

[Перейти в содержание Вестника РНЦПР МЗ РФ N12.](#)

Текущий раздел: **Онкология**

Результаты программ комбинированного лечения лимфомы Ходжкина по протоколу DAL-HD-90 в зависимости от возраста.

Пархоменко Р.А., Даценко П.В., Щербенко О.И.

*ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития РФ,
г.Москва.*

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/parhom4_v12.htm

Статья опубликована 29 сентября 2012 года.

Контактная информация:

Рабочий адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦПР»

Пархоменко Роман Алексеевич – ст.н.с., к.м.н., отделение детской рентгенорадиологии ФГБУ «РНЦПР», gparh@mail.ru, тел.8(499) 333 75 09

Даценко Павел Владимирович – д.м.н., вед.н.с. отдела лучевой терапии и комбинированных методов лечения ФГБУ «РНЦПР», тел. 8(495) 333-92-10, e-mail: pDacenko@rambler.ru.

Щербенко Олег Ильич – вед.н.с., д.м.н., профессор, отделение детской рентгенорадиологии ФГБУ «РНЦПР», тел. 8(499) 128 -05-01

Контактное лицо: Пархоменко Роман Алексеевич , gparh@mail.ru, тел. 8(499) 333 75 09

Резюме

Значительный прогресс в лечении лимфомы Ходжкина у детей был достигнут группой DAL-HD в 80-90 гг. прошлого века, и в целом, подходы, предложенные Германской исследовательской группой, применяются и совершенствуются до настоящего времени.

Представленные нами данные позволяют утверждать, что протокол химиотерапии DAL-HD в рамках комбинированного лечения является наиболее эффективным методом лечения только у пациентов в возрасте до 10 лет. В подростковой же группе (10-14 лет) с учетом пола и симптомов интоксикации рецидив встречается в 2,4 раза чаще по сравнению с “детской” группой, и показатели безрецидивной выживаемости снижаются, особенно у лиц мужского пола и при наличии симптомов интоксикации, до 50-70% уровня. Летальный исход регистрируется в 1,8 раза чаще по сравнению с группой от 2 до 9 лет без достоверных различий в показателях общей выживаемости. Возможно, в возрастной группе от 10 до 14 лет следует интенсифицировать подходы к лекарственному этапу лечения, блестяще оправдавшие себя у взрослых пациентов с

ЛХ. Показатели выживаемости в возрастной группе старше 15 лет средние, уровень 5-летней безрецидивной выживаемости составляет 70-80%, общей – 90-95%.

Сокращение объемов радиационной мишени при облучении первично пораженных лимфатических областей и уровней суммарных очаговых доз – неотъемлемая часть современных программ комбинированного лечения. Адекватной представляется методика лучевой терапии на первично пораженные области, при этом в возрасте до 9 лет следует широко внедрять локальные программы лучевой терапии для уменьшения риска осложнений.

Представленные нами данные, возможно, приведут к разработке более эффективных программ комбинированного лечения при ЛХ у детей и подростков.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, критерии оценки ответа, химиотерапия.

The results of the programs of the combined treatment for Hodgkin's lymphoma according to the protocol DAL-HD-90 depending on the age.

Parkhomenko R.A., Datsenko P.V., Shcherbenko O.I.

Federal State Establishment Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow.

Summary

The great progress in the treatment for Hodgkin's lymphoma was achieved by the DAL-HD group in the 1980-90s, and the principles of that protocol are being used and improved till now. The data presented by us show that the protocol DAL-HD is the most effective in children younger than 10 years.

At the same time multifactor analysis has demonstrated, that the relapses are 2,4 times more frequent in adolescent males (10-14 years old) with initial symptoms of intoxication than in younger patients, relapse-free survival in that group drops to 50-70% level, and their mortality rate is 1,8 times higher, but without significant differences in overall survival. Probably, chemotherapy should be intensified in that age group (10-14 years) like in the modern programs of treatment for Hodgkin's lymphoma in adults, which have achieved excellent results. According to our analysis, the survival data in the age group older than 15 are satisfactory (5-year relapse-free survival 70-80%, overall survival 90-95%). Reduction of irradiation volumes and of its total dose is the inherent feature of the modern combined treatment for Hodgkin's lymphoma. Involved-field radiation therapy seems to be adequate, and in children up to 9 years of age programs of more local irradiation should be wider implemented to reduce the risk of late complications. The results presented by us will probably lead to development of more effective programs of combined treatment for Hodgkin's lymphoma in children and adolescents.

Key words: Hodgkin's lymphoma, criteria of response assessment, chemotherapy.

Оглавление

Введение

Методы

Результаты

- Регрессионный анализ выживаемости Кокса
- Безрецидивная выживаемость для протокола DAL-HD-90 в различных возрастных группах
- Безрецидивная выживаемость для протокола DAL-HD-90 в зависимости от стадии заболевания в трех терапевтических группах DAL-HD
- Факторы риска в 3 терапевтической группе (ПВЕ, ПАЕ, ПВ и IV) по данным регрессионного анализа
- Факторы риска во 2 терапевтической группе (ПАЕ, ПВ и ПА) по данным регрессионного анализа
- Факторы риска в 1 терапевтической группе (ПА и ПА) по данным регрессионного анализа
- Общая выживаемость для протокола DAL-HD-90 в различных возрастных группах
- Роль объема лучевой терапии у пациентов 3 терапевтической группы (ПВЕ, ПАЕ, ПВ и IV)
- Роль объема лучевой терапии у пациентов 2 терапевтической группы (ПАЕ, ПВ и ПА)
- Роль объема лучевой терапии у пациентов 1 терапевтической группы (ПА и ПА)

Заключение

Список литературы

Введение

Успехи в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ) изменили отношение к онкологическим заболеваниям, показав принципиальную возможность их излечения. По мнению проф. G. Bonadonna, “до настоящего времени клинические исследования, проводимые при болезни Ходжкина, остаются моделью для многих других онкологических заболеваний. Пациенты с болезнью Ходжкина продолжают оставаться эталоном для ведущих исследовательских центров, в которых установление точного диагноза, правильной стадии, дисциплина в проведении контролируемых исследований и идентификация осложнений остаются неотъемлемой частью прогресса” [1].

Значительный прогресс в деле лечения ЛХ у детей был достигнут группой DAL-HD (Deutsche Arbeitsgemeinschaft fuer Leukaemieforschung und Behandlung im Kindesalter – Hodgkin's Disease), в которой участвовали, главным образом, клиники Германии, Австрии и Швейцарии [2, 3, 4]. Значительным достижением этой группы можно считать уменьшение объемов и суммарных доз облучения за счет интенсификации индукционной полихимиотерапии при высокой общей и безсобытийной выживаемости. В последующем подходы протоколов DAL были усовершенствованы в серии протоколов GPOH-HD [5, 6]. С начала 1990-х гг. протоколы DAL-HD стали внедряться в клиниках России [7, 8].

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» обладает значимым опытом программ комбинированного лечения лимфомы Ходжкина [9, 10], в частности, по протоколам DAL-HD и GPOH-HD, результаты исследования представляют большой интерес для онкогематологов и радиологов. Отчасти результаты этого опыта были опубликованы нами ранее [9, 11]. Однако нам показалось целесообразным выполнить дополнительный анализ материала с помощью многофакторного анализа, с более длительными сроками наблюдения. Любопытно оценить результаты лечения в разных возрастных группах: 2-9 лет, 10-14 лет и 15 лет и старше.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Методы

В компьютерной базе данных РНЦРР на январь 2012 года состоит 280 пациентов с I-IV стадиями ЛХ, пролеченных по протоколу химиотерапии DAL-HD90 и GPOH в 90-00 гг.

В нашем исследовании мы условно разделили пациентов на три возрастные группы по критерию полового созревания:

- группа детского возраста (2-9 лет);
- группа подросткового возраста (10-14 лет);
- группа взрослого возраста (15 лет и старше).

К моменту начала специального лечения возраст от 2 до 9 лет отмечен у 64 больных (22,9%), от 10 до 14 – у 114 (40,7%), от 15 и старше – у 102 (26,4%). Распределение пациентов по возрастным группам представлено в таблице 1.

