

*Л.В. Филатова, А.А. Плотникова, М.Л. Гершанович, Т.Ю. Семиглазова*

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ ПРОГРАММ МОПР, АВВД, ВЕАСОПР-базовый У ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ**

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В ретроспективном исследовании при проведении режима МОПР первичным пациентам ЛХ II/IVAB стадиями с неблагоприятным прогнозом частота ПР, 5- и 10-летняя БРВ, ОВ составили 69%, 71% и 68%, 74% и 64%, АВВД—76%, 78%, 83% и 68%, ВЕАСОПР-базовый—73%, 97%, 85% и 82% соответственно. При выполнении программы ВЕАСОПР-базовый выявлены более высокие показатели БРВ по сравнению с АВВД и МОПР ( $p=0,01$ ;  $p=0,001$ ). Более высокие показатели ОВ отмечены у первичных пациентов, получавших режим ВЕАСОПР-базовый по сравнению с МОПР ( $p=0,04$ ). По показателям БРВ и ОВ режим МОПР не отличался от АВВД ( $p=0,32$ ,  $p=0,49$ ). Программы АВВД и ВЕАСОПР-базовый не имели различий по показателям ОВ ( $p=0,11$ ). Частота первично-рефрактерных форм ЛХ не зависела от проведенных режимов ПХТ. Статистически значимо реже рецидивы наблюдались при проведении режима ВЕАСОПР-базовый по сравнению с МОПР и АВВД ( $p=0,02$ ,  $p=0,01$  соответственно). Режим ВЕАСОПР-базовый сопровождался более выраженной обратимой гематологической токсичностью. На фоне применения программы ВЕАСОПР-базовый нейтропении III-IV степени выявлялись у 32%, АВВД—у 16%, МОПР—у 13% ( $p=0,0004$ ).

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, терапия первой линии, полихимиотерапия по схемам МОПР, АВВД, ВЕАСОПР-базовый, химиолучевое лечение, первично-рефрактерная форма, рецидивы

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является одним из наиболее курабельных злокачественных заболеваний. Применение современной химиолучевой терапии позволяет индуцировать полную ремиссию (ПР) у подавляющего большинства пациентов ЛХ, излечивая от 80 до 95% таких пациентов, при этом 5-летняя выживаемость в развитых странах мира превышает 80-90%. Тем не менее, от 5% до 30% из них имеют первично-рефрактерное течение или рецидивируют после изначально полученной ПР в течение 3-х лет

после завершения лечения [3, 4, 7]. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток костного мозга у первичных пациентов ЛХ с неблагоприятным прогнозом не решила проблему возникновения рецидивов. В настоящее время терапия ЛХ направлена на достижение минимальной поздней токсичности, прежде всего снижение риска возникновения индуцированных опухолей, сердечно-легочных осложнений, и высокой частоты полного излечения от заболевания.

Полихимиотерапия (ПХТ) по схеме МОПР, разработанная в 1970г. V.T. De Vita была популярна в лечении ЛХ более чем 30 лет и заменена на другие схемы [8].

Режим АВВД, предложенный G. Bonadonna в 1975г., в настоящее время остается «золотым» стандартом в лечении пациентов с первичной ЛХ и отличается оптимальным соотношением эффективности и токсичности от других режимов химиотерапии. Однако 14-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с распространенными стадиями ЛХ, леченных по программе АВВД, составляет только 59%, что подтверждает необходимость применения более интенсивных режимов лечения. Для улучшения результатов лечения были предложены различные программы ПХТ: Stanford V, EVA, COPP-EBV-CAD, VEBEP, ChIVPP/ABVVP, но не было показано преимуществ ни одной из программ по сравнению с режимом АВВД [5, 14, 15, 17, 18, 22]. В 1990 г. Немецкой группой по изучению ЛХ (GHSG) была разработана схема, в которой вводились с укороченными интервалами повышенные дозы циклофосфида, доксорубицина, этопозиды, прокарбазина, блеомицина, винкристина и преднизолон (ВЕАСОПР-базовый). Поэтапное повышение доз этих цитостатиков, позволило установить дозы для эскалированного цикла ВЕАСОПР, применение которого позволило снизить частоту возникновения первично-рефрактерных форм до 2-5% с исходными I-II стадиями и 5-10% с исходными III-IV стадиями ЛХ.

Лечение по схеме ВЕАСОПР-эскалированный оказалось более эффективным у пациентов с рас-

пространенными стадиями ЛХ высокого риска рецидивирования (IPS—международный прогностический индекс 4-7). В группе пациентов с распространенными стадиями ЛХ при сравнении режимов химиотерапии по схемам ABVD и BEACOPP-эскалированный 5-летняя ОВ составляет 83% и 92%, выживаемость, свободная от неудач лечения (ВЧНЛ)—68% и 88% соответственно. Преимущество схемы BEACOPP-эскалированный перед COPP/ABVD было выявлено как по 10-летней ВЧНЛ (22%), и ОВ (11%)  $p=0,0001$ , так и по общему числу умерших пациентов—2,6% и 9,6% [9]. Однако эскалация доз цитостатиков сопровождается увеличением токсичности в отдаленном периоде наблюдения [9, 12]. В настоящее время продолжаются различные исследования, направленные на снижение токсичности режима BEACOPP-эскалированный при распространенных стадиях ЛХ.

