ABVD получило 38 (51 %) из 75 больных. По окончании всех запланированных 6 курсов ПР достигнута у 27 (71 %) больных, ЧР (с регрессией опухоли более 75 %) — у 4 (10 %), ЧР (с регрессией опухоли менее 75 %) — у 1 (3 %). Прогрессирование заболевания на фоне лечения наблюдалось у 6 (16 %) пациентов. Всем больным с ПР и ЧР > 75 % проведена ЛТ в дозе 36 Гр на вовлеченные зоны (31 человек). По ее окончании ПР констатирована у всех больных (31 человек, 82 %). Рецидивы заболевания в группе пациентов, достигших ПР, развились у 2 (5 %) больных. В одном случае — ранний экстранодальный рецидив у женщины 80 лет, в другом — поздний, после 3 лет ПР, с опухолевыми поражениями ниже диафрагмы у мужчины 52 лет. Терапия второй линии (EDHAP, dexa-BEAM, IEGV) выполнена 5 больным:

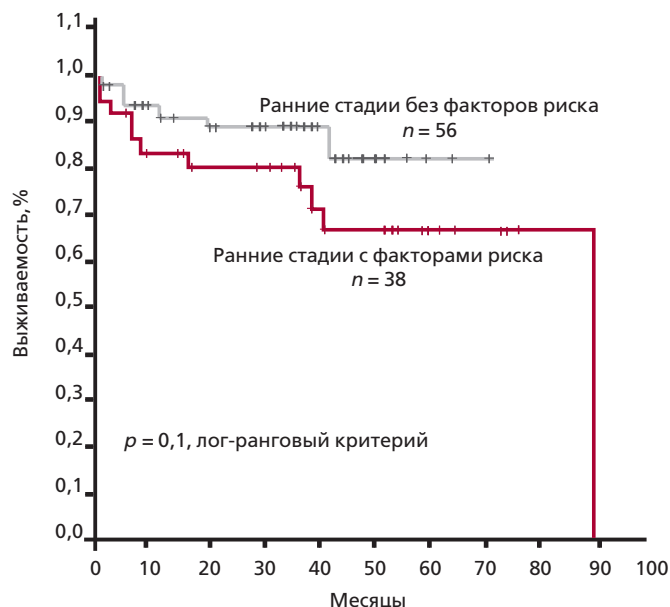


Рис. 1. Выживаемость, свободная от неудач лечения, больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина, получавших лечение по схеме АВВД с последующей лучевой терапией

4 — с прогрессированием лимфомы Ходжкина и 1 — с ЧР < 75 %. При прогрессировании заболевания на фоне АВВД 2 больных не получали программ второй линии. По возрастным причинам и в связи с сопутствующими заболеваниями проводилась паллиативная противоопухолевая терапия. При позднем рецидиве 1 больной получал лечение по программе первой линии.

В группе больных с ранними стадиями, имеющих факторы риска, медиана наблюдения составила 52 мес. Ко времени анализа данных под наблюдением остается 28 (74 %) человек, умерло 10 (26 %).

Причиной смерти 5 больных стало прогрессирование лимфомы Ходжкина на фоне терапии первой линии, у 2 других — рецидивы заболевания. Остальные 3 больных старше 60 лет после 3 и 7 лет ПР умерли от мелкоклеточного рака легкого, декомпенсации сердечной деятельности на фоне хронической обструктивной болезни легких и легочного сердца, инфаркта миокарда.

На рис. 1 и 2 представлены кривые ВСНЛ и ОВ при ранних стадиях лимфомы Ходжкина с наличием или отсутствием факторов риска. Терапия проводилась по программе АВВД.

3-летняя ВСНЛ в группе больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина без факторов риска была несколько выше (90 %) по сравнению с группой с факторами риска (76 %), однако различие не было статистически значимым ($p = 0,1$).

3-летняя ОВ при ранних стадиях без факторов риска составила 95 %, в группе с факторами риска — 80 %. Различия между группами были статистически значимые ($p = 0,02$).

В табл. 1. приведены итоговые данные о результатах терапии по схеме АВВД в группах больных с ранними стадиями без и с наличием факторов риска.

Лечение по программе ВЕАСОРР-стандартный получил 21 (28 %) из 75 пациентов с лимфомой Ходжкина, имеющих ранние стадии заболевания с факторами риска.

