

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Программа IVDG — возможный выбор первой линии терапии лимфомы Ходжкина у пациентов пожилого возраста с сопутствующими сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями

The IVDG Regimen is the Possible Treatment of Choice as First Line Therapy For Hodgkin's Lymphoma in Elderly Patients with Cardiovascular and Pulmonary Comorbidity

К.Д. Капланов^{1,2,3}, Т.Ю. Клиточенко^{1,3}, А.Л. Шипаева¹, М.Н. Широкова¹, И.В. Матвеева¹, Н.Б. Лавришина¹

KD Kaplanov^{1,2,3}, TYu Klitochenko^{1,3}, AL Shipaeva¹, MN Shirokova¹, IV Matveeva¹, NB Lavrishina¹

¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138

¹Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, 78 Zemlyachki str., Volgograd, Russian Federation, 400138

²Волгоградский медицинский научный центр, пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, Российская Федерация, 400131

²Volgograd Medical Research Center, 1 Pavshikh Bortsov pl., Volgograd, Russian Federation, 400131

³Волгоградский государственный медицинский университет, пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, Российская Федерация, 400131

³Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov pl., Volgograd, Russian Federation, 400131

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Актуальность. Среди впервые выявленных пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) лица пожилого возраста составляют 15–35 %. У пациентов старше 60 лет выбор противоопухолевого лечения в значительно большей степени, чем у молодых, требует индивидуализированного подхода. Приемлемая по эффективности и гематологической токсичности программа ABVD характеризуется высоким риском легочных осложнений из-за блеомицина. В группе больных 60 лет и старше частота легочных осложнений составляет 24 %, а связанная с ней летальность — 18 %.

Background. Among the newly diagnosed patients with Hodgkin's lymphoma (HL), the proportion of elderly patients account for 15–35 %. In > 60 age group the choice of anti-tumor treatment requires an more individualised approach compared to a younger population. The ABVD regimen is acceptable in terms of efficiency and hematological toxicity, but is associated with a high risk of bleomycine-induced pulmonary complications. In ≥ 60 age group the morbidity and mortality of pulmonary complications account for 24 % and 18 %, respectively.

Цель. Оценить эффективность программы IVDG в сравнении с ABVD по принципу «non-inferiority» (не уступает по эффективности).

Aim. We aimed to evaluate the efficacy of the IVDG regimen in comparison with ABVD by the principle of “non-inferiority”.

Материалы и методы. Настоящее одноцентровое проспективное контролируемое рандомизированное исследование начато в 2009 г. В исследование включались все первичные больные старше 60 лет с верифицированной ЛХ вне зависимости от количества и тяжести сопутствующих заболеваний. Лечение по схеме ABVD проводилось у 17 больных, IVDG — у 20. Медиана возраста в группах ABVD и IVDG составила 67 и 70 лет соответственно. Распространенные стадии ЛХ в группах составили: IVDG — 13 (65 %), ABVD — 12 (71 %) ($p = 0,9$). Обе группы сбалансированы по количеству случаев с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. В то же время наблюдений с ишемической болезнью сердца было больше в группе IVDG ($n = 16$) в сравнении с ABVD ($n = 8$) ($p = 0,04$).

Materials & Methods. This single centre, prospective, controlled, randomised study was started in 2009. The study included all primary patients aged ≥ 60 years with verified HL, regardless of the number and severity of comorbidities. The ABVD regimen was administered in 17 patients, and 20 patients received IVDG. The median age in the ABVD and IVDG groups was 67 and 70 years, respectively. The advanced stages of HL were reported in 13 (65 %) patients on IVDG, and in 12 (71 %) patients on ABVD ($p = 0.9$). Both of the groups were comparable in terms of the prevalence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. The prevalence of ischemic heart disease was higher in the IVDG group ($n = 16$) compared to ABVD ($n = 8$) ($p = 0.04$).

Результаты. Группы IVDG и ABVD не различались по частоте полных (14 и 10) и частичных (3 и 4) ремиссий. Различия в общей 5-летней выживаемости были незначимы:

Results. IVDG and ABVD groups did not differ in the frequency of complete (14 and 10) and partial (3 and 4) remissions. Differences in 5-year overall survival were insignificant: 49 % in the IVDG group, vs 22 % in ABVD group ($p = 0.41$). No infectious or hemorrhagic complications were observed in both groups. The incidence of drug-induced pulmonary

в группе IVDG — 49 %, в группе ABVD — 22 % ($p = 0,41$). В обеих группах инфекционных или геморрагических осложнений не отмечалось. Частота индуцированного пульмонального фиброза, определяемого после завершения всей программы противоопухолевого лечения, была значимо ниже в группе IVDG ($n = 0$) в сравнении с группой ABVD ($n = 4$; 24 %) ($p = 0,004$).