Общепризнанными схемами лечения первичной ЛХ в настоящее время считаются ABVD, BEACOPP. Химиотерапевтический режим BEACOPP является наиболее эффективным в качестве терапии первой линии ЛХ, особенно в группе пациентов с высоким риском рецидивирования, хотя достоверно не изучены отдаленные (20-летние) результаты лечения и осложнения, в том числе частота возникновения вторичных нелимфобластных лейкозов, этого режима. В Европе и России широко применяется базовый вариант программы BEACOPP. В настоящее время продолжают обсуждаться режимы ПХТ при распространенных стадиях ЛХ. Проводятся клинические исследования по изучению возможностей использования ПЭТ для определения необходимости проведения консолидирующей лучевой терапии (ЛТ) после эффективных 6-8 циклов стандартной химиотерапии. Кроме того, данные ПЭТ после 2 курсов химиотерапии позволяют корректировать дальнейшую терапию в соответствии с определением прогноза. Современная терапия ЛХ должна быть направлена на излечение в первой линии с максимальной эффективностью и минимальной токсичностью.

### Материал и методика

Проведено ретроспективное клиническое исследование сравнения эффективности и токсичности стандартных программ ПХТ первой линии по схемам MOPP, ABVD и BEACOPP-базовый у первичных пациентов ЛХ с неблагоприятным прогнозом, пролеченных с 1990 по 2007 гг. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Проведено лечение 227 первичных пациентов II/IVAB стадиями ЛХ с неблагоприятным прогнозом: 61 пациент с первично-рефрактерными формами ЛХ, 63 пациента с рецидивами и 103 первичных пациентов ЛХ, находящихся в ПР, с медианой наблюдения 105+ мес. (35-252 мес.). Средний возраст пациентов составил 34 года (16-74 лет). В исследуемой группе женщин было 120 человек (53%), мужчин—107 (47%); соот-

ношение по полу равнялось 1,1:1. У всех пациентов имелось гистологическое подтверждение ЛХ с преобладанием нодулярного склероза (84%) и смешанно-клеточного варианта (13%).

В табл. 1 представлена общая характеристика пациентов ЛХ, по степени распространения заболевания, частоте и локализации экстранодальных поражений, наличию симптомов интоксикации, факторам риска, предложенными группой GHSG, распределению пациентов с учетом IPS, оказывающих влияние на показатели выживаемости и безрецидивного течения заболевания, а также на достижение ПР. Эти данные подтверждают неблагоприятный прогноз у анализируемых пациентов ЛХ II/IVAB стадий. При первичной постановке диагноза ЛХ II AB стадии с неблагоприятным прогнозом (МТИ—медиастинально-торакальный индекс  $>0,33$ ) отмечены у 104 пациентов (46%), IV AB стадии—у 123 пациентов (54%). Симптомы интоксикации выявлены у 119 пациентов (52%).

В первой линии ПХТ (6-8 циклов) по схемам MOPP проведена 78 пациентам (34%), ABVD—86 (38%), BEACOPP-базовый—63 (28%). Комбинированная химиолучевая терапия использована у 148 пациентов (65%). ЛТ при IIAB стадии с неблагоприятным прогнозом проводилась на первично вовлеченные области, при распространенной IVAB стадии—на исходно большие опухолевые массы (СОД 40-42 Гр). ПХТ применялась 79 пациентам (35%).

Непосредственный лечебный ответ проводимой терапии оценивался в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ, принятыми в 1979 г. Полная ремиссия (ПР) определялась как полное исчезновение всех опухолевых проявлений заболевания, подтвержденное теми же методами исследования, которыми эти изменения выявлялись, и, при необходимости, дополнительными методами исследования. ПР должна сохраняться не менее 4 мес. после окончания всей программы лечения. Частичная ремиссия характеризовалась уменьшением размеров опухолевых образований  $\geq 50\%$  после проведенного лечения. Стабилизация определялась при отсутствии признаков ПР, частичной ремиссии или прогрессирования основного заболевания [1]. Прогрессирование заболевания регистрировалось при увеличении размеров опухоли более чем на 50% или появлении любого нового очага заболевания во время лечения, а также в течение 3 мес. после завершения терапии [16]. К первично-рефрактерным формам ЛХ относились пациенты с прогрессированием заболевания на фоне терапии первой линии или в течение 3 мес. после завершения лечения. Рецидивы ЛХ—возобновление заболевания после ПР, достигнутой в результате первичного лечения. Рецидивы, возникающие через 12 мес. после окончания лечения, считают поздними, в течение 12 мес.—ранними. Отдаленные результаты лечения у первичных пациентов ЛХ анализировались по показателям безрецидивной выживаемости (БРВ), общей выживаемости, учитывая период наблюдения этих пациентов. Длительность безрецидивного течения ЛХ соответствовала промежутку времени от наступления ПР до даты первого рецидива или последней явки пациента. Общая выживаемость определялась промежутком времени от начала специфической терапии до даты смерти или последней явки пациента.