После окончания всех 6 циклов химиотерапии ПР достигнута у 10 (48 %) больных, ЧР > 75 % — у 5 (24 %), ЧР < 75 % — у 2 (10 %), стабилизация заболевания — у 1 (5 %), прогрессирование на фоне лечения — у 3

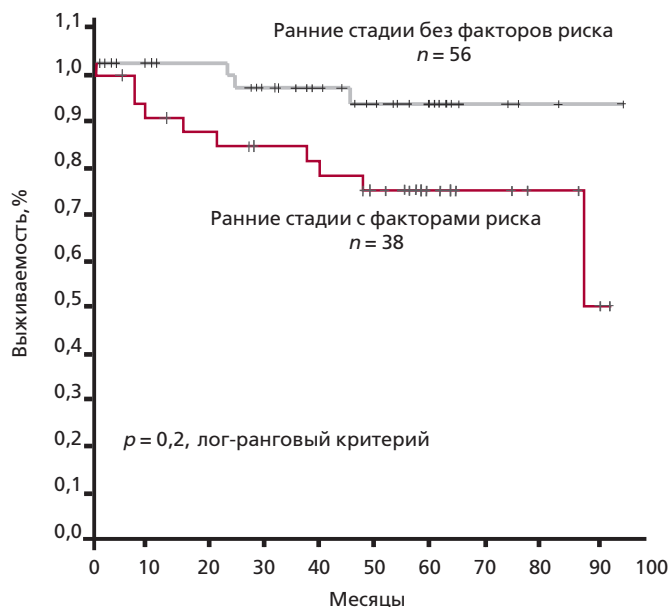


Рис. 2. Общая выживаемость больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина, получавших лечение по схеме АВВД с последующей лучевой терапией

(14 %). Всем больным, достигшим ПР и ЧР > 75 % (15 человек, 72 %) проведена запланированная ЛТ в дозе 36 Гр. По ее окончании ПР констатирована у всех 15 (72 %) пациентов. Поздний рецидив развился у 1 из 15 больных. Терапия второй линии (DHAP, ASHAP) проведена всем 6 больным, не достигшим ПР или ЧР > 75 %: 3 — с прогрессированием, 2 — с ЧР < 75 %, 1 — со стабилизацией на фоне терапии первой линии. Больной с поздним рецидивом получал терапию по программе ВЕАСОРР-стандартный повторно.

Медиана наблюдения в анализируемой группе (21 больной) составила 31 мес. Под наблюдением остается 17 (81 %) больных, умерло 4 (19 %).

Из числа умерших 2 больных с прогрессированием опухоли на фоне терапии первой линии, третий пациент со стабилизацией заболевания, четвертый — умер в ПР от рака легкого.

Интенсифицированные варианты ВЕАСОРР получило 16 (21 %) из 75 больных, имеющих ранние стадии лимфомы Ходжкина с факторами риска (3 пациента — ВЕАСОРР-усиленный и 13 пациентов — ВЕАСОРР-14).

Таблица 1. Результаты терапии в группах с ранними стадиями лимфомы Ходжкина, получивших лечение по программе АВВД

Показатель	Ранние стадии без факторов риска (n = 56)	Ранние стадии с факторами риска (n = 38)
ПР	50	27
ЧР > 75 %	4	4
ЧР < 75 %	0	1
Прогрессирование	2	6
Стабилизация	0	0
Ранний рецидив	1	1
Поздний рецидив	2	1
Вторая линия	3	5
Летальный исход	4	10
Остаются под наблюдением	52	28
Медиана наблюдения, мес.	39	52
Выживаемость, свободная от неудач лечения (3 года)	90 %	76 %
Общая выживаемость (3 года)	95 %	80 %

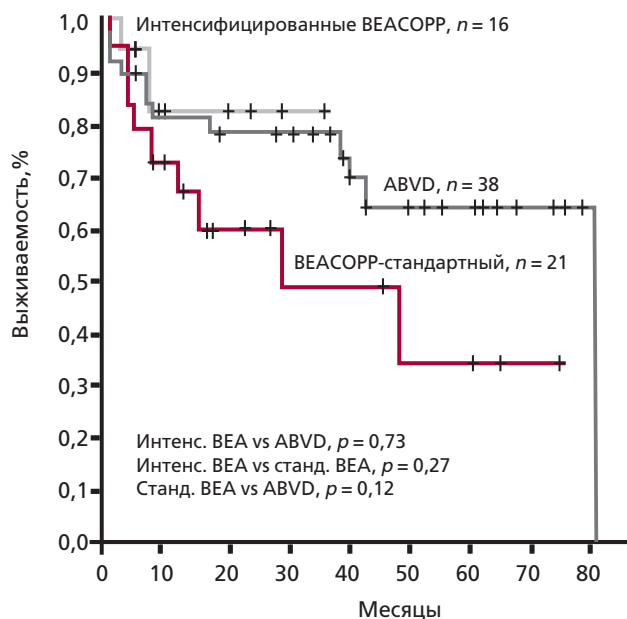


Рис. 3. Выживаемость, свободная от неудач лечения, больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина и неблагоприятным прогнозом, получавших химиотерапию первой линии с последующим облучением

