

Лечение распространенных форм лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых. Проблема эффективности и токсичности

Ю.В. Ларина¹, С.В. Миненко¹, Э.Р. Биячуев¹, А.В. Пшонкин¹, Н.К. Хуажева³, В.В. Птушкин^{1,2}

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва;

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³ГУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы

Контакты: Вадим Вадимович Птушкин vadimvadim@inbox.ru

Лимфома Ходжкина (ЛХ) высоко чувствительна к химиорадиотерапии. Долговременная выживаемость без опухоли у пациентов с ранними стадиями приближается к 95–98 %. Результаты лечения больных с распространенными стадиями хуже, что требует интенсификации лечения и ставит вопросы предотвращения поздней токсичности специфического лечения. Особенно они актуальны в группе молодых больных с предполагаемым сроком дожития 40 и более лет. Разработанный германской группой по изучению ЛХ протокол BEACOPP-эскалированный позволяет добиться излечения у подавляющего большинства пациентов с распространенными стадиями ЛХ, однако токсичность этого режима существенна. Он вызывает бесплодие практически у всех пациентов. Режим BEACOPP-14 при сопоставимой активности содержит меньшие кумулятивные дозы алкилирующих агентов, потенциально обладающих гонадотоксическим действием. Эффективность и токсичность данного режима была проанализирована на материале 29 пациентов с прогностически неблагоприятными стадиями ЛХ (мужчин – 13, женщин – 16), получивших по 8 курсов BEACOPP-14 без редукции доз цитостатиков. Средний возраст пациентов составил 24 (20–35) года. При медиане наблюдения 32,8 (4–66) мес бессобытийная выживаемость составила 92,8 %, безрецидивная – 96,2 % и общая выживаемость – 95,2 %. Из 16 женщин, включенных в исследование, менструальный цикл восстановился у 14 пациенток в сроки от 3 до 6 мес. Две пациентки не были оценены в связи с переходом на более интенсивную химиотерапию в ранние сроки лечения. Из оставшихся 14 пациенток беременность имела место у 3 (18,7 %), роды – у 2, аборт – у 1. Роды срочные, дети родились здоровыми. Большая часть больных по рекомендации врачей предохранялась и продолжает предохраняться от беременности в течение 2 лет после окончания лечения. Полученные данные свидетельствуют о потенциально меньшем повреждающем репродукцию у женщин действии BEACOPP-14 при сохранении высокой противоопухолевой эффективности.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, химиотерапия, токсичность, репродуктивная функция, BEACOPP-14

Treatment of advanced Hodgkin lymphomas in adolescents and young adults: efficacy and toxicity issues

Yu. V. Larina¹, S. V. Minenko¹, E. R. Biyachuev¹, A. V. Pshonkin¹, N. K. Khuazheva³, V. V. Ptushkin^{1,2}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department

Hodgkin's lymphoma (HL) is highly sensitive to chemo- and radiotherapy. Long-term tumor-free survival in patients with early stages is close to 95–98 %. Therapy results in patients with advanced stages is worse that requires an intensification of treatment and creates the issues of late toxicity prevention. These problems are especially relevant in young adults with a life expectancy of 40 years or more. Escalated BEACOPP protocol developed by the German study group allows to achieve cure the majority of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma, but this regime has significant toxicity. It causes infertility in almost all patients. BEACOPP-14 with comparable activity contains less cumulative doses of potentially gonadotoxic alkylating agents. Efficacy and toxicity of this regime has been analyzed in 29 patients with prognostically unfavorable stages of HL (m – 13, f – 16) received 8 courses BEACOPP-14 without a dose reduction of cytostatics. The median age of patients was 24 (20–35) years. With a median follow-up of 32.8 (4–66) months, event-free survival was 92.8 %, disease-free – 96.2 %, and overall survival – 95.2 %. Of the 16 women included in the study, the menstrual cycle was restored in 14 patients during 3–6 months. 2 patients were not evaluated because of switch to more intensive chemotherapy in the early stages of treatment. Of the remaining 14 patients pregnancy occurred in 3 (18.7 %), delivery – in 2, abortion – in 1. Delivery was term, children born healthy. Most of the patients according to the doctors' recommendations protects and continues to avoid pregnancy for 2 years after treatment. The data indicate a potentially less reproductive damaging of BEACOPP-14 in females retaining high anti-tumor efficacy.

