

Изменения в легких у больных лимфомой Ходжкина после химиотерапии по схемам COPP, ABVD, BEACOPP и облучения средостения в суммарной очаговой дозе 20–30 Грей

А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина, Н.В. Афанасова, В.В. Павлов

РЕФЕРАТ

Оценено влияние на легкие (по данным рентгенографии) химиотерапии по схемам первой линии и облучения средостения в суммарной очаговой дозе (СОД) 20–30 Гр у 192 первичных больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), получивших комбинированное химиолучевое лечение в МРНЦ (Обнинск) с 1998 по 2008 г. Рентгенологические изменения в легких, отнесенные к воздействию цитостатиков, выявлены на разных этапах химиотерапии у 49 (25,5 %) из 192 пациентов. Клинические проявления токсического воздействия цитостатиков на легкие имели место только у больных, получавших химиотерапию по схеме ABVD (4 из 36, 11,1 %). Рентгенологические признаки ранних проявлений лучевого воздействия на легкие определены у 61 (31,8 %) из 192 пациентов: лучевая реакция — у 28 (14,6 %), лучевой пульмонит — у 33 (17,2 %). Поздние лучевые изменения в легких (фиброз) выявлены у 73 (38 %) из 192 больных. Фиброзные изменения легких I степени зарегистрированы у 68 (35,4 %) из 192 больных, II степени — у 5 (2,6 %). Фиброз III степени и цирроз легких отсутствовали. Сопоставление полученных данных с частотой поздних лучевых повреждений легких у больных ЛХ, получивших лучевое и химиолучевое лечение с облучением средостения в СОД 40 Гр в период с 1968 по 1978 г. (лучевая терапия) и с 1978 по 1998 г. (комбинированная химиолучевая терапия), показало снижение частоты развития фиброза легких ($p < 0,001$) и уменьшение его интенсивности (преобладание фиброза I степени, отсутствие фиброза III степени) в результате облучения средостения в уменьшенной СОД (20–30 Гр).

Ключевые слова

лимфома Ходжкина, химиотерапия, облучение средостения, легочная токсичность.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий в лечении больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) произошли существенные изменения. В настоящее время при всех стадиях ЛХ проводится комбинированное химиолучевое лечение. На смену схемам химиотерапии (ХТ) MOPP, MOPP/ABV, MOPP/ABVD за рубежом и MOPP, COPP, COPP/ABV в России пришли схемы ABVD и BEACOPP. Доказана целесообразность дифференцированного подхода к лечению больных ЛХ в зависимо-

сти от факторов прогноза (разделение больных ЛХ на группы с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом). В лучевой терапии наметилась тенденция в сторону уменьшения объема облучения: облучение только очагов поражения или очагов поражения и отдельных смежных зон, «айсберг»-лучевая терапия, облучение только пораженных лимфоузлов. В ряде исследований показана возможность уменьшения при химиолучевом лечении суммарных очаговых доз (СОД) [1]. В то же время рекомендуемая Европейским обще-

ством медицинской онкологии (ESMO) СОД оставалась 36 Гр до 2010 г. [2].

Вместе с тем отсутствует единая концепция принципов формирования прогностических групп, применения схем ХТ в зависимости от факторов прогноза, оптимального объема лучевой терапии и величины СОД. Методика облучения в бывшем СССР и в России (преимущественно многопольный вариант лучевой терапии) отличалась от таковой в зарубежных странах, где проводилось «мантвидное» облучение. В связи с этими обстоятельствами частота и степень выраженности осложнений терапии, в частности легочных, имеют в разных центрах свои особенности.

Ранее в МРНЦ были изучены легочные осложнения, возникшие вследствие лучевого лечения [3] и комбинированной химиолучевой терапии больных ЛХ с применением ХТ по схеме COPP и облучения средостения в СОД 40 Гр [4].

В исследованиях за 1998–2008 гг. нами была показана возможность уменьшения СОД облучения при комбинированном лечении первичных больных ЛХ без снижения терапевтического эффекта [5–7].