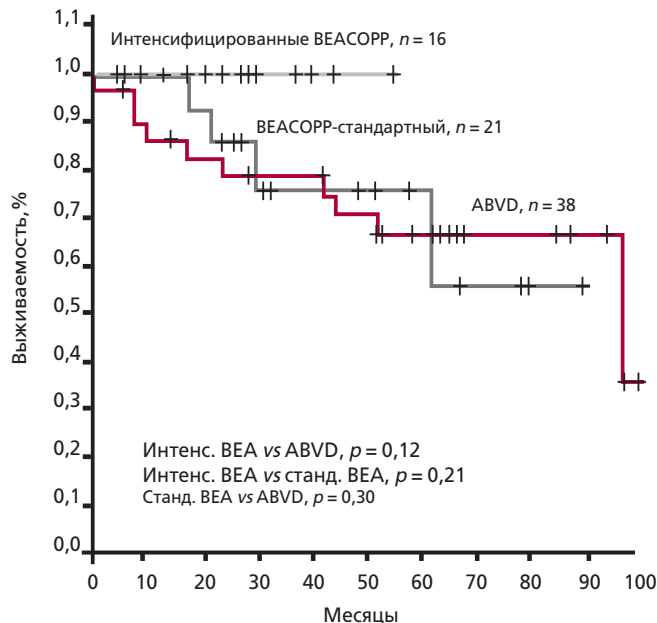


Рис. 4. Общая выживаемость больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина с факторами риска, получавших химиотерапию первой линии с последующим облучением

После окончания 6 циклов химиотерапии ПР достигнута у 12 (75%) пациентов, ЧР > 75% — у 2 (13%), ЧР < 75% — у 2 (13%). ЛТ проведена 2 больным с ЧР > 75% и 6 больным из числа достигших ПР. После ЛТ общее число больных с ПР составило 14 (87%) человек. Пациенты с ЧР < 75% переведены на вторую линию терапии (EDHAP).

Необходимо отметить, что все 16 пациентов этой группы в настоящее время находятся под наблюдением в ПР.

Рис. 3 и 4 демонстрируют кривые ВСНЛ и ОВ больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина с факторами риска, получавших лечение по одной из программ первой линии (ABVD, BEACOPP-стандартный, BEACOPP-14, BEACOPP-усиленный).

В группе больных лимфомой Ходжкина, имеющих ранние стадии с факторами риска, при лечении по схеме ABVD 3-летняя ВСНЛ составила 76%, при использовании программы BEACOPP-стандартный — 52%, интенсифицированных вариантов BEACOPP — 85%. Значимого различия между сравниваемыми группами не отмечено (интенсифицированные BEACOPP vs ABVD, $p = 0,73$; интенсифицированные BEACOPP vs BEACOPP-стандартный, $p = 0,27$; BEACOPP-стандартный vs ABVD, $p = 0,12$). Не исключено, что это в определенной степени связано с малым числом наблюдений.

В группе больных лимфомой Ходжкина, имеющих ранние стадии с факторами риска, при лечении по схеме ABVD 3-летняя ОВ составила 80%, при использовании программы BEACOPP-стандартный — 82%, интенсифицированных BEACOPP — 100%. Значимых различий между группами не отмечено (интенсифицированные BEACOPP vs ABVD, $p = 0,12$; интенсифицированные BEACOPP vs BEACOPP-стандартный, $p = 0,21$; BEACOPP-стандартный vs ABVD, $p = 0,30$).

В табл. 2 приведены итоговые данные о результатах терапии в группах больных с ранними стадиями и факторами риска, получавших различные программы химиотерапии первой линии.