Заключение. Программа IVDG может быть предложена в качестве первой линии терапии ЛХ у лиц пожилого возраста, особенно при наличии сопутствующих сердечных или легочных заболеваний. При сравнении с ABVD эффективностью IVDG может иметь более приемлемый профиль сердечно-сосудистой и легочной токсичности.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, химиотерапия.

Получено: 22 декабря 2016 г.

Принято в печать: 5 марта 2017 г.

Для переписки: Камилль Даниялович Капланов, канд. мед. наук, ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138; e-mail: kamilos@mail.ru

Для цитирования: Капланов К.Д., Клиточенко Т.Ю., Шипаева А.Л. и др. Программа IVDG — возможный выбор первой линии терапии лимфомы Ходжкина у пациентов пожилого возраста с сопутствующими сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):358–65.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-358-365

fibrosis after treatment was significantly lower in the IVDG group ($n = 0$) vs ABVD group ($n = 4$; 24 %) ($p = 0.004$).

Conclusion. The IVDG regimen may be used as first line treatment for HL in the elderly patients, especially in those having cardiac or pulmonary comorbidities. Compared to ABVD the IVDG regimen had similar efficacy and more beneficial safety profile in terms of cardiovascular and pulmonary toxicity.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, elderly patients, comorbidity, chemotherapy.

Received: December 22, 2016

Accepted: March 5, 2017

For correspondence: Kamil' Daniyalovich Kaplanov, PhD, 78 Zemlyachki str., Volgograd, Russian Federation, 400138; e-mail: kamilos@mail.ru

For citation: Kaplanov KD, Klitochenko TYu, Shipaeva AL, et al. The IVDG Regimen is the Possible Treatment of Choice as First Line Therapy For Hodgkin's Lymphoma in Elderly Patients with Cardiovascular and Pulmonary Comorbidity. Clinical oncohematology. 2017;10(3):358–65 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-358-365

ВВЕДЕНИЕ

По данным различных популяционных исследований, среди впервые выявленных больных с лимфомой Ходжкина (ЛХ) лица пожилого возраста составляют 15–35 % [1]. В последние 20 лет результаты лечения этого заболевания продолжают улучшаться во всех возрастных группах, кроме лиц 60–65 лет и старше.

Для группы пожилых больных с ЛХ отсутствуют строгие стандарты лечения, что помимо прочих причин связано с относительной редкостью включения в проспективные рандомизированные исследования именно этой возрастной категории [2].

Сам по себе пожилой возраст при ЛХ оказывает независимое отрицательное влияние на показатели общей выживаемости (ОВ) и связан с другими параметрами неблагоприятного прогноза. В ряде исследований отмечается значимое преобладание в группе 60 лет и старше пациентов с сопутствующими заболеваниями, распространенными стадиями заболевания, массивными очагами опухолевого роста (bulky), смешанно-клеточным вариантом, положительным статусом по вирусу Эпштейна—Барр, тяжелым исходным состоянием по шкале ECOG и выраженными В-симптомами.

Так, частота смешанно-клеточного варианта классической ЛХ в данной возрастной группе составляет 31–50 % [3]. Положительный статус по Эпштейна—Барр-инфекции отмечается у 34 % впервые заболевших лиц пожилого возраста и коррелирует с

большой распространенностью опухоли и короткой продолжительностью жизни [4].

Кроме того, возрастной фактор ограничивает возможности применения различных прогностических систем. Так, использование международного прогностического индекса (МПИ) в группе 60 лет и старше проблематично, поскольку в оригинальной работе германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG) только 9 % больных были старше 55 лет, а данные у лиц старше 65 лет отсутствовали вовсе [5]. Вместе с тем серьезное прогностическое значение приобретают различные гериатрические оценки и индексы коморбидности [3].

Выбор программы лечения у лиц старше 60 лет — более сложная задача и в значительно большей степени требует индивидуализированного подхода, чем у молодых больных. Вместе с тем контроль над ЛХ у этой категории пациентов имеет первостепенное значение, поскольку любые программы второй линии связаны с высоким риском или невозможны в силу пожилого возраста и наличия сопутствующих заболеваний. С другой стороны, учитывая прогнозируемую популяционную выживаемость людей старше 60 лет, выбор терапии должен осуществляться с учетом ее переносимости и сохранения качества жизни. Пациенты с удовлетворительным соматическим статусом и распространенными стадиями ЛХ (IIВ + факторы риска, III–IV) могут рассматриваться как кандидаты для назначения более интенсивных программ химиотерапии. Напротив, более молодые, но имеющие

сопутствующие заболевания нуждаются в снижении потенциального риска токсических осложнений.

Вынужденное снижение интенсивности лечения из-за плохой переносимости путем уменьшения дозы препаратов до 65 % от запланированной расчетной величины (relative dose intensity, RDI) приводит к существенному ухудшению как ОВ, так и выживаемости без прогрессирования [1].