Цель настоящего исследования — изучить на основании клинических и рентгенологических данных изменения в легких у ранее не леченных больных ЛХ после комбинированного лечения с применением ХТ по схемам COPP, ABVD, BEACOPP-21 и облучения средостения в СОД порядка 20–30 Гр с использованием традиционного режима фракционирования дозы облучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 192 первичных больных ЛХ, у которых при химиолучевом лечении область средостения подвергалась облучению. Больные получили лечение в период с 1998 по 2008 г. Когорта состояла из 50 (26 %) мужчин и 142 (74 %) женщин. Возраст больных равнялся 15–66 годам, медиана — 27 лет.

Диагноз верифицирован морфологически у всех пациентов.

Распространенность процесса оценивалась в соответствии с клинической классификацией (Ann-Arbor, 1971) в модификации, принятой в Cotswolds (1989). Массивное медиастинальное поражение (медиастино-торакальный индекс более 0,33) было у 52 (27 %) из 192 больных.

В зависимости от схемы проводимой ХТ больные ЛХ разделены на следующие группы: 1-я группа — 34 больных, получавших ХТ по схеме COPP; 2-я группа — 125 больных, которым проводилась ХТ по схеме ABVD; 3-я группа — 33 больных, получивших ХТ по схеме BEACOPP-21. Подведенная к области средостения СОД облучения составила у больных 1-й группы 20–22 Гр, 2-й группы — 24–30 Гр, 3-й группы — 30 Гр.

Всем больным 1-й группы проведено 6 циклов ХТ по схеме COPP. Во 2-й группе 6 циклов ХТ по схеме ABVD получило 67 пациентов, 8 циклов ABVD — 11, 5 циклов ABVD + 1 цикл COPP — 18, 4 цикла ABVD + 2 цикла COPP — 12 пациентов. У 17 больных количество циклов ХТ по схеме ABVD было сокращено в связи с лекарственной токсичностью, приведшей к развитию блеомициновой реакции легких (7 случаев), токсического гепатита (1 случай), панкреатита (2 случая), токсических изменений кожи (1 случай), пареза кишечника (1 случай), аллергической реакции (1 случай), кардиальной патологии (2 случая), нейтропении IV степени (1 случай), по иным причинам — 1 случай. В 3-й группе 6 циклов ХТ по схеме BEACOPP

получило 22 пациента, 4 цикла BEACOPP + 2 цикла COPP — 10, 3 цикла BEACOPP + 3 цикла COPP — 1.

Лучевая терапия проводилась на гамма-терапевтических аппаратах. Облучение средостения осуществлялось с двух противоположных полей в режиме традиционного фракционирования дозы облучения. Разовая очаговая доза составляла 2 Гр. Алгоритм облучения: 5 раз в неделю до достижения СОД 20–30 Гр.

Формирование поля облучения средостения осуществлялось по рентгенологическим границам опухоли ко времени окончания химиотерапии. Эта методика отличается от применявшейся нами до 1998 г., согласно которой исходный поперечный размер поля облучения средостения соответствовал размеру опухоли до начала терапии (лучевой или химиолучевой) с последующим сокращением его после подведения СОД 16–20 Гр и продолжением облучения до достижения СОД 40 Гр [4].

Для изучения изменений в легких, обусловленных воздействием цитостатиков и облучения, проанализированы классические и цифровые обзорные рентгенограммы, линейные и цифровые томограммы органов грудной клетки, сделанные до лечения, на различных его этапах (после 2, 4, 6 и 8 циклов ХТ, после окончания облучения средостения) и в процессе наблюдения (через 3, 6, 12, 24, 36, 48 и 60 мес. после завершения программы лечения).

Обзорная рентгенография грудной клетки выполнялась на установке ТУР Д 800-4. Технические характеристики: kv 50–65, mas 130–150. Цифровая обработка рентгенограмм осуществлялась на установке «Комплекс АДС» (Бельгия).