Табл. 1. Процентное распределение пациентов ЛХ по возрастным группам

ВОЗРАСТНЫЕ ГРУППЫ	Частота	Процент	Доверительный интервал 95%	
			Нижняя	Верхняя

Дети: до 10 лет	64	22,9	18,2	27,9
Подростки: 10 – 14 лет	114	40,7	34,7	46,4
Взрослые: 15 лет и старше	102	36,4	31,1	42,1
Итого	208	100,0	100,0	100,0

Из 280 пациентов I стадия ЛХ диагностирована у 4 (1,4%), II стадия – у 125 (44,6%), III стадия – у 104 (31,8%), IV стадия – у 47 (16,8%).

Исследовательской группой DAL-HD82-85 выделено три прогностические группы, разделяющие различные стадии ЛХ:

1 группа – I-IIA стадии;

2 группа – IIAE, IIB, IIIA стадии;

3 группа – IIIB, IIIE A/B, IIIB, IV A/B стадии.

В нашем исследовании к группе 1 было отнесено 52 пациента (18,6%), к группе 2 – 90 (32,1%), к группе 3 – 138 (49,3%), распределение пациентов по группам DAL-HD представлено в таблице 2.

Табл. 2. Процентное распределение пациентов ЛХ по группам DAL-HD

ГРУППЫ DAL-HD	Частота	Процент	Доверительный интервал 95%	
			Нижняя	Верхняя
I-IIA	52	18,6	13,9	23,2
IIAE, IIB, IIIA	90	32,1	26,8	37,9
IIIB, IIIE A/B, IIIB, IV	138	49,3	42,9	55,0
Итого	208	100,0	100,0	100,0

Из 64 больных в возрасте от 2 до 9 лет стадии “группы 1” диагностированы у 11 пациентов (17,2%), “группы 2” – 20 (31,3%), “группы 3” – у 33 (51,6%). Из 114 больных в возрасте от 10 до 14 лет стадии “группы 1” – у 20 пациентов (17,5%), “группы 2” – 33 (28,9%), “группы 3” – у 61 (53,5%). Из 102 больных в возрасте от 15 и старше стадии “группы 1” – у 21 пациентов (20,6%), “группы 2” – 37 (36,3%), “группы 3” – у 44 (43,1%). Различия между возрастными группами (дети, подростки, взрослые) статистически не достоверны, их процентные значения для подгрупп DAL-HD вписываются в границы 95% доверительного интервала, представленного в таблице 2 ($P<0.05$).

Чаще при стадировании фиксировалась В-стадия заболевания ($P=0.029$): 64,6% (95% CI: 59,3 – 70,7) против 35,4% (А-стадия; 95% CI: 29,3 – 40,7). Различия между возрастными

группами (дети, подростки, взрослые) статистически не достоверны, процентные значения для наличия/отсутствия симптомов интоксикации вписываются в границы 95% доверительного интервала. В возрастной группе от 2 до 9 лет В-стадия диагностирована в 68,8%, в группе 10-14 лет – 65,8%, а в группе от 15 и старше – в 60,8%.

В целом, ЛХ чаще диагностировалась у лиц мужского пола, чем у женского: 54,3% (95% Cl: 39,6 – 51,4) против 45,7% (95% Cl: 48,6 – 60,4) соответственно ($P=0.03$). Лишь в группе подросткового возраста процентные показатели входят в границы общего 95% доверительного интервала (мальчики – 51,8%, девочки – 48,2%). В возрастной группе от 2 до 9 лет преобладали лица мужского пола (87,5%), а в группе от 15 и старше – женского (63,7%).

Вариант лимфоидного преобладания определен в 7,1% наблюдений (95% Cl: 4,3 – 10,7), склеронодулярный – в 56,1% (95% Cl: 50,4 – 61,4), смешанноклеточный – в 35,4% (95% Cl: 30,4 – 41,1), лимфоидное истощение – в 1,4% (95% Cl: 0,4 – 2,9).

Химиотерапия у первичных пациентов ЛХ проводилась по протоколам лечения DAL-HD-90. Больных разделяли на 3 терапевтические группы:

- 1-я терапевтическая группа (стадии I и IIА) получали либо 2 цикла OPPA (девочки), либо 2 цикла ОЕРА (мальчики);
- 2-я терапевтическая группа (стадии IIАЕ, IIВ и IIIА) получали дополнительно (к циклам OPPA или ОЕРА) 2 цикла COPP;
- 3-я терапевтическая группа (IIВЕ, IIIАЕ, IIIВ и IV) получали дополнительно 4 цикла COPP. Но, в отличие от испытания DAL-HD 90, мальчики со стадиями IIIВ и IIIВЕ получали OPPA вместо ОЕРА.

У части пациентов использовался протокол химиотерапии GPOH-HD-95 с модификацией лекарственных программ и снижением уровня суммарных очаговых доз.

В 1 терапевтической группе (стадии I и IIА) из 53 пациентов у 33 проведено 2 курса (62,3%), у 1 (1,9%) – 3 курса, у 14 (26,4%) – 4 курса, у 5 (9,4%) – 6 курсов химиотерапии.

Во 2 терапевтической группе (стадии IIАЕ, IIВ и IIIА) из 90 пациентов у 4 проведено 2 курса (1,1%), у 2 (2,2%) – 3 курса, у 50 (55,6%) – 4 курса, у 4 (4,4%) – 5 курсов, у 30 (33,3%) – 6 курсов химиотерапии.

В 3 терапевтической группе (IIВЕ, IIIАЕ, IIIВ и IV) из 137 пациентов у 1 проведено 2 курса (0,7%), у 5 (3,6%) – 4 курса, у 3 (2,2%) – 5 курсов, у 123 (89,6%) – 6 курсов, у 4 (2,9%) – 7 курсов, у 1 (0,7%) – 8 курсов химиотерапии.

Таким образом, по критерию числа курсов химиотерапии протокол соблюден у 62,3% пациентов 1 терапевтической группы, у 55,6% – 2 терапевтической группы и у 89,6% – 3 терапевтической группы.

У 259 пациентов (92,5%) использовались схемы OPPA (ОЕРА) и COPP (COPDAC), у 21 (7,5%) дополнительно проведены 1-2 курса по схемам DOPP (DVPP), ABVD, ACOP. Таким образом, по критерию схем лекарственного лечения протокол соблюден у 92,5% пациентов.

Лучевая терапия проводилась только на первично пораженные зоны с уровнем СОД 20-35 Гр, на гамма-установках использовали суммарные дозы ЛТ на 5-10 Гр выше, чем предусмотрено по оригинальным протоколам.

Учитывая значимый процент пациентов со стадией III, лучевая терапия часто проводилась на первично пораженные и смежные зоны (EFRT - extended field radiation therapy), EFRT осуществлена у 76 (27,1%) пациентов. Значительно чаще EFRT применялась в возрасте 15 лет и старше (38,2%), в возрастной группе 10-14 лет – в 19,3%, в группе 2-9 лет – в 23,4%. Меньший объем – только на первично пораженные зоны (IFRT - involved field radiation therapy) использован у 72,9% пациентов.

В базу данных IBM SPSS Statistics (Version 19) вошли различные факторы на каждого пролеченного больного, отражающие первичную распространенность заболевания, методику лечения, ее эффективность и неудачи. Для анализа неудач лечения использовался корреляционный и дискриминантный анализ, анализ средних величин, регрессионная модель выживаемости Кокса и метод Каплан-Майера.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Результаты

В целом, химиорезистентная форма ЛХ (прогрессирование на фоне химиотерапии) при протоколе DAL-HD-90 зарегистрирована у 15 пациентов (5,4%; 95% Cl: 2,9 – 7,9).

Рецидив заболевания отмечен у 45 пациентов (16,1%; 95% Cl: 11,8 – 20,4). В возрасте от 2 до 9 лет рецидив диагностирован у 8 (12,5%; 95% Cl: 6,3 – 21,9), в возрасте от 10 до 14 лет – у 22 (19,3%; 95% Cl: 12,3 – 26,3), возрасте от 15 и старше – у 15 (14,7%; 95% Cl: 8,8 – 22,5). Ранний рецидив ЛХ (2 года после начала лечения) отмечен в 10,7% (95% Cl: 7,2 – 14,3), поздний – в 5,4% (95% Cl: 2,9 – 8,2).