Key words: Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, toxicity, reproductive function, BEACOPP-14

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это злокачественное новообразование, которое встречается у пациентов всех возрастных групп. Однако основной пик заболе-

ваемости приходится на возраст от 15 до 30–35 лет. Таким образом, в педиатрической популяции (до 18–19 лет) самая высокая заболеваемость отмечается сре-

ди подростков. В США частота выявления ЛХ в этой возрастной категории составляет 29 случаев на 1 млн жителей в год [1]. В более раннем возрасте данное новообразование встречается гораздо реже: соответственно от 10 до 14 лет – в 3 раза, от 5 до 9 – в 8 раз, до 4 лет – в 30 раз по сравнению с подростковой группой [2]. Аналогичная возрастная закономерность возникновения ЛХ характерна и для других стран. Имеются различия заболеваемости среди мужского и женского населения. Так, до 5 лет мальчики болеют в 1,6 раза чаще, чем девочки (м:д = 5:3), а в возрастной группе от 15 до 19 лет в 1,25 раза реже (м:д = 4:5) [3, 4]. Во взрослом возрасте первоначальные закономерности возвращаются с превалированием мужчин в числе заболевших [5]. Подобные возрастные и гендерные закономерности заболеваемости могут оказывать влияние на стратегию лечения.

Современные возможности терапии ЛХ даже в продвинутых стадиях позволяют добиться долговременной безрецидивной выживаемости (БРВ) у подавляющего большинства больных. По результатам рандомизированных исследований, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с распространенными стадиями ЛХ превышает 90 % [6–10] (табл. 1). При этом для разных стадий применяется дифференцированная терапия, целью которой является разумная редукция доз химиопрепаратов и лучевой нагрузки на ранних стадиях для снижения долговременной токсичности. Это обусловлено тем фактом, что поздняя токсичность может развиваться через десятки лет после лечения ЛХ (вторые опухоли, поражение сердца), что снижает ОВ полностью излеченных больных. Таким образом, вопросы долговременной токсичности наиболее актуальны для молодых, когда период дожи-

тия превышает 30–40 лет. Так, риск развития рака молочной железы (РМЖ) у женщин, получивших лучевую терапию (ЛТ) на средостение в 20-летнем возрасте, в несколько раз выше, чем в 40-летнем [15].

Другой проблемой при лечении молодых пациентов является необходимость сохранения максимально высокого качества жизни. В идеальном варианте продолжительность жизни у большинства больных, получивших лечение по поводу ЛХ, не должна отличаться от среднепопуляционной – пациенты будут стремиться получить образование, продуктивно работать и создать семью. Для них, безусловно, важно иметь возможность в полной мере осуществлять репродуктивную функцию, что делает необходимым использование вариантов терапии с наименьшим гонадотоксичным действием. Особое внимание к этим вопросам исторически уделялось при разработке лечебных протоколов для больных детского возраста. В связи с тем, что ЛТ в этом возрасте приводит к повреждению структуры костной ткани, задержке роста, а в последующем к возникновению патологии сердечно-сосудистой системы и вторых опухолей, ее использование в педиатрических протоколах строго ограничивалось. В частности, ЛТ не используется как единственный метод лечения, суммарная лучевая нагрузка не должна превышать 15–25 Гр [11, 12, 16]. В то же время даже такие низкие дозы не являются гарантированно безопасными. Результаты исследований свидетельствуют о том, что уже дозы облучения в 4 Гр увеличивают число заболевших РМЖ [13], а по мере возрастания лучевой нагрузки риск заболеть линейно увеличивается [14].

В качестве примера движения в направлении снижения токсичности при лечении ЛХ у детей можно привести протокол DAL-HD-90. Группой немецких

Таблица 1. Эффективность терапии первой линии у пациентов с продвинутыми стадиями ЛХ (результаты рандомизированных исследований)

| Режим полихимиотерапии (ПХТ) | Число пациентов | 5-летняя полная ремиссия (ПР), % | 5-летняя БРВ, % | ОВ, % |
|--|-----------------|----------------------------------|-----------------|-------|
| MOPP/ABV ABVD [11] | 419 | 80 | 66 | 82 |
| | 433 | 76 | 63 | 81 |
| COPP/ABVD BEACOPP EscBEACOPP [3] | 260 | 85 | 83 | 71 |
| | 469 | 88 | 88 | 73 |
| | 466 | 96 | 87 | 91 |
| ModStanford V MOPPEBVCAD [12] | 107 | 76 | 54 | 82 |
| | 106 | 94 | 81 | 89 |
| MDR ABVD [13] | 394 | 67 | 75 (3) | 88 |
| | 394 | 64 | 75 | 90 |
| BEACOPP SEC ABVD [14] | 102 | 91 | 81 | 92 |
| | 102 | 83 | 78 | 91 |
| | 103 | 84 | 68 | 84 |