Таблица 2. Результаты терапии в группах больных с ранними стадиями и факторами риска ($n = 75$)

ABVD		$n = 38$
ПР		27
ЧР > 75%		4
ЧР < 75%		1
Прогрессирование		6
Стабилизация		0
Ранний рецидив		1
Поздний рецидив		1
Вторая линия		5
Летальный исход		10
Остаются под наблюдением		28
Медиана наблюдения, мес.		52
BEACOPP-стандартный		$n = 21$
ПР		10
ЧР > 75%		5
ЧР < 75%		2
Прогрессирование		3
Стабилизация		1
Ранний рецидив		0
Поздний рецидив		1
Вторая линия		6
Летальный исход		4
Остаются под наблюдением		17
Медиана наблюдения, мес.		31
BEACOPP-усиленный		$n = 3$
ПР		3
Остаются под наблюдением		3
Период наблюдения, мес.		30
BEACOPP-14		$n = 13$
ПР		9
ЧР > 75%		2
ЧР < 75%		2
Вторая линия		2
Остаются под наблюдением		13
Медиана наблюдения, мес.		27
Выживаемость, свободная от неудач лечения (3 года)	ABVD	76%
	BEACOPP-стандартный	52%
	BEACOPP-усиленный	3 больных*
	BEACOPP-14	85%
Общая выживаемость (3 года)	ABVD	80%
	BEACOPP-стандартный	82%
	BEACOPP-усиленный	3 больных
	BEACOPP-14	100%

* BEACOPP-усиленный в группе больных с ранними стадиями с факторами риска (3 пациента, неудач не было).

Группа больных с распространенной лимфомой Ходжкина

В этой группе было 113 человек. Лечение по программе ВЕАСОРР-стандартный получило 65 (58 %) из 113 больных.

После окончания 6 циклов химиотерапии ПР достигнута у 35 (54 %) больных, ЧР > 75 % — у 9 (14 %), ЧР < 75 % — у 8 (12 %). Прогрессирование заболевания наблюдалось у 9 (14 %) пациентов, стабилизация — у 4 (6 %). ЛТ на область ранее имевшей место массивной опухоли (bulky) получили 9 больных из числа достигших ПР и все пациенты с ЧР > 75 %. Общее число пациентов с ПР по окончании ЛТ составило 44 (68 %) из 65. Из числа достигших ПР ранние рецидивы развились у 2 (3 %) больных, поздние — у 2 (3 %). Пациенты с ЧР < 75 %, стабилизацией, прогрессированием и ранними рецидивами были переведены на терапию второй линии (EDHAP, DHAP, IEGV, dexa-VEAM) — всего 23 человека. При поздних рецидивах 2 больным с поздними рецидивами проводилась терапия по программе ВЕАСОРР-14.

Медиана наблюдения составила 33 мес. Под наблюдением остается 47 (72 %) больных, умерло 18 (28 %).

В числе умерших: 6 из 9 больных с прогрессированием на фоне терапии первой линии, 2 — с ранними рецидивами и 2 из 4 больных со стабилизацией на фоне ВЕАСОРР-терапии. Среди причин смерти, непосредственно не связанных с лимфомой Ходжкина, было 3 случая вторых злокачественных новообразований, 2 — инфаркта миокарда после 3 лет ремиссии, 2 — остро нарушения мозгового кровообращения и 1 — прогрессирования сопутствующего фиброзирующего альвеолита у женщины 77 лет, не получавшей блеомицина и ЛТ.

Рис. 5 и 6 демонстрируют кривые ВСНЛ и ОВ больных лимфомой Ходжкина, имеющих ранние стадии заболевания с факторами риска ($n = 21$) и распространенные стадии ($n = 65$), получивших лечение по программе ВЕАСОРР-стандартный.

В группе пациентов с лимфомой Ходжкина, имеющих ранние стадии с факторами риска (21 больной), получивших ВЕАСОРР-стандартный в первой линии, 3-летняя ВСНЛ оказалась равной 52 %. В группе с распространенным заболеванием лечение проводилось по той же схеме (65 больных); 3-летний показатель ВСНЛ

составил 55 %. Различие между группами статистически незначимо ($p = 0,5$).

При лечении по схеме ВЕАСОРР-стандартный в группе больных лимфомой Ходжкина, имеющих ранние стадии с факторами риска (21 больной), 3-летняя ОВ составила 82 %, а в группе с распространенным заболеванием (65 больных) — 74 %. Различие между группами статистически незначимо ($p = 0,4$).

Программа ВЕАСОРР-усиленный как терапия первой линии использована у 29 (26 %) из 113 больных с распространенной лимфомой Ходжкина.