Приемлемая по гематологической токсичности и эффективности программа ABVD представляет высокий риск с точки зрения развития легочных осложнений, вызванных блеомицином. Частота легочной токсичности в группе 60 лет и старше составляет 24 %, а связанная с ней летальность — 18 % [6]. Применение более интенсивных программ в этой возрастной группе сопряжено с возможным увеличением летальности, ассоциированной с терапией. При использовании базовой программы BEACOPP смертность, связанная с терапией, достигает 21 % [7]. При исключении этопозида (BACOPP) летальность, связанная с токсичностью, снижается до 12 %, что все же считается неприемлемым риском для больных ЛХ [8]. В 2 проспективных исследованиях, показавших эффективность режима VEREMВ (винбластин, циклофосфамид, прокарбазин, этопозид, митоксантрон, блеомицин), смертность в результате токсичности терапии составила 3 и 7 % соответственно [9, 10].

В исследовании II фазы GHSG предлагается рассмотреть как вариант терапии первой линии программу PVAG (преднизолон, винбластин, доксорубин, гемцитабин). Авторы исследования сообщают лишь об одном летальном исходе, связанном с терапией, в группе из 55 больных. Однако в исследование включались лица 60–75 лет с соматически сохранным статусом (шкала ВОЗ ≤ 2 баллов), без хронической патологии со стороны внутренних органов [11].

Наше исследование посвящено актуальному вопросу лечения пожилых больных ЛХ с сопутствующими заболеваниями.

Цель работы — оценить эффективность программы IVDG (идарубицин, винбластин, дакарбазин, гемцитабин) (рис. 1) в сравнении с ABVD по принципу «non-inferiority» (не уступает по эффективности). Ожидался более приемлемый профиль сердечно-сосудистой и легочной токсичности IVDG у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое проспективное контролируемое рандомизированное исследование начато в 2009 г.

Имеется выписка из протокола № 112 от 25.09.2015 г. регионального исследовательского этического комитета ГУ «Волгоградский медицинский научный центр» (ГУ ВМНЦ). Работа выполнена в соответствии с принципами биоэтики, в ходе исследования было получено информированное согласие пациентов в установленной форме, были соблюдены принципы конфиденциальности и уважения автономии личности.

Характеристика больных представлена в табл. 1. В исследование включались все пациенты с впервые диагностированной классической ЛХ старше 60 лет вне зависимости от числа и тяжести сопутствующих заболеваний.

IVDG

- Идарубицин — 5 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни.
- Винбластин — 5 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни.
- Дакарбазин — 375 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни.
- Гемцитабин — 800 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни.

Перерыв между циклами — 14 дней.

Редукция дозы гемцитабина до 500 мг/м², дакарбазина — до 300 мг/м² предусмотрена при:

- числе лейкоцитов < 2 × 10⁹/л и/или тромбоцитов < 75 × 10⁹/л ко дню очередного введения препаратов, т. е. ко времени окончания перерыва;
- лейкопении IV степени по критериям ВОЗ > 4 дней.

Рис. 1. Программа IVDG (идарубицин, винбластин, дакарбазин, гемцитабин) для пожилых больных лимфомой Ходжкина с сердечно-сосудистой и/или легочной сопутствующей патологией

Fig. 1. IVDG (idarubicin, vinblastine, dacarbazine, gemcitabine) program for elderly patients with Hodgkin's lymphoma with cardiovascular and/or pulmonary comorbidity

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	IVDG (n = 20)	ABVD (n = 17)	p
Пол, n			
Женщины	13	12	0,5
Мужчины	7	5	
Медиана возраста, лет	70	67	0,8
Распространенные стадии, n	13 (65 %)	12 (71 %)	0,9
Массивные очаги опухолевого роста, n	5 (25 %)	2 (12 %)	0,4
В-симптомы, n	13 (65 %)	8 (47 %)	0,2
МПИ ≥ 3 баллов, n	15 (75 %)	10 (59 %)	0,3
Лактатдегидрогеназа > нормы, n	7 (35 %)	6 (35 %)	0,9
Альбумин (M ± m), ммоль/л	32 ± 1,2	35 ± 1,7	0,055
Общий белок (M ± m), ммоль/л	64,5 ± 2	69,4 ± 1,4	0,07

Таблица 2. Сопутствующие заболевания в группах IVDG и ABVD

Заболевание	IVDG (n = 20), n	ABVD (n = 17), n	p
Различные формы ИБС	16 (80 %)	8 (47 %)	0,04
Различные стадии ХСН с толерантностью к физической нагрузке, ФК 2–3 по NYHA	10 (50 %)	5 (29 %)	0,30
Артериальная гипертензия	14 (70 %)	8 (47 %)	0,20
Пневмосклероз до химиотерапии на фоне ХОБЛ	4 (20 %)	2 (12 %)	0,70

NYHA — классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

В январе 2013 г., когда число пациентов в группах IVDG и ABVD составило 11 и 10 соответственно, выполнен промежуточный анализ. Значимых различий в частоте полных и частичных ремиссий не отмечено. На этом основании с февраля 2013 г., исходя из этических соображений, пациенты с сердечно-сосудистой и/или бронхолегочной патологией получали потенциально менее токсичную терапию IVDG. Этим объясняется несбалансированность групп по частоте различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) — в 2 раза больше в группе IVDG (табл. 2).