Ранние и поздние лучевые повреждения легких оценены и систематизированы согласно классификациям М.С. Бардычева, А.Ф. Цыба [8] и шкале LENT-SOMA [9] соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Легочная токсичность химиотерапии

Анализ результатов рентгенологического исследования грудной клетки на разных этапах ХТ показал, что патологические изменения в легких имелись у 49 (25,5 %) из 192 пациентов. Эти изменения проявлялись в виде патологического по структуре тяжистого легочного рисунка, что обусловлено расширением и увеличением количества легочных сосудов, а также уплотнением интерстициальной ткани вокруг них вплоть до сосудов IV–V порядка. Изменения были диффузными, двусторонними, «воздушные бронхограммы» отсутствовали. У 8 (16,3 %) из 49 больных на фоне усиленного легочного рисунка была выявлена очаговая (≥ 4 мм) или сливная инфильтрация легочной ткани, а у 3 (6,1 %) из 49 пациентов — уплотнение междолевой плевры и внутритканевых септ (линии Керли Б). В связи с возникновением этих патологических признаков в процессе проведения ХТ, их симметричностью, отсутствием связи с инфекционными процессами они расценены как проявление токсического воздействия химиопрепаратов на легкие.

Частота рентгенологических проявлений цитостатического воздействия на легкие в зависимости от схем применявшейся ХТ представлена в табл. 1.

Хотя наибольшая частота отмеченных проявлений легочной токсичности имела место у больных после применения ХТ по схеме ABVD, в меньшей степени — BEACOPP и COPP, эти различия статистически незначимы ($p > 0,05$).

В то время как диффузные интерстициальные изменения стромы легких в виде усиленного легочного рисунка

Таблица 1. Частота лекарственного воздействия на легкие у больных лимфомой Ходжкина в зависимости от схем химиотерапии первой линии (по данным рентгенографии)

Схема химиотерапии	Число пациентов	Число пациентов с рентгенологическими признаками цитостатического воздействия на легкие
COPP	34	6 (17,6 %)
ABVD	125	36 (28,8 %)
BEACOPP-21	33	7 (25,5 %)
Всего	192	49 (25,5 %)

отмечались у больных всех групп, очаговая или сливная инфильтрация легочной ткани выявлена лишь у пациентов 2-й группы (8 больных), получавших химиотерапию по схеме ABVD.

Клинические проявления легочной токсичности имели место только у 4 пациентов 2-й группы. У 3 из них они были умеренными (пневмониеподобный синдром: субфебрильная температура тела, непродуктивный кашель, легкая одышка), проявляясь рентгенологически инфильтрацией легочной ткани крупноочагового или сливного типа. У 1 больного развился двусторонний тотальный альвеолит, сопровождавшийся тяжелыми клиническими симптомами: выраженная одышка, тахикардия, фебрильная температура тела. Рентгенологические признаки лекарственного пульмонита появлялись уже после первого цикла, достигая наибольшей частоты к пятому циклу ХТ.

При динамическом рентгенологическом наблюдении фиброзные изменения в легких, связанные с воздействием цитостатиков (вне полей облучения средостения), выявленные не были.

Лучевые повреждения легких

Рентгенологические признаки ранних проявлений лучевого воздействия на легкие выявлены у 61 (31,8 %) из 192 пациентов: лучевая реакция — у 28 (14,6 %), лучевой пульмонит — у 33 (17,2 %).

Лучевая реакция (у 28 из 61 больного, 45,9 %) зафиксирована во время или в ближайшие сроки после завершения облучения средостения в виде появления на рентгенограммах диффузного усиления легочного рисунка за счет расширения легочных сосудов в пределах полей облучения (прикорневые и парамедиастинальные отделы легких).

Рентгенологические признаки лучевого пульмонита (33 из 61 больного, 54,1 %) характеризовались появлением в зонах облучения инфильтрации легочной ткани интерстициального (27 из 33 больных, 81,8 %), очагового или сливного (6 из 33 больных, 8,2 %) типа. Изменения, характерные для лучевой реакции и лучевого пульмонита, выявлялись непосредственно после лучевой терапии и в течение 3 мес. по ее окончании.

Поздние лучевые изменения в легких выявлены у 73 (38 %) из 192 больных. На рентгенограммах грудной клетки через год и более после лечения в зонах облучения (прикорневые и парамедиастинальные отделы) отмечались усиление, деформация, сближение элементов легочного рисунка (фиброз I степени) или сочетание указанных изменений с некоторым смещением корней легких вверх и медиально (фиброз II степени). Фиброзные изменения легких I степени зарегистрированы у 68 (35,4 %) из 192 представленных в данном исследовании больных, II степени — у 5 (2,6 %). Фиброзные изменения III степени и цирроз легких отсутствовали.