После 6 циклов лечения ПР достигнута у 21 (72 %) больного, ЧР > 75 % — у 2 (7 %), ЧР < 75 % — у 2 (7 %). Прогрессирование заболевания отмечено у 3 (10 %) пациентов. ЛТ в дозе 36 Гр на исходно вовлеченные зоны выполнена 17 больным с ПР и 2 больным с ЧР > 75 %. Общее число пациентов с ПР после ЛТ составило 23 (79 %) человека. Ранний рецидив диагностирован у 1 (3 %) больного из числа достигших ПР. На терапию второй линии (EDHAP, DHAP, IEGV, dexa-VEAM) переведено 6 больных: 3 — с прогрессированием на фоне терапии первой линии, 2 — с ЧР < 75 % и 1 — с ранним рецидивом.

Медиана наблюдения составила 46 мес. Под наблюдением остается 26 (90 %) пациентов, умерло 3 (10 %).

ВЕАСОРР-14 проводился 19 (17 %) из 113 больных с распространенной лимфомой Ходжкина.

По окончании 6 циклов ВЕАСОРР-14 ПР констатирована у 11 (58 %) больных, ЧР > 75 % — у 5 (26 %), ЧР < 75 % — у 2 (11 %), прогрессирование заболевания отмечено у 1 (5 %) больного. ЛТ на вовлеченные зоны проведена 6 больным с ПР и 5 — с ЧР < 75 %. После ЛТ общее число пациентов с ПР равнялось 16 (84 %). У 2 больных с ПР развились поздние рецидивы. На терапию второй линии (EDHAP) переведено 3 пациента: 2 — с ЧР < 75 % и 1 — с прогрессированием. При поздних рецидивах 2 больным проводилось лечение по той же программе ВЕАСОРР-14.

Медиана наблюдения составила 29 мес. В данной группе под наблюдением остаются все 19 больных.

Таким образом, из 48 больных, получивших лечение интенсифицированными вариантами ВЕАСОРР, по окончании всей программы химиотерапии число больных с ПР

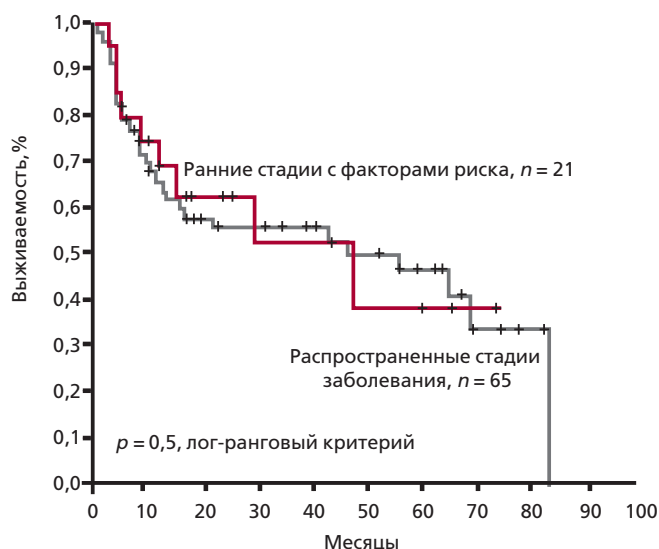


Рис. 5. Выживаемость, свободная от неудач лечения, больных лимфомой Ходжкина с ранними стадиями и факторами риска и с распространенными стадиями, получивших лечение по схеме ВЕАСОРР-стандартный

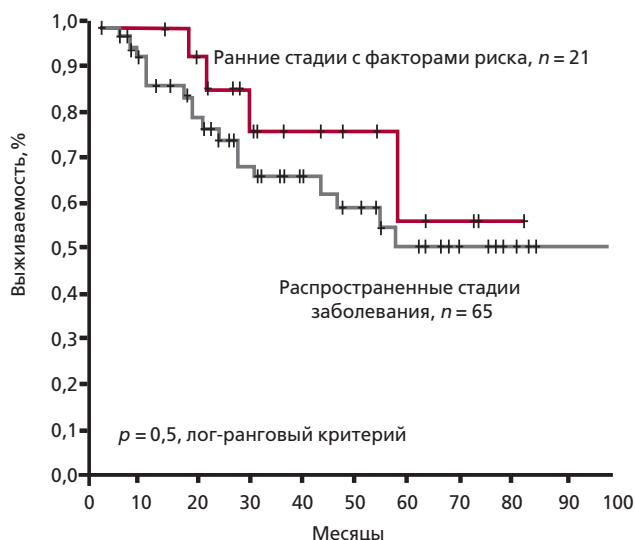


Рис. 6. Общая выживаемость больных лимфомой Ходжкина с ранними стадиями и факторами риска и с распространенными стадиями, получивших лечение по схеме ВЕАСОРР-стандартный