Летальный исход отмечен у 14 пациентов (5%; 95% Cl: 2,9 – 7,9). В возрасте от 2 до 9 лет – у 3 (4,7%; 95% Cl: 0,0 – 10,9), в возрасте от 10 до 14 лет – у 8 (7%; 95% Cl: 2,6 – 12,3), возрасте от 15 и старше – у 3 (2,9%; 95% Cl: 0,0 – 6,9). Смерть от ЛХ отмечена в 3,2% (95% Cl: 1,4 – 5,4), от другой причины – в 1,8% (95% Cl: 0,4 – 3,6).

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Регрессионный анализ выживаемости Кокса

Регрессионная модель в отличие от метода Каплан-Мейера, имеет значимые преимущества, поскольку в ней проводится анализ выживаемости с учетом значимости нескольких факторов риска. Одномоментное включение в многофакторный анализ большого числа параметров ошибочно из-за риска получения случайных статистических закономерностей.

Поэтому мы условно выбрали несколько групп, близких по своим качественным характеристикам, для проведения регрессионного анализа:

- *исторические факторы*: возраст, пол, вариант заболевания, стадия, симптомы интоксикации;
- *факторы риска химиотерапии*: число курсов химиотерапии и ее методические недостатки;
- *факторы риска лучевой терапии*: объем лучевой терапии.

1. В группе с историческими факторами риска значимыми по данным регрессионного анализа безрецидивной выживаемости стали стадия заболевания и симптомы интоксикации ($P<0.05$). Абсолютный возраст, пол и вариант ЛХ по критерию развития рецидива ЛХ прогностической значимости не имеют ($P>0.05$). Данные регрессионного анализа представлены в таблице 3.

Табл. 3. Сводные данные значимости отдельных факторов риска рецидива ЛХ (регрессионный анализ выживаемости)

ГРУППОВОЙ АНАЛИЗ	<i>P</i>	Exp(B)	95% CI
1. Пол	0,105	1,684	0,897 – 3,160
2. Возраст	0,064	1,054	0,997 – 1,114
3. Вариант	0,143	1,431	0,886 – 2,312
4. Стадия	0,025*	1,563	1,059 – 2,308
5. В-симптомы	0,020*	2,830	1,180 – 6,787
Достоверность	* на уровне 0.05-0.01; ** на уровне 0.009-0.0001		

Вероятность рецидива при стадии IV повышается в 2,4 раза по сравнению со стадиями I-II (95% CI: 1,141 – 5,128, $P=0.021$), при стадии III – 1,2 раза (95% CI: 0,600 – 2,577, $P=0.557$). При наличии симптомов интоксикации у первичного больного рецидивы в последующем диагностируются в 2,8 раза чаще (95% CI: 1,180 – 6,787, $P=0.020$).

2. В группе с факторами риска химиотерапии ни число курсов, ни внедрение в протокол DAL-HD-90 1-2 курсов по схемам DOPP (DVPP), ABVD, ACOP не стали значимыми

факторами последующего рецидива ($P<0.05$). Данные регрессионного анализа представлены в таблице 4.

Табл. 4. Сводные данные значимости отдельных факторов риска рецидива ЛХ (регрессионный анализ выживаемости)

ГРУППОВОЙ АНАЛИЗ	<i>P</i>	Exp(B)	95% CI
1. Число курсов ХТ	0,119	1,210	0,952 – 1,537
2. Нестандартная схема	0,401	0,543	0,131 – 2,253
Достоверность	* на уровне 0.05-0.01; ** на уровне 0.009-0.0001		

3. В группе с факторами риска лучевой терапии объем лучевой терапии на первично пораженные и смежные зоны (EFRT) не повышает показателей безрецидивной выживаемости по сравнению с IFRT (только на первично пораженные зоны). Данные регрессионного анализа представлены в таблице 5.

Табл. 5. Сводные данные значимости объема лучевой терапии (регрессионный анализ выживаемости)

ГРУППОВОЙ АНАЛИЗ	<i>P</i>	Exp(B)	95% CI
1. IFRT	–	–	–
2. EFRT	0,918	0,967	0,507 – 1,843
Достоверность	* на уровне 0.05-0.01; ** на уровне 0.009-0.0001		

Таким образом, облучение смежных зон, по нашим данным, нецелесообразно после проведения химиотерапии по протоколу DAL-HD-90, графики кумулятивной выживаемости представлены на рисунке 1.

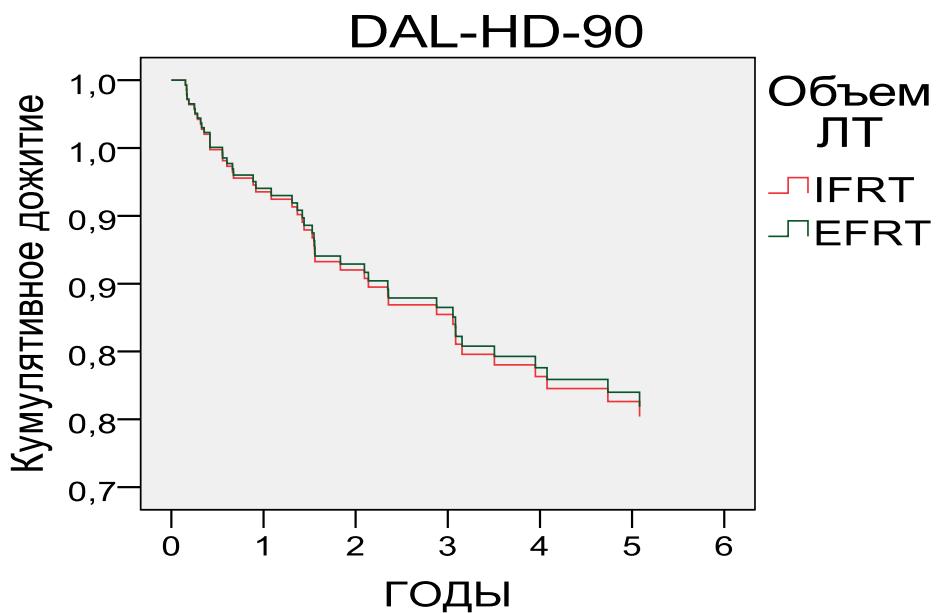


Рис. 1. Кумулятивная безрецидивная выживаемость в зависимости от объема лучевой терапии.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Безрецидивная выживаемость для протокола DAL-HD-90 в различных возрастных группах

За выживаемость, свободную от неудач лечения (freedom from treatment failure, FFTF), мы принимали промежуток времени от начала лечения до появления неудачи, к которой мы в данном исследовании причисляли только рецидив заболевания.

В целом, по данным регрессионного анализа по одному фактору в трех выделенных возрастных группах (дети, подростки, взрослые) не зарегистрировано достоверных различий в FFTF. В возрастной группе от 10 до 14 лет рецидив ЛХ встречается в 1.8 раза чаще по сравнению с группой от 2 до 9 лет (95% CI: 0.815 – 4.123, $P=0.143$), в группе от 15 лет и старше – в 1.15 раз (95% CI: 0.490 – 2.726, $P=0.741$). Результаты кумулятивной выживаемости представлены на рисунке 2.

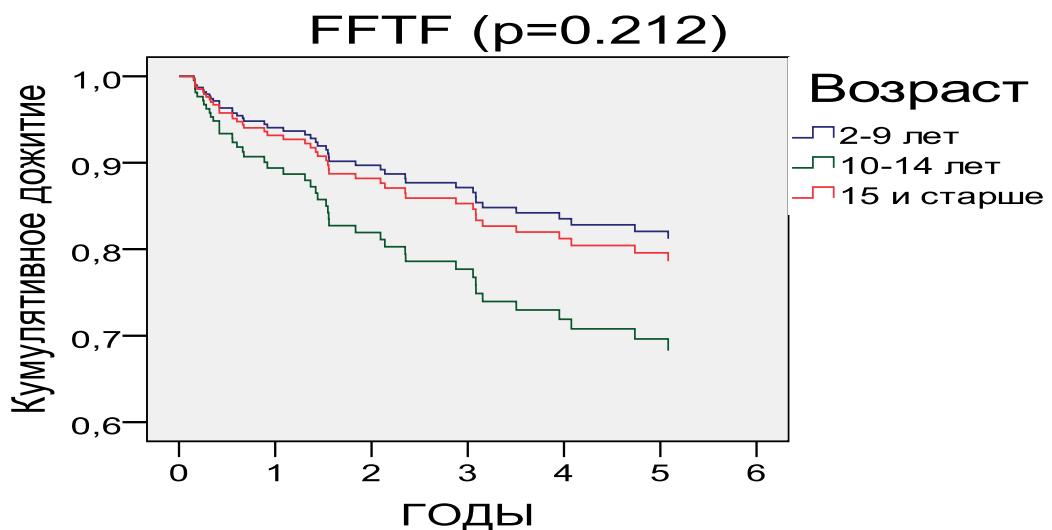


Рис. 2. Кумулятивная безрецидивная выживаемость в зависимости от возраста.