Рис. 2. Пациент Ш., 70 лет. Экстрадуральное образование на уровне Th_{II}–Th_{IV}, сдавливающее позвоночный канал, поражение тел Th_{II}–Th_{IV} (MPT 15.01.2015 г.)

Fig. 2. Patient Sh., 70 years old. Extradural formation at the level of Th_{II}–Th_{IV}, strangulating the vertebral canal, involvement of Th_{II}–Th_{IV} (MRT January 15, 2015)



Рис. 3. Пациент Ш., 70 лет. Полная регрессия опухоли после 6 циклов IVDG (MPT 10.02.2016 г.)

Fig. 3. Patient Sh., 70 years old. Complete tumor regression after 6 cycles of IVDG (MRT February 10, 2016)

В группе IVDG 3 пациента имели в анамнезе инфаркт миокарда. У 1 из них были также пневмосклероз и эмфизема легких на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

У другого больного, перенесшего инфаркт миокарда за 15 лет до установления ЛХ, было обнаружено вторичное сморщивание почки. Постоянная форма суправентрикулярной тахикардии выявлялась в 2 наблюдениях в группе IVDG и в 1 — в группе ABVD. Кроме того, в группе ABVD 2 пациента длительно страдали ХОБЛ без инструментальных признаков пневмосклероза. Лечение по поводу солидных злокачественных новообразований ранее получали 2 пациента из группы ABVD и 1 — из группы IVDG.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе ABVD 6 циклов получило 10 (60 %) пациентов, 8 циклов — 7 (40 %). В группе IVDG 4 цикла получило 6 (30 %) больных, 6 циклов — 14 (70 %).

Очередное введение цитостатических препаратов осуществлялось при уровне лейкоцитов более 2×10^9 /л и тромбоцитов более 100×10^9 /л. При лейкопении с числом лейкоцитов менее 2×10^9 /л назначался гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Модификация (уменьшение) дозы гемцитабина и дакарбазина в группе IVDG осуществлена у 3 (15 %) пациентов с учетом токсических осложнений в предыдущем цикле.

Лучевая терапия в суммарной дозе 30 Гр проводилась только на остаточные образования при достижении частичной ремиссии. Облучение выполнялось 5 (25 %) больным после IVDG и 8 (47 %) — после ABVD ($p = 0,26$).

Для иллюстрации представляем клиническое наблюдение пациента 70 лет, с отражением динамики ответа на лечение по схеме IVDG (рис. 2 и 3). У больного ко времени установления ЛХ стадии IVA имелось поражение надключичных, подмышечных, медиастинальных лимфатических узлов, а также объемное экстрадуральное образование в позвоночном канале на уровне тел позвонков Th_{II}–Th_{IV}.

Имели место вторичные изменения в позвонках со стенозом позвоночного канала и компрессионной миелопатией на уровне Th_{II}–Th_{IV}. Отмечалась нижняя параплегия с нарушением функции тазовых органов, потребовавшая эпицистостомии (15.01.2015 г.). Ламинэктомия с целью декомпрессии и биопсии опухоли была выполнена 23.01.2015 г. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования позволили верифицировать ЛХ, вариант с нодулярным склерозом, тип II. Диагностические многоядерные клетки Березовского—Рид—Штернберга CD30+, CD15+, PAX5+ (слабое ядерное окрашивание). Клетки окружены реактивными лимфоидными элементами, гистиоцитами и волокнами склероза. Сопутствующие заболевания представлены стенокардией напряжения, функциональный класс (ФК) II и хронической сердечной недостаточностью, ФК 2 по NYHA.

После 6 циклов IVDG констатирована полная ремиссия ЛХ. Ко времени написания статьи пациент находился под динамическим наблюдением.

К началу февраля 2017 г. медиана наблюдения составила 6 лет. В группе IVDG умерло 11 (55 %) из 20 пациентов, в группе ABVD — 7 (41 %) из 17. Из 11 умерших в группе IVDG у 4 причиной смерти были не связанные с ЛХ заболевания (рак толстой кишки, инфаркт миокарда, фатальное нарушение ритма сердца и повторный ишемический инсульт). В группе IVDG 5-летняя ОБ составила 49 %, в группе ABVD — 22 % ($p = 0,41$). Результаты терапии и кривые ОБ представлены в табл. 3 и на рис. 4.