ЛХ стадировалась по Международной классификации Ann-Arbor (1971) на основании результатов рентгенологических, радионуклеидных, ультразвуковых методов обследования и данных компьютерной томографии [6].

Кривые общей, безрецидивной выживаемости сравнивались методом Каплана-Мейера проведенным с помощью лог-рангового критерия, при этом различия между кривыми считались статистически достоверными при значении  $p<0,05$ .

Побочные эффекты проведенной терапии регистрировались соответственно шкале токсичности CTC-NCIC [20].

## Результаты и обсуждение

Из 227 проанализированных первичных пациентов ЛХ II/IVAB стадиями с неблагоприятным прогнозом ПХТ по схеме МОРР проведена 78 пациентам (с ПАБ стадией 33 пациентам, IVAB стадией—45 пациентам), АВВД—86 пациентам (с ПАБ стадией 42 пациентам, IVAB стадией—44 пациентам), ВЕАСОРР-базовый 63 пациентам (с ПАБ стадией 29 пациентам, IVAB стадией—34 пациентам). ЛТ после режима МОРР проведено 48 пациентам (62%), АВВД—64 пациентам (74%), ВЕАСОРР-базовый—45 пациентам (71%)—табл. 2.

На момент окончания лечения эффективность программы МОРР, АВВД и ВЕАСОРР-базовый была одинаковой. Частота ПР при проведении ПХТ по схеме МОРР составила 69% (54 пациента), АВВД—76% (66 пациентов), ВЕАСОРР-базовый—73% (46 пациентов) и не имела статистически значимых различий ( $p>0,05$ ). В результате проведенного химиолучевого лечения с ПХТ по схеме МОРР ПР получены у 76% (25 пациентов) при ПАБ стадии и у 64% (29 пациентов) при IVAB стадии, по схеме АВВД—у 83% (35 пациентов) при ПАБ стадии и у 70% (31 пациент) при IVAB стадии. У пациентов, пролеченных по программе ВЕАСОРР-базовый, ПР при ПАБ стадии отмечены у 86% (25 пациентов), при IVAB стадии—у 62% (21 пациент). При применении режимов МОРР, АВВД, ВЕАСОРР-базовый частота ПР была одинаковой независимо от стадии ЛХ ( $p>0,05$ , табл. 3).

В группе первичных пациентов ЛХ ( $n=103$ ), находящихся в длительной ПР с медианой наблюдения 105+мес. (35-252+мес.), пролеченных режимом МОРР, ПР выявлены у 36% (28 пациентов), АВВД—у 45% (39 пациентов), ВЕАСОРР-базовый—у 57% (36 пациентов), без статистически значимых различий ( $p>0,05$ , табл. 2). Медиана продолжительности ПР для режима МОРР составила 157,5+мес. (31-248+мес.), АВВД—70+ мес. (35-123+ мес.), ВЕАСОРР-базовый—111,5 мес. (39-132+мес.),  $p=0,9$ . Режим АВВД применяется в отделении химиотерапии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1999 г., ВЕАСОРР-базовый—с 2000 г., режим МОРР не используется с 1999 г. На V Международном симпозиуме по ЛХ в 2001 г. ПХТ по схеме АВВД была признана приоритетной для первичных пациентов ЛХ. Кроме того, поздние токсические осложнения, такие как вторичные опухоли, бесплодие, привели к замене режима МОРР на другие. В общей группе пациентов ( $n=227$ ) медиана продолжительности ПР при

проведении режима МОРР составила 125,5+мес. (6-248 мес.), АВВД—55,5+мес. (4-123 мес.), ВЕАСОРР-базовый—54,5+мес. (5-132 мес.),  $p=0,01$ . Пациенты ЛХ ( $n=78$ ), пролеченные схемой МОРР, имеют самый длительный период наблюдения с медианой 146+мес. (15-254+мес.).