Зависимость частоты ранних и поздних лучевых изменений в легких от программы лечения больных ЛХ отражена в табл. 2.

Таблица 2. Частота лучевых изменений в легких у больных лимфомой Ходжкина в зависимости от схемы химиотерапии и суммарной очаговой дозы облучения средостения

Программа лечения	Число пациентов	Число пациентов с лучевыми изменениями в легких	
		Ранние	Поздние
ХТ COPP + ЛТ 20–24 Гр	34	11 (32,3 %)	10 (29,4 %)
ХТ ABVD + ЛТ 24–30 Гр	125	40 (32 %)	47 (37,6 %)
ХТ BEACOPP + ЛТ 30 Гр	33	10 (30,3 %)	16 (48,5 %)

Сокращения: ЛТ — лучевая терапия; ХТ — химиотерапия.

Таблица 3. Частота лучевого пульмонита при лучевой и химиолучевой терапии больных лимфомой Ходжкина в зависимости от суммарных очаговых доз облучения

Программа лечения	Число пациентов	Число пациентов с рентгенологическими признаками лучевого пульмонита	
		Всего	С клиническими проявлениями
ЛТ 40 Гр*	180	56 (31,15)	23 (12,7 %)
ХТ + ЛТ 40 Гр**	119	41 (34,4 %)	5 (4,2 %)
ХТ + ЛТ 23–30 Гр	192	33 (17,2 %)	5 (2,6 %)

Сокращения: ЛТ — лучевая терапия; ХТ — химиотерапия.

* По данным Г.Д. Байсоголова и др. [3].

** По данным Г.Д. Байсоголова и др. [4].

Таблица 4. Частота поздних лучевых изменений в легких (фиброз) после лучевой и химиолучевой терапии больных лимфомой Ходжкина в зависимости от суммарных очаговых доз облучения средостения

Программа лечения	Число пациентов	Число пациентов с рентгенологическими признаками фиброза легочной ткани			
		Всего	Степень фиброза		
			I	II	III
ЛТ 40 Гр*	180	171 (95 %)	111 (61,7 %)	31 (17,2 %)	29 (16,1 %)
ХТ + ЛТ 40 Гр**	119	92 (77,3 %)	69 (57,9 %)	22 (18,5 %)	1 (0,9 %)
ХТ + ЛТ 20–30 Гр	192	73 (38 %)	68 (35,4 %)	5 (2,6 %)	0 (0 %)

Сокращения: ЛТ — лучевая терапия; ХТ — химиотерапия.

* По данным Г.Д. Байсоголова и др. [3].

** По данным Г.Д. Байсоголова и др. [4].

Полученные данные сопоставлены с частотой поздних лучевых повреждений легких у больных ЛХ, получивших лучевое и химиолучевое лечение с облучением области средостения в СОД 40 Гр: с 1968 по 1978 г. — лучевая терапия и с 1978 по 1998 г. — комбинированная химиолучевая терапия (табл. 3 и 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Признаки токсического воздействия цитостатиков схемы COPP на легкие у больных ЛХ по данным рентгенографии были описаны ранее Н.В. Афанасовой [4].

В результате проведенного нами исследования установлено, что токсические изменения в легких, обусловленные воздействием цитостатиков, отмечались при применении каждой из рассматриваемых схем ХТ (COPP, ABVD, BEACOPP) и выявлялись прежде всего рентгенологически (классическая и цифровая рентгенография грудной клетки).

Клинически значимые проявления лекарственного пульмонита имели место при применении схемы химиотерапии ABVD, что связано, скорее всего, с наибольшей суммарной для одного цикла дозой блеомицина, составлявшей в этой схеме 20 мг/м².

Содержащие блеомицин режимы ХТ стали основными, применяемыми для лечения больных ЛХ. Химиотерапия первой линии по схемам ABVD, BEACOPP обеспечивает более 90 % эффективных ответов на терапию и более 70 % 5-летней выживаемости, однако вопрос о токсичности включенных в эти схемы цитостатиков, в

частности блеомицина, остается открытым [10, 11]. Считается, что цитотоксический эффект блеомицина обусловлен индукцией образования свободных радикалов, которые вызывают в конечном итоге повреждение ДНК клетки, несовместимые с ее жизнью. Вследствие того, что расщепляющая блеомицин блеомицин-гидролаза отсутствует в коже и легких [12], эти органы подвергаются более интенсивному и длительному воздействию избытка свободных радикалов. Легочная токсичность блеомицина — самый серьезный его побочный эффект. С применением блеомицина связано несколько отчетливых легочных синдромов: облитерирующий бронхолит с организирующей пневмонией, легочная эозинофилия и, чаще всего, интерстициальный пульмонит, который может завершиться фиброзом легких [13, 14].