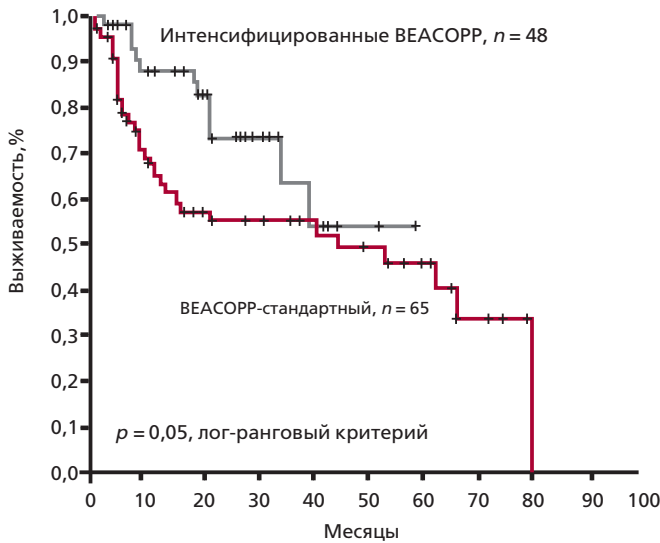


Рис. 7. Выживаемость, свободная от неудач лечения, больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, получавших лечение по схеме ВЕАСОРР различной интенсивности

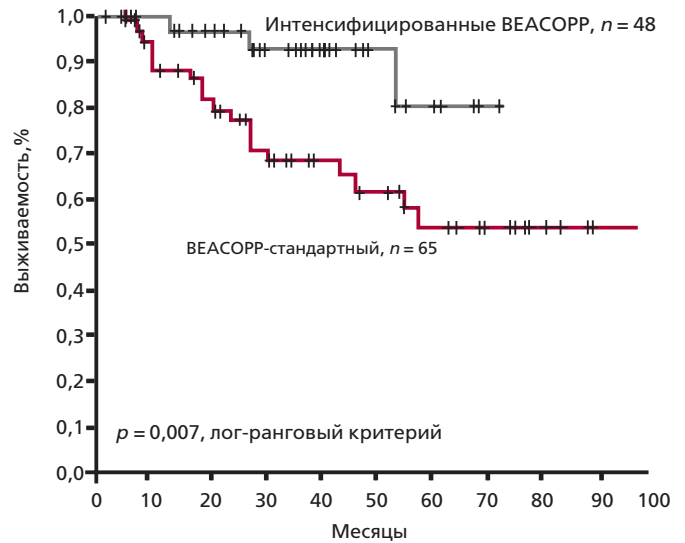


Рис. 8. Общая выживаемость больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, получавших лечение по схеме ВЕАСОРР различной интенсивности

составило 32 (67 %), с ЧР > 75 % — 7 (15 %). После ЛТ число больных с ПР увеличилось до 39 (82 %).

На рис. 7 и 8 показаны ВСНЛ и 3-летняя ОВ при распространенной лимфоме Ходжкина в группах больных с различными вариантами ВЕАСОРР-терапии.

В группе с использованием интенсивных вариантов ВЕАСОРР ($n = 48$) 3-летняя ВСНЛ составила 72 %, в группе ВЕАСОРР-стандартный ($n = 65$) — 55 %. Различие между группами статистически значимо ($p = 0,05$).

В группе интенсивных вариантов ВЕАСОРР ($n = 48$) 3-летняя ОВ составила 95 %, в группе ВЕАСОРР-стандартный ($n = 65$) — 74 %. Различие между группами статистически значимо ($p = 0,007$).

В табл. 3 представлены итоговые данные об эффективности терапии в группе больных с распространенной лимфомой Ходжкина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неудачи лечения лимфомы Ходжкина, как и любой другой злокачественной опухоли, обусловлены недостаточной чувствительностью части опухолевых клеток к цитостатическим препаратам и ионизирующему излучению. В крайнем своем выражении недостаточная чувствительность опухоли проявляется в прогрессировании заболевания на фоне лечения. Переход на резервные схемы увеличивает вероятность длительной бессобытийной выживаемости у этих больных. Отсутствие ПР на фоне терапии первой линии, когда размер опухоли уменьшается более чем на 50 %, но менее чем на 75 %, может служить показанием к высокодозному лечению [11].

