

Результаты терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина в Хабаровском крае

В.С.Канин^{✉1}, Е.С.Канин², М.И.Долгалева¹

¹КГБУЗ Краевой клинический центр онкологии. 680042, Россия, Хабаровск, Воронежское ш., д. 164;

²КГБУЗ Клиническая больница №1 им. проф. С.И.Сергеева. 680009, Россия, Хабаровск, ул. Краснодарская, д. 9

Цель. Оценить результаты терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина (ЛХ) в Краевом клиническом центре онкологии Хабаровского края.

Методы. В исследование включены 76 пациентов с ЛХ, наблюдавшихся в ККЦО Хабаровского края с мая 2007 г. по май 2015 г. Медиана возраста составила 31 год (от 18 лет до 61 года). Пациентам проводилась терапия по протоколу BEACOPPЭск в модификации.

Результаты. По данным оценки отдаленных результатов терапии распространенных стадий ЛХ при медиане наблюдения 53 мес медиана общей выживаемости и безрецидивной выживаемости не достигнута, 4-летняя общая и безрецидивная выживаемость составляла 89,1 и 94,9% соответственно, а выживаемость, свободная от неудач лечения, – 86,6%. Применение модифицированного протокола BEACOPPЭск сопровождалось предсказуемыми и устранимыми побочными эффектами. Из проявлений токсичности следует отметить гематологическую токсичность 3–4-й степени в виде развития лейкопении в 74,5% случаев, анемии – 16,5%, тромбоцитопении – 14,9%.

Заключение. Модифицированный протокол BEACOPPЭск является высокоэффективным в терапии распространенных стадий ЛХ и приводит к достоверному улучшению показателей общей выживаемости.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, распространенные стадии, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость, токсичность.

[✉]dr.v.kanin@gmail.com

Для цитирования: Канин В.С., Канин Е.С., Долгалева М.И. Результаты терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина в Хабаровском крае. Современная Онкология. 2016; 18 (3): 59–64.

Therapy results of advanced-stage Hodgkin lymphoma in Khabarovsk district

V.S.Kanin^{✉1}, E.S.Kanin², M.I.Dolgaleva¹

¹Regional Oncology Centre. 680042, Russian Federation, Khabarovsk, Voronezhskoe sh., d. 164;

²S.I.Sergeev 1 Teaching Hospital. 680009, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Krasnodarskaia, d. 9

Objectives. To evaluate therapy results of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HL) in Kraev Oncology Centre, Khabarovsk district.

Methods. The study included 76 patients with Hodgkin's lymphoma. They were observed in the Regional Oncology Centre in Khabarovsk district in the period from May 2007 to May 2015. The median age was 31 (range from 18 to 61 years of age). Patients received modified BEACOPP regimen therapy.

Results. According to therapy results of advanced-stage HL at the median of 53 months, the median of overall survival and disease-free survival was not reached. The rates of survival were 89.1 and 94.9% respectively, and the failure free survival was 86.6%. Using of the modified BEACOPP protocol therapy was accompanied by predictable and avoidable side effects. The hematological toxicity of 3–4 degree of development of leukopenia was observed in 74.5% of cases; anemia and thrombocytopenia in 16.5 and 14.9% respectively.

Conclusions. The modified BEACOPP protocol is highly effective in the treatment of Hodgkin's lymphoma and leads to significant improvement in overall survival.

Key words: Hodgkin's lymphoma, advanced stages, overall survival, disease-free survival, toxicity.

[✉]dr.v.kanin@gmail.com

For citation: Kanin V.S., Kanin H.S., Dolgoleva M.I. Therapy results of advanced-stage Hodgkin lymphoma in khabarovsk district. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (3): 59–64.

Актуальность

Лимфома Ходжкина – ЛХ (болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз) – заболевание лимфоидной ткани, включающее классическую ЛХ и нодулярный тип лимфоидного преобладания. Классическая ЛХ – моноклональная опухоль, субстратом которой являются клетки Березовского–Рид–Штернберга и Ходжкина, происходящие из В-клеток герминального центра фолликула [1]. Они составляют около 1% от массы всей опухолевой ткани, состоящей из реактивных, неопухолевых Т- и В-лимфоцитов с примесью гранулоцитов и макрофагов. ЛХ составляет лишь 1% всех онкологических заболеваний, регистрируемых ежегодно в развитых странах мира. В 2013 г. в России общее количество впервые заболевших ЛХ составляло 3140 новых случаев, а заболеваемость

в России и странах Евросоюза равна 2,2 на 100 тыс. населения в год и 2,8 – в США. Смертность достигает 0,77 случая на 100 тыс. населения в год в России и 0,7 – в Евросоюзе [2]. Болеют ЛХ чаще лица молодого возраста: от 15 до 35 лет с пиком заболеваемости 25–29 лет.