Таблица 3. Результаты терапии в группах IVDG и ABVD

Результаты	IVDG (n = 20)	ABVD (n = 17)	p
ПР	14	10	0,5
ЧР	3	4	0,7
Стабилизация/рефрактерность	2	1	0,9
Прогрессирование	1	2	0,9
Рецидив			
Ранний*	1	1	0,9
Поздний**	2	1	0,9

ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

* Ранний рецидив — ПР сохранялась > 3 мес., но < 1 года.

** Поздний рецидив — ПР сохранялась > 1 года.

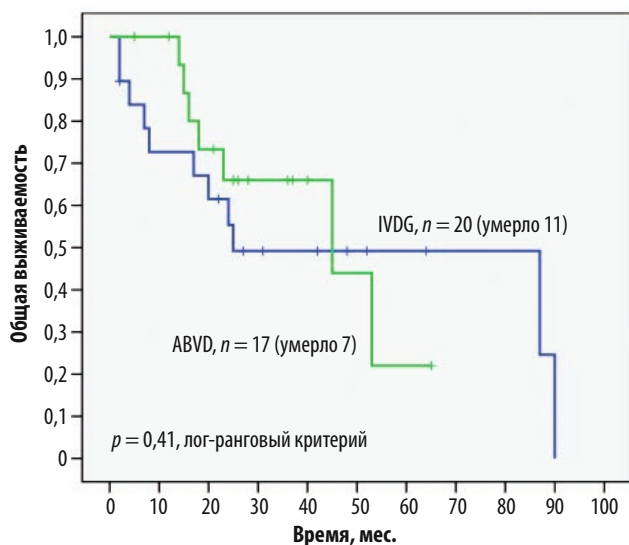


Рис. 4. Общая 5-летняя выживаемость в группах IVDG и ABVD

Fig. 4. 5-year overall survival in IVDG and ABVD groups

Лейкопения III–IV степени отмечена у 3 (25 %) пациентов из группы ABVD и у 4 (20 %) — из группы IVDG перед очередным введением препаратов. После назначения Г-КСФ в течение 2–3 дней показатели гранулоцитопоза восстановились и терапия была продолжена. Ни одного случая инфекционных осложнений на фоне лейкопении не наблюдалось. Снижение числа тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ отмечено у 1 (5 %) пациента в группе IVDG и не требовало трансфузионной поддержки.

Частота индуцированного пульмонального фиброза (рис. 5), определяемого после завершения всей программы терапии, была значимо ниже в группе IVDG ($n = 0$) в сравнении с группой ABVD ($n = 4$; 24 %) ($p = 0,004$).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании имеющихся литературных данных сделать вывод о преимуществе той или иной лечебной

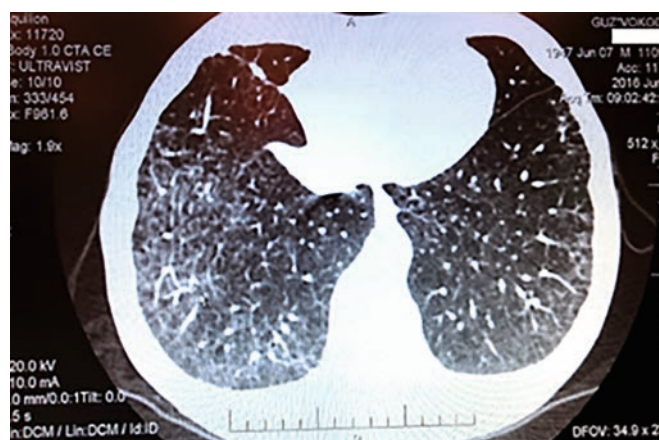


Рис. 5. МРТ-картина легочного фиброза у пациента 68 лет, получавшего лечение по программе ABVD

Fig. 5. MRT-image of pulmonary fibrosis in 68-years old patient treated with ABVD

программы у пожилых пациентов с ЛХ невозможно. Сложности возникают уже на этапе сбора данных о количестве лиц с распространенными стадиями, профиле сопутствующих заболеваний в группе и анализе токсических осложнений. В табл. 4 и 5 представлены некоторые данные ретроспективных и проспективных исследований, выполненных после 2000 г. Если сделать акцент на проспективных исследованиях, в которые включались только больные с распространенными стадиями ЛХ, то показатель 5-летней ОВ находится в пределах 42–58 %. Отсутствие связанной с терапией смертности можно считать скорее исключением. Этот показатель наиболее высокий при использовании программы BEACOPP-21 (21 %). В большинстве же отчетов он находится в пределах 3–9 %.

Интересно отметить, что даже при ранних стадиях ЛХ у лиц пожилого возраста летальность, связанная с терапией, более чем в 15 раз выше в сравнении с молодыми пациентами. Так, в рандомизированных исследованиях III фазы GHSG HD10 и HD11, включавших

Таблица 4. Ретроспективные клинические исследования лимфомы Ходжкина после 2000 г.