В возрастной группе от 2 до 9 лет рецидив диагностирован у 8 пациентов (12.5%), в группе от 10 до 14 лет – у 22 (19.3%), в группе 15 лет и старше – у 15 (16.7%). Безрецидивная выживаемость по методу Каплан-Майера в возрастной группе от 2 до 9 лет при медиане наблюдения 3 года составила 83.1%, в группе от 10 до 14 лет (медиана 1,9 года) – 67.5%, в группе 15 лет и старше (медиана 3,8 года) – 77.8% (Log Rank – 0.212).

Добавление в классификацию параметров пола и симптомов интоксикации делает критерий возрастных групп значимым.

С учетом возраста, пола и симптомов интоксикации в “подростковой” возрастной группе рецидив встречается в 2.4 раза чаще по сравнению с “детской” группой (95% CI: 1.073 – 5.741, $P=0.034$), в группе от 15 лет и старше – в 1.7 раза (95% CI: 0.700 – 4.216, $P=0.237$). Достоверными оказались факторы пола ($Exp(B)$ 1.9, $P=0.05$) и наличия симптомов интоксикации ($Exp(B)$ 3.4, $P=0.005$). Данные регрессионного анализа представлены в таблице 5.

Табл. 5. Сводные данные значимости отдельных факторов риска рецидива ЛХ (регрессионный анализ выживаемости)

ГРУППОВОЙ АНАЛИЗ	P	$Exp(B)$	95% CI
Возраст: 2 – 9 лет	–	–	–
Возраст: 10 – 14 лет	0,034*	2,481	1,073 – 5,741
Возраст: 15 лет и старше	0,237	1,718	0,700 – 4,216
Пол (мужской по ср. с женским)	0,051	1,890	0,997 – 3,584
В-симптомы	0,005**	3,410	1,442 – 8,065

Показатели кумулятивной выживаемости по данным многофакторного регрессионного анализа в трех выделенных возрастных группах (дети, подростки, взрослые) у лиц мужского и женского пола представлены на рисунках 3-4.

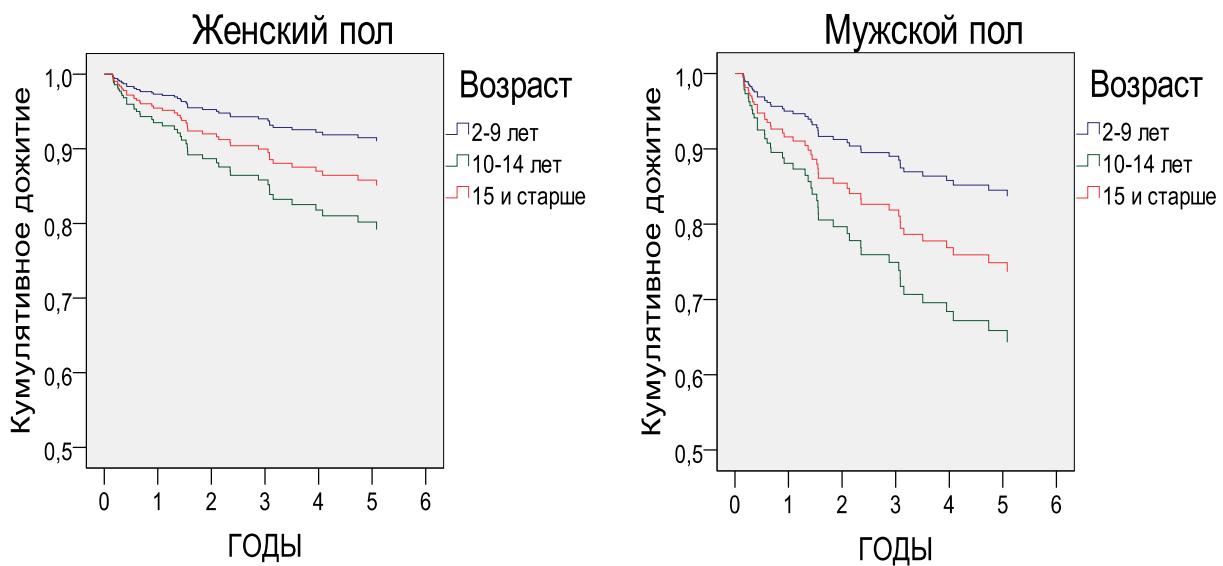


Рис. 3-4. Кумулятивная безрецидивная выживаемость в зависимости от возраста и пола.

Из представленных рисунков видно, что у лиц мужского, и женского пола наихудшие показатели выживаемости наблюдаются в группе “подросткового” возраста, лучшие – “детского”. У лиц мужского пола показатели кумулятивной FFTF для всех возрастных групп ниже на 8-15%.

Показатели кумулятивной выживаемости по данным многофакторного регрессионного анализа в трех выделенных возрастных группах (дети, подростки, взрослые) при наличии/отсутствии симптомов интоксикации у первичного пациента представлены на рисунках 5-6.

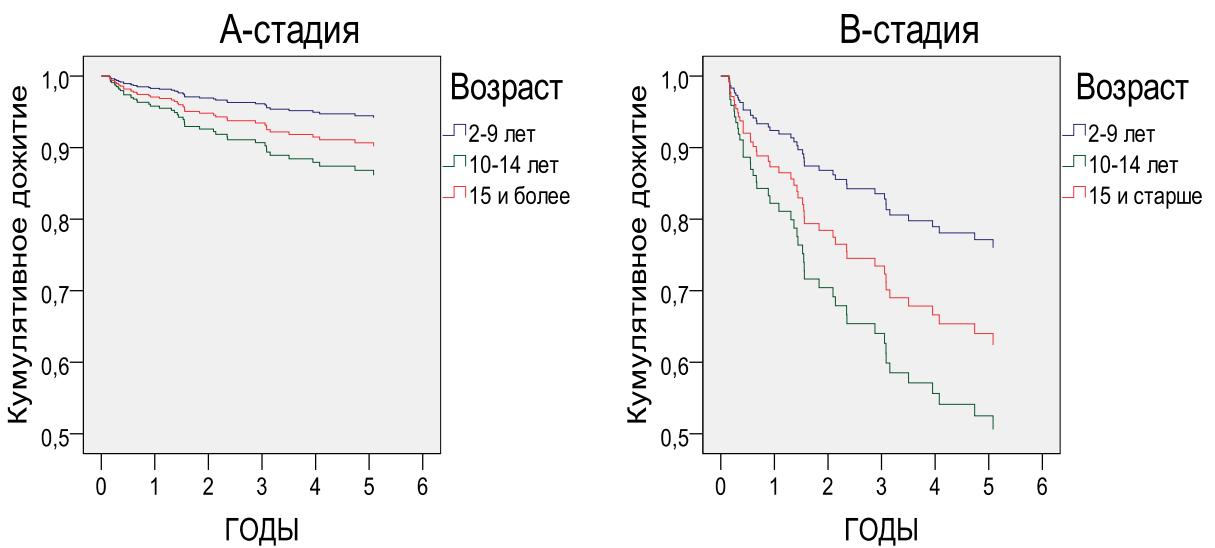


Рис. 5-6. Кумулятивная безрецидивная выживаемость в зависимости от возраста и симптомов интоксикации.

Из представленных рисунков видно, что при наличии/отсутствии симптомов интоксикации наихудшие показатели выживаемости наблюдаются в группе “подросткового” возраста, лучшие – “детского”. У лиц с В-стадией показатели кумулятивной FFTF для всех возрастных групп значительно ниже.