исследователей было показано, что замена мехлорэтина на циклофосфамид снизила гонадотоксичность, частоту вторичных лейкозов и миелодисплазий. Модификация протокола для мальчиков с отказом от использования прокарбазина (протокол ОРРА заменен на ОЕРА) нивелировала отрицательное влияние цитостатика на репродуктивную функцию, что не повлекло за собой снижения противоопухолевой эффективности терапии [17]. Также была предпринята попытка отказа от ЛТ у девочек в связи с риском РМЖ. Однако если при ограниченных стадиях отказ от радиотерапии не приводил к ухудшению отдаленных результатов, то при распространенных стадиях выживаемость пациенток снижалась [18].

При лечении пациентов старшей возрастной группы в первой линии в настоящее время чаще используется курс химиотерапии (ХТ) АВВД [19] и различные модификации ВЕАСОРР в комбинации с ЛТ или без нее [20]. АВВД, как правило, применяют на ранних стадиях заболевания: данный режим умеренно токсичен, очень редко приводит к нарушению репродукции у женщин и развитию вторых опухолей. К его недостаткам можно отнести необходимость проведения закрепляющей ЛТ на области первичного поражения во избежание повышения риска рецидива заболевания [21]. Применение АВВД у больных с распространенными стадиями ЛХ менее эффективно и, по данным рандомизированного исследования германской группы изучения ЛХ (German Hodgkin Study Group, GHSg), сопровождается снижением долговременной ОВ на 10 % в сравнении с ВЕАСОРР-эскалированным режимом [6, 22, 23]. С другой стороны, применение последнего режима сопровождается существенной непосредственной токсичностью (нейтропения, инфекции, анемия) и повышенным риском вторичных лейкозов/миелодиспластического синдрома [6]. Кроме того, эта терапия приводит практически к полной стерилизации больных. Попытки уменьшить токсичность ВЕАСОРР были предприняты в недавно опубликованном исследовании [24]. Больные с распространенными стадиями ЛХ получали рандомизированно ВЕАСОРР-эскалированный 6 и 8 циклов или ВЕАСОРР-базовый с укороченными интервалами – ВЕАСОРР-14, с меньшей продолжительностью, меньшей токсичностью и сопоставимыми с использованием ВЕАСОРР-эскалированного режима долговременными результатами терапии. Отдельный анализ репродуктивной функции не проводили. В то же время существенно меньшая кумулятивная доза алкилирующих препаратов в режиме ВЕАСОРР-14 может снижать гонадотоксическое действие. **Целью нашего исследования** было проведение ХТ ВЕАСОРР-14 в группе молодых взрослых с прогностическими неблагоприятными формами ЛХ с целью определения эффективности, непосредственной и долгосрочной токсичности данного режима.

Задачи

1. Определить частоту возникновения цитопении III–IV степени у пациентов с ЛХ, получавших курс ХТ по схеме ВЕАСОРР-14.
2. Оценить возможность проведения режима ВЕАСОРР-14 без нарушения сроков введения препаратов.
3. Оценить частоту и тяжесть возникновения негематологической (гонадной, инфекционной, органной) токсичности.
4. Провести анализ эффективности режимов ВЕАСОРР-14 при распространенных стадиях ЛХ и наличии более 3 неблагоприятных факторов прогноза.
5. Оценить влияние комбинации режима ВЕАСОРР-14 + ЛТ на возникновение отдаленных побочных эффектов (органная токсичность, репродуктивная функция, риск возникновения вторых опухолей).

Материалы и методы

В исследование были включены 29 пациентов – 16 женщин и 13 мужчин, больных распространенными стадиями ЛХ, которые получили терапию на базе 6-го гематологического отделения ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы по протоколу ВЕАСОРР-14 в период 2009–2013 гг. (рисунок).

Всем больным планировалось 8 курсов ПХТ по схеме ВЕАСОРР-14 с последующей ЛТ на зоны поражения (этап ЛТ проводили на базе МНИИПР).

Обследование перед началом терапии включало: гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала пораженного лимфатического узла или вовлеченной экстралимфатической области, трепанобиопсию костного мозга, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических лимфатических узлов, скинтиграфию костей скелета при признаках его поражения, общие и биохимические анализы крови. С целью мониторинга функции сердца до лечения, после 4-го и 8-го курсов проводили эхокардиографию (ЭхоКГ) с определением фракции выброса. Всем пациентам также проводили позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) всего тела после 4 курсов ПХТ и после окончания программы ХТ. После каждых 2 курсов больным выполняли исследования (УЗИ лимфатических узлов, рентгеновское исследование грудной клетки с определением ширины средостения) с целью контроля лечебного эффекта. Финальное обследование всегда включало также КТ грудной клетки и брюшной полости вне зависимости от первичной локализации.