По результатам проведенного исследования эффективность программ МОРР, АВВД, ВЕАСОРР-базовый в комбинации с ЛТ у первичных пациентов ЛХ II/IVAB стадиями с неблагоприятным прогнозом сопоставима с данными зарубежных исследований по частоте ПР, показателям 5- и 10-летней БРВ и ОВ. При проведении режима МОРР частота ПР, 5- и 10-летняя БРВ, ОВ составили 69%, 71% и 68%, 74% и 64%, АВВД—76%, 78%, 83% и 68%, ВЕАСОРР-базовый—73%, 97%, 85% и 82% соответственно. По данным зарубежных авторов частота ПР, 5-, 10-летняя БРВ и ОВ при применении ПХТ по схеме МОРР в первой линии у первичных пациентов ЛХ составляют 67-90%, 65-69%, 69% и 66-72%, 72% [4, 21], АВВД—71-82%, 61-63%, 85% и 73-82%, 87% [10, 19], ВЕАСОРР-базовый—88%, 76%, 70% и 88%, 80% соответственно [9, 11]. По частоте ПР, показателям ОВ режимы МОРР, АВВД и ВЕАСОРР-базовый у первичных пациентов ЛХ с IVAB стадиями с  $IPS \geq 3$  не имели отличий. Частота ПР при проведении программы МОРР составила 69%, АВВД—76%, ВЕАСОРР-базовый—73% ( $p>0,05$ ). 5- и 10-летняя ОВ с  $IPS \geq 3$  при применении режима МОРР составила 80% и 60%, АВВД—65%, ВЕАСОРР-базовый—58% ( $p=0,65$ ). Показатели БРВ были статистически значимо выше при использовании программы ВЕАСОРР-базовый по сравнению с программами АВВД и МОРР (рис. 1).

5- и 10-летняя БРВ у первичных пациентов ЛХ II/IVAB стадиями, получавших лечение по программе МОРР, составила 71% и 68%, АВВД—78%, ВЕАСОРР-базовый—97%. При

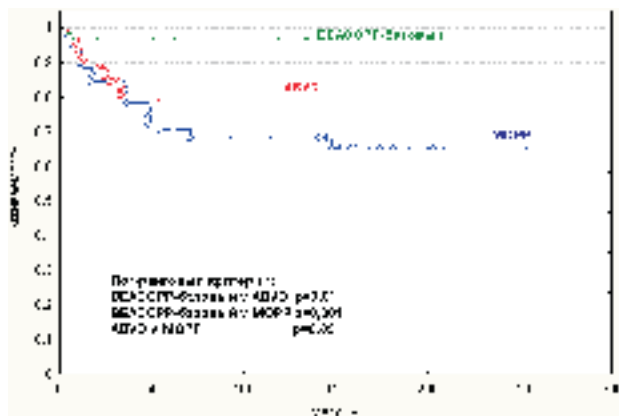


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость (БРВ) первичных пациентов ЛХ в зависимости от проводимых режимов полихимиотерапии (ПХТ).

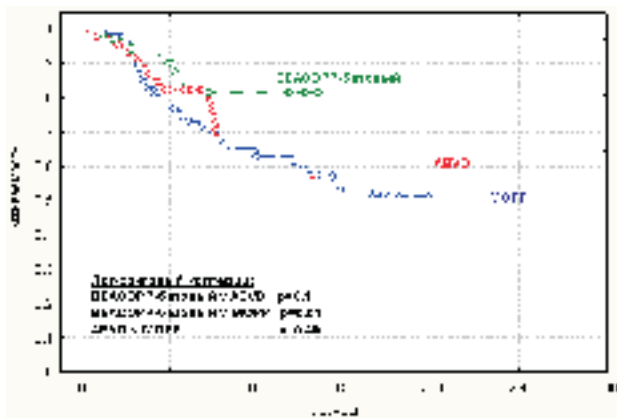


Рис. 2. Общая выживаемость (ОВ) первичных пациентов ЛХ в зависимости от проводимых режимов полихимиотерапии (ПХТ).

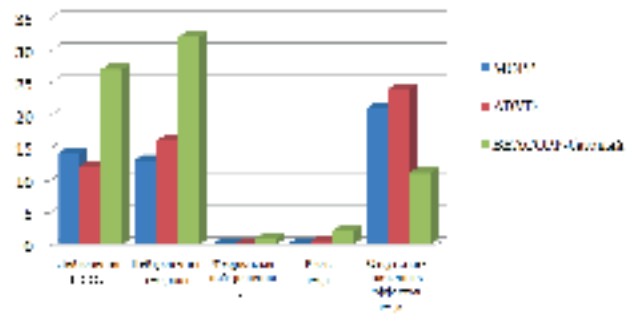


Рис. 3. Оценка токсичности III-IV степени (критерии CTC NCIC) химиотерапии по схемам MOPP (456 циклов), ABVD (484 цикла), BEACOPP-базовый (360 циклов).

проведении программы BEACOPP-базовый выявлены более высокие показатели БРВ по сравнению с ABVD и MOPP ( $p=0,01$ ;  $p=0,001$ ). Статистически значимо более высокие показатели ОВ отмечены у первичных пациентов ЛХ II/IVAB стадиями, получавших режим BEACOPP-базовый по сравнению с MOPP (рис. 2).

5- и 10-летняя ОВ при использовании режимов MOPP, BEACOPP-базовый составила 74% и 64%, 85% и 82% ( $p=0,04$ ). По показателям БРВ и ОВ режим MOPP не отличался от ABVD ( $p=0,32$ ,  $p=0,49$ ). 5- и 10-летняя БРВ, ОВ при использовании программы MOPP составили 71% и 68%, 74% и 64%, ABVD—78%, 83% и 68%. Режимы ABVD и BEACOPP-базовый не имели различий по показателям ОВ ( $p=0,11$ ). 5- и 10-летняя ОВ при применении режима ABVD составила 83% и 68%, BEACOPP-базовый—85% и 82%.