Добавление в классификацию параметров стадии ЛХ и гистологического варианта заболевания оставляет значимыми критерии возрастных групп для “детской” и “подростковых” подгрупп ($Exp(B) 2.3, P=0.048$) и симптомов интоксикации ($Exp(B) 2.8, P=0.018$). Стадия заболевания ($Exp(B) 2.3, P=0.065$), пол ($Exp(B) 1.7, P=0.084$), гистологические варианты ($Exp(B) 1.4, P=0.130$) в многовариантной классификации статистической значимости не имеют.

Таким образом, протокол химиотерапии DAL-HD-90 с последующей лучевой терапией на первично пораженные области является высокоэффективным методом лечения для пациентов в возрасте до 10 лет. В подростковом возрасте (10 – 14 лет), по нашим данным, показатели безрецидивной выживаемости снижаются, особенно у лиц мужского пола и при наличии симптомов интоксикации, до 50-70% уровня. Особенно наглядно это видно в подгруппе больных, прослеженных после начала специального лечения более 2 лет (критерий раннего рецидива): в “подростковой” возрастной группе ($n=63$) рецидив встречался в 2.8 раз чаще по сравнению с “детской” группой ($n=43$; 95% CI: 1.199 – 6.394, $P=0.017$). Безрецидивная выживаемость по методу Каплан-Мейера у больных, прослеженных после начала специального лечения более 2 лет, в возрастной группе от 2 до 9 лет составила 80.8%, в группе от 10 до 14 лет – 62.2%.

С учетом пола и симптомов интоксикации в “подростковой” возрастной группе показатели кумулятивной FFTF более чем на 20% ниже, чем в “детской” группе. Результаты кумулятивной выживаемости представлены на рисунке 7.

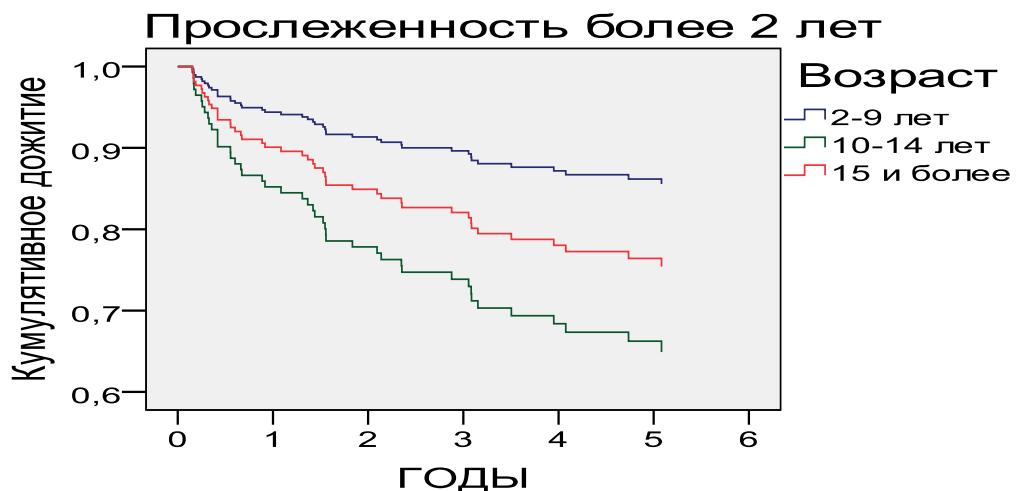


Рис. 7. Кумулятивная безрецидивная выживаемость в зависимости от возраста в подгруппе больных, прослеженных после начала специального лечения более 2 лет.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Безрецидивная выживаемость для протокола DAL-HD-90 в зависимости от стадии заболевания в трех терапевтических группах DAL-HD

В целом, по данным регрессионного анализа по одному фактору в трех выделенных группах DAL-HD не зарегистрировано достоверных различий в FFTF. Во 2 терапевтической группе (стадии IIАЕ, IIВ и IIIА) рецидив ЛХ встречается в 2.2 раза чаще по сравнению 1 терапевтической группой (стадии I и IIА) (95% CI: 0.641 – 7.898, $P=0.206$), в 3 терапевтической группе (IIВЕ, IIIАЕ, IIIВ и IV) – в 3.2 раза (95% CI: 0.984 – 10.614, $P=0.053$). Результаты кумулятивной выживаемости представлены на рисунке 8.

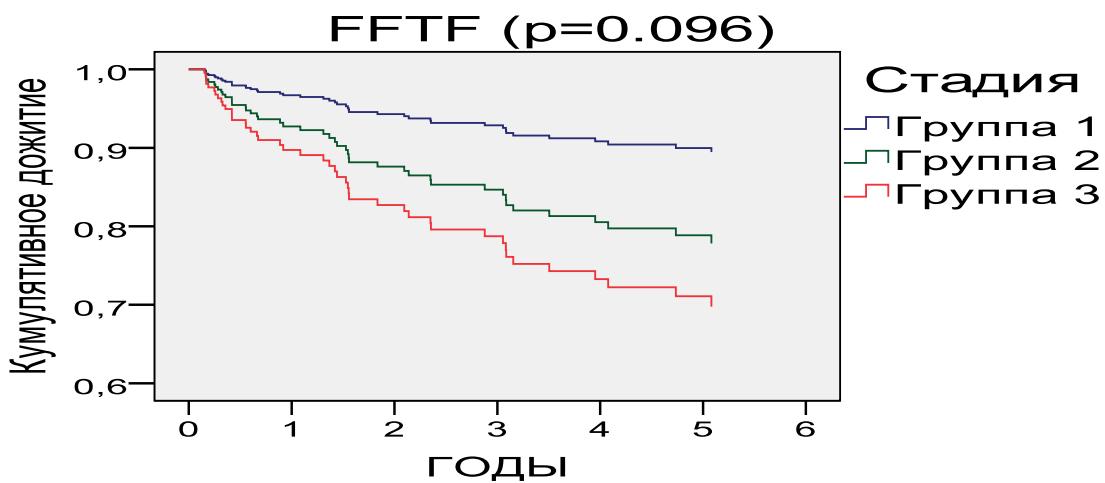


Рис. 8. Кумулятивная безрецидивная выживаемость в зависимости от терапевтической группы DAL-HD.

В 1 терапевтической группе рецидив диагностирован у 3 пациентов (5.8%), во 2 терапевтической группе – у 13 (14.4%), в 3 терапевтической группе – у 29 (21%). Безрецидивная выживаемость по методу Каплан-Майера в 1 терапевтической группе при медиане наблюдения 1,9 года составила 93.8%, во 2 терапевтической группе (медиана 3 года) – 76.6%, в 3 терапевтической группе (медиана 2,6 года) – 69.2% (Log Rank – 0.096). Добавление в классификацию параметров стадии заболевания Ann Arbor и наличия/отсутствия у первичного пациента экстранодального очага поражения снижает прогностическую значимость критерия терапевтических групп DAL-HD. Данные регрессионного анализа представлены в таблице 6.

Табл. 6. Сводные данные значимости отдельных факторов риска рецидива ЛХ (регрессионный анализ выживаемости)

ГРУППОВОЙ АНАЛИЗ	P	Exp(B)	95% CI
стадии I и IIА	–	–	–
IIАЕ, IIВ и IIIА	0,258	2,094	0,583 – 7,526
IIВЕ, IIIАЕ, IIIВ и IV	0,311	2,129	0,494 – 9,180
Стадии Ann Arbor	0,228	1,424	0,802 – 2,527
E-стадия	0,306	0,464	0,106 – 2,023
Достоверность	* на уровне 0.05-0.01; ** на уровне 0.009-0.0001		

Добавление в классификацию факторов риска химиотерапии не повышает прогностическую значимость критерия терапевтических групп DAL-HD. Влияния числа курсов химиотерапии ($Exp(B) 0.99, P=0.967$) и ее методических недостатков ($Exp(B) 0.60, P=0.486$) на последующую безрецидивную выживаемость не прослеживается.