Всем пациентам мужского пола перед началом противоопухолевой терапии была предложена криоконсервация спермы, что было осуществлено у 9 пациентов. Все женщины на фоне проводимой терапии с целью подавления функции яичников получали комбинированные оральные контрацептивы.

Преднизолон 60 мг/м²
per os в 1–7-й дни

Этопозид 100 мг/м²
 в/в капельно в 1, 2, 3-й дни

Циклофосфан 650 мг/м²
 в/в капельно 1 день

Доксорубин 25 мг/м²
 в/в 1 день

Дакарбазин 375 мг/м²
 в/в капельно в 1-й и 8-й дни
 или **прокарбазин** 100 мг/м²

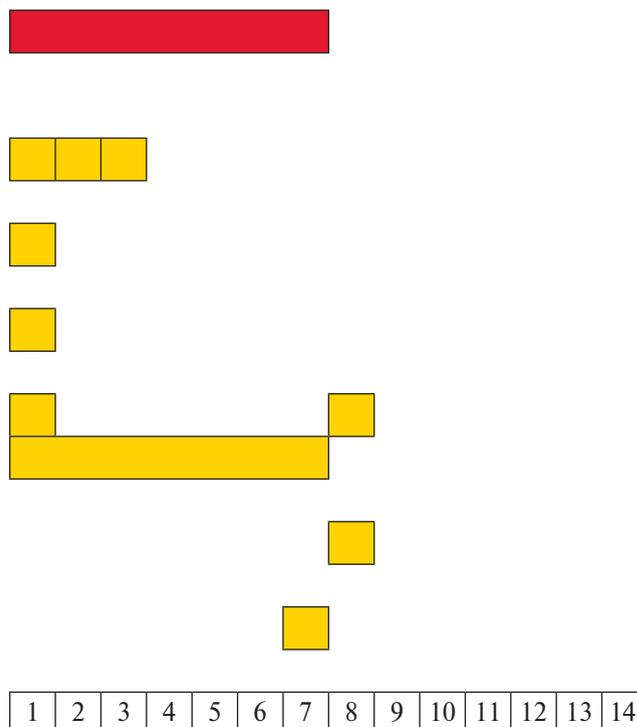
Винкристин 2 мг
 в/в в 8-й день

Блеомицин 10 мг/м²
 в/в в 7-й день

Колонистимулирующий фактор 300 мкг/сут
 п/к с 9-го дня

Начало следующего курса на 15-й день

Схема курса ВЕАСОРР-14



Помимо определения стадии заболевания пациентам проводили оценку неблагоприятных факторов прогноза согласно рекомендациям GHSG, к которым относятся: 1) массивное поражение средостения – медиастинально-торакальный индекс $\geq 0,35$; 2) поражение лимфатических узлов более 3 областей; 3) ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (более 50 мм/ч при отсутствии симптомов интоксикации и более 30 мм/ч при их наличии); 4) экстранодальное поражение.

Результаты

Характеристика пациентов. Медиана возраста пациентов составила 24 года (от 20 до 35 лет). Большинство включенных больных (86,2 %) имели гистологический вариант заболевания нодулярный склероз, 82 % ($n = 24$) имели симптомы интоксикации (В-симптомы). У 26 (89,6 %) из 29 пациентов до начала лечения определялась массивная опухоль (bulky disease). Количество зон поражения колебалось от 3 до 11, с медианой 5. Поражение экстралимфатических зон имели 23 (79,3 %) пациента. Подробная характеристика больных представлена в табл. 2 и 3.

Лечение

Все запланированные 8 курсов ВЕАСОРР-14 без редукции доз цитостатиков получили 28 пациентов, 1 пациентка – 6 курсов. В общей сложности было проведено 230 курсов ПХТ. Развитие нейтропении III–IV степени зарегистрировано после 58 курсов (степень III/IV – 17/41), тромбоцитопения III/IV степе-

ни – 15 (9/6), анемия III/IV степени – 29 (21/8) (табл. 4). Фебрильная нейтропения развилась после проведения 31 курса ПХТ. Клинически документированная инфекция отмечена в 8 случаях, в том числе: пневмония – 2, энтероколит – 6 (микробиологически у 3 пациентов доказано наличие *Clostridium difficile*).

