

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОИДНЫХ
ОПУХОЛЕЙ

LYMPHOID
MALIGNANCIES

Эффективность и токсичность лечения больных с лимфомой Ходжкина промежуточного риска: результаты многоцентрового рандомизированного исследования

*И.А. Крячок¹, А.А. Амдиев², И.Б. Титоренко¹, Е.М. Алексик¹,
Е.О. Ульяновченко¹, О.И. Новосад¹, Е.С. Филоненко¹,
М.И. Касич², М.Я. Киселева²*

¹ Национальный институт рака, ул. Ломоносова, д. 33/43, Киев, Украина, 03022

² ГБУЗ «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова», ул. Беспалова, д. 49а, Симферополь, Российская Федерация, 295023

Efficacy and Toxicity of Therapy for Patients with Intermediate-Risk Hodgkin's Lymphoma: Results of Multicenter Randomized Study

*I.A. Kryachok¹, A.A. Amdiev², I.B. Titorenko¹, E.M. Aleksik¹,
E.O. Ul'yanchenko¹, O.I. Novosad¹, E.S. Filonenko¹,
M.I. Kasich², M.Ya. Kiseleva²*

¹ National Cancer Institute, 33/43 Lomonosova str., Kyiv, Ukraine, 03022

² V.M. Efetov Crimean National Clinical Oncology Dispensary, 49a Bespalova str., Simferopol, Russian Federation, 295023

РЕФЕРАТ

Цель. Изучение эффективности и токсичности различных схем лечения больных с лимфомой Ходжкина промежуточного риска.

Методы. В работе представлены непосредственные результаты комбинированного лечения 103 больных лимфомой Ходжкина промежуточного риска (стадии IIA и IIB с наличием одного и более факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания). Лечение проводилось в Национальном институте рака (г. Киев) и Крымском онкологическом диспансере (г. Симферополь) с 2009 по 2014 г. Пациенты были разделены на две группы. В 1-й группе ($n = 55$) проводилась терапия 6xBEACOPP-esc, во 2-й ($n = 48$) — 2xBEACOPP-esc + 4xABVD с последующей лучевой терапией на вовлеченные зоны в дозе 30–36 Гр в обеих группах. Группу контроля составили 53 больных с IIA и IIB стадиями, получавших лечение в период с 2000 по 2008 г. по схеме 6xABVD с последующей лучевой терапией на вовлеченные зоны в дозе 30–36 Гр. Оценивалась непосредственная эффективность терапии, а также ее токсичность.

Результаты. При лимфоме Ходжкина промежуточного риска программы 6xBEACOPP-esc и 2xBEACOPP-esc + 4xABVD являются эффективным лечебным подходом у данной категории больных в сравнении со стандартной терапией по схеме ABVD. Непосредственная общая эффективность лечения пациентов с лимфомой Ходжкина промежуточного риска по программе 2xBEACOPP-esc + 4xABVD с последующей лучевой терапией составила 95,83 %, а по программе 6xBEACOPP-esc — 96,36 %, что значительно выше, чем в контрольной группе (83,02 %; $p < 0,05$). Токсич-

ABSTRACT

Objective. To study the efficacy and toxicity of various treatment schemes for patients with intermediate-risk Hodgkin's lymphoma (HL).

Methods. This article presents an analysis of the immediate results of complex treatment of 103 intermediate-risk HL patients (stage IIA and IIB with one or more unfavorable prognostic factors), who have been treated at the National Cancer Institute (Kyiv) and the Crimean Oncology Dispensary (Simferopol) from 2009 to 2014 (study group). Patients were divided into two study groups and treated with 6xBEACOPP-esc or 2xBEACOPP-esc + 4xABVD, followed by radiotherapy on the affected areas at a dose of 30–36 Gy in both groups. The control group included 53 patients who received treatment according to the 6xABVD scheme, followed by radiotherapy on the affected areas at a dose of 30–36 Gy over the period from 2000 to 2008. The immediate efficiency of the therapy, as well as its toxicity was evaluated.