В конце 70-х годов XX в. ЛХ стала одним из первых онкологических заболеваний, которое было признано потенциально излечимым и за последние полвека превратилось в высококурабельное [3].

Успехи терапии обусловлены результатами нескольких крупных рандомизированных исследований, проводимых в 80–90-х годах прошлого века, которые выявили преимущество комбинированного химиолучевого лечения перед радикальной лучевой терапией для больных с локализованной

Таблица 1. Характеристики больных		
Параметр	Число (n=71)	
	абс.	%
Пол м/ж	37/34	52,1/47,9
Медиана возраста, лет	31 год (интервал 18–61)	
Гистологический вариант:		
Нодулярный склероз, NS I тип	58	81,7
Нодулярный склероз, NS II тип	42	93,2
Нодулярный склероз, неуточненный тип	8	3,4
Смешанно-клеточный вариант	12	16,9
Лимфоидное преобладание	1	1,4
Стадия		
IIA	19	26,8
IIB	18	25,4
IIIA	1	1,4
IIIB	19	26,8
IVA	3	4,2
IVB	11	15,5
Массивное опухолевое поражение (bulky)	38	53,5
Разделение стадий по критериям GHSG		
Ранние благоприятные	3	4,2
Ранние неблагоприятные	11	15,5
Распространенные	57	80,3

I–II стадией ЛХ [3]. Эти исследования доказали возможность излечения для большинства больных с локализованными стадиями заболевания: 20 лет без рецидива проживают 80% из них. За последние 20 лет вероятность выздоровления больных с распространенными стадиями не только достигла 70–90%, но и, по данным германской группы по изучению ЛХ (German Hodgkin Study Group – GHSG), сравнялась с вероятностью выздоровления пациентов с ранними стадиями. По данным Rockefellar Foundation Sponsored International Workshop (2004 г.), «в настоящее время только в США, Канаде и Европе насчитывается более 300 тыс. излечившихся от этого заболевания и намного больше в остальных странах мира» [3].

В последние годы опубликованы результаты ряда клинических исследований терапии распространенных стадий ЛХ [4–8]. В исследовании HD2000 было выявлено статистически значимое преимущество ВЕАСОРРЭск перед АВВД по показателям 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВВП) – 81 в сравнении с 78% ($p=0,038$). Однако различий в 5-летней общей выживаемости (ОВ) не выявлено, так как большинство больных с рецидивами получили высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [5]. Преимущество ВЕАСОРРЭск не отмечено в группе больных с низким международным прогностическим индексом (МПИ 0–2; $p=0,125$), но было статистически значимо больше в группе больных с плохим прогнозом (МПИ 3–7; $p=0,038$). Во втором исследовании также показано преимущество ВЕАСОРРЭск перед АВВД при оценке 7-летней выживаемости, связанной с неудачей лечения, – 85 в сравнении с 73% ($p=0,0004$). Все больные, у которых развился рецидив (20 получивших ВЕАСОРРЭск и 45 – АВВД), в соответствии с планом протокола получили высокодозную химиотерапию с аутоТГСК [5]. По данным клинического исследования HD15, 5-летняя ОВ была лучше в группе больных, которые получили 6 курсов ВЕАСОРРЭск, – 95,3% [7]. Опубликованные в 2013 г. систематический обзор и метаанализ также показали увеличение расчетной ОВ при проведении 6 курсов ВЕАСОРРЭск (95%) против АВВД (88%). Исследователи сделали вывод, что 6 циклов ВЕАСОРРЭск должны быть методом выбора при лечении распространенных стадий ЛХ [8].

Немаловажное значение в повышении эффективности оказания специализированной помощи больным ЛХ в Хабаровском крае имела рациональная организация, включающая в себя систему этапного лечения. Благодаря этапности организации онкологической помощи населению Хабаровского края с 2008 г. разработан и внедрен оптимальный вариант функционально организационной структуры специализированной службы с обеспечением единой медицинской доктрины ведения больных ЛХ. Развитие гематологических коек на базе многопрофильного онкологического стационара с формированием амбулаторно-поликлинического гематологического приема и организация специализированных лабораторий способствовали своевременному выявлению пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, достижению высокого качества диагностики и лечения больных и снижению смертности на территории Хабаровского края.