Одним из обсуждаемых подходов к снижению вероятности недостижения ПР и улучшения выживаемости при лимфоме Ходжкина представляется интенсификация программ терапии первой линии.

Ранние стадии лимфомы Ходжкина без факторов риска характеризуются наилучшими результатами лечения при минимальном объеме химиолучевого воздействия на опухоль и низкой частоте неудач лечения. Так, в нашем исследовании 3-летняя ОВ в данной группе равна 95 %. В исследовании GHSG HD10 5-летняя ОВ составила около 97 % в четырех группах, получивших лечение 2 и 4 циклами АВВД и ЛТ в дозе 20–30 Гр на вовлеченные зоны [2].

Таблица 3. Результаты терапии больных с распространенной лимфомой Ходжкина ($n = 113$)

ВЕАСОРР-стандартный	$n = 65$
ПР	35
ЧР > 75 %	9
ЧР < 75 %	8
Прогрессирование	9
Стабилизация	4
Ранний рецидив	2
Поздний рецидив	2
Вторая линия	23
Летальный исход	18
Остаются под наблюдением	47
Медиана наблюдения, мес.	33
ВЕАСОРР-усиленный	$n = 29$
ПР	21
ЧР > 75 %	2
ЧР < 75 %	2
Прогрессирование	3
Стабилизация	0
Ранний рецидив	1
Поздний рецидив	0
Вторая линия	6
Летальный исход	3
Остаются под наблюдением	26
Медиана наблюдения, мес.	46
ВЕАСОРР-14	$n = 19$
ПР	11
ЧР > 75 %	5
ЧР < 75 %	2
Прогрессирование	1
Стабилизация	0
Ранний рецидив	0
Поздний рецидив	2
Вторая линия	3
Остаются под наблюдением	19
Медиана наблюдения, мес.	29
Выживаемость, свободная от неудач лечения (3 года)	ВЕАСОРР-стандартный 55 % ВЕАСОРР-усиленный 76 % ВЕАСОРР-14 65 %
Общая выживаемость (3 года)	ВЕАСОРР-стандартный 74 % ВЕАСОРР-усиленный 92 % ВЕАСОРР-14 100 %*

* При рассмотрении отдельно каждой программы в группе пациентов с распространенным заболеванием, получивших ВЕАСОРР-14 (19 человек), случаев смерти не было.

В нашем исследовании в группе больных с ранними стадиями и факторами риска значимых различий между терапией по схемам ABVD и BEACOPP-стандартный по показателям выживаемости не отмечено. Отсутствие преимуществ программы BEACOPP-стандартный перед ABVD в данной группе больных подчеркивается и в работах EORTC H9U и GHSG HD11 [12, 13]. В нашем исследовании различия в сроке наблюдения и числе пациентов в группах пока не позволяют сделать вывод о значимом преимуществе интенсифицированных схем BEACOPP по сравнению с ABVD и BEACOPP-стандартный. Тем не менее имеется отчетливая тенденция к улучшению показателей ОБ и ВСНЛ. В исследовании GHSG HD14 сравнивалась эффективность 4 циклов ABVD в одной группе и сочетания 2 циклов BEACOPP-усиленный + 2 цикла ABVD («2+2») в другой. ЛТ в дозе 30 Гр на вовлеченные зоны проводилась в обеих группах протокола. Предварительный анализ показал значительное улучшение 3-летней выживаемости без прогрессирования и ВСНЛ в группе «2+2», включавшей BEACOPP-усиленный, по сравнению с 4 циклами ABVD — 97 и 91 % соответственно ($p < 0,0017$). Однако пока из-за малого периода наблюдения значимых различий в ОБ не отмечено [14].