Results. The study results demonstrated that treatment of the intermediate-risk HL patients that included 6xBEACOPP-esc and 2xBEACOPP-esc + 4xABVD proved to be an effective approach. Overall immediate efficacy of 2xBEACOPP-esc + 4xABVD protocol with subsequent radiation therapy was 95.83 %, and that of the 6xBEACOPP-esc was 96.36 %, which was significantly higher than the efficacy in the control group (83.02 %; $p < 0.05$). The toxicity level of the therapy was lower in the 2xBEACOPP-esc + 4xABVD group than that in the 6xBEACOPP-esc group (63.19 % and 83.03 %, respectively, $p < 0.001$).

ность в группе 2xBEACOPP-esc + 4xABVD была ниже, чем в группе 6xBEACOPP-esc (63,19 и 83,03 % соответственно; $p < 0,001$).

Заключение. Лечение больных лимфомой Ходжкина промежуточного риска с использованием 2xBEACOPP-esc + 4xABVD по эффективности сопоставимо с режимом 6xBEACOPP-esc, однако имеет лучший профиль токсичности.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, химиотерапия, эффективность, токсичность.

Получено: 31 марта 2015 г.

Принято в печать: 31 мая 2015 г.

Для переписки: Алим Анварович Амдиев, ул. Беспалова, д. 49а, Симферополь, Российская Федерация, 295023; тел.: +38(0652)60-22-09; e-mail: amdiev@gmail.com

Для цитирования: Крячок И.А., Амдиев А.А., Титоренко И.Б., Алексик Е.М., Ульяновченко Е.О., Новосад О.И., Филоненко Е.С., Касич М.И., Киселева М.Я. Эффективность и токсичность лечения больных с лимфомой Ходжкина промежуточного риска: результаты многоцентрового рандомизированного исследования. *Клин. онкогематол.* 2015; 8(3): 281–286.

Conclusion. Treatment of patients with intermediate-risk HL with 2xBEACOPP-esc + 4xABVD is comparable to that with 6xBEACOPP-esc, but it demonstrates a better toxicity profile.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, efficacy, toxicity.

Received: March 31, 2015

Accepted: May 31, 2015

For correspondence: Alim Anvarovich Amdiev, 49a Besspalova str., Simferopol, Russian Federation, 295023; Tel.: +38(0652)60-22-09; e-mail: amdiev@gmail.com

For citation: Kryachok I.A., Amdiev A.A., Titorenko I.B., Aleksik E.M., Ul'yanchenko E.O., Novosad O.I., Filonenko E.S., Kasich M.I., Kiseleva M.Ya. Efficacy and Toxicity of Therapy for Patients with Intermediate-Risk Hodgkin's Lymphoma: Results of Multicenter Randomized Study. *Klin. Onkogematol.* 2015; 8(3): 281–286. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Вторая половина XX в. ознаменовалась целым рядом инновационных исследований в области медицины. Достойное место в этом ряду занимают успехи в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ), которая составляет около 1 % всех злокачественных новообразований и почти 30 % всех вариантов лимфом.

В странах Европы и США показатели заболеваемости составляют 2,8 и 2,2 случая на 100 000 населения в год соответственно [1]. Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,3 случая на 100 000 населения в год, в Украине — 2,5 на 100 000 населения в год. Общая 5-летняя выживаемость больных ЛХ в странах Европы равна 96 %, а летальность до года — до 9 %, однако в Украине общая 5-летняя выживаемость не превышает 71 %, а летальность до года более чем в 1,5 раза выше мировых показателей (16,3 %) [2–4].

В Украине сохраняется устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости лимфомами, показатель прироста в регионах за 1999–2007 гг. составил 4,2–8,1 %. При этом существенный удельный вес составляют пациенты молодого возраста. Так, среди заболевших ЛХ 15 % приходятся на пациентов в возрасте 18–29 лет [4].

В настоящее время планирование оптимальной химиотерапии (ХТ) у первичных больных ЛХ необходимо проводить с учетом факторов риска неблагоприятного течения заболевания [5]. Доказано прогностическое значение следующих клинико-лабораторных факторов: большая опухолевая масса, увеличенная СОЭ, более 3 зон поражения, наличие В-симптомов, экстранодальные поражения, низкий уровень альбумина и лимфоцитов, высокий уровень лейкоцитов [6, 7]. Определение прогноза течения заболевания с учетом факторов риска позволяет более дифференцированно подходить к лечению больных ЛХ [7]. Поиск новых прогностических факторов риска неблагоприятного течения ЛХ продолжается.