Цель исследования – оценить результаты терапии распространенных стадий ЛХ в Хабаровском крае.

Материалы и методы

С мая 2007 г. по май 2015 г. в Краевом клиническом центре онкологии начато первичное лечение по модифицированному протоколу ВЕАСОРРЭск у 76 больных с диагнозом ЛХ. В анализ результатов терапии включен 71 пациент. Не вошли в анализ 5 пациентов: у 2 больных при пересмотре гистологических препаратов и иммуногистохимического исследования диагностирована неходжкинская злокачественная лимфома, у 1 больного диагностирована синхронная, клинически значимая злокачественная опухоль, 2 пациента погибли в сроке до 4 нед, что не позволило оценить эффективность проводимой терапии. Распределение по полу было следующим: 37 мужчин и 34 женщины с медианой возраста 31 год (от 18 лет до 61 года); табл. 1.

Перед началом лечения, в процессе лечения и при дальнейшем наблюдении всем пациентам проводились стандартные клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования.

Диагноз ЛХ устанавливали на основании гистологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала. При морфологической оценке гистологических препаратов преобладал вариант нодулярного склероза – 81,7% (в том числе нодулярный склероз I типа в 93,2%, II типа – в 3,4% случаев и неуточненный вариант нодулярного склероза – в 3,4% случаев), в 16,9% случаев – смешанно-клеточный вариант и в 1,4% случаев диагностирован вариант лимфоидного преобладания. Иммуногистохимическое подтверждение гистогенеза опухоли было проведено в 85% случаев (см. табл. 1).

В зависимости от наличия признаков биологической активности (лихорадка выше 38°C, не связанная с наличием инфекции; ночной обильный пот, потеря массы тела более чем на 10% в течение предшествующих 6 мес) пациенты распределялись следующим образом: отсутствие симптомов активности – А (32%), наличие хотя бы одного из симптомов активности – В (68%).

Для оценки стадирования выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических лимфоузлов, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости, трепанобиопсию костного мозга, у части больных – позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), совмещенную с КТ (ПЭТ-КТ). У большинства пациентов по классификации Ann Arbor, модификация в Cotswold, с одинаковой частотой регистрировались продвинутые стадии заболевания: IIА и IIВ стадии – у 26,8% больных, реже диагностировалась IIВ стадия – у 25,4%, IVВ – у 15,5%, IVА – у 4,2% и IIIА – у 1,4% пациентов. Более 1/2 (53,5%) больных в момент диагностики заболевания имели массивное (bulky) опухолевое поражение (см. табл. 1). Согласно критериям GHSG прогностические группы имели следующее распределение: у подавляющего большинства – 57 (80,3%) пациентов регистрировались распространенные стадии, ранние стадии с неблагоприятным прогнозом диагностированы у 11 (15,5%) и ранние стадии с благоприятным прогнозом отмечались лишь у 3 (4,2%) пациентов.

Таблица 2. Общая эффективность терапии ЛХ по протоколу ВЕАСОРРэск в модификации

Вид ответа	Частота достижения ответа после 2-х курсов ПХТ	Частота достижения ответа после 4-х курсов ПХТ	Частота достижения ответа после 6 курсов ПХТ	Частота достижения ответа после 8 курсов ПХТ
Общий ответ	71 (100%)	69 (100%)	65 (100%)	62 (100%)
Полная ремиссия	27 (38%)	54 (78%)	62 (95%)	62 (100%)
Частичная ремиссия	44 (62%)	15 (22%)	3 (5%)	0
Стабилизация	0	0	0	0
Прогрессия	0	0	0	0

Рис. 1. ОВ больных с распространенными стадиями ЛХ (n=71).