Добавление в классификацию факторов риска лучевой терапии повышает прогностическую значимость критерия терапевтических групп DAL-HD. В 3 терапевтической группе (ПВЕ, ПАЕ, ПВ и IV) рецидив ЛХ встречается в 3.3 раза чаще по сравнению 1 терапевтической группой (стадии I и ПА) (95% CI: 1.013 – 11.074, $P=0.048$), во 2 терапевтической группе (стадии ПАЕ, ПВ и ПА) – в 2.3 раза (95% CI: 0.642 – 7.916, $P=0.204$). Влияния объема лучевой терапии ($Exp(B) 0.84, P=0.601$) на последующую безрецидивную выживаемость не прослеживается.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Факторы риска в 3 терапевтической группе (ПВЕ, ПАЕ, ПВ и IV) по данным регрессионного анализа

Проанализированы *исторические факторы* (возраст, пол, вариант заболевания, стадия, симптомы интоксикации), *факторы риска химиотерапии* (число курсов химиотерапии и ее методические недостатки) и *факторы риска лучевой терапии* (объем лучевой терапии). Для 3 терапевтической группы статистически значимыми по критерию безрецидивной выживаемости оказались пол ($Exp(B) 2.88, P=0.029$), стадии Ann Arbor ($Exp(B) 2.36, P=0.009$) и объем лучевой терапии ($Exp(B) 0.37, P=0.029$). Пограничную значимость имеют симптомы интоксикации ($Exp(B) 7.53, P=0.054$). Результаты кумулятивной выживаемости в зависимости от объема лучевой терапии представлены на рисунке 9.

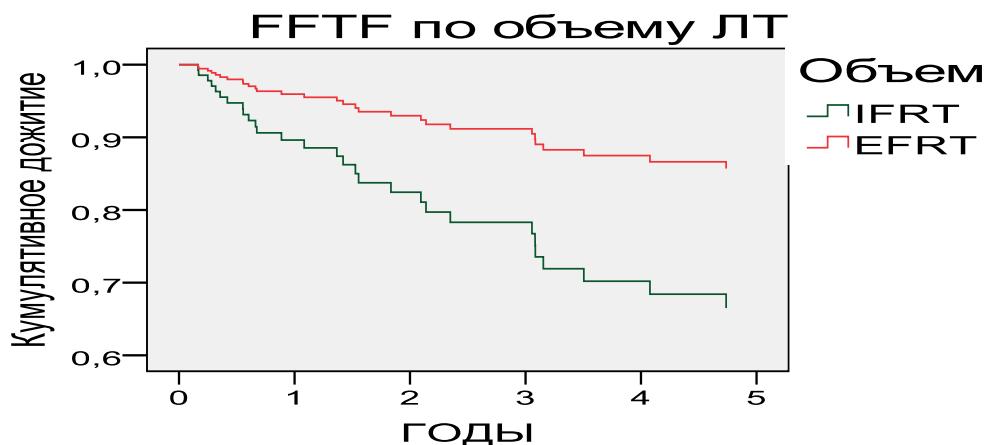


Рис. 9. Кумулятивная безрецидивная выживаемость в зависимости от объема лучевой терапии для 3 терапевтической группы.

Для 3 терапевтической группы (ПВЕ, ПАЕ, ПВ и IV) расширение объема лучевой терапии до EFRT (первично пораженные и смежные зоны) приводит к достоверному росту показателей FFTF по сравнению с лучевой терапией только на первично пораженные зоны (IFRT); отмечены практически 20% различия.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Факторы риска во 2 терапевтической группе (ПАЕ, ПВ и ПА) по данным регрессионного анализа

Для 2 терапевтической группы статистически значимыми по критерию безрецидивной выживаемости оказались только стадии Ann Arbor ($Exp(B) = 177.9, P=0.004$) и наличие симптомов интоксикации ($Exp(B) = 763.3, P=0.008$). Результаты кумулятивной выживаемости в зависимости от объема лучевой терапии представлены на рисунке 10.

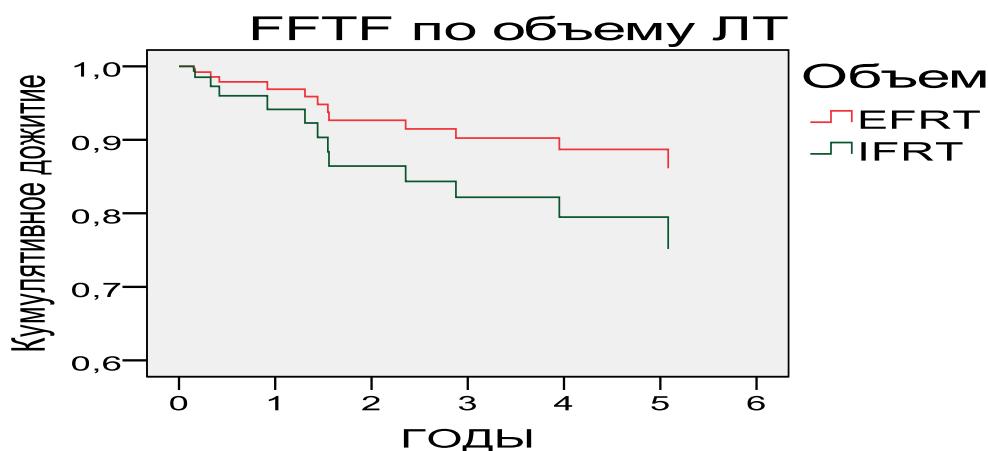


Рис. 10. Кумулятивная безрецидивная выживаемость в зависимости от объема лучевой терапии для 2 терапевтической группы.

Для 2 терапевтической группы (ПАЕ, ПВ и ПА) расширение объема лучевой терапии до EFRT (первично пораженные и смежные зоны) не приводит к достоверному росту показателей FFTF по сравнению с лучевой терапией только на первично пораженные зоны (IFRT).

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Факторы риска в 1 терапевтической группе (IA и ПА) по данным регрессионного анализа

Для 1 терапевтической группы статистически значимых факторов по критерию безрецидивной выживаемости не обнаружено. Расширение объема лучевой терапии до EFRT (первично пораженные и смежные зоны) не приводит к росту показателей FFTF по сравнению с лучевой терапией только на первично пораженные зоны (IFRT); уровень выживаемости превышает 90%.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Общая выживаемость для протокола DAL-HD-90 в различных возрастных группах

За общую выживаемость (overall survival, OS) мы принимали промежуток времени от начала лечения до смерти больного от основного заболевания или произошедшей по любой другой причине.

В целом, по данным регрессионного анализа по одному фактору в трех выделенных возрастных группах (дети, подростки, взрослые) не зарегистрировано достоверных различий в OS. В возрастной группе от 10 до 14 лет летальный исход зарегистрирован в

1.8 раза чаще по сравнению с группой от 2 до 9 лет ($P=0.395$), в группе от 15 лет и старше – в 1.7 раза реже ($P=0.589$). Результаты кумулятивной выживаемости представлены на рисунке 11.

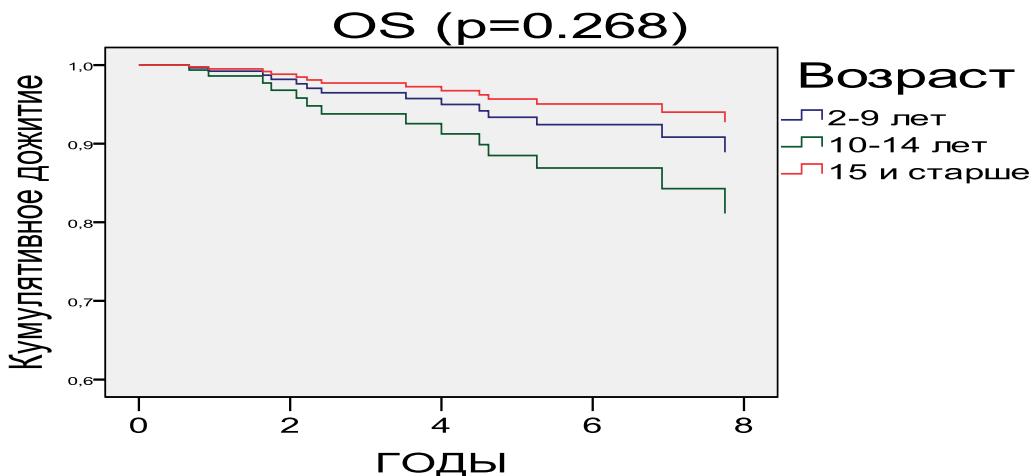


Рис. 11. Кумулятивная общая выживаемость в зависимости от возраста.