Нейтропения III–IV степени отмечалась у 16 больных, фебрильная нейтропения – у 11 больных, тромбоцитопения III–IV степени – у 4 больных, анемия III–IV степени – у 11 больных, клинически доказанная инфекция – у 6 больных. Увеличение интервалов между курсами было у 6 пациентов (табл. 5), в том числе у 4 пациентов дважды.

После проведения 4 курсов ХТ ПР, подтвержденная ПЭТ, достигнута у 15 (52 %) больных. После проведения 8 курсов ХТ эффект от лечения (ПР/частичная ремиссия (ЧР)) был получен у всех 29 больных, в том числе ЧР – у 9 (31,0 %), ПР – у 20 (68,9 %) (табл. 6). У одной из пациенток с ЧР общая эффективность после 8 курсов признана недостаточной, опухоль сократилась на 50 % после проведения 4 курсов, но в дальнейшем ее размеры не уменьшались, и после 6-го курса стали определяться симптомы интоксикации. С целью консолидации эффекта было принято решение о проведении ХТ 2-й линии с последующей высокодозной ХТ (ВХТ) с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток. Пациентка была направлена в трансплантационный центр на консультацию, после чего контакт с ней был потерян.

Таблица 2. Характеристика пациентов

| Показатель | | Число больных | % |
|--------------------------|-------------------------------|---------------|------|
| Всего больных | | 29 | 100 |
| Возраст | До 20 | 5 | 18,5 |
| | 20–24 | 12 | 44,4 |
| | 25–29 | 7 | 25,9 |
| | 30–35 | 2 | 7,4 |
| | Более 35 | 1 | 3,7 |
| Пол | Мужчины | 13 | 44,8 |
| | Женщины | 16 | 55,2 |
| Стадия | ПЕВ | 5 | 17,2 |
| | III (А/В) | 8 (2/6) | 27,5 |
| | IV (А/В) | 16 (4/12) | 55,1 |
| Гистологический вариант | Нодулярный склероз | 25 | 86,2 |
| | Смешанно-клеточный | 2 | 6,8 |
| | Лимфоидное преобладание | 1 | 3,4 |
| | Без дополнительного уточнения | 1 | 3,4 |
| В-симптомы | Нет | 5 | 17,2 |
| | Есть | 24 | 82,7 |
| Bulky disease | Нет | 3 | 10,3 |
| | Есть | 26 | 89,6 |
| Количество зон поражения | 3 | 2 | 6,9 |
| | 4 | 6 | 20,7 |
| | 5 | 10 | 34,5 |
| | 6 | 1 | 3,4 |
| | 7 | 3 | 10,3 |
| | 8 и более | 7 | 24,1 |

Таблица 3. Неблагоприятные факторы

| Показатель | Число больных | % |
|--|---------------|------|
| Наличие экстранодального поражения (Е-стадия, IV стадия): нет есть | 6 | 20,6 |
| | 23 | 79,3 |
| Повышение СОЭ (более 30 мм/ч при В-стадии и более 50 мм/ч – при А) | 22 | 75,9 |
| Экстранодальное поражение | 23 | 79,3 |
| Зоны 3–5 | 17 | 58,6 |
| Более 5 | 12 | 41,3 |
| В-симптомы | 24 | 82,7 |
| Bulky disease | 26 | 89,6 |
| Более 3 неблагоприятных факторов | 26 | 89,6 |

Таблица 4. Частота развития гематологической токсичности

| Показатель | III степень | | IV степень | |
|-----------------|-------------|-----|------------|------|
| | n | % | n | % |
| Нейтропения | 17 | 7,4 | 41 | 17,8 |
| Тромбоцитопения | 9 | 3,9 | 6 | 2,6 |
| Анемия | 21 | 9,1 | 8 | 3,5 |
| Всего курсов | 230 | | | |

Таблица 5. Увеличение интервалов между курсами из-за осложнений

| Длительность интервала (дни) | Осложнение |
|------------------------------|--------------------------|
| 22 | Аппендэктомия |
| 37 | Пневмония |
| 30 | Фебрильная нейтропения |
| 20 | Нейтропения IV степени |
| 24 | Псевдомембранозный колит |
| 35 | Нейтропения IV степени |
| 19 | Фебрильная нейтропения |
| 30 | Пневмония |
| 23 | Псевдомембранозный колит |

Таблица 6. Эффективность лечения больных ЛХ

| | ЧР | ПР |
|---------------------------|-----------|-----------|
| Эффект после 4 курсов ПХТ | 14 (48 %) | 15 (52 %) |
| Эффект после 8 курсов ПХТ | 9 (31 %) | 20 (69 %) |

Планируемая ЛТ не была проведена 4 пациентам (3 пациента с ПР отказались от дальнейшего лечения, 1 пациентка с ЧР с целью консолидации получила ВХТ).