Для больных с ранними стадиями благоприятного прогноза стандартом лечения является 4 курса ABVD с последующим облучением в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр. Такой подход обеспечивает более 90 % общей 5-летней выживаемости [8, 9]. В исследовании германской группы GHSG показано, что у данной категории больных остается эффективным даже менее интенсивный подход к лечению с сокращением объема полихимиотерапии (ПХТ) до 2 курсов ABVD и облучения в СОД 20 Гр [10].

Больные с поздними стадиями ЛХ (группа высокого риска) требуют более интенсивного лечения [11, 12]. Перспективным направлением считается интенсификация терапии за счет эскалации доз препаратов (BEACOPP-esc) либо уменьшения интервала между циклами (BEACOPP-14) [13–15].

Подходы к терапии больных ЛХ промежуточного риска остаются предметом обсуждений. К этой группе относятся пациенты с I–II стадией заболевания и наличием неблагоприятных прогностических факторов. В отличие от пациентов благоприятной прогностической группы с локальными стадиями эффективность схемы ABVD при промежуточном риске ниже. У 5 % пациентов наблюдается прогрессирование на фоне терапии, и у 15 % развиваются ранние рецидивы, причем большинство из них оказывается резистентным к терапии второй линии. Эти факты послужили основанием для применения более интенсивных режимов, например BEACOPP-esc. Они используются в текущих исследованиях в комбинации с лучевой терапией на пораженные области. По данным отдельных авторов, интенсификация терапии у этой категории больных позволяет увеличить частоту ремиссий, что одновременно может повышать риск летальности от осложнений [16].

Таким образом, влияние факторов риска на результаты лечения, выбор оптимальной схемы ХТ, необходимого количества курсов ХТ, объема лучевой терапии и

дозы облучения у больных ЛХ промежуточного риска являются предметом постоянных дискуссий, что может служить основанием для дальнейших исследований в этом направлении [17–19]. На данный момент довольно активно обсуждаются вопросы, связанные с токсичностью лечения. Цель терапии ЛХ в настоящее время заключается в достижении максимального противоопухолевого эффекта при минимальных осложнениях, а также в сохранении высокого качества жизни пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу данного исследования положен анализ непосредственных результатов комбинированного лечения 103 больных ЛХ промежуточного риска (стадии IIA и IIB с наличием одного и более факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания). Лечение проводилось в Национальном институте рака (г. Киев) и Крымском онкологическом диспансере (г. Симферополь) с 2009 по 2014 г.

Диагноз верифицирован на основании данных морфологического и/или иммуногистохимического исследования материала биопсии лимфатических узлов или других тканей в зависимости от локализации очага поражения в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2008 г. После установления диагноза проводили стадирование заболевания по системе Ann-Arbor с использованием данных компьютерной томографии шеи, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза. Определяли факторы прогноза течения заболевания. Оценивали показатели костного мозга по данным миелограммы и/или трепанобиоптата.

Распределение больных в группы лечения по протоколу проводилось путем рандомизации. Пациенты были распределены на две исследуемые группы:

- 1-я ($n = 55$) — лечение по программе 6 курсов ВЕАСОРР-esc с последующей лучевой терапией на зоны поражения в СОД 30–36 Гр;
- 2-я ($n = 48$) — лечение по программе 2 курса ВЕАСОРР-esc + 4 курса АВВД с последующей лучевой терапией на зоны поражения в СОД 30–36 Гр.

Контрольную группу составило 53 больных с ранними стадиями и впервые установленным диагнозом ЛХ промежуточного риска, которым лечение проводилось в период с 2000 по 2008 г. (АВВД с последующей лучевой терапией на зоны поражения в СОД 30–36 Гр).

Оценка непосредственной эффективности терапии проводилась согласно критериям В.Д. Cheson (1999, 2007). После окончания всей программы химиолучевой терапии пациенты находились под наблюдением. Каждые 6 мес. проводилось обследование с целью подтвердить ремиссию или исключить рецидив. Рецидив, установленный в течение 12 мес. после достижения ремиссии, квалифицировался как ранний. Рецидив, развившийся в более поздний срок, расценивался как поздний. Прогрессирование заболевания на фоне проводимой терапии или в срок до 6 мес. после ее окончания рассматривалось как первично-резистентное течение заболевания.