В возрастной группе от 2 до 9 лет летальный исход диагностирован у 3 пациентов (4.7%), в группе от 10 до 14 лет – у 8 (7%), в группе 15 лет и старше – у 3 (2.9%). Общая выживаемость по методу Каплан-Мейера в возрастной группе от 2 до 9 лет при медиане наблюдения 3 года составила 86.5%, в группе от 10 до 14 лет (медиана 1.9 года) – 81.7%, в группе 15 лет и старше (медиана 3,8 года) – 94.8% (Log Rank – 0.268).

Добавление в классификацию параметров пола, варианта заболевания, стадии Ann Arbor, симптомов интоксикации, Е-стадии не делает критерий возрастных групп значимым. Пограничную значимость имеют стадии Ann Arbor ($Exp(B) 2.08$, $P=0.053$), прочие факторы не влияют на общую выживаемость.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Общая выживаемость для протокола DAL-HD-90 в зависимости от стадии заболевания в трех терапевтических группах DAL-HD

В целом, по данным регрессионного анализа по одному фактору в трех выделенных группах DAL-HD не зарегистрировано достоверных различий в OS. Во 2 терапевтической группе (стадии IIАЕ, IIВ и IIIА) летальный исход встречался в 1.02 раза чаще по сравнению 1 терапевтической группой (стадии I и IIА) ($P=0.982$), в 3 терапевтической группе (IIВЕ, IIIАЕ, IIIВ и IV) – в 3.7 раза (95% CI: 0.479 – 28.9294, $P=0.209$). Результаты кумулятивной выживаемости представлены на рисунке 12.

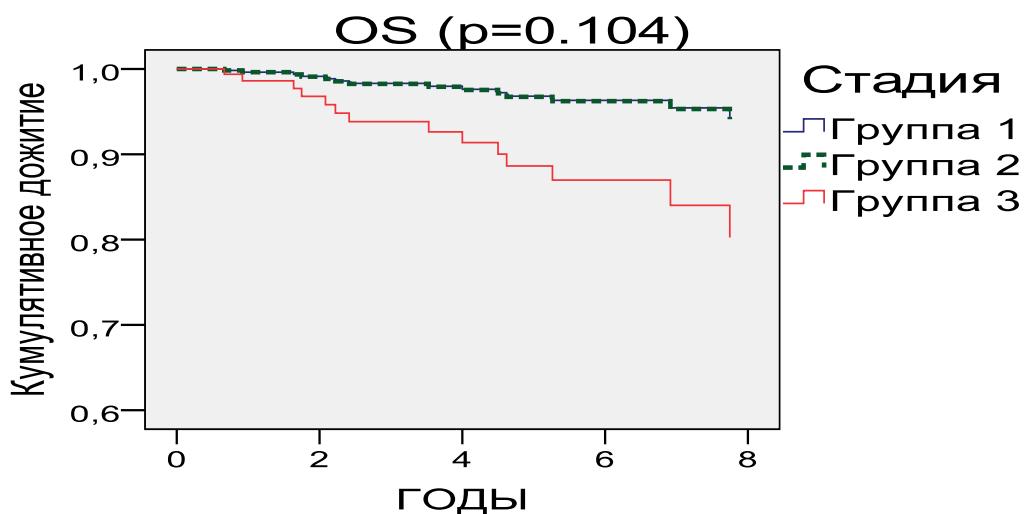


Рис. 12. Кумулятивная общая выживаемость в зависимости от терапевтической группы DAL-HD.

В 1 терапевтической группе летальный исход зафиксирован у 1 пациента (1.9%), во 2 терапевтической группе – у 2 (2.2%), в 3 терапевтической группе – у 11 (8%). Безрецидивная выживаемость по методу Каплан-Майера в 1 терапевтической группе при медиане наблюдения 1,9 года составила 94.7%, во 2 терапевтической группе (медиана 3 года) – 95.4%, в 3 терапевтической группе (медиана 2,6 года) – 87.8% (Log Rank – 0.104).

Добавление в классификацию факторов риска химиотерапии несколько повышает прогностическую значимость критерия терапевтических групп DAL-HD. Пограничную значимость имеют различия между 3 терапевтической группой и 1 терапевтической группой ($Exp(B) 10.27, P=0.097$). Влияния числа курсов химиотерапии ($Exp(B) 0.72, P=0.251$) и ее методических недостатков ($P=0.982$) на последующую общую выживаемость не прослеживается.

Добавление в классификацию факторов риска лучевой терапии не повышает прогностическую значимость критерия терапевтических групп DAL-HD. Достоверного влияния объема лучевой терапии ($Exp(B) 0.14, P=0.057$) на последующую общую выживаемость не прослеживается.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Роль объема лучевой терапии у пациентов 3 терапевтической группы (ПВЕ, ПАЕ, ПВ и IV)

Для 3 терапевтической группы объем лучевой терапии представляется достаточно важным фактором риска. Расширение объема лучевой терапии до EFRT (первично пораженные и смежные зоны) приводит к повышению показателей OS по методу Каплан-Майера по

сравнению с лучевой терапией только на первично пораженные зоны (IFRT): 100% (n=50) и 75,6% (n=79) соответственно (Log Rank – 0,048). В группе с химиорезистентной формой ЛХ 5-летняя OS – только 27,4%. Результаты кумулятивной выживаемости в зависимости от объема лучевой терапии представлены на рисунке 13.

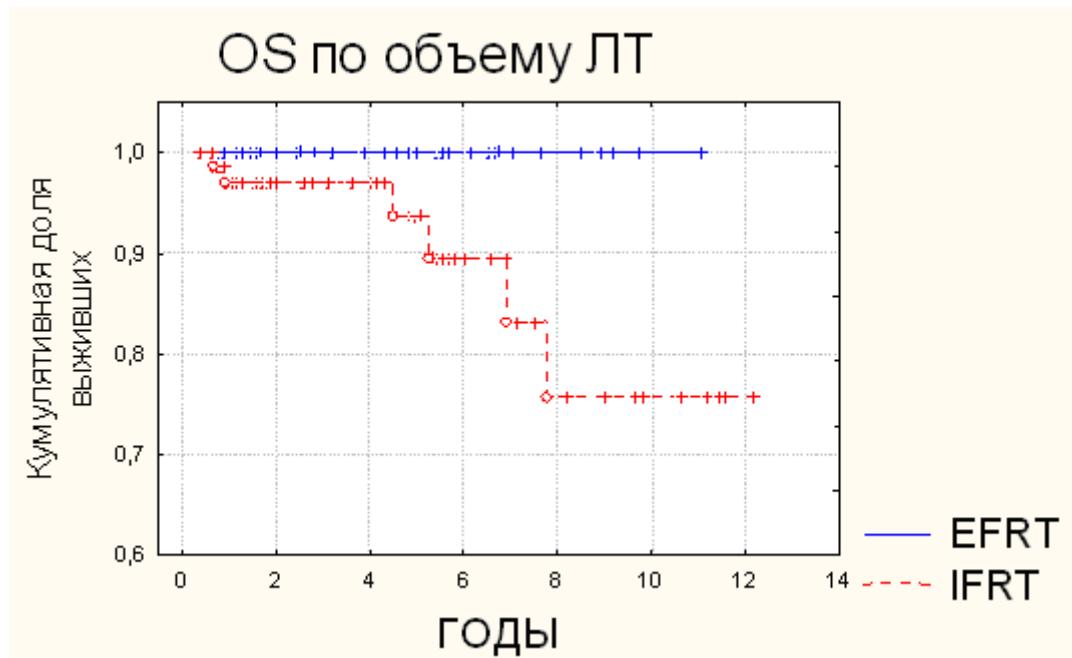


Рис. 13. Кумулятивная общая выживаемость в зависимости от объема лучевой терапии для 3 терапевтической группы без учета химиорезистентных форм заболевания.

В группе с IFRT летальный исход диагностирован у 6 из 79 пациентов (7,6%), в группе с EFRT – у 0 из 50 (0%), при химиорезистентной форме ЛХ – у 5 из 8 (62,5%).

Летальность, связанная с ЛХ, в группе с IFRT составила 3,8%, в группе с EFRT – у 0%, при химиорезистентной форме – 50%.