Время наблюдения за пациентами после достижения ремиссии составило от 4 до 66 мес (медиана – 32,8 мес). У 1 пациентки через 3 мес после окончания ЛТ был зафиксирован рецидив заболевания, она получила ХТ 2-й линии с целью последующей ВХТ: курс GDP – без эффекта, Деха-ВЕАМ – ПР. Проведение ВХТ не было осуществлено в связи с трудностями получения достаточного количества стволовых клеток, и через 20 мес после окончания ХТ первой линии пациентка умерла от прогрессирования заболевания. Таким образом, 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) описываемой группы больных составила 92,8 %, БРВ – 96,2 % и ОВ – 95,2 %.

Отдельно анализировалась репродуктивная функция пациентов. Из 16 женщин, включенных в исследование, менструальный цикл восстановился у 14 пациенток в сроки от 3 до 6 мес. Две пациентки не были оценены в связи с переходом на более интенсивную ХТ в ранние сроки лечения. Из оставшихся 14 больных при сроках наблюдения от 6 до 66 мес беременность имела место у 3 (18,7 %), роды – у 2, аборт – у 1. Роды срочные, дети родились здоровыми. Большая часть больных по рекомендации врачей предохранялась и продолжает предохраняться от беременности в течение 2 лет после окончания лечения.

Ни у одного из пациентов, включенных в исследование, по данным ЭхоКГ не было выявлено клинически значимого снижения фракции выброса.

У одной пациентки при динамическом наблюдении через 4 года после окончания лечения стали отмечаться признаки сердечной недостаточности в виде одышки, плеврального и перикардального выпота. При обследовании в отделении кардиологии была выявлена дисфункция клапанов сердца. Больная была консультирована в Институте рентгенологии и радиологии, где с учетом характера ЛТ в качестве наиболее вероятной причины было признано радиологическое повреждение клапанов. После назначения кардиальной терапии пациентка была компенсирована по функции сердца, и в настоящее время решается вопрос о хирургической реконструкции клапанов. Также у 1 пациента при контрольном исследовании выявлен пневмофиброз без клинических проявлений, не имевший тенденции к прогрессии на протяжении года наблюдения.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют в первую очередь о высокой противоопухолевой активности ХТ в режиме ВЕАСОРР-14 у молодых пациентов. Несмотря на крайне неблагоприятный прогноз у большинства больных (III и IV стадии – 82 %, II стадия с экстранодальным поражением и В-симптомами – 18 %, более 3 неблагоприятных факторов – 90 %), эффект от терапии был получен в 100 % случаев. Больше половины пациентов (52 %) имели ПР, подтвержденную данными ПЭТ, уже после 4-го курса терапии. После окончания программы лечения ПР была зафиксирована у 28 (96,5 %) больных, что сопоставимо с результатами терапии курсами ВЕАСОРР-эскалированный при лечении взрослых пациентов [25]. При медиане наблюдения 32,8 мес отмечено 2 случая неудачи лечения (отсутствие ремиссии и рецидив), в одном из которых пациентка умерла от прогрессирования (3,4 % включенных в исследование) на 20-м месяце после окончания первичного лечения. Даже с учетом относительной краткости наблюдения, полученные данные позволяют говорить о высокой эффективности лечения для данной неблагоприятной подгруппы пациентов молодого возраста.

Применение немецкой педиатрической онкологической группой протоколов GPOH HD 95-2002 в прогностически неблагоприятной группе детей с ЛХ позволило при медиане наблюдения 3–5 лет добиться БСВ у 83–87 % [18, 26, 27]. В анализе результатов лечения молодых взрослых по детским протоколам GPOH HD 95 также было показано, что БСВ в группе больных с распространенными стадиями не превышает 85 % [28]. Таким образом, протоколы, ориентированные на детскую группу, повышают риск неудачи лечения у молодых взрослых больных с распространенными стадиями ЛХ на 10 %. В анализе итальянской группы по изучению ЛХ различие в выживаемости между высокоинтенсивными протоколами (ВЕАСОРР-эскалированный) и менее интенсивными (ABVD) у пациентов с распространенными стадиями и наличием 3 и более

неблагоприятных прогностических критериев по IPS было еще более выраженным и превысило 30 % ($p = 0,016$) [10].