В 1-й лечебной группе ($n = 55$) было 19 (34,5 %) мужчин и 36 (65,5 %) женщин, во 2-й ($n = 48$) — 17 (35,42 %) мужчин и 31 (64,58 %) женщина. В контрольной группе ($n = 53$) мужчин было 20 (37,7 %), а

Таблица 1. Распределение больных по возрасту и полу

Показатель	Группа			Значения p
	1-я лечебная ($n = 55$), n (%)	2-я лечебная ($n = 48$), n (%)	Контрольная ($n = 53$), n (%)	
Мужчины	19 (34,5)	17 (35,42)	20 (37,7)	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$
Женщины	36 (65,5)	31 (64,58)	33 (62,3)	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$
Средний возраст, лет	$29,8 \pm 0,76$	$30,5 \pm 0,82$	$30,4 \pm 0,83$	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$

p^1 — сравнение 1-й и контрольной групп; p^2 — сравнение 2-й и контрольной групп.

Таблица 2. Частота факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания (критерии GHSG)

Показатель	Группа			Значения p
	1-я лечебная, n (%)	2-я лечебная, n (%)	Контрольная, n (%)	
Большая опухолевая масса	34 (61,8)	32 (66,67)	13 (22,6)	$p^1 < 0,05$ $p^2 < 0,05$
Увеличение СОЭ	22 (40,0)	17 (35,41)	18 (33,9)	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$
Более 3 зон поражения	26 (47,3)	18 (37,5)	7 (13,2)	$p^1 < 0,05$ $p^2 < 0,05$
В-симптомы	50 (90,9)	34 (70,83)	41 (77,4)	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$
Экстранодальные поражения	13 (23,6)	5 (10,42)	5 (9,4)	$p^1 < 0,05$ $p^2 > 0,05$

p^1 — сравнение 1-й и контрольной групп; p^2 — сравнение 2-й и контрольной групп.

женщин — 33 (62,3 %) (табл. 1). Возраст больных колебался от 18 до 64 лет. Средний возраст составил около 30 лет, причем более половины пациентов были в возрасте 21–30 лет. Средний возраст больных 1-й группы составил $29,8 \pm 0,76$ года, 2-й — $30,5 \pm 0,82$ года, контрольной — $30,4 \pm 0,83$ года. Группы больных по возрасту и полу были сопоставимы.

Стандартные факторы неблагоприятного прогноза течения заболевания в соответствии с критериями GHSG представлены в табл. 2.

В 1-й лечебной группе большая опухолевая масса обнаружена у 34 (61,8 %) пациентов, увеличенная СОЭ — у 20 (40 %), более 3 зон поражения — у 26 (47,3 %), В-симптомы — у 50 (90,9 %), экстранодальные поражения — у 13 (23,6 %).

Во 2-й лечебной группе большая опухолевая масса наблюдалась у 32 (66,67 %) пациентов, увеличенная СОЭ — у 17 (35,41 %), более 3 зон поражения — у 18 (37,5 %), В-симптомы — у 34 (70,83), экстранодальные поражения — у 5 (10,42 %).

В контрольной группе среди факторов неблагоприятного прогноза зафиксированы большая опухолевая масса у 13 (22,6 %) пациентов, увеличенная СОЭ — у 18 (33,9 %), более 3 зон поражения — у 7 (13,2 %), В-симптомы — у 41 (77,44 %), экстранодальные поражения — у 5 (9,4 %).

Таким образом, в 1-й и 2-й лечебных группах среди факторов неблагоприятного прогноза статистически значимо чаще встречались большая опухолевая масса и наличие более 3 зон опухолевого поражения.

Следует отметить, что под большой опухолевой массой подразумевалось массивное поражение средостения с медиастинально-торакальным индексом более 0,33 ($n = 45$), а также наличие конгломератов лимфатических узлов за пределами средостения общим размером более 10 см ($n = 37$).