Летальность, связанная с осложнениями лечения, в группе с IFRT составила 3,8%, в группе с EFRT – у 0%, при химиорезистентной форме – 12,5%.

Для 3 терапевтической группы (ПВЕ, ПАЕ, ПВ и IV) расширение объема лучевой терапии до EFRT (первично пораженные и смежные зоны) приводит к достоверному снижению смертности по сравнению с лучевой терапией только на первично пораженные зоны (IFRT). Роста смертности, связанной с осложнениями комбинированного лечения, при расширении объема лучевой терапии в нашем исследовании не обнаружено. Однако невысокая медиана наблюдения за пролеченными больными группы 3 (2,6 года) не позволяет категорически высказаться об уровнях общей выживаемости и о влиянии расширенного объема лучевой терапии на последующую смертность от осложнений комбинированного лечения.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Роль объема лучевой терапии у пациентов 2 терапевтической группы (ПАЕ, ПВ и ША)

Для 2 терапевтической группы расширение объема лучевой терапии до EFRT (первично пораженные и смежные зоны) не приводит к повышению показателей OS (Каплан-Мейер) по сравнению с лучевой терапией только на первично пораженные зоны (IFRT): 88,9% (n=18) и 97,5% (n=69) соответственно (Log Rank – 0.649).

В группе с EFRT летальный исход диагностирован у 1 из 18 пациентов (5.6%), в группе с IFRT – у 1 из 69 (1,4%), при химиорезистентной форме ЛХ – у 0 из 3 (0%); в группе с IFRT пациент скончался от прогрессирования ЛХ, в группе с EFRT – от осложнений комбинированного лечения.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Роль объема лучевой терапии у пациентов 1 терапевтической группы (IA и ПА)

Для 1 терапевтической группы расширение объема лучевой терапии до EFRT (первично пораженные и смежные зоны) также не приводит к повышению показателей OS (Каплан-Мейер) по сравнению с лучевой терапией только на первично пораженные зоны (IFRT): 93,3% (n=18) и 100% (n=69) соответственно.

В группе с IFRT летальный исход диагностирован у 1 из 44 пациентов (2.3%), в группе с EFRT – у 0 из 8 (0%), при химиорезистентной форме ЛХ – у 0 из 1 (0%).

Таким образом, для 1-2 терапевтических групп расширение объема лучевой терапии до EFRT не приводит к достоверному снижению смертности по сравнению с лучевой терапией только на первично пораженные зоны (IFRT). Программу IFRT следует признать оптимальной для “локальных” стадий ЛХ. Роста смертности, связанной с осложнениями комбинированного лечения при расширении объема лучевой терапии, в нашем исследовании не обнаружено. Невысокая медиана наблюдения за пролеченными больными групп 1-2 (2,5 года) не позволяет категорически высказаться об уровнях общей выживаемости и о влиянии расширенного объема лучевой терапии на последующую смертность от осложнений комбинированного лечения.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Заключение

Несмотря на более чем 40-летний опыт многокомпонентной химиотерапии при ЛХ и бесспорный прогресс в лекарственной терапии, дискуссии об ее эффективности остаются

такими же острыми, как и в начале эпохи химиотерапии. Значительный прогресс в деле лечения ЛХ у детей был достигнут группой DAL-HD в 80-90 гг. прошлого века, и в целом, подходы, предложенные Германской исследовательской группой, применяются до настоящего времени.

К сожалению, в нашем исследовании мы не смогли оценить влияния противоопухолевого ответа после химиотерапии I линии на последующую выживаемость. Однако представленные нами данные позволяют утверждать, что протокол химиотерапии DAL-HD в рамках комбинированного лечения является наиболее эффективным методом лечения у пациентов в возрасте до 10 лет. В подростковой группе (10-14 лет) с учетом пола и симптомов интоксикации рецидив встречается в 2.4 раза чаще по сравнению с “детской” группой и показатели безрецидивной выживаемости снижаются, особенно у лиц мужского пола и при наличии симптомов интоксикации, до 50-70% уровня. Летальный исход регистрируется в 1.8 раза чаще по сравнению с группой от 2 до 9 лет без достоверных различий в показателях общей выживаемости. Возможно, в возрастной группе от 10 до 14 лет следует интенсифицировать подходы к лекарственному этапу лечения, блестяще оправдавшие себя у взрослых пациентов с ЛХ. Однако главным критерием успешности лечебных программ у детей являются показатели общей выживаемости, поэтому ужесточение схем химиотерапии должно проводиться взвешенно. Показатели выживаемости в возрастной группе старше 15 лет средние, уровень 5-летней безрецидивной выживаемости составляет 70-80%, общей – 90-95%.

Разделение больных по критерию стадии Ann Arbor на 3 терапевтические группы DAL-HD, в целом, является достаточно эффективным. Рост процента рецидивов от 6% до 21% в группах 1-3 демонстрирует целесообразность данной классификации у детей. Однако показатели общей выживаемости в группах 1 и 2 одинаковые и лишь в 3 терапевтической группе они снижаются ниже 90%-уровня.

Уменьшение объема лучевой терапии является закономерным эволюционным процессом в радиологии. Качество жизни пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина, не менее важная задача, чем локорегиональный контроль над заболеванием. Особенно строго этот принцип должен соблюдаться у пациентов детского возраста. Сокращение объемов радиационной мишени при облучении первично пораженных лимфатических областей и уровней суммарных очаговых доз – неотъемлемая часть современных программ комбинированного лечения. Однако на первый план при назначении программы лучевой терапии встает необходимость оценки эффективности химиотерапии I линии. При значимых остаточных образованиях (регрессия менее 75-80%) уровень доз 20-25 Гр вряд ли является адекватным. Наверное, большие уровни СОД следует подводить с помощью

методики облучения вовлеченных узлов (INRT). В возрасте до 9 лет следует внедрять локальные программы лучевой терапии (IFRT и INRT) для уменьшения риска осложнений.

Представленные нами данные, возможно, приведут к более эффективному выбору программы комбинированного лечения при ЛХ у детей.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы:

1. *Bonadonna G.* Historical review of Hodgkin's disease.// *Brit. J. Haematol.* 2003. 110. P. 504–11.
2. *Schellong G., Hörnig-Franz I., Rath B. et al.* Reducing radiation dosage to 20-30 Gy in combined chemo-/radiotherapy of Hodgkin's disease in childhood. A report of the cooperative DAL-HD-87 therapy study.// *Klin. Padiatr.* 1994. Jul-Aug. 206 (4). P. 253-62.
3. *Schellong G.* The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: The experience of the German-Austrian Study-Group since 1978—An overview.// *Ann. Oncol.* 1996. 7 (Suppl 4). P. 67-72.
4. *Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K. et al.*: Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial.// *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001. 51 (5). P. 1209-18.
5. *Dieckmann K, Pötter R, Hofmann J. et al.* Does bulky disease at diagnosis influence outcome in childhood Hodgkin's disease and require higher radiation doses? Results from the German-Austrian Pediatric Multicenter Trial DAL-HD-90. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. 56 (3). P. 644-52.
6. *Dörrfel 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. May-Jun. 215 (3). P. 139-45.
7. *Самочатова Е.В., Владимирская Е.Б., Жесткова Н.М. и соавт.* Болезнь Ходжкина у детей. Москва. Алтус. 1997. С. 5-90
8. Тюкарова Н.Р., Петина С.В., Островская А.В. и соавт. Результаты терапии детей с болезнью Ходжкина в условиях амбулаторного отделения.// Гематология и трансфузиология. 1999. №5. С.4-5.
9. *Харченко В.П.(ред.)* Лимфома Ходжкина: монография// М: ООО "ТИД "Русское слово - РС". 2009. 319 с.
10. *Даценко П.В.* Сбалансированное сочетание лучевого и лекарственного компонентов при комплексном лечении лимфогранулематоза: диссертация на соискание уч. степени

доктора медицинских наук: 14.00.19. [Место защиты: Российский научный центр рентгенорадиологии]. Москва. 2004. 234 с.

11. Пархоменко Р. А., Щербенко О. И., Зелинская Н. И. Некоторые факторы прогноза при химиолучевом лечении лимфомы Ходжкина у детей.// Детская онкология. №3. 2008. С. 31-36

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)