Наибольшие различия в нашем исследовании отмечены в группе больных с распространенной лимфомой Ходжкина, получивших лечение по стандартной и интенсифицированным схемам BEACOPP. 3-летняя ОБ в первой группе равна 74 %, во второй — 95 % ($p = 0,007$); 3-летняя ВСНЛ — 55 и 72 % соответственно ($p = 0,05$). Среди исследований, показавших недостаточность терапии BEACOPP-стандартный у пациентов с распространенной лимфомой Ходжкина, следует прежде всего отметить HD9 GHSG. В данном исследовании 1196 пациентов были рандомизированы в группы терапии BEACOPP-стандартный, BEACOPP-усиленный и альтернирующей программы COPP/ABVD. Было показано, что BEACOPP-усиленный имел преимущество как в группе с МПИ ≤ 3 , так и в группе с МПИ > 3 , что говорит о недостаточной адекватности МПИ > 3 как прогностической модели в условиях интенсивных программ. В исследовании GITIL и IIL cooperative groups BEACOPP-стандартный также не превзошел по эффективности COPP/ABVD при МПИ > 3 . ОБ в группе BEACOPP-усиленный составила 86 %, ВСНЛ — 82 %. В группах BEACOPP-стандартный и ABVD данные показатели равнялись соответственно 80 и 70 %, 75 и 64 % [8]. В итальянском исследовании GISL HD2000 4 цикла терапии BEACOPP (2 BEACOPP-усиленный + 2 BEACOPP-стандартный) сравнивали с другим интенсивным режимом COPPEBVCAD (циклофосфамид, ломустин, виндезин, мелфалан, преднизолон, эпидоксорубин, винкристин, прокарбазин, винбластин и блеомицин). В исследовании была контрольная группа больных, получавших лечение по схеме ABVD. Только 81 пациент был рандомизирован в группу BEACOPP; показано значительное улучшение 5-летней ВСНЛ в данной группе [7]. Различий в частоте ПР и показателях ОБ не было.

На отсутствие различий в ОБ между интенсифицированными вариантами BEACOPP и ABVD у больных

с распространенной лимфомой Ходжкина указывают многие исследовательские группы. Все авторы отмечают, что наиболее очевидной причиной этого может быть улучшение ОБ в группе, получавшей лечение по схеме ABVD, за счет применения высокодозной химиотерапии при рецидивах [15].

Определение дополнительных факторов риска неудачи терапии первой линии могло бы оптимизировать выбор адекватного лечения первичных больных с лимфомой Ходжкина. В то же время нивелирование клинического значения известных неблагоприятных прогностических факторов путем внедрения новых программ терапии представляет большой практический интерес.

Благодарности

Авторский коллектив благодарит д-ра мед. наук Елену Андреевну Демину за помощь в подготовке и редактировании статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Richardson S.E., McNamara C. The management of classical Hodgkin's lymphoma: past, present, and future. *Advan. in Hematol.* 2011; 2011: 1–17.
2. Engert A., Plutschow A., Eich H. et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 640–52.
3. Engert A., Schiller P., Josting A. et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3601–8.
4. Armitage J.O. Early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(7): 653–62.
5. Kuruvilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2009: 497–506.
6. Glossman J.P., Josting A., Diehl V. New treatments for Hodgkin's disease. *Curr. Treat. Opt. Oncol.* 2002; 3: 283–90.
7. Federico M., Luminari S., Lannitto E. et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD 2000 Gruppo Italiani per lo Studio dei Linfoni Trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 805–11.
8. Gianni A.M., Rambaldi A., Zinzani P. Comparable 3-year outcome following ABVD or BEACOPP first-line chemotherapy, plus pre-planned high-dose salvage, in advanced Hodgkin lymphoma: a randomized trial of the Michelangelo, GITIL and IIL cooperative groups. *ASCO meeting Chicago, 2008: abstr. 8506.*
9. 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.
10. 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.
11. Ferme C., Mounier N., Casasnovas O. 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(12): 4636–42.
12. Borchmann P., Diehl V., Goergen H. et al. Combined modality treatment with intensified chemotherapy and dose-reduced involved field radiotherapy in patients with early unfavourable Hodgkin Lymphoma (HL): final analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD11 trial. *Blood* 2009; 114: 299–300 (abstract).
13. Tomas J., Ferme C., Noordijk E. et al. Results of the EORTC-GELA H9 randomized trials. *Hematologica* 2007; 92: 27.
14. Borchmann P., Engert A., Plutschow A. et al. Dose-intensified combined modality treatment with 2 cycles of BEACOPP escalated followed by 2 cycles of ABVD and involved field radiotherapy (IF-RT) is superior to 4 cycles of ABVD and IF-RT in patients with early unfavourable Hodgkin lymphoma (HL): an analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD14 trial. *Hematologica* 2009; 94: 553.
15. Advani R. Optimal therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *ASH Education book, 2001: 311–316.*