В 1-й исследуемой группе среди пациентов с наличием большой опухолевой массы массивное поражение средостения отмечалось у 21 (61,76 %), наличие конгломератов лимфатических узлов за пределами средостения — у 15 (44,12 %), при этом у 2 (5,88 %) наблюдалось одновременное массивное поражение средостения и периферических лимфатических узлов.

Во 2-й исследуемой группе массивное поражение средостения выявлено у 18 (56,25 %) пациентов, наличие конгломератов лимфатических узлов за пределами средостения — у 15 (46,87 %), одновременное массивное поражение средостения и периферических лимфатических узлов — у 1 (3,13 %).

В контрольной группе массивное поражение средостения выявлено у 6 (46,15 %) пациентов, наличие конгломератов лимфатических узлов за пределами средостения — у 7 (53,85 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Непосредственная общая эффективность лечения по программе 6хВЕАСОРР-esc + лучевая терапия (1-я группа) составила 96,36 % (табл. 3). Полные ремиссии достигнуты у 88,68 % пациентов, частичные — у 11,32 %. Зафиксировано 2 случая неудачи лечения: прогрессирование через 6 мес. после окончания лечения и смерть от рефрактерной к терапии грибковой пневмонии в период длительной фебрильной нейтропении.

Непосредственная общая эффективность лечения больных 2-й лечебной группы составила 95,83 %. Полные ремиссии достигнуты у 86,95 % больных, частичные — у 8,7 %, стабилизация заболевания отмечена в 4,35 % наблюдений. Прогрессирование на фоне терапии отмечено у 2 (4,17 %) пациентов.

Показатель общей непосредственной эффективности у пациентов контрольной группы был значительно ниже (83,02 %) в сравнении с исследуемыми группами ($p < 0,05$). Частота полных ремиссий — 77,27 %, частичных — 15,91 %, стабилизация заболевания отмечена

у 3 (6,82 %) пациентов. Прогрессирование заболевания вскоре после окончания программной терапии или в процессе ее проведения зафиксировано в 9 (16,98 %) наблюдениях.

Оценка токсичности терапии

Лечение пациентов сопровождалось токсичностью разной степени во всех исследуемых группах. В среднем общая токсичность наблюдалась при проведении 504 курсов ХТ (53,85 %).

Пациенты 1-й группы суммарно получили 330 курсов ВЕАСОРР-esc. Токсичность терапии в 1-й группе наблюдалась при проведении 83,3 % курсов ХТ.

Больным 1-й группы с 9-го дня ПХТ (9, 10 и 11-й дни с целью профилактики и коррекции нейтропении) вводили колониестимулирующий фактор. Фебрильная нейтропения наблюдалась у 7 (13,7 %) пациентов.

Среди зарегистрированной токсичности преобладала гематологическая разной степени выраженности, которая развилась при проведении 222 (67,27 %) курсов ВЕАСОРР-esc. У 8 (15,67 %) пациентов в связи с выраженной токсичностью курс ВЕАСОРР-esc был изменен на АВВД или ВЕАСОРР-базовый.

Анемия III–IV степени развилась в 24,1 % наблюдений, нейтропения III–IV — в 58,31 %, тромбоцитопения III–IV степени — в 13,36 %, фебрильная нейтропения — в 3,64 % (табл. 4). Среднее значение степени тяжести анемии составляет $2,19 \pm 0,11$, нейтропении — $3,56 \pm 0,08$, тромбоцитопении — $1,85 \pm 0,09$.

Пациенты 2-й группы суммарно получили 288 курсов химиотерапии по программе 2хВЕАСОРР-esc и 4хАВВД + лучевая терапия.

Больным 2-й группы после 1-го и 2-го курсов ПХТ (по программе ВЕАСОРР-esc) с 9-го дня курса в течение 3 дней вводили колониестимулирующий фактор. Фебрильная нейтропения отмечалась у 4 (8,3 %) пациентов.

Токсичность терапии во 2-й группе наблюдалась при проведении 63,19 % курсов ПХТ.

Среди зарегистрированной токсичности во 2-й группе, так же как и в 1-й, преобладала гематологическая той или иной степени выраженности, которая развилась при проведении 145 (50,35 %) курсов химиотерапии.