Частота первично-рефрактерных форм ЛХ не зависела от проведенных режимов ПХТ. Первично-рефрактерные формы при применении ПХТ по схеме MOPP выявлены у 24 (31%) пациентов, ABVD—у 20 (24%) пациентов, BEACOPP-базовый—у 17 (27%) пациентов ( $p<0,05$ ). У пациентов, пролеченных по программе MOPP, рецидивы отмечены у 26 пациентов (33%), из них у 9 пациентов (35%) ранние рецидивы и 17 (65%) поздние. При проведении программы ABVD рецидивы зарегистрированы у 27 пациентов (31%), из них у 6 пациентов (22%) ранние рецидивы и 21 (78%) поздние; при BEACOPP-базовый—у 10 пациентов (16%), из них 4 пациента (40%) ранние и 6 (60%) поздние рецидивы. Статистически значимо реже рецидивы наблюдались при проведении режима BEACOPP-базовый по сравнению с MOPP и ABVD ( $p=0,02$ ,  $p=0,01$  соответственно). При использовании ПХТ по схеме ABVD поздние рецидивы отмечались несколько чаще в первые 3 года наблюдения (14 пациентов) по

сравнению с MOPP (5 пациентов) и BEACOPP-базовый (4 пациента),  $p>0,05$ .

При сравнении 3 режимов ПХТ по схемам MOPP (456 циклов), ABVD (484 цикла), BEACOPP-базовый (360 циклов), программа BEACOPP-базовый сопровождалась большей гематологической токсичностью (рис. 3).

При проведении режима BEACOPP-базовый нейтропении, лейкопении III-IV степени выявлены у 32% ( $n=115$ ), 27% ( $n=97$ ) и были статистически значимо выше ( $p=0,0004$ ;  $p=0,001$ ) по сравнению с MOPP—13% ( $n=59$ ), 14% ( $n=64$ ) и ABVD—16% ( $n=77$ ), 12% ( $n=58$ ). Фебрильная нейтропения (ФН) была отмечена при использовании программы BEACOPP-базовый в 0,9% случаев ( $n=3$ ). Гематологическая токсичность была кратковременной и ни в одном случае не послужила основанием для прекращения химиотерапии. Рвота III-IV степени наблюдалась с одинаковой частотой: в 0,2% случаев ( $n=1$ ) при проведении режима MOPP, в 0,5% случаев ( $n=2$ )—ABVD и в 2% случаев ( $n=7$ )—BEACOPP-базовый ( $p=0,1$ ). Отсутствие побочных эффектов при ПХТ по схеме MOPP выявлено в 21% случаев (96 циклов), ABVD—в 24% случаев (116 циклов), BEACOPP-базовый—в 11% случаев (40 циклов),  $p=0,6$ . Нарушения режима ПХТ при проведении программы MOPP отмечено у 37 пациентов (47%), ABVD—у 30 пациентов (35%), BEACOPP-базовый—у 24 пациентов (38%),  $p<0,05$ . Нарушение режимов ПХТ не было связано с токсичностью и проводимой программой лекарственного лечения. При проведении режимов MOPP и BEACOPP-базовый у первичных пациентов ЛХ II/IVAB стадиями вторые опухоли регистрировались с одинаковой частотой. При использовании режима MOPP у 2 (3%) пациентов через 11 и 9 лет после завершения лечения развилась вторая опухоль (рак

Таблица 1

**Характеристика первичных пациентов лимфомой Ходжкина (n=227)**

| Клиническая характеристика                                            | Абс. число пациентов | %   |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|-----|
| Возраст, год                                                          | 16-74 (ср. 34)       |     |
| Всего пациентов:                                                      | 227                  | 100 |
| мужчин                                                                | 107                  | 47  |
| женщин                                                                | 120                  | 53  |
| Гистологический вариант:                                              |                      |     |
| нодулярный склероз                                                    | 191                  | 84  |
| смешанноклеточный                                                     | 29                   | 13  |
| богатый лимфоцитами                                                   | 3                    | 1   |
| лимфоцитарное истощение                                               | 4                    | 2   |
| Первичные стадии:                                                     |                      |     |
| II АБ                                                                 | 104                  | 46  |
| IV АБ                                                                 | 123                  | 54  |
| Экстранодальные поражения                                             | 123                  | 54  |
| легкие/плевра                                                         | 63                   | 28  |
| печень                                                                | 7                    | 3   |
| селезенка                                                             | 24                   | 11  |
| кости                                                                 | 76                   | 33  |
| костный мозг                                                          | 33                   | 15  |
| >1 экстранодального поражения                                         | 67                   | 30  |
| Симптомы интоксикации                                                 | 119                  | 52  |
| МТИ >0,33                                                             | 139                  | 61  |
| Поражение $\geq 5$ областей лимфоузлов                                | 104                  | 46  |
| Факторы риска $\geq 2$                                                | 97                   | 43  |
| IPS $\geq 3$                                                          | 45                   | 20  |
| Прогностические факторы для распространенных стадий лимфомы Ходжкина: |                      |     |
| IV стадия                                                             | 123                  | 100 |
| мужской пол                                                           | 66                   | 54  |
| возраст $\geq 45$ лет                                                 | 21                   | 17  |
| гемоглобин <105 г/л                                                   | 18                   | 15  |
| лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9$ /л                                   | 36                   | 29  |
| лимфопения <0,6 $\times 10^9$ /л или <8%                              | 3                    | 2   |
| альбумин <40 г/л                                                      | 15                   | 12  |
| Терапия первой линии:                                                 |                      |     |
| химиолучевое лечение                                                  | 148                  | 65  |
| химиотерапия                                                          | 79                   | 35  |
| MOPP                                                                  | 78                   | 34  |
| ABVD                                                                  | 86                   | 38  |
| BEACOPP-базовый                                                       | 63                   | 28  |