Риск развития блеомицинового пульмонита колеблется, по данным разных авторов, от 0 до 46 % [15]. Так, в исследовании D.V. Duggan и соавт. частота цитостатического пульмонита среди 814 больных, получавших ХТ по схеме ABVD или MOPP/ABV, достигла 28 % [10]. Частота рентгенологически выявленных признаков легочной токсичности ХТ по схеме ABVD в нашем исследовании (28,8 %) оказалась в пределах значений, сообщенных другими авторами.

Смертность от блеомицинового пульмонита может достигать 27 % [16]. Например, в ретроспективном исследовании W.G. Martin и соавт. частота клинических проявлений легочной токсичности блеомицина составила 18 % среди 141 больного, получавшего ХТ по схеме ABVD, а смертность — 4,2 % среди всех больных и 24 % среди всех случаев легочной токсичности блеомицина [17].

В нашем исследовании клинические проявления блеомицинового пульмонита среди больных, получавших ХТ по схеме ABVD, встречались существенно реже (у 4 из 125 пациентов, 3,2 %) и только у 1 пациента — в очень тяжелой форме. Случаев развития фиброза легких вследствие лекарственной терапии на протяжении периода исследования нами не зарегистрировано.

Для определения факторов риска блеомицинового пульмонита было предпринято немало исследований. В некоторых из них указывается, что выраженность токсического эффекта блеомицина зависит от скорости введения этого препарата: продолжительное может иметь менее токсичные последствия, чем быстрое [18], однако в других работах [19] эта зависимость не установлена. На животных моделях показана линейная положительная связь между дозой блеомицина и тяжестью пульмонита [20]; в то же время A.B. Simpson и соавт. описали 180 леченных блеомицином пациентов, среди которых кумулятивная доза препарата в группах умерших от блеомицинового пульмонита и остальных больных оказалась одинаковой. В этой же работе показано значение возраста больных, у которых частота фатальных блеомициновых пульмонитов увеличивалась с возрастом пациентов. Авторы предполагают, что это связано со снижением функциональной активности почек и системы подавления свободных радикалов [21]. Бесспорным представляется влияние курения на риск возникновения блеомицинового пульмонита. E.E. Lower и соавт. констатировали наличие рентгенологических признаков пульмонита у 55 % куривших и отсутствие их у некуривших пациентов [22].

Исходя из отсутствия убедительных факторов риска (за исключением курения) блеомицинового пульмонита, мониторинг состояния легких в ходе содержащей блеомицин химиотерапии представляется обязательным для всех больных. Учитывая возможности классической рентге-

нографии выявлять ранние, субклинические проявления легочной токсичности цитостатиков, в т. ч. блеомицина, рентгенологический мониторинг состояния легких в процессе проведения ХТ (перед началом каждого цикла) должен расцениваться как эффективный инструмент для решения этой задачи.

В настоящее время схема химиотерапия ABVD является «золотым стандартом» лечения первичных больных ЛХ, прежде всего с благоприятным и промежуточным прогнозом. Оптимальное количество циклов химиотерапии по схеме ABVD для этих групп больных не определено, но составляет, как правило, 6 циклов. В то же время, по данным A. Engert и соавт., количество циклов ABVD может быть ограничено 4 и даже 2 без потери эффективности ХТ [1]. В исследовании W.G. Martin и соавт. установлено, что исключение блеомицина из схемы ABVD у больных с пульмонитом не ухудшило их 5-летней выживаемости [17].

По нашему мнению, при возникновении блеомициновой реакции со стороны легких и необходимости продолжения ХТ целесообразно исключить блеомицин из схемы ABVD или заменить ее на другую, не содержащую блеомицин.