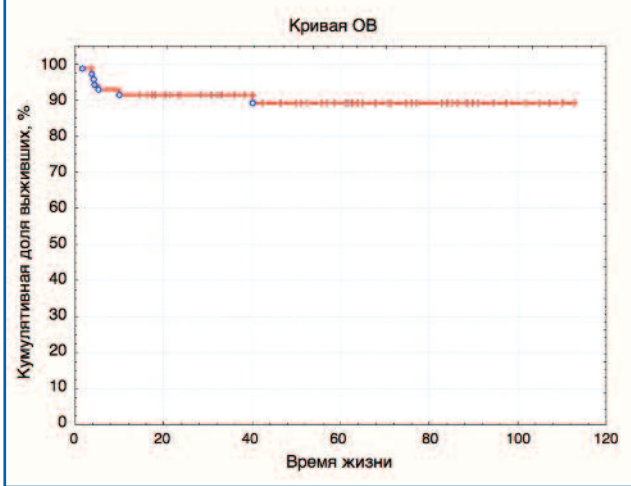
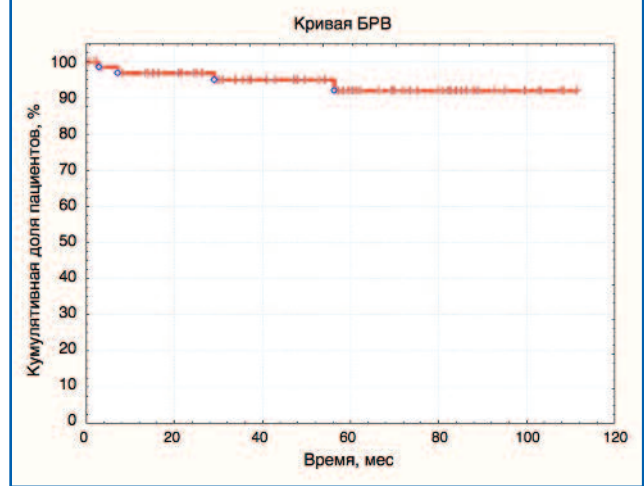


Рис. 2. БРВ больных с распространенными стадиями ЛХ (n=71).



Пациенты получали терапию по протоколу ВЕАСОРРэск в модификации:

- Доксорубин 35 мг/м² – день 1.
- Циклофосфан 1250 мг/м² – день 1.
- Дакарбизин 375 мг/м² – день 1.
- Этопозид 150 мг/м² – день 1–3.
- Блеомицин 15 мг – день 1.
- Винкристин 2 мг – день 1.
- Преднизолон 75–120 мг/сут внутримышечно – день 1–8.

Каждому больному, включенному в исследование, было проведено от 4 до 8 курсов программной терапии, медиана количества курсов была равна 7. При необходимости, завершённое химиотерапевтическое лечение дополнялось проведением лучевой терапии, осуществляемой на линейном ускорителе Elekta Synergy, γ-терапевтических аппаратах дистанционного облучения Theratron Elite 80 в отделении лучевой терапии ККЦО, которая была проведена у 51 пациента (82,3% от получивших запланированный полный объем терапии). Преимущественно суммарная доза облучения для больных составляла 30 Гр (от 26 до 46 Гр). По окончании предусмотренной протоколом терапии пациенты оставались под динамическим наблюдением. Медиана наблюдения составила 53 мес (от 2 до 113 мес).

Противоопухолевый эффект оценивали после 2, 4, 6 и 8 циклов терапии с использованием унифицированных международных критериев. Полная ремиссия заболевания регистрировалась при полном исчезновении всех клинических и лабораторных признаков заболевания. Частичная ремиссия регистрировалась при отсутствии клинических симптомов заболевания и регрессии опухоли более чем на 50%. При достижении ремиссии дальнейшая терапия проводилась лишь при появлении признаков рецидива заболевания. Как первично-рефрактерные расценивались больные, достигшие менее значимого уменьшения очагов к моменту окончания терапии, и пациенты, у которых отмечалось увеличение размеров ранее существовавших опухолевых очагов или появление новых в процессе лечения в течение 3 мес. При выявлении первичной рефрактерности больной переводился на другой вид программной терапии. Под рецидивом в исследовании понималось прогрессирование заболевания (увеличение остаточной опухоли и/или

появление новых очагов) в течение более чем 3 мес от момента окончания терапии.

Выживаемость рассчитывалась от момента начала терапии по протоколу до неблагоприятного события или даты последнего наблюдения за больным (если неблагоприятное событие на этот момент не произошло). Неблагоприятным событием для ОВ считалась смерть от любой причины, для безрецидивной выживаемости (БРВ) – рецидив или смерть от любой причины (в анализ БРВ включались только больные, достигшие ремиссии), для бессобытийной выживаемости (БСВ) – прогрессирование в процессе лечения, первичная резистентность, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, рецидив, смерть от любой причины и появление вторичной опухоли. Выживаемость, зависящая от заболевания, рассчитывалась от даты начала лечения до даты смерти только от данной болезни или до даты последней явки больного. Выживаемость, свободная от неудач лечения, – от начала лечения до любой «неудачи» лечения или до даты последней явки больного, если «неудача» не констатирована.

