

**На правах рукописи**

**ЛАРИНА  
Юлия Викторовна**

**Эффективность и безопасность лечения подростков и молодых  
взрослых с распространёнными стадиями лимфомы Ходжкина по  
программе ВЕАСОРР-14 модифицированный**

**14.01.21 Гематология и переливание крови**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Москва – 2015**

Работа выполнена в ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор **Птушкин Вадим Вадимович**

**Официальные оппоненты:**

ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов  
Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н.,

**Демина Елена Андреевна**

заведующий отделением лучевых и комбинированных методов лечения  
Российского научного центра Рентгенорадиологии, д.м.н., профессор

**Сотников Владимир Михайлович**

**Ведущая организация:**

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой  
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года в \_\_\_\_\_ часов на  
заседании диссертационного совета Д 208.050.01 ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени  
Дмитрия Рогачева» Минздрава РФ, ГСП-7 117997, г. Москва, ул. Саморы  
Машела, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ  
«ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава РФ [www.fnkc.ru](http://www.fnkc.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
д.м.н., профессор

Чернов В.М.

## Актуальность темы

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является злокачественным новообразованием, заболеваемость которым составляет существенную долю среди гемобластозов. По данным РОНЦ этот показатель в Российской Федерации равен 12,9% (Давыдов М.И., 2014). В России ЛХ заболевает 23 человека на 1 млн. населения в год (Давыдов М.И., 2014).

До 19 лет самая высокая заболеваемость отмечается среди подростков старше 15. В США частота ЛХ в этой возрастной категории составляет 2,9 случаев на 100 тыс. человек в год (Ries L.A.G., 2006). 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 (Macfarlane G.J., 1995). Аналогичная закономерность характерна и для других стран. Кроме того, имеются различия заболеваемости среди мужского и женского населения, так до 5 лет мальчики болеют в 1,6 раз чаще, чем девочки ( $м/д=5/3$ ), а в возрастной группе от 15 до 19 в 1,25 раза реже ( $м/д=4/5$ ). (Ries L.A., 1998; Percy C.L., 1999).

Среди взрослых, заболевших ЛХ, преобладают мужчины, которые заболевают чаще всего в возрасте от 20 до 29 лет. Пик заболеваемости у женщин приходится на возраст 15-34 года (Cancer Research UK, 2011).

Несмотря на тот факт, что заболеванию чаще подвержены лица молодого возраста, вне зависимости от стадии болезни большинство из этих пациентов имеют шанс дожить до глубокой старости, что стало возможным благодаря разработке новых современных режимов лечения заболевания. По результатам рандомизированных исследований даже для пациентов с распространенными стадиями ЛХ общая 5-летняя выживаемость превышает 70-90% (Canellos G.P., 1992; Diehl V., 2003; Gobbi P.G., 2005; Johnson P.W., 2005; Federico M, 2009).

Благоприятный прогноз заболевания, молодой возраст пациентов определяют высокие требования к терапии ЛХ. Используемые режимы терапии должны обладать не только высокой противоопухолевой активностью, хорошей

непосредственной переносимостью, но и не приводить к отдаленной токсичности и возникновению вторых опухолей.

В связи с тем, что продолжительность жизни у большинства пациентов, получивших лечение по поводу данного заболевания, не будет отличаться от средне популяционной, значимым становится обеспечение последующего качества жизни. В частности, крайне важным является возможность иметь полноценную семью, в полной мере осуществлять свою репродуктивную функцию, что делает необходимым использование таких режимов терапии, которые с меньшей вероятностью будут обладать гонадотоксичным действием.

С учетом вышесказанного в настоящее время крайне важным представляется разработка схем лечения ЛХ, обладающих высокой эффективностью, позволяющих достичь длительной выживаемости с минимальной токсичностью.

#### **Цель исследования:**

Оптимизация терапии подростков и молодых взрослых с распространенными стадиями ЛХ.

#### **Задачи исследования:**

1. Анализ непосредственной эффективности использования режима ВЕАСОРР-14 модифицированный у подростков и молодых взрослых с распространенными стадиями ЛХ.

2. Оценка частоты острой токсичности и возможности своевременного проведения курсов лечения при использовании ВЕАСОРР-14 модифицированный у подростков и молодых взрослых.

3. Оценка отдаленных результатов лечения (общая, безрецидивная и бессобытийная выживаемости) у пациентов с распространенными стадиями ЛХ получивших терапию программе ВЕАСОРР-14 модифицированный.

4. Сопоставление эффективности и безопасности лечения по схеме ВЕАСОРР-14 модифицированный с результатами различных режимов терапии.

5. Оценка отсроченной токсичности и риска возникновения вторых опухолей после проведения лечения в режиме ВЕАСОРР-14 модифицированный у подростков и молодых взрослых.

6. Определение влияния режима ВЕАСОРР-14 модифицированный на репродуктивную функцию подростков и молодых взрослых.

### **Научная новизна**

Нами были внесены изменения в оригинальный протокол ВЕАСОРР-14, заключающийся в замене прокарбазина на дакарбазин, обладающего меньшей предполагаемой гонадотоксичностью, и преднизолона на дексаметазон, который, по данным ряда исследований, обладает большей противоопухолевой эффективностью при лечении лимфопролиферативных заболеваний. Впервые были проанализированы эффективность, безопасность проведения курса ВЕАСОРР-14 модифицированного у подростков и молодых взрослых. Кроме того, проведен сравнительный анализ полученных результатов по эффективности и безопасности данного режима у подростков и молодых взрослых с эффективностью различных схем лечения у детей и взрослых.

### **Научно-практическая значимость**

Проведенное исследование позволяет рекомендовать применение режима ВЕАСОРР-14 модифицированный в клинической практике у пациентов с распространенными стадиями ЛХ. Его использование позволит улучшить как непосредственные результаты лечения, так и общую, бессобытийную, безрецидивную выживаемости у пациентов данной клинической группы. Результаты работы могут быть использованы в практической деятельности гематологических отделений стационаров и поликлиник.

## **Реализация результатов исследования**

Результаты работы внедрены в клиническую практику гематологических отделений и городского гематологического центра ГKB им. С.П. Боткина (главный врач – д.м.н., профессор А.В. Шабунин).