Автор, год	Число больных/доля распространенных стадий	Период лечения, годы	Медиана (диапазон) возраста, лет	Терапия первой линии	5-летняя ОВ
G.L. Stark et al., 2002 [4]	102/60 %	1991–1998	72 (60–91)	Гетерогенная	Медиана 26 мес.
C.D. Weekes et al., 2002 [13]	56/73 %	1982–1998	Нет данных	ChIVPP, ChIVPP/ABV	ChIVPP/ABV — 67 % ChIVPP — 30 %
G. Enblad et al., 2002 [19]	77/53 %	1985–1988	71 (61–91)	MOPP/ABVD — 71 % ChIVPP — 22 %	45 %
G. Enblad et al., 2002 [19]	62/42 %	1989–1992	71 (60–88)	LVPP/OEPA	48 %
H.K. Kim et al., 2003 [20]	86/40 %	1969–1995	68 (60–93)	Гетерогенная (только ЛТ — 50 %)	48 %
O. Landgren et al., 2003 [1]	88/69 %	1973–1994	72 (60–92)	MOPP/ABVD	39 %
A. Engert et al., 2005 [2]	372/48 %	1988–1998	65 (60–75)	COPP/ABVD COPP/ABV/IMEP BEACOPP	65 %
D.J. Van Spronsen et al., 2005 [21]	57/37 %	1995–2001	Нет данных	Гетерогенная	46 %
A.M. Evens et al., 2012 [3]	95/64 %	1999–2009	67 (60–89)	Гетерогенная	58 %

Таблица 5. Проспективные клинические исследования лимфомы Ходжкина после 2000 г.

Автор, год	Число больных/доля распространенных стадий	Медиана возраста, лет	Терапия первой линии	Смертность, связанная с терапией	Выживаемость
N. Macpherson et al., 2002 [22]	38/100 %	72	ODBER	0 %	5-летняя ОВ — 42 %
A. Levis et al., 2004 [9]	105/54 %	71 (средний)	VEPEMB	3 %	5-летняя ОВ — 64 %
V. Ballova et al., 2005 [7]	68/100 %	70	COPP/ABVD vs BEACOPP-21	9 vs 21 %	5-летняя ОВ: COPP/ABVD — 50 %, BEACOPP-21—50 %
A. Kolstad et al., 2007 [23]	29/62 %	71	CHOP ± ЛТ	7 %	3-летняя ОВ: ранние стадии — 91 %, распространенные — 67 %
B. Klimm et al., 2007 [24]	89/37 %	66	COPP/ABVD + ЛТ	Нет данных	5-летняя ОВ: ЛТ на расширенные поля — 59 %, на вовлеченные зоны — 81 %
S.J. Proctor et al., 2012 [10]	103/70 %	73	VEPEMB	7 %	3-летняя ОВ: ранние стадии — 81 %, распространенные — 66 %
A.M. Evens et al., 2013 [6]	44/100 %	65	ABVD vs Stanford V	9 %	5-летняя ОВ — 58 %
B. Boll et al., 2013 [12]	117/0 %	66	ABVD + ЛТ	5 %	5-летняя ОВ — 81 %

ЛТ — лучевая терапия.

117 пожилых пациентов, связанная с терапией ABVD смертность в группе пожилых составила 5 vs 0,3 % в группе моложе 60 лет ($p < 0,001$) [12].

Следует подчеркнуть, что и показатели 5-летней ОВ пожилых пациентов с ранними стадиями в этих исследованиях были существенно хуже в сравнении с группой моложе 60 лет — 81 vs 97 %, что еще более актуализирует важность гериатрического фактора. Независимое влияние последнего и наличия сопутствующих заболеваний на ОВ было убедительно показано в ряде исследований. Так, в исследовании A. Levis и соавт. [9] 105 пожилых пациентов получали терапию по программе VEPEMB (винбластин, циклофосфамид, прокарбазин, этопозид, митоксантрон, блеомицин). В многофакторном анализе показано значимое отрицательное влияние на бессобытийную выживаемость (БСВ) и ОВ не только таких классических факторов прогноза, как стадия и наличие В-симптомов, но и наличия сопутствующих заболеваний (5-летняя ОВ без сопутствующих заболеваний — 69 %, при наличии сопутствующих заболеваний — 54 %; $p < 0,01$). В другом ретроспективном исследовании снижение повседневной активности, оцениваемое по индексу ADL (activity of daily living), показало существенное негативное влияние на ОВ и свободную от неудач выживаемость. В многофакторной модели возраст 70 лет и старше и снижение индекса ADL были самыми значимыми факторами риска.