Цитотоксический эффект лучевой терапии также связан с индукцией свободных радикалов, поэтому комбинация блеомицина и лучевой терапии может быть синергичной даже при последовательном применении цитостатика и лучевого воздействия. Так, A. Hirsch и соавт. показали, что среди больных ЛХ, получивших ХТ по схеме ABVD (медиана суммарной дозы блеомицина 120 мг/м²) с последующим облучением средостения (медиана СОД 36 Гр), легочные симптомы (кашель, одышка) появлялись в процессе лечения и в течение 6 мес. после его окончания у большего числа пациентов по сравнению с получившими только химиотерапию (50 и 21 % соответственно) [23]. В проспективном исследовании S.J. Horiging и соавт. установили, что у больных ЛХ спустя 3 года после окончания лечения, включавшего ХТ с медианой суммарной дозы блеомицина 120 мг/м² и облучение средостения с медианой СОД 44 Гр, жизненный объем легких оказался менее 80 % от ожидаемого у 37 % пациентов. Такое же снижение жизненного объема легких отмечено лишь у 32 и 19 % больных, получивших только лучевое лечение или только химиотерапию соответственно [24].

В связи с тем, что наше исследование касалось больных, которым было проведено только комбинированное химиолучевое лечение, судить о возможном суммарном эффекте химио- и лучевой терапии не представляется возможным. Мы можем лишь отметить, что применение уменьшенных СОД (20–30 Гр) облучения сопровождалось снижением частоты как ранних, так и поздних лучевых повреждений легких ($p < 0,001$) и уменьшением интенсивности фиброзных изменений (преобладание фиброза I степени), благодаря чему качество жизни излеченных пациентов страдает в меньшей степени. Вероятен вклад в это и сокращенного объема облучения парамедиастинальных отделов легких согласно методике, примененной нами в 1998–2008 гг.

ЛИТЕРАТУРА

- Engert A., Pluetschow A., Eich H.T. et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 2010; 363(7): 640–52.
- Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). Редакторы русского перевода: С.А. Тюлядин, Н.И. Переводчикова, Д.А. Носов. М., 2007.
- Байсоголов Г.Д., Шишкин И.П., Афанасова Н.В. и др. Ранние и поздние изменения легких после облучения средостения (по

материалам исследования больных лимфогранулематозом). Мед. радиол. 1983; 28(10): 22–30.

4. Байсоголов Г.Д., Афанасова Н.В., Хмелевская З.И. и др. Изменения в легких у больных лимфогранулематозом I-II клинической стадии после комбинированного лечения. Мед. радиол. 1985; 3: 18–22.

5. Шахтарина С.В., Павлов В.В., Даниленко А.А. и др. Возможности уменьшения объема облучения и суммарных очаговых доз при полихимио-лучевом лечении больных лимфогранулематозом (протокольное исследование). Мат-лы Российско-Голландской конференции. С.-Петербург, 2002: 236–7.

6. Shakhtarina S.V., Pavlov V.V., Danilenko A.A. et al. Treatment of Hodgkin's disease patients with radio-chemotherapy using reduced (20–30 Gy) total tumor doses. The 6th International Symposium on Hodgkin's lymphoma, Cologne, Germany. Haematology 2004; 73(Suppl. 65): 39–40.

7. Шахтарина С.В., Павлов В.В., Даниленко А.А. и др. Лечение больных лимфомой Ходжкина с локальными стадиями I, II, I_E, II_E: опыт Медицинского радиологического научного центра. Онкогематология 2007; 4: 36–46.

8. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. М., 1985.

9. LENT SOMA Tables. Radiother. Oncol. 1995; 35(1): 17–60.

10. Duggan D.B., Petroni G.R., Johnson J.L. et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an intergroup trial. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 607–14.

11. 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: 2386–95.

12. Onuma T., Holland J.F., Hosi S. et al. Microbiological assay of bleomycin: inactivation, tissue distribution, and clearance. Cancer 1974; 33: 1230–8.

13. Santrach P.J., Askin F.B., Wells R.J. et al. Nodular form of bleomycin-related pulmonary injury in patients with osteogenic sarcoma. Cancer 1989; 64: 806–11.

14. Holoye P.Y., Luna M.H., Mackay B. et al. Bleomycin hypersensitivity pneumonitis. Ann. Intern. Med. 1978; 88: 47–9.

15. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. Chest. 2001; 120: 617–24.