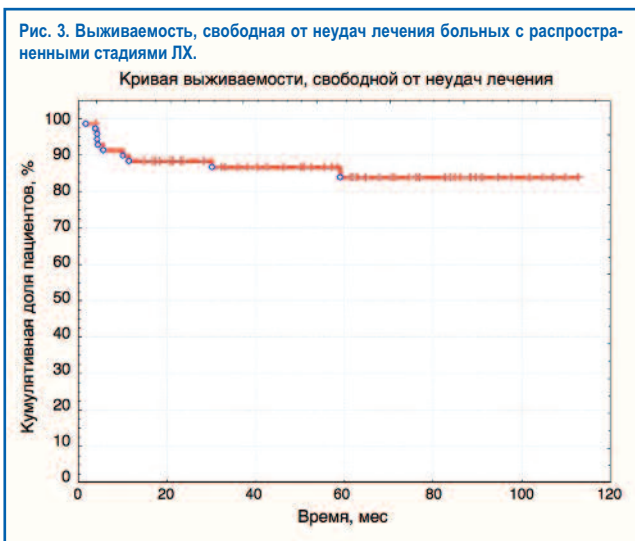
Оценка токсичности программной полихимиотерапии (ПХТ) проводилась в соответствии с критериями Национального института рака США (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – NCI CTC), версия 3.0.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерных программ Statistica 6.0 для Windows XP. По методу Каплана–Мейера рассчитывали ОВ, БРВ, БСВ, выживаемость, зависящую от заболевания и выживаемость, свободную от неудач лечения. Статистическую значимость различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывали с помощью лог-рангового критерия, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 71 пролеченного пациента объективный ответ был достигнут у всех больных (100%), при этом полная ремиссия констатирована у 67 (94,4%) и у 4 (5,6%) человек диагностирована частичная ремиссия заболевания. У 4 пациентов в последующем были диагностированы рецидивы заболевания, что требовало смены программной терапии, у 1 пациента с рецидивом развилась вторичная резистентность, которая привела к смерти больного. При анализе

Таблица 3. Частота основных побочных эффектов программы ВЕАСОРРЭск в модификации		
Нежелательные явления	1–2-я степень	3–4-я степень
Гематологическая		
Анемия	308 (69,5%)	73 (16,5%)
Лейкопения/нейтропения	65 (14,7%)	330 (74,5%)
Тромбоцитопения	182 (41,1%)	66 (14,9%)
Негематологическая		
Тошнота	184 (41,5%)	0
Рвота	149 (33,6%)	0
Снижение аппетита	307 (69,3%)	0
Гепатотоксичность	59 (13,3%)	3 (0,7%)
Нефротоксичность	2(0,5%)	0



ранних неудач лечения следует отметить наступление летального исхода у 5 пациентов на программной ПХТ при проведении индукционных курсов. В динамике наблюдения у 1 пациента в полной ремиссии смерть наступила в результате суицида.

Скорость достижения клинического ответа, оцениваемого по данным инструментальных методов исследования (УЗИ, КТ, мультиспиральная КТ, ПЭТ-КТ), рассматриваемая в когорте больных за исключением случаев смерти или прекращения лечения по инициативе больного, представлена в табл. 2: после 2 курсов ПХТ полная ремиссия была достигнута у 38% (95% ДИ 27–48), после 4 курсов у 78% (95% ДИ 67–88), у 95% больных (95% ДИ 90–100) после 6 курса ПХТ и в 100% случаев после окончания программной ПХТ.

По данным оценки отдаленных результатов терапии распространенных стадий ЛХ при медиане наблюдения 53 мес медиана ОВ и БРВ не достигнута. Расчетная 4-летняя ОВ и БРВ составляла 89,1 и 94,9% соответственно, а выживаемость, свободная от неудач лечения, составляла 86,6% (рис. 1–3).

При оценке влияния ряда факторов (возраст, гистологический вариант опухоли, массивное поражение) ни один из анализируемых факторов на ОВ статистически значимо не влиял, что вероятно связано с небольшой когортой наблюдаемых и временем наблюдения. Однако следует отметить, что прослеживается улучшение показателей ОВ в группе больных с гистологически подтвержденным смешанно-клеточным вариантом в сравнении с группой больных с вариантом нодулярного склероза, так же как ОВ в группе больных, не имеющих массивного опухолевого поражения, в сравнении с пациентами, имеющими массивное поражение (рис. 4).