У пожилых больных ЛХ акцент на пользе и рисках токсических осложнений от включения в режим тех или иных цитостатических агентов позволяет выделить среди прочих антрациклиновые антибиотики и блеомицин. Значение антрациклинов в лечении ЛХ весьма существенное, чтобы полностью отказаться от препаратов данного класса. Так, группа по изучению лимфом из Небраски выполнила ретроспективный анализ различий эффективности программ ChIVPP и ChIVPP/ABV в группе пожилых пациентов. Частота общего ответа была существенно выше среди получавших ChIVPP/ABV, что нашло отражение и в показателях выживаемости: 5-летняя БСВ составила 52 и 24 %, ОВ — 67 и 30 % соответственно [13]. В боль-

шинстве рекомендаций по химиотерапии новообразований у пациентов пожилого возраста, как правило, обсуждается замена более кардиотоксичных средств на препараты с минимальной сердечно-сосудистой токсичностью. Включение идарубицина в программу IVDG в нашем исследовании связано с минимизацией риска возможных сердечно-сосудистых осложнений при стремлении использовать эффект антрациклиновых препаратов.

Серьезнее представляется проблема применения блеомицина в пожилой возрастной группе, тем более у лиц с наличием сопутствующих легочных заболеваний. Легочная токсичность блеомицина у пациентов старше 60 лет исследована в протоколе III фазы E2496, целью которого было сравнить эффективность ABVD и Stanford V. В исследование включено 794 человека, из которых только 45 были в возрасте 60 лет и старше. В данной подгруппе не отмечено различий в показателях выживаемости между группами исследования. Токсические осложнения и их частота в целом были одинаковыми в группах. Частота блеомицин-ассоциированной легочной токсичности в группе 60 лет и старше составила 24 %, а связанная с ней смертность — 18 %. Важно, что 91 % случаев данного вида токсичности наблюдался в группе ABVD [6].

Тенденцию отказа от блеомицина можно отметить как в работах по лечению ЛХ у пожилых (например, режим PVAG), так и в современных исследованиях по лечению молодых больных с ранними [14] и распространенными стадиями ЛХ. В последнем случае исключение блеомицина сопряжено с эскалацией доз других цитостатических средств (EACOPP-14) или с включением новых препаратов, таких как брентуксимаб ведотин (BreCADD) [15, 16].

В настоящем исследовании режим IVDG демонстрирует отсутствие риска легочной токсичности, в т. ч. у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Не менее актуальной проблемой представляется объективная необходимость редукции объема запланированной терапии у некоторых пожилых пациентов. В данной статье мы не обсуждаем известные механизмы возрастного снижения резервов системы

кроветворения, метаболизма и выведения цитостатических препаратов. Программа ABVD, являющаяся одной из базовых опций первой линии и характеризующаяся приемлемым профилем токсичности, может быть невыполнима у ряда пожилых больных. Так, согласно исследованию O. Landgren и соавт., превышение RDI на 65 % в программе ABVD сопровождается плохой переносимостью лечения и необходимостью коррекции доз и интервалов между введениями.

К сожалению, следствием уменьшения величины RDI ≤ 65 % от запланированной является ухудшение показателя ОВ ($p = 0,001$), в т. ч. по причине уменьшения частоты полных ремиссий [1]. Очевидно, что унифицированный подход и строгость соблюдения принципа дозоинтенсивности для пожилых пациентов едва ли возможны по причине разнообразных рисков, связанных с пожилым возрастом и сопутствующими заболеваниями. Именно поэтому предложения по выбору терапии ЛХ у пожилых пациентов варьируют от монотерапии винбластином или СНОР до программы ВЕРЕМВ [17].

В нашей программе возможность снижения дозы гемцитабина и дакарбазина вытекает из необходимости все же использовать максимально эффективный препарат, нежели назначать заведомо паллиативное противоопухолевое лечение с минимальной перспективой достижения полной ремиссии. Наиболее негативным фактором, влияющим на длительность ОВ в исследовании II фазы режима ВЕРЕМВ, S.J. Proctor и соавт. назвали недостижение полной ремиссии [10].

Таким образом, использование наиболее эффективных препаратов у лиц с сопутствующими заболеваниями и возрастными изменениями репаративных и функциональных резервов представляется нам желательным и практически выполнимым. Возможно, результаты проводимых в настоящее время клинических исследований брентуксимаба ведотина как в монорежиме, так и в сочетании с различными противоопухолевыми препаратами (бендамустин, дакарбазин, схемы CAP, AVD) также позволят расширить выбор терапии первой линии в группе пожилых больных ЛХ [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Программа IVDG может быть предложена в качестве первой линии терапии ЛХ у лиц пожилого возраста, особенно при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых и легочных заболеваний. При сравнимой с ABVD эффективности данная программа может иметь более приемлемый профиль сердечно-сосудистой и легочной токсичности.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: К.Д. Капланов.

Сбор и обработка данных: Т.Ю. Клиточенко, А.Л. Шипаева, М.Н. Широкова, И.В. Матвеева, Н.Б. Лавришина.