## **Апробация диссертации**

Основные результаты работы, составившие содержание диссертации, доложены и обсуждены 18 февраля 2016 г. на заседании Федерального государственного бюджетного учреждения «Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Материалы диссертации представлены на VII Научно-Практической Конференции «Современная гематология. Проблемы и решения» 31 октября-1 ноября 2013 года (г. Москва); VIII Научно-Практической Конференции «Современная гематология. Проблемы и решения» 6 ноября 2014 года (г. Москва); X Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» 24-25 октября 2013 года (г. Москва); 9-й международном симпозиуме по лимфоме Ходжкина 12-15 октября 2013 года (Германия).

**Публикации:** По теме диссертации опубликовано 3 оригинальные статьи в журналах, рекомендованных в перечне ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций материалов диссертаций.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа включает следующие разделы: введение (включающее актуальность проблемы, цель и задачи исследования, научную новизну, научно-практическую значимость и внедрение результатов работы в практику), обзор литературы, клинические материалы и методы исследования, характеристика пациентов с ЛХ, результаты предложенной терапии ЛХ у подростков и молодых взрослых, анализ полученных результатов, заключение,

выводы и практические рекомендации. Объем работы составляет 106 страниц машинописного текста. Работа иллюстрирована 27 таблицами, 6 графиками, 1 схемой и 1 рисунком. Список литературы содержит 101 ссылку, в том числе 7 на русском и 94 на иностранных языках.

Работа выполнена в отделе оптимизации лечения подростков и молодежи с гематологическими заболеваниями (зав. отделом – д.м.н. В.В. Птушкин) ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (директор - акад. РАН, проф. А.Г. Румянцев).

### Материалы и методы

В проспективное исследование, проведенное на базе 6 гематологического отделения ГКБ им. С.П. Боткина (заведующая отделением Хуажева Н.К.) в период с февраля 2008 по сентябрь 2014гг., были включения пациенты в возрасте от 17 до 37 лет (медиана 24 года) с распространенными стадиями ЛХ (n=38, в том числе 20 женщин, 18 мужчин). Таблица 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов.

	Количество больных	%
Всего больных	38	100
Возраст до 20	5	13,1
20-24	17	44,7
25-29	12	31,6
30-35	2	5,3
Более 35	2	5,3
Мужчины	18	47,4
Женщины	20	52,6
Стадия ПЕВ	5	13,1
III (АЕ/В/ВЕ)	10 (1/7/2)	26,3
IV (А/В)	23 (4/19)	60,5
Нодулярный склероз	34	89,5
Смешанно-клеточный	2	5,3
Лимфоидное преобладание	1	2,6
Без дифференциального уточнения	1	2,6

	Количество больных	%
В-симптомы:		
нет	5	13,2
есть	33	86,8
Bulky disease		
нет	7	18,4
есть	31	81,6
Кол-во зон		
3	1	2,6
4	7	18,4
5	12	31,6
6	3	7,9
7	4	10,5
8 и более	11	28,9

К распространенным стадиям заболевания были отнесены пациенты со следующими стадиями: стадия II EB (n=5), стадия IIIAE/B/BE (n=10, 1/7/2), стадия IVA/B (n=23, 4/19).

Всем больным планировалось проведение 8 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме BEACOPP-14 (модифицированный) с последующей лучевой терапией (ЛТ) на области массивных опухолей (bulky disease) и остаточные опухолевые массы (этап ЛТ проводился на базе Московского Научно-исследовательского Института Рентгенрадиологии) в суммарной облучающей дозе (СОД) 20 Гр (разовая 2 Гр). Остаточными опухолевыми массами считались опухолевые образования более 2,5 см по данным компьютерной томографии (КТ) и/или ультразвукового исследования (УЗИ), а также опухолевые массы любых размеров, накапливающие контраст при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

За основу противоопухолевого режима ПХТ был взят курс BEACOPP-14. В связи с результатами, полученными DAL-HD, о меньшем влиянии дакарбазина по сравнению с прокарбазином на репродуктивную функцию, пациенты получали дакарбазин в дозе 350 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 дни. Доза дакарбазина была рассчитана из

расчета 1:1 к прокарбазину, используемому в оригинальном протоколе 100 мг/м<sup>2</sup> 1-7 дни и разделена на 2 введения. Преднизолон был заменен на дексаметазон в дозе 8 мг/м<sup>2</sup> 1-8 дни. Выбор дексаметазона был обусловлен тем, что по результатам отдельных исследований данный препарат оказывает наиболее сильное противовоспалительное и противоопухолевое действие по сравнению с другими глюкокортикостероидами (Ellis M.J., 2000). Схема 1.

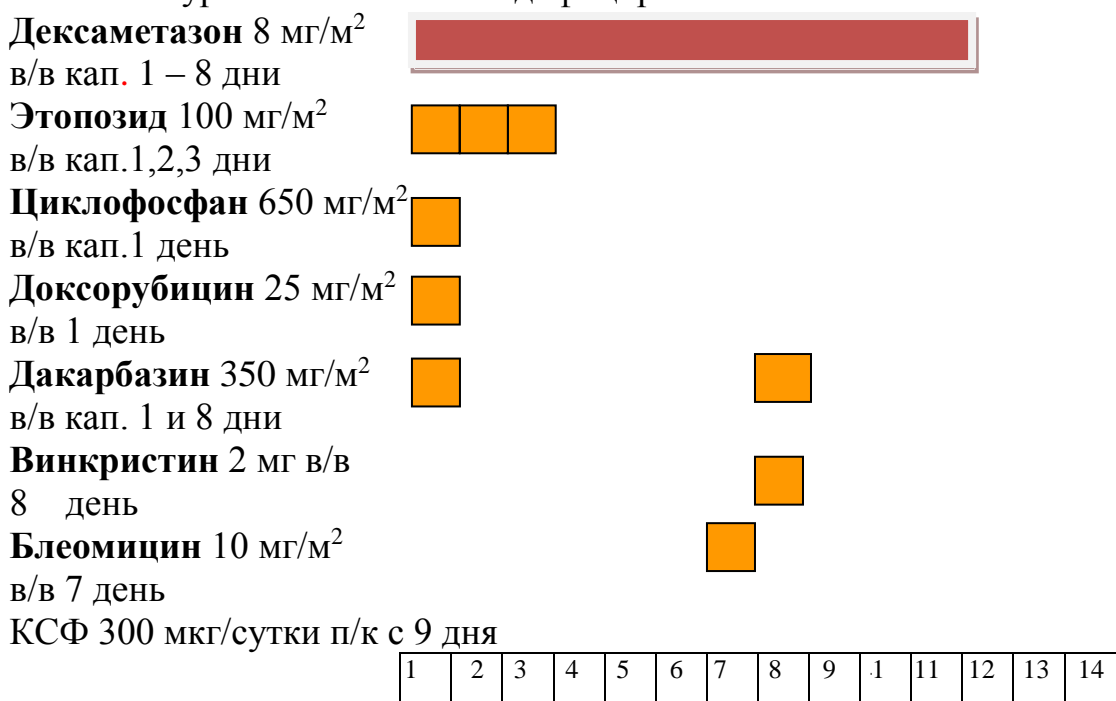
Дексаметазон и преднизолон – оба препарата, являющиеся синтетическими аналогами природных кортикостероидов. Дексаметазон относится к группе фторированных производных (в отличие от нефторированного преднизолона), для которой характерно наиболее благоприятное соотношение между глюкокортикоидной/противовоспалительной и минералокортикоидной активностью. Дексаметазон, оказывая выраженное противоопухолевое действие, обладает минимальным влиянием на водно-солевой обмен, при этом вероятность развития системных побочных эффектов значительно меньше, чем при использовании преднизолона.