Применение модифицированного протокола ВЕАСОРРЭск сопровождалось предсказуемыми и устранимыми побочными эффектами. Проанализирована токсичность всех

443 проведенных курсов химиотерапии. Из проявлений гематологической токсичности 1–4-й степени следует отметить развитие лейкопении в 74,5% случаев, реже регистрировалась анемия – у 16,5% больных и у 14,9% – тромбоцитопения. В структуре осложнений, обусловленных миелосупрессией, наиболее часто регистрировалась фебрильная нейтропения (39,7%), на втором месте по частоте встречаемости диагностировался орофарингеальный кандидоз (18,3%), что требовало назначения рациональной антибактериальной и противогрибковой терапии, гранулоцитарных колониестимулирующих факторов роста и в ряде случаев – гемокомпонентной терапии (табл. 3).

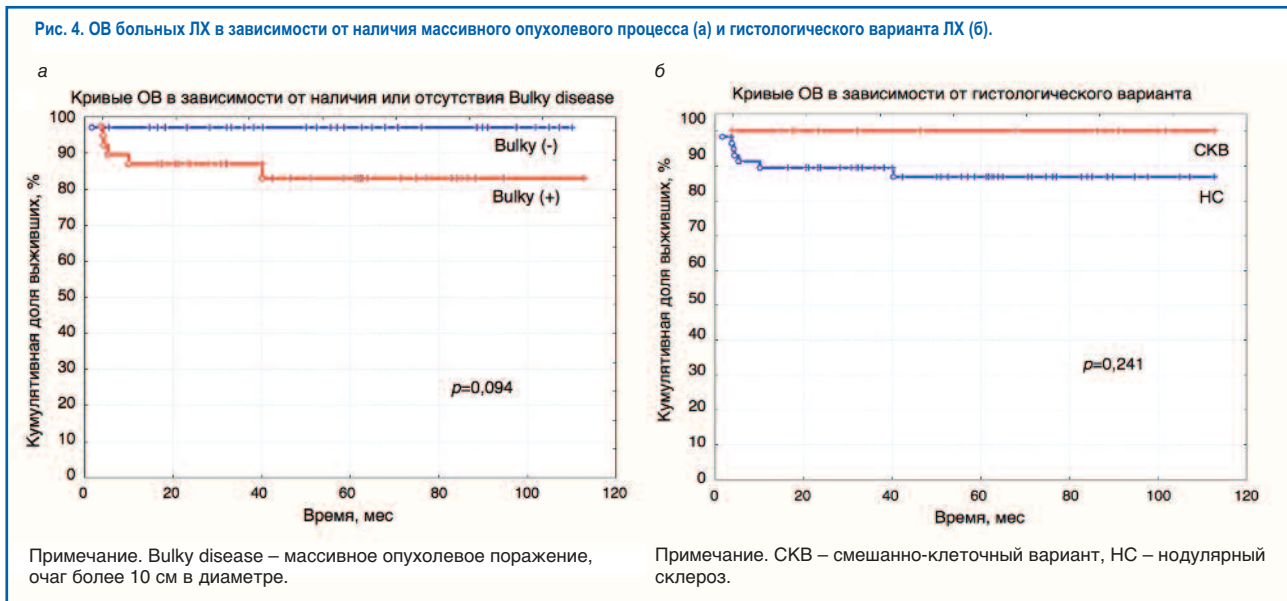
Гастроинтестинальная токсичность 1–2-й степени в виде тошноты, рвоты и отсутствия аппетита регистрировалась у 1/3 больных в 1–3-е сутки проведения ПХТ и была ожидаема. Гепатотоксичность 1-й степени наблюдалась в 11,1% случаев и в 2,2% – фиксировалась 2-я степень гепатотоксичности, в единичных случаях (0,7%) компрометированной ранее печени фиксировались и более высокие – до 3-й степени – показатели дисфункции гепатоцитов. Данные желудочно-кишечные осложнения были, как правило, от слабых до умеренных и поддавались лечению противорвотными средствами, дезинтоксикационной и гепатопротективной терапией (см. табл. 3).