Анемия III–IV степени развилась в 3,47 % наблюдений, нейтропения III–IV — в 23,96 %, тромбо-

Таблица 3. Непосредственная эффективность терапии

Исход	Группа			Значения p
	1-я лечебная ($n = 55$), n (%)	2-я лечебная ($n = 48$), n (%)	Контрольная ($n = 53$), n (%)	
Прогрессирование	2 (3,64)	2 (4,17)	9 (16,98)	$p^1 < 0,05$ $p^2 < 0,05$
Общий ответ	53 (96,36)	46 (95,83)	44 (83,02)	$p^1 < 0,05$ $p^2 < 0,05$
Полная ремиссия	47 (88,68)	40 (86,95)	34 (77,27)	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$
Частичная ремиссия	6 (11,32)	4 (8,7)	7 (15,91)	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$
Стабилизация	0	2 (4,35)	3 (6,82)	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$

p^1 — сравнение 1-й и контрольной групп; p^2 — сравнение 2-й и контрольной групп.

Таблица 4. Гематологическая токсичность противоопухолевой терапии

Вид, степень	Группа			Значения p
	1-я лечебная	2-я лечебная	Контрольная	
Количество курсов химиотерапии	330	288	318	
Анемия, III–IV	24,1 %	3,47 %	1,26 %	$p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$
Нейтропения, III–IV	58,31 %	23,96 %	3,77 %	$p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$
Тромбоцитопения, III–IV	13,36 %	0	0	$p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$
Фебрильная нейтропения	3,64 %	1,74 %	0	$p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$

p^1 — сравнение 1-й и контрольной групп; p^2 — сравнение 2-й и контрольной групп.

Таблица 5. Негематологическая токсичность терапии

Токсичность	Группа			Значения <i>p</i>
	1-я лечебная (330 курсов), <i>n</i> (%)	2-я лечебная (288 курсов), <i>n</i> (%)	Контрольная (318 курсов), <i>n</i> (%)	
Общая частота	224 (67,88)	148 (51,39)	37 (11,63)	$p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$
Гастроинтестинальная	187 (56,67)	138 (47,92)	28 (8,81)	$p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$
Инфекции	78 (23,64)	39 (13,54)	8 (2,52)	$p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$
Алопеция	152 (46,06)	75 (26,04)	24 (7,55)	$p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$
Периферическая сенсорная нейропатия	15 (4,54)	9 (3,13)	0	$p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$
Асептический некроз головки бедренной кости	1 (0,3)	0	0	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$
Токсический гепатит	2 (0,6)	0	0	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$

p^1 — сравнение 1-й и контрольной групп; p^2 — сравнение 2-й и контрольной групп.

цитопения III–IV не была зафиксирована, фебрильная нейтропения наблюдалась в 5 (1,74 %) случаях. Среднее значение степени тяжести анемии составляет $1,18 \pm 0,1$, нейтропении — $2,68 \pm 0,07$, тромбоцитопении — $1,0 \pm 0,09$.

Пациенты контрольной группы получили 318 курсов ABVD. Нежелательные явления наблюдались значительно реже, чем в 1-й и 2-й группах. Частота осложнений терапии в контрольной группе составила 15,09 %.

Гематологическая токсичность наблюдалась при проведении 12,89 % курсов ХТ. Анемия III–IV степени была выявлена в 1,26 % случаев, нейтропения III–IV — в 3,77 %, тромбоцитопения III–IV и фебрильная нейтропения не зафиксированы.

Негематологическая токсичность наиболее выраженной оказалась в 1-й группе и наблюдалась в 67,88 % случаев. Во 2-й и контрольной группах она имела место в 51,39 и 11,63 % случаев соответственно ($p < 0,01$) (табл. 5).

Наиболее частыми проявлениями негематологической токсичности были тошнота и рвота разной степени выраженности (табл. 6). При лечении по схеме BEACOPP-esc тошнота и рвота зафиксированы у 43,63 % больных, а во 2-й группе — у 35,42 % (2хBEACOPP-esc + 4хABVD). В контрольной группе данные нежелательные явления наблюдались у 12,5 % пациентов ($p < 0,01$).

Инфекционные осложнения отмечались у 23,64 % больных 1-й группы, у 13,54 % — 2-й, у 2,52 % — контрольной ($p < 0,01$).