Дозы этопозид, циклофосфана, доксорубицина, винкристина и блеомицина вводились согласно рекомендациям оригинального протокола BEACOPP-14. Все использованные препараты вводились парентерально. Этопозид, циклофосфан, дакарбазин, дексаметазон назначались в виде часовой в/в инфузии, доксорубицин – в виде 30-минутной инфузии. Блеомицин, винкристин вводились в/в струйно на 20 мл физиологического раствора.

Лечение проводилось на фоне стандартной сопроводительной терапии: все пациенты принимали блокатор H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (ранитидин в дозе 150 мг x 2 раза в день), или ингибитор протонного насоса (омепразол в дозе 20 мг x 1 раза в день); селективные антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов. В первый и восьмой дни цикла перед введением дакарбазина – гранисетрон в дозе 3 мг в/в, во второй, третий и седьмой дни – ондансетрон в дозе 8 мг в/в. На протяжении всего времени проведения химиотерапии и в течение 1 месяца после ее окончания пациенты с целью профилактики пневмоцистной пневмонии получали бисептол в дозе 960 мг перорально 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница). Во время первого

курса химиотерапии пациентам с целью профилактики синдрома лизиса опухоли назначался аллопуринол в дозе 600 мг в сутки под контролем уровня мочевой кислоты.

Схема 1. Курс ВЕАСОРР-14 модифицированный.



Начало следующего курса на 15 день

Перед началом терапии все пациенты были обследованы: сбор анамнеза; стандартные лабораторные анализы: общий анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и подсчетом лейкоцитарной формулы, б/х крови, общий анализ мочи; электрокардиограмма; УЗИ периферических л/у, органов брюшной полости, забрюшинного пространства; рентгенография органов грудной клетки с измерением ширины средостения во II межреберье; КТ органов грудной клетки и брюшной полости; биопсия пораженного л/у (гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала было проведено в отделе патологической анатомии ГНЦ РАМН, руководитель - проф. А.М.Ковригина); сцинтиграфия костей скелета; трепанобиопсия костного мозга; с целью мониторинга функции сердца до лечения и после 8 курса проводилась Эхо-КГ с определением фракции выброса, оценкой диастолической функции левого желудочка.

После каждых двух курсов больным выполнялось рестадирирование заболевания: УЗИ периферических ЛУ, КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости, после 4 курса и окончания всей программы лечения – ПЭТ всего тела.

В результате первичного обследования ПЕВ стадия диагностирована у 5 пациентов (13,1%), ШАЕ стадия – у 1 пациента (2,6%), ШВ – у 7 (18,4%), ШВЕ стадия – у 2 (5,3%), IVA и IVB стадия – у 4 (10,5%) и 19 (50%) пациентов соответственно. Большинство пациентов (89,5%, n=34) имели вариант заболевания нодулярный склероз, 86,8% (n=34) – симптомы интоксикации. У 31 из 38 пациентов (81,6%) до начала лечения определялась массивная опухоль (balky disease).

Частота встречаемости неблагоприятных факторов, оцененных согласно рекомендациям German Hodgkin's lymphoma Study Group (GHSG) (таблица 2), представлены в таблице 3.

Таблица 2. Факторы неблагоприятного прогноза (GHSG).

	GHSG
Факторы неблагоприятного прогноза	Массивное поражение средостения – МТИ $\geq 0,35$
	Поражение ЛУ более 3 областей
	СОЭ $\geq 50$ мм/ч при стадии А СОЭ $\geq 30$ мм/ч при стадии В
	Экстранодальное поражение

Таблица 3. Наличие неблагоприятных факторов у исследовательской группы пациентов.

Факторы неблагоприятного прогноза	Количество пациентов	Проценты
Наличие экстранодального поражения (Е-стадия) или IV стадия:	нет	7 18,4
	есть	31 81,6
Повышение СОЭ (более 30 мм/ч при В стадии и более 50 мм/ч при А)	27	71,1
Зоны 3-5	20	52,6
Более 5	18	47,4
В-симптомы	33	86,8
3 и более неблагоприятных факторов	35	92,1

Были проанализированы:

- Частота возникновения гематологической и негематологической токсичности
- Частота инфекционных осложнений
- Возможность сохранения необходимых интервалов между курсами ПХТ
- Эффективность противоопухолевой терапии оценивалась после 4 и 8 курсов терапии.
- Качество жизни больных во время и после окончания лечения
- Репродуктивная функция
- Общая выживаемость (ОВ), бессобытийная выживаемость (БСВ), безрецидивная выживаемость (БРВ).