Пациентки фертильного возраста по желанию получали гонадопротективную гормональную терапию пероральными контрацептивами в непрерывном режиме в течение всего периода химиотерапии. К настоящему моменту известно, что из 22 пациенток, начавших терапию в возрасте от 18 до 40 лет, 8 забеременели и родили 9 здоровых детей. Криозамораживание спермы не применялось, тем не менее из 32 мужчин, закончивших специальное лечение в возрасте от 19 до 55 лет, 4 сообщили, что стали отцами после окончания лечения. Чаще гонадотоксичность связывают с применением высоких доз алкилирующих препаратов, между тем, в протоколе ВЕАСОРРЭск в модификации доза циклофосфана не отличалась от классического варианта ВЕАСОРРЭск, для которого характерно негативное воздействие на репродуктивную систему. Есть основание предполагать, что умеренная редукция этопозида и замена прокарбазина на дакарбазин снижают остроту проблемы.

За период наблюдения развития вторичных миелоидных опухолей не отмечено. Однако у 1 пациентки на 76-м месяце наблюдения диагностирована еще одна злокачественная опухоль – гормоночувствительный рак молочной железы, – связь которой с проведенным лечением неочевидна. На фоне редукции суммарных доз применяемого преднизолона не отмечено эпизодов развития асептических некрозов костей, способных инвалидизировать больных.

По результатам проведенного анализа и согласно данным литературы, нерешенной проблемой терапии ЛХ остаются рецидив и развитие резистентности к проводимой терапии. Примерно 20% пациентов не отвечают на противоопухолевое лечение или имеют рецидив после выполнения первой программы терапии в полном объеме [8]. Прогноз у больных, не ответивших на первое лечение, или при развитии рецидивов заболевания (особенно ранних) менее благоприятен. Однако использование высокодозной химиотерапии (ВДХТ)

Рис. 4. ОВ больных ЛХ в зависимости от наличия массивного опухолевого процесса (а) и гистологического варианта ЛХ (б).



Примечание. Bulky disease – массивное опухолевое поражение, очаг более 10 см в диаметре.

Примечание. СКВ – смешанно-клеточный вариант, НС – нодулярный склероз.

с аутоТГСК позволяет добиться излечения более чем у 1/2 больных с химиочувствительной ЛХ, к которым относят пациентов, отвечавших на проводимую ранее терапию 2-й линии (чувствительный рецидив), и больных с рецидивом ЛХ, еще не получавших терапии 2-й линии (рецидив с нетестированной чувствительностью) [9, 10]. Благодаря этому ВДХТ с аутоТГСК стала общепринятым стандартом лечения в обозначенных выше клинических ситуациях. Однако у 1/3 больных с ранее рефрактерным течением заболевания, имеющих 1 рецидив и более, массивное опухолевое поражение и ПЭТ-позитивность на момент проведения аутоТГСК, развивается рецидив ЛХ, что требует поиска новых возможностей терапии.

Поиски новых возможностей оказания медицинской помощи именно этой категории больных являются приоритетным направлением в терапии ЛХ. С февраля 2016 г. в Российской Федерации зарегистрирован первый таргетный препарат для терапии рецидивирующих и рефрактерных форм ЛХ – иммуноконъюгат брентуксимаб ведотин, состоящий из трех компонентов: моноклонального антитела CD30+, экспрессируемого на опухолевых клетках, мощного ингибитора полимеризации тубулина – монометилауристинатина Е и связующего линкера, который разрушается под действием протеаз.

Согласно опубликованным данным 5-летнего наблюдения применение брентуксимаба ведотина оказалось высокоэффективным в крайне неблагоприятной группе 102 больных с рецидивами ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК. Так, общий ответ был достигнут у 72% пациентов, из них у 33% получены полные ремиссии. Расчетная 5-летняя ОВ составила 41% (95% ДИ 31–51), медиана ОВ – 40,5 мес, а медиана ВВП составила 9,3 мес [11]. Следует отметить, что в группе больных с полной ремиссией медиана ОВ и ВВП не достигнута, а 38% пациентов (из группы достигших ремиссии) на момент окончания исследования сохраняют полную ремиссию заболевания. Препарат имеет благоприятный профиль безопасности, в 1/2 (55%) случаев имеют место проявления

сенсорной периферической нейропатии, которые управляемы и со временем полностью купируются либо достигается значительное улучшение (по данным 3-летнего наблюдения) [11].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AETHERA оценивалось применение брентуксимаба ведотина у пациентов с рецидивом и рефрактерными формами ЛХ с высоким риском прогрессии заболевания после проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутоТГСК. В исследование были включены 329 пациентов: группа брентуксимаба ведотина – 165 человек, группа плацебо – 164 человека. Медиана количества циклов введения брентуксимаба ведотина – 15, препарат назначали в дозе 1,8 г/кг массы тела внутривенно капельно в виде инфузий каждые 3 нед. Медиана выживаемости для пациентов в группе брентуксимаба ведотина составляла 42,9 мес, тогда как в группе плацебо – 24,1 мес. В исследовании доказано, что применение брентуксимаба ведотина снижает риск прогрессии заболевания на 43%, препарат обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости [12].