Попытки интенсификации лечения больных с распространенными стадиями ЛХ проводились и в педиатрических исследованиях. В исследовании Children's Cancer Group-59704 были включены пациенты с ЛХ IIB и IIIB стадий с массивной опухолью, а также с IV стадией ЛХ [29]. В качестве I фазы протокола больным этой группы проводили 4 курса терапии BEACOPP-эскалированный с последующим дифференцированным подходом к терапии в зависимости от наличия или отсутствия быстрого ответа на лечение, который расценивался как исчезновение В-симптомов и уменьшение размеров опухоли на 70 % и более. Такой эффект был получен у 74 % больных, которые получили редуцированный объем дальнейшего лечения – 2 ABVD (мальчики) или 4 COPP/ABV (девочки) с облучением зон поражения. Остальным было проведено дополнительно 4 курса BEACOPP-эскалированный с радиотерапией. БСВ при медиане наблюдения 6 лет составила 94 %, что соответствует полученным нами данным и существенно выше аналогичных результатов немецкой педиатрической группы. Минусом применения режима BEACOPP-эскалированный, как сказано выше, является высокая гонадотоксичность. В нашем исследовании менструальная функция восстановилась в относительно короткие сроки (3–6 мес) у подавляющего большинства женщин. Три пациентки за время наблюдения смогли забеременеть, несмотря на рекомендации воздержаться от беременности 2 года после лечения. Из 3 беременностей 2 закончились нормальными родами и 1 – медицинским абортom по желанию пациентки. Полученные данные требуют дополнительного подтверждения на большем объеме наблюдений, но создается впечатление о существенно меньшем повреждающем яичники действии режима BEACOPP-14. Это может быть обусловлено как уменьшением кумулятивной дозы алкилирующих агентов (в 2 раза для циклофосфамида и на треть для доксорубина), так и сокращением длительности ХТ на 2 мес. Менее вероятным представляется объяснение полученных результатов гонадопротективным действием оральных контрацептивов, так как попытка сохранить функцию яичников на фоне ХТ BEACOPP-эскалированный агонистами релизинг-гормона лютеинизирующего гормона оказалась полностью безуспешной [30].

Вторым компонентом лечебной программы, требующим обсуждения с точки зрения токсичности, является ЛТ. В нашем исследовании, несмотря на относительную краткость наблюдения, имел место 1 эпизод постлучевого повреждения клапанного аппарата сердца. Как показывают длительные наблюдения за пациентами с ЛХ, вторые опухоли и кардиальные осложнения принципиально ухудшают долгосрочную выживаемость полностью излеченных от опухоли пациентов. При этом основную роль в индуцировании вторых опухолей (рак

легкого, РМЖ) и кардиологических проблем играет ЛТ. Частота кардиальной патологии при дозе облучения до 35 Гр составляет, по разным данным, около 5 %, причем поражения клапанного аппарата не редки [31]. Суммарно опухоли средостения (рак легкого, РМЖ) и поражения сердца лидируют среди причин, ограничивающих долгосрочную выживаемость больных, излеченных от ЛХ, обуславливая около 80 % летальных исходов [32]. Переход к конформным методикам ЛТ позволяет значительно снизить предполагаемый риск РМЖ и рака легких, но не сердечно-сосудистых проблем [33]. Эти наблюдения побудили некоторых исследователей к созданию протоколов терапии ЛХ, исключая лучевое воздействие. Однако отказ от ЛТ у пациентов с распространенными стадиями заболевания значительно ухудшил результаты лечения [34, 35]. С другой стороны, в ряде исследований было показано, что интенсификация ХТ позволяла существенно снизить негативный эффект такого отказа. В 15-м протоколе GHSG после проведения 8 курсов BEACOPP-14 пациенты с остаточными опухолевыми очагами менее 2,5 см и негативной картиной ПЭТ-сканирования (около 86 % всех пациентов) были рандомизированно распределены на проведение радиотерапии или наблюдение. Вероятность рецидива в группах больных, получавших и не получавших лучевую консолидацию ремиссии, не различалась [24]. Это позволяет рассчитывать на применение таких интенсивных протоколов ХТ, как BEACOPP-14, у пациентов с распространенным заболеванием без добавления радиологического воздействия хотя бы в части случаев, снижая риск поздних осложнений.

Основной токсичностью, сопровождавшей проведение терапии в нашем исследовании, была гематологическая. Нейтропения IV степени возникла в 17,8 % случаев, тромбоцитопения IV степени – в 2,6 % и анемия – в 3,5 %. В то же время длительность цитопении IV степени, как правило, не приводила к удлинению интервалов между курсами при добавлении к терапии гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Клинически документированная инфекция отмечалась после 8-ми из 230 проведенных курсов ($n = 6$), основным из проявлений которой были колиты ($n = 6$), в том числе 3 псевдомембранозных, и пневмонии ($n = 2$). Отсроченная токсичность проявилась в виде 1 случая дисфункции клапанов сердца и 1 случая пневмофиброза. Ни одного случая развития вторых опухолей за время наблюдения не отмечено.