Применялись следующие критерии ответа на лечение (Diehl V, 1997; Hueltenschmidt B, 2001):

- Полная ремиссия (ПР) - полное исчезновение всех клинических и лабораторных проявлений опухолевого заболевания. Ремиссия должна сохраняться не менее 3 месяцев;
- Частичная ремиссия (ЧР) - уменьшение всех измеряемых опухолевых очагов не менее чем на 50 %;
- Стабилизация - уменьшение опухолевых очагов менее чем на 50 % при отсутствии новых поражений или увеличении опухолевых очагов не более чем на 25 %;
- Прогрессирование - увеличение размеров опухолевых очагов на 25 % и более и/или появление новых очагов поражения в течение 3 месяцев после лечения.

Токсичность оценивалась согласно критериям NCI-CTC v.3.0 (Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute, 2005 г.).

С целью сохранения репродуктивной функции всем пациентам мужского пола перед началом терапия была предложена криоконсервация спермы, что было осуществлено 16 (89%) пациентами. Большинство женщин (90%, 18 из 20) на

фоне проводимой терапии с целью сохранения функции яичников получали комбинированный оральный контрацептив (марвелон). Репродуктивная функция у женщин оценивалась по срокам восстановления менструации, частоты беременности и родов.

### **Статистическая обработка данных**

Для анализа данных использовалась программа SPSS Statistics 17.0.

Оценка параметрических данных проводилась посредством сравнения средних величин с использованием коэффициента Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Непараметрические данные сравнивались при помощи построения таблиц сопряженности по критерию Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Оценка выживаемости проводилась при помощи метода Kaplan-Meier. Сравнение выживаемости проводилось по методу log-rank. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

По схеме BEACOPP-14 было пролечено 38 пациентов с распространенными стадиями ЛХ. Все пациенты получили 8 курсов без редукции доз цитостатиков. В общей сложности было проведено 304 курса ПХТ.

После проведения 4 курсов ПХТ противоопухолевый эффект был достигнут у всех больных, в том числе ЧР достигнута у 23 пациентов (60,5%), полная ремиссия – у 15 пациентов (39,5%) (таблица 4). Данные результаты получены при рестадировании на основании КТ органов грудной клетки и брюшной полости, УЗИ периферических ЛУ.

У 29 больных ремиссия после 4 курсов была оценена на основании ПЭТ всего тела с использованием радиоизотопной глюкозы: полная метаболическая ремиссия была констатирована у 21 пациента (72,4% от числа обследованных при помощи ПЭТ) (таблица 5).

При оценки противоопухолевого эффекта после проведения 8 курсов ПХТ количество зафиксированных ПР увеличилось до 73,7% (n=28). У 10 пациентов (26,3%) сохранялись опухолевые массы в объеме менее 50% от начальных – ЧР. (Таблица 4, 5).

У одной пациентки 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 курса стали определяться симптомы интоксикации. С целью консолидации эффекта было принято решение о проведении химиотерапии (ХТ) второй линии с последующей высокодозной химиотерапией с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток. Пациентка была направлена в трансплантационный центр, где была проведена высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией периферических стволовых клеток, в результате чего получена ПР, продолжающаяся по настоящее время.

У другой пациентки, у которой эффект от лечения после 4 курса был расценен как ЧР, после 8 курса отмечено нарастание эффекта. Однако в период обследования перед ЛТ выявлено бурное прогрессирование. У больной была проведена терапия второй линии и в настоящее время пациентка находится в полной ремиссии.

Таблица 4. Эффективность лечения пациентов исследуемой группы по данным КТ и УЗИ.

Эффективность терапии (N=38)	Частичная ремиссия	Полная ремиссия
После 4 курсов ПХТ	23 (60,5%)	15 (39,5%)
После 8 курсов ПХТ	10 (26,3%)	28 (73,7%)
После окончания программы лечения	2 (5,3%)	36 (94,7%)

Таблица 5. Эффективность лечения пациентов исследуемой группы по данным ПЭТ.

Эффективность терапии (N=30)	Отсутствие ремиссии	Метаболическая ремиссия
После 4 курсов ПХТ	9 (30,0%)	21 (70,0%)
После окончания программы лечения (8 курсов ПХТ + ЛТ)	1 (3,3%)	29 (96,7%)

Планируемая ЛТ не была проведена 4 пациентам (3 пациента с полной ремиссией отказались от дальнейшего лечения, 1 пациентке с ЧР с целью консолидации проведена высокодозная химиотерапия с последующим облучением). Т.о. лучевой этап лечения был проведен 33 (86,8%) пациентам.

В качестве стандартной СОД облучения, проводимого с целью консолидации достигнутого полного эффекта, назначалось 20 Гр на области первичного нодального поражения, в сомнительных случаях (при сохраняющихся размерах опухоли больше 3 см) СОД увеличивалась до 26-30 Гр. В итоге, 27 (81,8%) из 33 пациентов получили ЛТ в СОД 20 Гр, остальные - 26-30 Гр. Пяти пациентам со специфическим поражением легочной ткани было проведено облучение легких в СОД 10 Гр.

После окончания программы лечения (ПХТ+ЛТ) у всех из 33 пациентов, подвергшихся ЛТ, достигнута полная ремиссия, причем у 8 (24,2%) - состояние полной ремиссии констатировано только после лучевого этапа лечения (таблица 6).

Таким образом, 37 пациентов, включенных в исследование, к окончанию программы лечения (ПХТ по схеме BEACOPP-14 модифицированный ± ЛТ) была достигнута ПР.

Таблица 6. Результаты лечения пациентов в исследовательской группе.

	N	%
Полная ремиссия	36	94,7
Частичная ремиссия	1	2,6
Без эффекта (кратковременный эффект с последующим прогрессированием)	1	2,6
Рецидив ранний	1	2,6
Рецидив поздний	1	2,6
Живы в полной ремиссии	37	97,4
Умерли от прогрессирования ЛХ	1	2,6

Время наблюдения за пациентами после достижения ремиссии составило от 1 до 77 месяцев (медиана 24 месяца). У одной пациентки через 3 месяца после окончания ЛТ был зафиксирован рецидив заболевания, она получила химиотерапию второй линии, на фоне которой была достигнута полная ремиссия, которая без проведения высокодозной консолидации сохраняется до настоящего времени (67 месяцев от момента окончания II линии).

У одного пациента рецидив заболевания был зафиксирован через 25 месяцев от окончания терапии, проводимая противорецидивная терапия оказалась неэффективна и пациент погиб от прогрессирования через 21 месяц от возникновения рецидива. Таким образом, 2-летняя бессобытийная выживаемость составила 94,6%, безрецидивная – 97,2%, и ОВ больных составила 97,4% (Графики 1,2,3).