В настоящее время у онкогематологов появились новые возможности контроля над заболеванием, а у пациентов – реальный шанс на выздоровление.

Заключение

Анализ собственных данных позволяет заключить, что использование программной ПХТ BEACOPPЭск в модификации для терапии распространенных стадий ЛХ обладает контролируемым и предсказуемым профилем токсичности, является высокоэффективным и улучшает показатели ОВ и прогноз заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о спонсорстве. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Пивник АВ, Шаркунов Н. Лимфома Ходжкина. Мед. совет. 2013; 5–6: 92–7. / Pivnik AV, Sharkunov N. Limfoma Khdzjbkina. Med. sovet. 2013; 5–6: 92–7. [in Russian]
2. Каприн АД, Старинский АД, Петрова ВВ. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). 2015: 250. / Kaprin AD, Starinskiy AD, Petrova VV. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost'). 2015: 250. [in Russian]
3. Демина ЕА. Дискуссионные вопросы лечения распространенных стадий лимфомы Ходжкина. Клини. онкогематология. 2014; 7 (1): 94–5. / Demina EA. Diskussionnyye voprosy lecheniya rasprostranennykh stadiy limfomy Khdzjbkina. Klin. onkogematologiya. 2014; 7 (1): 94–5. [in Russian]
4. Viviani S, Zinzani P, Rambaldi A et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. N Engl J Med 2011; 365 (3): 203–12. DOI: 10.1056/NEJMoa1100340
5. Carde P, Karrasch M, Fortpied C et al. Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPP escalated Plus Four Cycles of BEACOPP baseline in Stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3, High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 In-

- tergroup Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34 (17): 2028–36. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.5648
6. Wongso D, Fuchs M, Plütschow A et al. Treatment-Related Mortality in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: An Analysis of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2013; 31 (22): 2819–24. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.9774.
 7. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage TRM in Patients With Advanced-Stage HL Treated With BEACOPP escalated Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): A randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1791–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5.
 8. Skoetz N, Trelle S, Rancea M et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis *Lancet* 2013; 14 (10): 943–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70341-3.
 9. Von Tresckow B, Moskowitz C. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma. *Semin Hematol*. 2016; 53 (3): 180–5. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2016.05.010.
 10. Петрова ГД, Мелкова КН, Чернявская ТЗ. и др. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при первично-рефрактерном течении лимфомы Ходжкина: минимальный цугцванг или промежуточный ход? *Клин. онкогематология*. 2015; 8 (3): 321–30. / Petrova G.D., Melkova K.N., Chernyavskaya T.Z. i dr. Autologichnaya transplantatsiya gemopoeticheskikh stvolovykh kletok pri pervichno-refrakternom techenii limfomy Khodzhekina: mnimyy tsvugtsvang ili promezhutochnyy khod? *Klin. onkogematologiya*. 2015; 8 (3): 321–30. [in Russian]
 11. Жуков Н.В., Румянцев А.Г., Усс А.Л. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при первичной резистентности и резистентных рецидивах лимфомы Ходжкина. Существует ли равное право на жизнь? *Клин. онкогематология*. 2014; 7 (3): 317–26. / Zbukov N.V., Rumyantsev A.G., Uss A.L. Vysokodoznaya khimioterapiya s autologichnoy transplantatsiey gemopoeticheskikh stvolovykh kletok pri pervichnoy rezistentnosti i rezistentnykh retsidivakh limfomy Khodzhekina. Susbchestvuet li ravnoe pravo na zbizn'? *Klin. onkogematologiya*. 2014; 7 (3): 317–26. [in Russian]
 12. Chen R, Gopal AK, Smith SE. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128 (12): 1562–6. DOI: 10.1182/blood-2016-02-699850.
 13. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385 (9980): 1853–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9.

Сведения об авторах

Канин Виталий Сергеевич – врач-гематолог отделения химиотерапии ГБУЗ ККЦО. E-mail: dr.v.kanin@gmail.com

Канин Евгений Сергеевич – врач-патолог ГБУЗ КБ №1 им. проф. С.И.Сергеева

Долгалева Мария Игоревна – врач-онколог отделения химиотерапии ГБУЗ ККЦО