Предоставление материалов исследования: К.Д. Капланов, А.Л. Шипаева, И.В. Матвеева.

Анализ и интерпретация данных: К.Д. Капланов.

Подготовка рукописи: К.Д. Капланов.

Окончательное одобрение рукописи: К.Д. Капланов, Т.Ю. Клиточенко, А.Л. Шипаева.

Административная поддержка: К.Д. Капланов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Landgren O, Algernon C, Axtdorph U, et al. Hodgkin's lymphoma in the elderly with special reference to type and intensity of chemotherapy in relation to prognosis. *Haematologica*. 2003;88(4):438–44.
- Engert A, Ballova V, Haverkamp H, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5052–60. doi: 10.1200/jco.2005.11.080.
- Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E, et al. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. *Blood*. 2012;119(3):692–5. doi: 10.1182/blood-2011-09-378414.
- Stark GL, Wood KM, Jack F, et al. Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study. *Br J Haematol*. 2002;119(2):432–40. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03815.x.
- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1506–14.
- Evens AM, Hong F, Gordon LI, et al. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. *Br J Haematol*. 2013;161(1):76–86. doi: 10.1111/bjh.12222.
- Ballova V, Ruffer JU, Haverkamp H, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol*. 2005;16(1):124–31. doi: 10.1093/annonc/mdl023.
- Halbgsuth TV, Nogova L, Mueller H, et al. Phase 2 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood*. 2010;116(12):2026–32. doi: 10.1182/blood-2009-11-253211.
- Levis A, Anselmo AP, Ambrosetti A, et al. VEPOMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. *Ann Oncol*. 2004;15(1):123–8. doi: 10.1093/annonc/mdh012.
- Proctor SJ, Wilkinson J, Jones G, et al. Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the SHIELD study. *Blood*. 2012;119(25):6005–15. doi: 10.1182/blood-2011-12-396556.
- Boll B, Bredenfeld H, Gorgen H, et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;118(24):6292–8. doi: 10.1182/blood-2011-07-368167.
- Boll B, Gorgen H, Fuchs M, et al. ABVD in older early stage Hodgkin lymphoma patients treated within the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD11 Trials. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1522–9. doi: 10.1200/jco.2012.45.4181.
- Weekes CD, Vose JM, Lynch JC, et al. Hodgkin's disease in the elderly: improved treatment outcome with a doxorubicin-containing regimen. *J Clin Oncol*. 2002;20(4):1087–93. doi: 10.1200/jco.20.4.1087.
- Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;385(9976):1418. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61469-0.
- Леонтьева А.А., Демина Е.А. Лечение распространенных стадий лимфомы Ходжкина: обзор литературы. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(3):255–66. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-255-266. [Leont'eva AA, Demina EA. Treatment of Advanced Stage Hodgkin's Lymphoma: Literature Review. *Clinical oncohematology*. 2015;8(3):255–66. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-255-266. (In Russ)]
- Borchmann P, Eichenauer DA, Pluetschow A, et al. Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced stage classical Hodgkin lymphoma: Final analysis of a randomized phase II study. *Blood*. 2015;126:580 (abstract).
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016. С. 29–30. [Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy. (Russian clinical guide-

lines in diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders). Moscow: Buki Vedi Publ.; 2016. pp. 29–30. (In Russ)

18. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood*. 2015;126(26):2798–804. doi: 10.1182/blood-2015-06-644336.

19. Enblad G, Gustavsson A, Sundstrom C, Glimelius B. Patients above sixty years of age with Hodgkin's lymphoma treated with a new strategy. *Acta Oncol*. 2002;41(7):659–67. doi: 10.1080/028418602321028283.

20. Kim HK, Silver B, Li S, et al. Hodgkin's disease in elderly patients (≥60): Clinical outcome and treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(2):556–60. doi: 10.1016/s0360-3016(02)04596-0.

21. Van Spronsen DJ, Janssen-Heijnen MLG, Lemmens VEPP, et al. Independent prognostic effect of co-morbidity in lymphoma patients: results of the

population-based Eindhoven Cancer Registry. *Eur J Cancer*. 2005;41(7):1051–7. doi: 10.1016/j.ejca.2005.01.010.

22. Macpherson N, Klasa RJ, Gascoyne R, et al. Treatment of elderly Hodgkin's lymphoma patients with a novel 5-drug regimen (ODBEP): a phase II study. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(7):1395–402. doi: 10.1080/10428190290033332.

23. Kolstad A, Nome O, Delabie J, et al. Standard CHOP-21 as first line therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48(3):570–6. doi: 10.1080/10428190601126610.

24. Klimm B, Eich HT, Haverkamp H, et al. Poorer outcome of elderly patients treated with extended-field radiotherapy compared with involved-field radiotherapy after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol*. 2007;18(2):357–63. doi: 10.1093/annonc/mdl379.