Таблица 2

**Эффективность полихимиотерапии по схемам MOPP, ABVD, BEACOPP-базовый**

| Клиническая характеристика                                                                                                                     | MOPP<br>n=78                  |          | ABVD<br>n=86               |          | BEACOPP-базовый<br>n=63      |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------|----------------------------|----------|------------------------------|----------|
|                                                                                                                                                | n                             | %        | n                          | %        | n                            | %        |
| Первичная ЛХ. Полная ремиссия (группа контроля, n=103)                                                                                         | 28                            | 36       | 39                         | 45       | 36                           | 57       |
| Продолжительность полной ремиссии (группа контроля, n=103)                                                                                     | 157,5+ мес.<br>(31-248+ мес.) |          | 70+ мес.<br>(35-123+ мес.) |          | 111,5+мес.<br>(39-132+ мес.) |          |
| Продолжительность полной ремиссии (общая группа, n=227)                                                                                        | 125,5+ мес.<br>(6-248 мес.)   |          | 55,5+ мес.<br>(4-123 мес.) |          | 54,5+ мес.<br>(5-132 мес.)   |          |
| Первично-рефрактерная ЛХ (n=61):<br>прогрессирование на фоне терапии первой линии<br>прогрессирование в течение 3 мес после завершения лечения | 18<br>6                       | 23<br>8  | 10<br>10                   | 12<br>12 | 10<br>7                      | 16<br>11 |
| Рецидивы (n=63):<br>Ранние<br>Поздние                                                                                                          | 9<br>17                       | 11<br>22 | 6<br>21                    | 7<br>24  | 4<br>6                       | 6<br>10  |

Таблица 3

**Эффективность химиолучевой терапии в зависимости от стадии и режимов химиотерапии**

| Режимы  | IIAB ст.<br>n | ХТ+ЛТ (n, %)<br>IIAB ст. | ПР (n, %)<br>IIAB ст. | IVAB ст.<br>n | ХТ+ЛТ (n, %)<br>IVAB ст. | ПР (n, %)<br>IVAB ст. |
|---------|---------------|--------------------------|-----------------------|---------------|--------------------------|-----------------------|
| MOPP    | 33            | 25 (76%)                 | 25 (76%)              | 45            | 23 (51%)                 | 29 (64%)              |
| ABVD    | 42            | 41 (98%)                 | 35 (83%)              | 44            | 23 (52%)                 | 31 (70%)              |
| BEACOPP | 29            | 25 (86%)                 | 25 (86%)              | 34            | 20 (59%)                 | 21 (62%)              |

p>0,05

легкого и рак желудка), BEACOPP-базовый — у 1 (2%) пациента через 4 года после завершения терапии (рак левого яичника), но без статистически значимых различий ( $p=0,9$ ). При проведении режима ABVD у первичных пациентов ЛХ II/IVAB стадиями с медианой наблюдения 124 мес. (4-229 мес.) вторые опухоли не были выявлены. В исследовании S. Viviani с соавт. [23] при сравнении режимов BEACOPP (4 цикла BEACOPP-эскалированный и 4 цикла BEACOPP-базовый) и ABVD (6-8 циклов) токсичность III-IV степени отмечается значительно чаще при использовании режима BEACOPP: 81% против 43% для гематологической токсичности ( $p<0,001$ ), 19% против 7% для негематологической токсичности ( $p=0,001$ ). Летальность, связанная с химиотерапевтическим лечением, при применении режима ABVD зарегистрирована в 1% случаев ( $n=1$ ), BEACOPP — в 3% случаев ( $n=5$ ). В отдаленном периоде наблюдения при использовании режима ABVD у 1 пациента (0,6%) выявлен острый лейкоз, режима BEACOPP — у 2 пациентов (1,2%). Вторые солидные опухоли индуцированы ПХТ по схеме ABVD у 3 пациентов (1,8%), по схеме BEACOPP — у 1 пациента (0,6%) [23].