Заключение

Проведение 8 курсов ХТ BEACOPP-14 с последующей ЛТ на зоны поражения у пациентов с распространенными стадиями ЛХ и наличием неблагоприятных прогностических признаков является высоко эффективным. Риск развития гематологической токсичности на протяжении лечения сохранялся низким. Менструальная функция в ранние сроки после ХТ восстановилась практически у всех женщин, и 5-я часть из них

смогла забеременеть. Для оценки долговременной токсичности требуется дополнительное время наблюдения, но отсутствие вторых опухолей при медиане наблюде-

ния 32,8 мес представляется неплохим результатом. Возможность сокращения числа курсов и отказа от ЛТ требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Ries L.A.G., Harkins D., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2006.
- Macfarlane G.J., Evstifeeva T., Boyle P. et al. International patterns in the occurrence of Hodgkin's disease in children and young adult males. *Int J Cancer* 1995;61(2):165–9.
- Ries L.A., Kosary C.L., Hankey B.F. et al., eds. SEER Cancer Statistics Review 1973–1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1998.
- Percy C.L., Smith M.A., Linet M. et al. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries L.A., Smith M.A., Gurney J.G. et al., eds. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649. Pp. 35–50.
- European age-standardised rates calculated by the Statistical Information Team at Cancer Research UK, 2011 using data from GLOBOCAN, IARC, version 1.2.
- 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.
- Canellos G.P., Anderson J.R., Propert K.J. et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327(21):1478–84.
- Gobbi P.G., Levis A., Chisesi T. et al. ABVD versus modified Stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol* 2005;23:9198–9207.
- Johnson P.W., Radford J.A., Cullen M.H. et al. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 2005;23:9208–18.
- Federico M., Luminari S., Iannitto E. 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.
- Jenkin D., Chan H., Freedman M. et al. Hodgkin's disease in children: treatment results with MOPP and low-dose, extended-field irradiation. *Cancer Treat Rep* 1982;66(4):949–59.
- Bhatia S., Robison L.L., Oberlin O. et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334(12):745–51.
- Boice J.D. Jr. Radiation and breast carcinogenesis. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:508–13.
- van Leeuwen F.E., Klokmann W.J., van't Veer M.B. et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000;18:487–97.
- Hodgson D.C. Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematology* 2011;2011:323–9.
- 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.
- Schellong G., Pötter R., Brämswig 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.
- Dörffel W., Lüders H., Rühl U. et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003;215(3):139–45.
- Bonadonna G., Santoro A. ABVD chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev* 1982;9(1):21–35.
- Kelly K.M., Sposto R., Hutchinson R. et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011;117(9):2596–603.
- Gospodarowicz M.K., Meyer R.M. The management of patients with limited-stage classical Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;2006:253–8.
- Loeffler M., Brosteanu O., Hasenclever D. 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.
- Borchmann P., Rancea M., Skoetz N. First-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma. Final results of a systematic review and network meta-analysis. *Hematologica* 2013;98(Suppl 2):abstr. 004.
- Engert A., Haverkamp H., Kobe C. 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.
- Engert A., Diehl V., Franklin J. 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(27):4548–54.
- Hudson M.M., Krasin M., Link M.P. et al. Risk-adapted, combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2004;22(22):4541–50.
- Mauz-Körholz C., Hasenclever D., Dörffel W. et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPFA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 Study. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3680–6.
- Семочкин С.В., Лория С.С., Румянцев А.Г., Сотников В.М. Лечение лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых. *Онкогематология* 2008;(1):18–26.
- Kelly K.M., Sposto R., Hutchinson R. et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011;117(9):2596–603.
- Behringer K., Wildt L., Mueller H., Mattle V. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol* 2010;21(10):2052–60.
- Adams M.J., Lipshultz S.E., Schwartz C. et al. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol* 2003;13(3):346–56.
- Friedman D.L., Constine L.S. Late effects of treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4(3):249–57.
- Maraldo M.V., Brodin N.P., Aznar M.C. et al. Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2013;(24):2113–8.
- Engert A. Who should receive first-line BEACOPP therapy for Hodgkin lymphoma? *Asco Post* 2012;3(17).
- Nachman J.B., Sposto R., Herzog P. et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20(18):3765–71.