График 1. БРВ подростков и молодых взрослых с распространенной ЛХ в исследовательской группе 97,1%

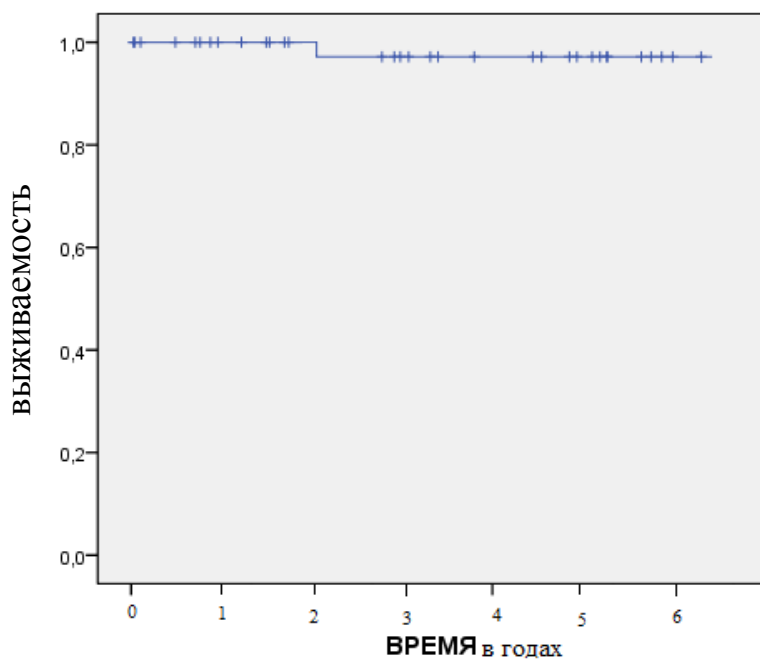


График 2. ОВ подростков и молодых взрослых с распространенной ЛХ в исследовательской группе 97,2%

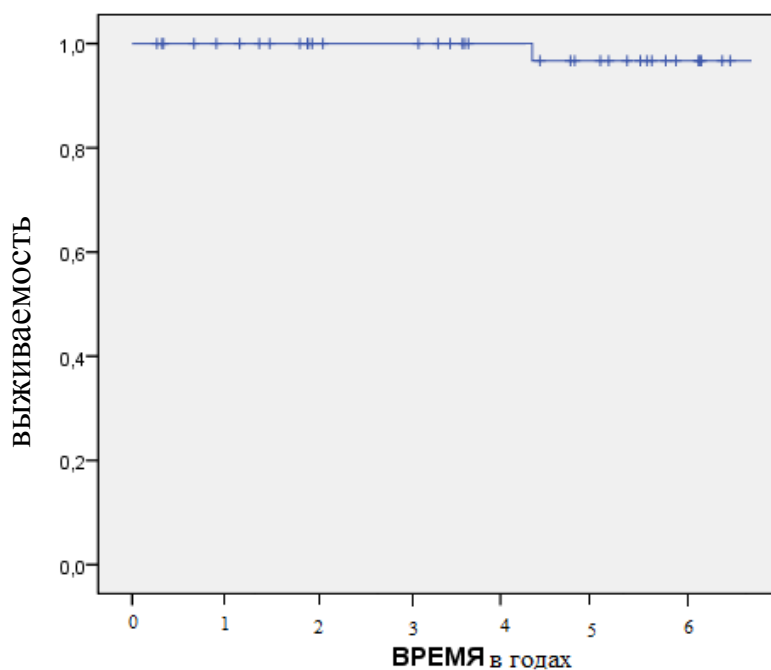
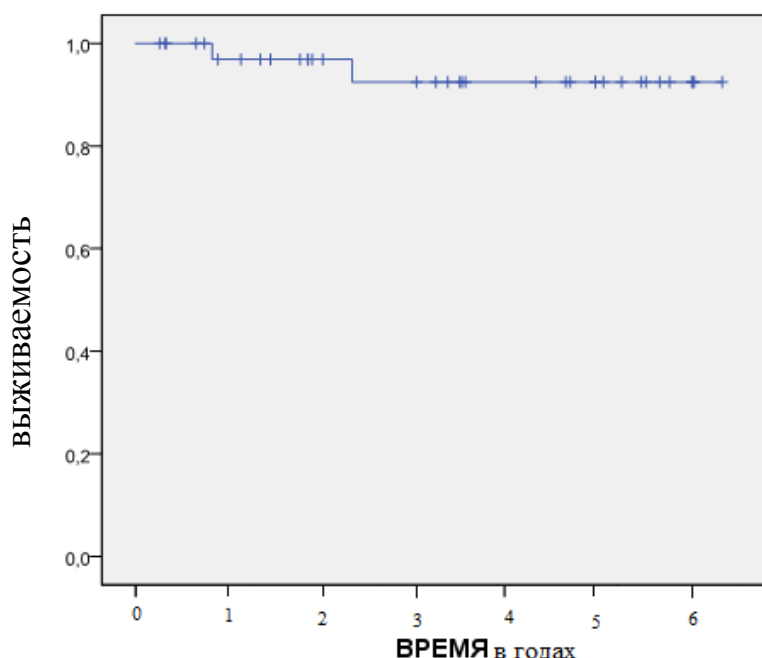


График 3. БСВ подростков и молодых взрослых с распространенной ЛХ в исследовательской группе 94,6%



Непосредственная токсичность, проявлявшаяся тошнотой и рвотой была отмечена после 11 курсов ПХТ (3,6%) у 3-х больных. Во всех случаях тошнота и рвота отмечалась только в первый день курса ПХТ, однако выраженность их была незначительна (не более двух эпизодов рвоты в сутки), и купировалась дополнительным назначением гранисетрона в дозе 3 мг. Аллергических реакций отмечено не было.

Наиболее частой и выраженной отсроченной токсичностью была гематологическая, с преобладающим угнетением гранулоцитарного ростка кроветворения.