При проведении режимов ПХТ по схемам BEACOPP-базовый и ABVD у первичных пациентов ЛХ II/IVAB стадиями с неблагоприятным прогнозом частота ПР оказалась одинаковой (73% против 76%,  $p=0,89$ ). Показатели 5- и 10-летней БРВ были статистически значимо выше при использовании программы BEACOPP-базовый по сравнению с ABVD (97% против 78%,  $p=0,01$ ). По показателям 5- и 10-летней ОВ режим BEACOPP-базовый не отличался от ABVD (85% и 82% против 83% и 68%,  $p=0,11$ ), но сопровождался более выраженной обратимой гематологической токсичностью. На фоне применения комбинации BEACOPP-базовый нейтропении III-IV степени выявлялись у 32%, ABVD — у 16% ( $p=0,0004$ ). Частота первично-рефрактерной ЛХ не зависела от проведенных режимов ПХТ первой линии. При применении программы ABVD первично-рефрактерная ЛХ выявлена у 20 пациентов (24%), BEACOPP-базовый — у 17 (27%) пациентов ( $p=0,3$ ). Рецидивы ЛХ отмечались значительно реже при проведении режима BEACOPP-базовый по сравнению с ABVD. Рецидивы ЛХ при применении программы ABVD наблюдались у 27 пациентов (31%), BEACOPP-базовый — у 10 (16%) пациентов ( $p=0,01$ ). С учетом БРВ, ОВ у первичных пациентов ЛХ II/IVAB стадиями с неблагоприятным прогнозом оправдано проведение режима BEACOPP-базовый.

В настоящее время предпринимаются различные попытки усовершенствования тактики веде-

ния пациентов с ЛХ. Положительный результат ПЭТ после 2 курсов химиотерапии первой линии является предсказателем неудачного лечения и необходимости коррекции последующей терапии [13]. Перспективные направления терапии ЛХ связаны с проведением риск-адаптированной терапии в соответствии с IPS, применением ПЭТ как фактора прогноза эффективности лечения и возможности адаптации последующей терапии, ранней интенсификацией лечения в группах пациентов ЛХ с высоким риском рецидивирования, индивидуализацией выбора программ терапии с учетом молекулярно-генетических особенностей заболевания, сочетанием комбинированной химиолучевой терапии с антителами (ритуксимаб, анти-CD30, анти-CD25) или таргетной терапией (бевацизумаб, леналидомид, эверолимус и др.).

Применение ритуксимаба в комбинации с ABVD улучшило БРВ у пациентов ЛХ с положительными результатами ПЭТ после 2-3 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD. Двухлетняя БРВ составила 0% у пациентов с положительными результатами ПЭТ после 2 циклов ABVD. 5-летняя БРВ составила 93% в группе пациентов с отрицательными результатами ПЭТ после 2-3 циклов R-ABVD и 75% с положительными результатами,  $p=0,05$  [24]. В настоящее время Brentuximab Vedotin активно изучается в комбинации с ABVD в первой линии терапии ЛХ. Немецкая группа по изучению ЛХ (GHSG) проводит оценку роли леналидомида в комбинации со стандартной химиотерапией в первой линии терапии ЛХ. Эффективные режимы химиотерапии «спасения» с низкой токсичностью, возможно, могут использоваться в первой линии терапии ЛХ, особенно при необходимости снижения кардиопульмональной токсичности и в случаях проведения ЛТ при массивном поражении медиастинальных лимфатических узлов [2]. Однако, преимущества экспериментальных подходов к терапии первичной ЛХ должны быть подтверждены большими рандомизированными исследованиями. Необходимо дальнейшее изучение новых мишеней опухолевых клеток и их сигнальных путей. Современная терапия ЛХ должна быть направлена на излечение в первой линии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Демина Е.А. Современные критерии оценки эффективности терапии больных злокачественными лимфомами // Вместе против рака. Врачам всех специальностей. — 2006. — № 2. — С. 13-16.
2. Bartlett N.L., Niedzwiecki D., Johnson L. et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804 // Ann. Oncol. — 2007. — Vol. 18. — P.1071-1079.

3. Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma // *Brit. J. Haematol.* -2008.—Vol. 141.—P. 3-13.
4. Canellos G.P., Anderson J.R., Propert J.R. et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD // *N. Engl. J. Med.*—1992.—Vol. 327.—P. 1478-1484.
5. Canellos G.P., Gollub J., Neuberger D. et al. Primary systemic treatment of advanced Hodgkin's disease with EVA (etoposide, vinblastine, doxorubicin): 10-year follow-up // *Ann. Oncol.*—2003.—Vol. 14.—P. 268-272.
6. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification // *Cancer Res.* -1971.—Vol. 31.—P. 1860-1861.
7. Connors J.M., Klimo P., Adams G. et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy: comparison of MOPP/ABV hybrid regimen with alternating courses of MOPP and ABVD, a report from the NCI of Canada clinical trials group // *J. Clin. Oncol.*—1997.—Vol. 17.—P. 1638-1645.
8. De Vita V.T., Serpick A.A., Carbone P.P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease // *Ann. Intern. Med.*—1970.—Vol. 73.—P. 881-895.
9. 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.—Vol. 348.—P. 2386-2395.
10. Duggan D.B., Petroni F.R., Johnson J.L. et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial // *J. Clin. Oncol.*—2003.—Vol. 21.—P. 607-614.
11. 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.—Vol. 27.—P. 4548-4554.
12. Franklin J., Diehl V. Dose escalated BEACOPP chemotherapy regimen for advanced stage Hodgkin's disease: final analysis of the HD9 randomized trial of the GHSG // *Ann. Oncol.*—2002.—Vol. 13 (suppl. 1).—P. 98-101.
13. Gallamini A., Rigacci L., Merli F. et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease // *Haematologia*—2006.—Vol. 91.—P. 475-481.
14. Gobbi P.G., Pieresca C., Federico M. et al. MOPP/EBV/CAD hybrid chemotherapy with or without limited radiotherapy in advanced or unfavorably presenting Hodgkin's disease: A report from the Italian Lymphoma Study Group // *J. Clin. Oncol.*—1993.—Vol. 11.—P. 712-719.
15. Gobbi P.G., Pieresca C., Ghirardelli M.L. et al. Long-term results from MOPPEBVCAD chemotherapy with optional limited radiotherapy in advanced Hodgkin's disease // *Blood*-1998.—Vol. 91.—P. 2704-2712.
16. Horning S.J. Primary refractory Hodgkin's disease // *Ann. Oncol.*—1998.—Vol. 9 (suppl. 5).—P. 97-101.
17. Horning S.J., Hoppe R.T., Breslin S. et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial // *J. Clin. Oncol.*—2002.—Vol. 20.—P. 630-637.
18. Martinelli G., Cocorocchio E., Peccatori F. et al. CHIVPP/ABVVP a firstline hybrid combination chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma: A retrospective analysis // *Brit. J. Haematol.*—2004.—Vol. 125.—P. 584-589.
19. Sieber M., Tesch H., Pfistner B. et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with COPP/ABV/IMEP versus COPP/ABVD and consolidating radiotherapy: Final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group HD6 trial // *Ann. Oncol.*—2004.—Vol. 15.—P. 276-282.
20. Trotti A., Colevas A.D., Setser A., Rusch V., Joques D., Budach V., Langer C., Murphy B., Cumberlin R., Coleman C.N., Rubin P. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment // *Semin. Radiat. Oncol.*—2003.—Vol. 13.—P. 176-181.
21. Viviani S., Bonadonna G., Santoro A. et al. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results // *J. Clin. Oncol.*—1996.—Vol. 14.—P. 603-609.
22. Viviani S., Bonfante V., Santoro A. et al. Long-term results of an intensive regimen: VEBEP plus involved-field radiotherapy in advanced Hodgkin's disease // *Cancer.*—1999.—Vol. 5.—P. 275-282.
23. Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A. et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned // *N. Engl. J. Med.*—2011.—Vol. 365.—P. 203-212.
24. Wedgwood A.R., Fanale M.A., Fayad L.E. et al. Rituximab + ABVD improves event free survival in patients with classical Hodgkin lymphoma who have PET positive disease after 2-3 cycles of therapy // *Haematologica.*—2007.—Vol. 92 (suppl. 5).—P. 75 (Abstr. P129).

*L.V.Filatova, A.A.Plotnikova, M.L.Gershanovich,  
T.Yu.Semiglazova*

# THE EFFICACY AND TOXICITY OF PROGRAMS MOPP, ABVD, BEACOPP- BASELINE IN PRIMARY HODGKIN'S LYMPHOMA PATIENTS WITH A POOR PROGNOSIS

N.N.Petrov Research Institute of Oncology,  
St. Petersburg

In a retrospective study during the primary mode MOPP to primary patients LH II/ IVAB stages with a poor prognosis rate of CR, 5—and 10-year DFS, OS was 69%, 71% and 68%, 74% and 64%, ABVD—76%, 78%, 83% and 68%, BEACOPP-baseline—73%, 97%, 85% and 82% correspondingly. When the program ran BEACOPP-baseline it was revealed higher rates of DFS compared with ABVD and MOPP. Higher OS rates were observed in the primary patients treated with BEACOPP-baseline compared with MOPP (p = 0.04). In terms of DFS and OS MOPP regimen did not differ from ABVD. Program ABVD and BEACOPP-baseline had no differences in terms of OS. The frequency of primary refractory forms of LH did not depend on the conducted regimens of PCT. Significantly less the recurrences occurred during the regimen of BEACOPP-baseline compared to MOPP and ABVD. BEACOPP-baseline was accompanied by a more pronounced reversible hematologic toxicity. Against the background of the program BEACOPP-baseline, neutropenia of III-IV degree was detected in 32%, ABVD—16%, MOPP—13%.

Поступила в редакцию 21.12.2012