Стоматит развивался на фоне терапии BEACOPP-esc у 32,73 % пациентов, а при программе 2хBEACOPP-esc + 4хABVD — у 12,5 %, в контрольной группе — в 3,77 % наблюдений ($p < 0,01$).

Периферическая сенсорная нейропатия в 1-й группе зафиксирована у 7 (12,73 %) пациентов, во 2-й — у 4 (8,33 %). В контрольной группе явления нейропатии не отмечены.

После проведения курса BEACOPP-esc у 2 (3,64 %) пациентов диагностирован токсический гепатит, у одного (1,82 %) — парез кишечника, у другого (1,82 %) — асептический некроз головки бедренной кости.

Таблица 6. Негематологическая токсичность терапии

Токсичность	Группа			Значения <i>p</i>
	1-я лечебная (<i>n</i> = 55), <i>n</i> (%)	2-я лечебная (<i>n</i> = 48), <i>n</i> (%)	Контрольная (<i>n</i> = 53), <i>n</i> (%)	
Стоматит	18 (32,73)	6 (12,5)	2 (3,77)	$p^1 < 0,05$ $p^2 > 0,05$
Эзофагит	4 (7,27)	2 (4,17)	0	$p^1 < 0,05$ $p^2 > 0,05$
Назофарингит, трахеит, бронхит	9 (16,36)	4 (8,33)	3 (5,66)	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$
Инфекции придаточных пазух носа	1 (1,82)	1 (1,82)	0	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$
Пневмония	2 (3,64)	1 (2,08)	0	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$
Инфекции мочевыделительной системы	2 (3,64)	1 (2,08)	0	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$
Инфекции кожи и мягких тканей (парапроктит, абсцесс аксиллярной области)	2 (3,64)	0	0	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$
Флебит	4 (7,27)	1 (2,08)	0	$p^1 < 0,05$ $p^2 > 0,05$
Герпес	4 (7,27)	1 (2,08)	0	$p^1 < 0,05$ $p^2 > 0,05$
Тошнота, рвота	24 (43,63)	17 (35,42)	6 (12,5)	$p^1 < 0,05$ $p^2 < 0,05$
Энтеропатия	4 (7,27)	2 (4,17)	0	$p^1 < 0,05$ $p^2 > 0,05$
Парез кишечника	1 (1,82)	0	0	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$
Алопеция	38 (69,10)	28 (58,33)	18 (33,96)	$p^1 < 0,05$ $p^2 < 0,05$
Периферическая сенсорная нейропатия	7 (12,73)	4 (8,33)	0	$p^1 < 0,05$ $p^2 < 0,05$
Асептический некроз головки бедренной кости	1 (1,82)	0	0	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$
Токсический гепатит	2 (3,64)	0	0	$p^1 > 0,05$ $p^2 > 0,05$

p^1 — сравнение 1-й и контрольной групп; p^2 — сравнение 2-й и контрольной групп.

Выводы

1. Программы комбинированной химиолучевой терапии у больных лимфомой Ходжкина промежуточного риска (6хBEACOPP-esc + лучевая терапия или 2хBEACOPP-esc + 4хABVD + лучевая терапия) демонстрируют высокую эффективность. Общая эффективность программы 6хBEACOPP-esc + лучевая терапия составила 96,36 %, 2хBEACOPP-esc + 4хABVD + лучевая терапия — 95,83 %.
2. Непосредственная общая эффективность лечения пациентов с лимфомой Ходжкина промежуточного риска по программе ABVD + лучевая терапия составила 83,02 %, что значительно уступает непосредственным результатам интенсифицированных комбинированных программ, включающих BEACOPP-esc (96,36 vs 95,83 %; $p < 0,05$).
3. У пациентов с лимфомой Ходжкина промежуточного риска токсичность терапии в группе 2хBEACOPP-esc + 4хABVD + лучевая терапия была ниже, чем в группе 6хBEACOPP-esc +

лучевая терапия. Общая токсичность терапии в группе BEACOPP-esc отмечена при проведении 83,03 % курсов, в группе BEACOPP-esc + ABVD — 63,19 % и в контрольной группе ABVD — 15,09 % ($p < 0,001$).