Нейтропения 3-4 ст. отмечалась у 26 больных (68,4%), после проведения 93 курсов (30,6%). При этом нейтропения 4 степени – после проведения 66 курсов (21,7%). Фебрильная нейтропения зафиксирована у 12 больных (31,6%) после проведения 34 курсов ПХТ. (таблица 7). Ее длительность составляла от 2 до 10 дней, при медиане 4 дня. Клинически документированная инфекция отмечена в 13

случаях (4,3%) у 9 больных (23,7%), в том числе: пневмония - 5, энтероколит - 6 (микробиологически у 3 пациентов доказано наличие *Cl.Difficili*), (таблица 8).

Таблица 7. Частота развития гематологической токсичности.

	3 степень		4 степень		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Нейтропения	27	8,9	66	21,7	93	30,6
Тромбоцитопения	9	3,0	6	2,0	15	5,0
Анемия	30	9,9	9	3,0	39	12,9
Всего курсов	304 – 100%					

В связи с нейтропенией и развившимися на этом фоне инфекционными осложнениями у части пациентов возникла необходимость увеличения интервалов между курсами. Терапия была отложена в 13 случаях (4,3%) у 9 больных (23,7%), в т.ч. у 4 пациентов дважды (таблица 8).

Таблица 8. Увеличение интервалов между курсами из-за осложнений.

Пациент	Длительность интервала (дни)	Осложнение
М.	36	Энтероколит
Т.	24	Псевдомембранозный колит
	23	Колит
И.	26	Пневмония
Ш.	30	Фебрильная нейтропения
	19	Фебрильная нейтропения
С.	20	Язвенный стоматит
П.	30	Пневмония
	30	Псевдомембранозный колит
К.	22	Аппендэктомия
Л.	37	Пневмония
	35	Пневмония
С.	27	Пневмония

Частота тромбоцитопении и анемии 3-4 степени представлена в таблице 4. Негематологическая токсичность диагностировалась в единичных случаях и тяжесть ее (за исключением алопеции 3 степени, развившейся у всех больных) в подавляющем большинстве случаев не превышала 1-2 степени. Лишь у 3 больных было отмечено развитие гастроинтестинальной токсичности 3 степени, проявлений токсичности 4 степени отмечено не было. Печеночная токсичность проявлялась в виде временного повышения уровня аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ) менее 2 норм в постцитостатическом периоде и не требовала терапевтической коррекции. Нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы в раннем постхимиотерапевтическом периоде не наблюдалось, по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) сократительная функция миокарда левого желудочка не страдала. Неврологические осложнения в виде переходящей периферической нейропатии зафиксированы у 12 (33,3%) пациентов (таблица 9).

Таблица 9. Степень тяжести и частота возникновений негематологической токсичности у пациентов исследовательской группы согласно критериям CTC-NCI.

Вид токсичности	0 ст.	1 ст.	2 ст.	3 ст.	4 ст.
Нефротоксичность	Не отмечено				
Гепатотоксичность: повышение билирубина; повышение АЛТ, АСТ	1 (2,6%) -	- 14 (36,8%)	- 3 (7,9%)	- -	- -
Гастроинтестинальная токсичность: стоматит; диарея	- -	7 (18,4%) -	4 (10,5%) 3 (7,9%)	1 (2,6%) 2 (5,3%)	- -
Нейротоксичность: периферическая нейропатия	-	-	14 (36,8%)	-	-

Вид токсичности	0 ст.	1 ст.	2 ст.	3 ст.	4 ст.
Со стороны сердечнососудистой системы	Не отмечено				
Со стороны кожи и ее придатков: аллопеция	-	-	-	38 (100%)	-

При указанных сроках наблюдения у пациентов, включённых в исследование, практически не отмечалось развития проявлений клинически значимой отсроченной токсичности. Ни у одного из пациентов при проведении контрольных Эхо-КГ не было выявлено клинически значимого снижения фракции выброса или других признаков дисфункции миокарда. У одной пациентки через 4 года после окончания лечения стали отмечаться признаки сердечной недостаточности, наиболее вероятно обусловленные повреждением клапанов вследствие ранее проведенной ЛТ. Больной была выполнена хирургическая реконструкция клапанов, приведшая к полной компенсации функции сердца.

У двух пациентов при контрольном исследовании в сроки через 1 и 2 года выявлен пневмофиброз, не имевший клинических проявлений и не проявляющий тенденции к прогрессированию на протяжении года наблюдения.

Отдельно анализировалась репродуктивная функция. Из 20 женщин, включенных в исследование, менструальный цикл восстановился у 18 пациенток, получавших лечение по протоколу, в течение от 3 до 6 месяцев после окончания лечения. Одна пациентка получила высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией периферических стволовых клеток, что привело к необратимой дисфункции яичников. Одна пациентка выпала из-под наблюдения через 3 месяца после окончания лечения. При сроках наблюдения от 7 до 80 месяцев после окончания лечения беременность имела место у 8 пациенток, роды – у 5, искусственное прерывание беременности – у 1. Роды срочные, дети родились, здоровыми. В настоящий момент 2 пациентки беременны. Ни в одном случае беременность не привела к рецидиву заболевания или осложнениям. Большая

часть больных, по рекомендации врачей, предохранялась и продолжает предохраняться от беременности в течение 2 лет после окончания лечения.

### **Анализ полученных результатов лечения подростков и молодых взрослых с распространенными стадиями ЛХ по программе BEACOPP-14 модифицированный**

На втором этапе нашей работы был проведен анализ эффективности, безопасности лечения подростков и молодых взрослых с распространенными стадиями ЛХ и наличием 3 и более неблагоприятных прогностических факторов при проведении комбинированной ПХТ по схеме BEACOPP-14 модифицированный.

Наиболее частым проявлением гематологической токсичности была анемия. При этом анемия 3/4 степени развилась у 14 больных после 39 (12,8%) курсов терапии. В девяти случаях у 4 человек (10,5%) потребовалось заместительное переливание эритроцитарной массы (таблица 7). Следует отметить, что анемия среди пациентов, находившихся под нашим наблюдением, возникала довольно рано – в среднем, после 2,8 курсов ПХТ.

Необходимо отметить, что у 11 пациентов (28,9%) анемия отмечалась до начала лечения, являясь проявлением основного заболевания (I-II степени – у 10 больных, IV - у одной пациентки). У большинства из них на фоне лечения – восстановление нормальных показателей уровня гемоглобина. Наличие анемии на фоне проведения терапии не коррелировало с её наличием до начала лечения.