16. Lewis B.M., Izbicki R. Routine pulmonary function tests during bleomycin therapy: Tests may be ineffective and potentially misleading. JAMA 1980; 243: 347–51.

17. Martin W.G., Ristow K.M., Habermann T.M. et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on patients with Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 2005; 23(30): 7614–20.

18. Carlson R.W., Sikic B.J. Continuous infusion or bolus injection in cancer chemotherapy. Ann. Intern. Med. 1983; 99: 823–33.

19. Samuels M.I., Johnson P.E., Holoye P.Y. et al. Large-dose bleomycin therapy and pulmonary toxicity. JAMA 1976; 235: 1117–20.

20. Catravas L.D., Laza J.S., Dobuker K.J. et al. Pulmonary endothelial dysfunction in the presence or absence of interstitial injury induced by intratracheally injected bleomycin in rabbits. Am. Rev. Respir. Dis. 1983; 128: 740–6.

21. Simpson A.B., Paul J., Graham J. et al. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991–95; a review of patients with germ cells tumors. Br. J. Cancer. 1998; 78: 1061–6.

22. Lower E.E., Strohofer S., Baughman R.P. Bleomycin causes alveolar macrophages from cigarette smokers to release hydrogen peroxide. Am. J. Med. Sci. 1988; 295: 193–7.

23. Hirsch A., Vander E.N., Straus D.J. et al. Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 1297–305.

24. Horning S.J., Adhikary A., Rizk N. et al. Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 297–305.

Возраст и кариотип — факторы риска у больных первичным острым миелоидным лейкозом

С.В. Грицаев, И.С. Мартынкевич, Л.С. Мартыненко, М.В. Москаленко, М.П. Иванова, В.Ю. Аксенова, С.А. Тиранова, К.М. Абдулкадыров

РЕФЕРАТ

С целью изучить прогностический потенциал возраста и кариотипа был проведен анализ общей выживаемости 214 больных *de novo* острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), медиана возраста которых составила 57 лет (диапазон 16–84 года). Медиана выживаемости больных моложе и старше 60 лет была 18,6 и 7 мес. ($p < 0,001$), 5-летняя выживаемость — 31,5 и 0 % соответственно. Различие в медиане выживаемости всех больных, включенных в исследование и распределенных в группы со сбалансированным, нормальным, несбалансированным и комплексным кариотипами, было статистически значимым: 15, 13, 10 и 6 мес. ($p < 0,001$), а 5-летняя выживаемость составила 40,5, 26,7, 12,4 и 3,6 % соответственно. Различие в выживаемости между группами, сформированными по варианту кариотипа, было статистически значимым только у больных в возрасте до 60 лет ($p = 0,006$). Полученные данные позволяют использовать возраст (≤ 60 и ≥ 61 года) и кариотип (у больных моложе 60 лет) в качестве факторов прогноза для стратификации больных *de novo* ОМЛ в группы риска на этапе диагностики заболевания.

Ключевые слова

de novo острый миелоидный лейкоз, возраст, кариотип, прогноз.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность лечения больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) зависит от многих факторов, и прежде всего от своевременной диагностики и сроков начала специфической терапии [1].

Морфологические, цитохимические, иммунологические и цитогенетические методы исследования позволяют выявить заболевание, верифицировать линейную принадлежность бластных клеток и установить вариант согласно классификационной системе [2]. Однако следует признать, что из указанных лабораторных методов только изучение кариотипа позволяет установить группу риска и, таким образом, выбрать адекватную прогнозу заболевания интенсивность цитостатической терапии [3, 4].

Наряду с этим нередко случаи, когда объем клеточного субстрата может быть недостаточным для полноценного цитогенетического исследования, например пониженная клеточность костного мозга. Кроме того, у части больных ОМЛ выявляют криптические хромосомные aberrации, а у 40 % — нормальный кариотип [3]. Этим объясняется значительный интерес к другим маркерам, обнаружение которых на этапе первичного обследования позволяет прогнозировать эффективность стандартных курсов цитостатической терапии и/или вероятности развития раннего рецидива острого лейкоза. Речь идет о мутациях генов *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *RAS* и избыточной экспрессии генов *EVII*, *BAALC*, *ERG*, обнаружение которых способствует выделению среди