4. Лечение больных лимфомой Ходжкина промежуточного риска по программе 2хBEACOPP-esc + 4хABVD + лучевая терапия по эффективности сопоставимо с режимом 6хBEACOPP-esc + лучевая терапия, однако имеет более низкий профиль токсичности.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: И.А. Крячок, А.А. Амдиев.

Сбор и обработка данных: А.А. Амдиев, И.Б. Титоренко, Е.М. Алексик, О.И. Новосад, Е.С. Филоненко, Е.О. Ульянченко, М.И. Касич, М.Я. Киселева.

Предоставление материалов исследования: А.А. Амдиев, М.И. Касич, М.Я. Киселева.

Анализ и интерпретация данных: А.А. Амдиев, И.Б. Титоренко, О.И. Новосад, Е.С. Филоненко.

Подготовка рукописи: И.А. Крячок, А.А. Амдиев, И.Б. Титоренко.

Окончательное одобрение рукописи: И. А. Крячок.

Административная поддержка: И. А. Крячок.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Diehl V. (ed.) 25 Years German Hodgkin Study Group. *Medizin & Wissen*, 2004.
2. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней. *Клиническая онкогематология*. 2008; 1(2): 114–8. [Demina E.A. Hodgkin's lymphoma: from Thomas Hodgkin till present days. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2008; 1(2): 114–8. (In Russ.)]
3. Diehl V., Franklin J., Pfundschuh M. et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2386–95.

4. Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О. [та ін.] Рак в Україні, 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюл. Національного канцер-ре'стру України*. 2011; 12: 73–4.

[Fedorenko Z.P., Gaisenko A.V., Gulak L.O. et al. Cancer in Ukraine, 2009–2010. Morbidity and mortality rates and cancer service performance indicators. *Byulleten' Natsional'nogo kantser-re'stru Ukraini*. 2011; 12: 73–4. (In Ukr.)]

5. Engert A., Diehl V., Franklin J. et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 Study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4548–54.

6. Lister T.A. Staging for Hodgkin's disease. *Semin. Oncol.* 1990; 17(6): 696–703.

7. Aleman B.M., Raemaekers J.M., Tirelli U. et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(24): 2396–406.

8. Bonadonna G., Zucali R., Monfardini S. et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer*. 1975; 36(1): 252–9.

9. Bonadonna G., Bonfante V., Viviani S. et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(14): 2835–41.

10. Engert A., Plutschow A., Eich H.T. et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 640–52.

11. Horning S.J. Risk, cure and complications in advanced Hodgkin disease. *ASH Educ. Program*. 2007: 197–203.

12. Horning S.J., Hoppe R.T., Advani R. et al. Efficacy and late effects of Stanford V chemotherapy and radiotherapy in untreated Hodgkin's disease: mature data in early and advanced stage patients. *Blood*. 2004; 104: 92a (abstract 308).

13. Diehl V., Haverkamp H., Mueller R.P. et al. Eight Cycles of BEACOPP escalated compared with 4 cycles of BEACOPP escalated followed by 4 cycles of BEACOPP baseline with or without radiotherapy in patients in advanced stage Hodgkin lymphoma (HL): final analysis of the randomised HD12 trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood*. 2008; 112(11): Abstract 1558.

14. Sieber M., Bredenfeld H., Josting A. et al. 14-day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced stage Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(9): 1734–9.

15. Engert A., Haverkamp H., Kobe C. et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379: 1791–9.

16. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(5): 579–86.

17. Engert A., Franklin J., Eich H.T. et al. Two cycles of ABVD plus extended field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early-favorable Hodgkin lymphoma: final results of the GHSG HD7 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 10: 3495–502.

18. Engert A., Diehl V., Plutschow A. et al. Two cycles of ABVD followed by involved field radiotherapy with 20 Gray (Gy) the new standard of care in the treatment of patients with early-stage Hodgkin lymphoma: final analysis of the randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10. *Blood*. 2009; 114: 716 (abstract).

19. Diehl V., Franklin J., Pfistner B., Engert A. German Hodgkin Study Group. Ten-year results of a German Hodgkin Study Group randomized trial of standard and increased dose BEACOPP chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma (HD9). *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)* 2007; 25(Suppl. 18): LBA8015.