Частота нейтропении 3-4 степени также довольно часто отмечалась в исследовательской группе (68%). Данное осложнение развивалось позже, чем анемия – в среднем, после 3,6 курсов терапии.

На фоне нейтропении наиболее часто отмечались бактериальные инфекции легкой и средней тяжести. Эпизоды инфекционных осложнений 3-4 степени (по критериям CTC-NCI) возникли у 9 (23,7%) больных.

Тромбоцитопения 3-4 степени наиболее часто отмечалась у 10,5% больных. При этом ни у одного пациента не возникла потребность в трансфузии

тромбоконцентрата. По срокам проявления данное осложнение было наиболее поздним, развиваясь, в среднем, после 3,8 курсов лечения.

Таким образом, проведение лечения по схеме BEACOPP-14 модифицированный сопряжено с частым развитием различной гематологической токсичности, обусловленной подавлением гемопоэза, и развитием вторичной инфекции. Гематологические осложнения различались сроками проявления, ранее всего у исследуемых развивалась анемия. Однако, в ряде случаев анемия отмечалась еще до начала терапии и являлась проявлением основного заболевания. Нейтропения и тромбоцитопения отмечалась не ранее 3-4 курсов лечения.

Негематологическая токсичность диагностировалась в единичных случаях и тяжесть ее в большинстве случаев не превышала 1-2 степени.

Признаки токсического поражения печени в виде временного повышения уровня АЛТ и АСТ до III степени токсичности отмечались в нашем исследовании у 3 больных (7,9%).

В исследуемой группе отмечались стоматиты I-II степени у 11 больных (28,9%), у 1 пациента – III степени (2,6%).

Диарея осложнила лечение у 5 больных в исследуемой группе (n=3 – II степень, n=2 – III степень).

Проявления периферической нейропатии в исследуемой группе не превышали I степени (14 больных) (36,8%).

Кардиотоксичность не отмечена.

У всех пациентов, получавших BEACOPP-14 модифицированный развилась тотальная алопеция (III степень токсичности).

Ни у одного из пациентов, включенных в исследовательскую группу, не отмечено возникновения вторичных опухолей. У одной пациентки (2,6%) через 4 года после окончания лечения выявлена дисфункция клапанов сердца, ей была выполнена хирургическая реконструкция клапанов. Вероятно, имело место сочетанное повреждение клапанов как вследствие воздействия кардиотоксичных препаратов, также нельзя исключить возможность повреждения сердечных

клапанов в результате лучевого воздействия в области средостения при ЛТ. Также у двух пациентов (5,3%) при контрольном исследовании выявлен пневмофиброз, не проявлявшийся клинически и не имевший тенденции к прогрессированию по данным КТ на протяжении года наблюдения.

Результаты непосредственной эффективности терапии представлены в таблице 10.

Таблица 10. Эффективность лечения.

Параметры:	Группа ВЕАСОРР-14 модифицированный	
	<i>Абс.</i>	<i>%</i>
ПР		
Полная ремиссия	36	94,7
Прогрессия	1	2,6
Рецидив заболевания		
Ранние	1	2,6
Поздние	1	2,6
Всего	2	5,3
БРВ	2-летняя – 97,2%	
Летальный исход		
Всего, в т.ч. по причине:	1	2,6
прогрессия/ рецидивы	1	2,6
БСВ	2-летняя – 94,6 %	
Потеряны из-под наблюдения	1	2,6
ППР	36	94,7
ОВ	2-летняя 97,4%	
Всего пациентов	38	100,0

После окончания программы лечения ПР в исследовательской группе была достигнута у 36 больных (94,7%). Прогрессирование после завершения программы протокола было зафиксировано в исследовательской группе у 1

пациента (2,6%). ЧР в исследовательской группе наблюдалась у 1 пациентки (2,6%).

Рецидив заболевания в исследуемой группе возник у 2 больных (5,3%). Из них по срокам возникновения 1 рецидив был ранним, 1 – поздним. В исследовательской группе при медиане наблюдения после достижения ремиссии 24 месяца умер 1 пациент (2,6%) от прогрессирования ЛХ через 21 месяц от возникновения рецидива.

Данные о выживаемости пациентов, полученные нами в собственном исследовании, представлены в таблице 10.

В нашей группе пациентов при медиане наблюдения 24 месяца ОВ составила 97,4%, БРВ – 97,2%, БСВ – 94,6%.

При сравнении непосредственной эффективности, в частности количества полных ремиссий после окончания терапии, с результатами лечения по различным схемам оказалось, что полученные нами результаты были лучшими по сравнению с MOPP/ABV и ABVD (Canellos G.P., 2002), COPP/ABVD и BEACOPP (Canellos G.P., 1992), Mod Stanford V (Diehl V., 2003), MDR и ABVD (Gobbi P.G., 2005), BEACOPP и СЕС и ABVD (Johnson P.W., 2005). Аналогичные результаты были получены при использовании MOPPEBVCAD (Diehl V., 2003), лучшие результаты были достигнуты лишь при применении EscBEACOPP (Canellos G.P., 1992). Таблица 11.

Таблица 11. Сравнительная эффективность результатов терапии, полученных в исследовательской группе, с результатами лечения взрослых пациентов с ЛХ по различным протоколам.

Режим ПХТ	Число пациентов	ПР	5-летняя БРВ, %	ОВ, %
MOPP/ABV ABVD (Canellos G.P., 2002)	419	80	66	82
	433	76	63	81
COPP/ABVD BEACOPP	260	85	83	71
	469	88	88	73
MOPPEBVCAD (Diehl V., 2003)	466	96	87	91
Mod Stanford V MOPPEBVCAD (Diehl V., 2003)	107	76	54	82
	106	94	81	89

Режим ПХТ	Число пациентов	ПР	5-летняя БРВ, %	ОВ, %
MDR ABVD (Gobbi P.G., 2005)	394	67	75	88
	394	64	75	90
BEACOPP СЕС ABVD (Johnson P.W., 2005)	102	91	81	92
	102	83	78	91
	103	84	68	84
BEACOPPэск. (Canellos G.P., 1992)	466	96	95	91
Исследовательская группа BEACOPP-14 модифицированный	38	94,7	2-х летняя 97,2	97,4

Непосредственная токсичность лечения была причиной смерти у 2,1% пациентов после 8 курсов BEACOPP эскалированный. Кроме того, у 2,3% пациентов, получивших BEACOPP эск., в последующем развились ОМЛ, а у 1,4% - другие вторые злокачественные новообразования. Смертность, связанная с вторыми злокачественными новообразованиями, составила 1,8%. В нашем исследовании ни один из пациентов не умер от токсичность лечения, также не было зафиксировано ни одного случая вторых опухолей. (Canellos G.P., 1992).

Таким образом, BEACOPP-14 модифицированный является высоко эффективным курсом лечения пациентов с ЛХ крайне неблагоприятной прогностической группы. Непосредственная эффективность, а также БРВ, БСВ и ОВ значительно выше, чем при использовании большинства схем терапии ЛХ данной неблагоприятной прогностической группы. Только использовании BEACOPP эскалированного позволило достичь высокой непосредственной эффективности терапии, однако, большое количество смертей, связанных с токсичностью лечения, развитием вторых опухолей, приводило к уменьшению общей выживаемости (5-летняя ОВ BEACOPP эск. 91% по сравнению с исследовательской группой – 97,4%).

Несмотря на высокую эффективность, использование режима BEACOPP эскалированный сопряжено с высокой вероятностью развития длительной аменореи или преждевременным угасанием функции яичников. В таблице 12

представлено резюме публикаций, отражающих влияние режима BEACOPP эскалированный на репродуктивную функцию женщин.

Таблица 12. Развитие аменореи у женщин, получавших комбинированную ХТ по схеме BEACOPP эскалированный в различных исследованиях

Режим ПХТ	Число пациентов	Медиана возраста, в годах	Количество пациенток с аменореей, %	Медиана наблюдения, в месяцах
2x esc. BEACOPP + 2x ABVD (Behringer K., 2012)	126	28 (медиана 18-39)	21 (17%)	43
6x esc. BEACOPP (Dragos Luca, 2012)	48	27 (медиана 18-39)	27 (56%)	50 (12-91)
8x esc. BEACOPP (Dragos Luca, 2012)	47		23 (49%)	
8x esc. BEACOPP (Behringer K., 2005)	57	<40, 61% пациенток <30	38 (67%)	38 (7-76)

Таким образом, BEACOPP-14 модифицированный является высокоэффективным курсом лечения пациентов с ЛХ крайне неблагоприятной прогностической группы, обладающий хорошей переносимостью и позволяющий сохранить фертильную функцию.

#### **Выводы:**

1. Терапия по схеме BEACOPP-14 модифицированный у подростков и молодых взрослых с распространенными стадиями ЛХ обладает высокой непосредственной эффективностью и позволяет добиться ремиссии у 97,3% больных (ПР у 94,7%), даже у больных с наличием 3 и более неблагоприятных прогностических факторов.

2. Основным видом непосредственной токсичности режима BEACOPP-14 является гематологическая, однако токсичность 3-4 степени выраженности встречается редко (нейтропения - 30,6%, тромбоцитопения – 5,0%, анемия –

12,9%) и сама по себе не приводит к нарушению режима лечения. Частота тяжелых инфекционных осложнений, приводящих к увеличению интервалов между курсами – 4,3%. Негематологическая токсичность 3 степени (за исключением алопеции) встречается у единичных больных, и не приводит к нарушению режима лечения, негематологическая токсичность 4 степени отсутствует.

3. Терапия по схеме ВЕАСОРР-14 модифицированный при медиане наблюдения 24 месяца позволяет добиться длительной неподдерживаемой ремиссии у подавляющего большинства больных, несмотря на наличие 3 и более неблагоприятных факторов прогноза: 2-летняя ОВ – 97,4%, БРВ – 97,2%, БСВ – 94,6%.

4. Эффективность терапии по схеме ВЕАСОРР-14 модифицированный превышает таковую при использовании схем ВЕАСОРР-14 оригинальный. При этом частота непосредственной токсичности в исследуемой группе была значительно ниже.

5. Частота развития отсроченных осложнений терапии в режиме ВЕАСОРР-14 модифицированный крайне незначительна и связана с лучевым компонентом лечения (зафиксирован один случай лучевого поражения клапанного аппарата сердца). Развитие вторых опухолей при медиане наблюдения не отмечено.

6. Проведение терапии ВЕАСОРР-14 модифицированный не приводит к стойкому нарушению менструальной функции (восстанавливается спустя 3-6 месяцев у всех больных, не получавших дополнительной терапии после окончания лечения), развитию бесплодия - беременность наступила у 44% пациенток, и не вызывает патологии плода.

### **Практические рекомендации:**

1. Режим ВЕАСОРР-14 модифицированный обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью у подростков и молодых взрослых с распространенными

стадиями ЛХ, что позволяет рекомендовать его в качестве стандартного режима лечения этой популяции больных.

2. Оценка эффективности терапии распространенных стадий ЛХ у подростков и молодых взрослых должна быть комплексной и включать помимо стандартных лучевых методик (рентгенологические, УЗИ, КТ) ПЭТ всего тела с радиоизотопной глюкозой для более точного стадирования и определения наличия метаболической ремиссии.

3. С целью сохранения репродуктивной функции всем пациентам мужского пола перед началом терапии рекомендовано криоконсервирование спермы, женщинам – прием комбинированного орального контрацептива (марвелон).

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Ларина Ю. В., Миненко С. В., Биячуев Э. Р., Пшонкин А. В., Хуажева Н. К., Птушкин В. В. Лечение распространенных форм лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых. Проблема эффективности и токсичности. Онкогематология. Том 9, № 1 (2014). 11-18.

2. Птушкин В. В., Жуков Н. В., Борисов В. И., Миненко С. В., Ларина Ю. В. Профилактика нейтропении при химиотерапии миелостимуляторами пролонгированного действия. Онкогематология. Том 10, № 2 (2015). 37-45.

3. Ларина Ю.В., Миненко С.В., Биячуев Э.Р., Птушкин В.В. Проблема сохранения репродуктивной функции у молодых пациентов, получающих лечение по поводу лимфомы Ходжкина. Принята в печать в журнал "Доктор.ру"