

Отдаленные результаты лечения подростков и молодежи с лимфомой Ходжкина по модифицированному педиатрическому протоколу DAL-HD-90

Е.Г.Аршанская^{2,4}, С.В.Сёмочкин^{1,2}, В.М.Сотников³, В.Л.Иванова⁴

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. С.А.Румянцев);

²Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева,

отдел оптимизации лечения подростков и молодежи с гематологическими заболеваниями, Москва (зав. отделом — проф. С.В.Сёмочкин);

³Российский научный центр рентгенодиагностики, отдел лучевой терапии и комбинированных методов лечения, Москва (зав. отделом — проф. Г.А.Паншин);

⁴Городская клиническая больница им. С.П.Боткина, Москва (главный врач — проф. А.В.Шабунин)

В статье представлен анализ отдаленных результатов терапии группы подростков ($n = 48$; медиана возраста — 16,6 года; минимальный и максимальный возраст — 15,0 и 18,1 года) и молодежи ($n = 49$; медиана возраста — 21,0 года; минимальный и максимальный возраст — 18,5 и 33,6 года) с первичной лимфомой Ходжкина. Все пациенты были пролечены по педиатрическому протоколу DAL-HD-90 в период с 1997 по 2008 г. По всей группе больных 12-летняя бессобытийная выживаемость составила $73,4 \pm 4,8\%$, общая выживаемость — $81,5 \pm 4,7\%$. Для подростков 12-летняя бессобытийная выживаемость при ранних стадиях болезни документирована на уровне $83,3 \pm 15,2\%$, при промежуточных — $80,9 \pm 10,0\%$ и при поздних — $72,2 \pm 9,8\%$. Долгосрочные результаты лечения молодых взрослых с промежуточными и поздними стадиями лимфомы Ходжкина уступают таковым подросткам. Частота вторичных опухолей по всем пациентам составила 2,1% случаев.

Ключевые слова: подростки, молодежь, лимфома Ходжкина, протокол DAL-HD-90

Long-Term Results of Treatment of Adolescents and Young Adults with Hodgkin's Lymphoma according to the Modified Pediatric Protocol DAL-HD-90

E.G.Arshanskaya^{2,4}, S.V.Semochkin^{1,2}, V.M.Sotnikov³, V.L.Ivanova⁴

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. S.A.Rumyantsev);

²Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev,

Department of Optimizing the Treatment of Adolescents and Young Adults with Hematological Diseases, Moscow (Head of the Department — Prof. S.V.Semochkin);

³Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Department of Radiation Therapy and Combined Treatments, Moscow (Head of the Department — Prof. G.A.Panshin);

⁴Municipal Clinical Hospital named after S.P.Botkin, Moscow (Chief Doctor — Prof. A.V.Shabunin)

This article presents the analysis of long-term results of therapy of adolescents ($n = 48$; median age — 16.6 years; minimum and maximum age — 15.0 and 18.1) and young adults ($n = 49$; median age — 21.0 years; minimum and maximum age — 18.5 and 33.6) with primary Hodgkin's lymphoma (HL). During 1997–2008 all the patients were treated according to the pediatric protocol DAL-HD-90. Twelve-year event-free survival was $73.4 \pm 4.8\%$ and overall survival — $81.5 \pm 4.7\%$ for all patients. Twelve-year event-free survival for adolescents at the early stages of HL was documented at the level of $83.3 \pm 15.2\%$, at the intermediate stages — $80.9 \pm 10.0\%$ and at the advanced stages — $72.2 \pm 9.8\%$. Long-term treatment results of young adults with intermediate and advanced stages of HL were inferior to those of adolescents. The frequency of secondary tumors in all patients was in 2.1% of cases.

Key words: adolescents, young adults, Hodgkin's lymphoma, protocol DAL-HD-90

Подростки и молодые взрослые представляют собой уникальную по своим биологическим и социальным особенностям возрастную категорию, определяемую периодом жизни от 15 до 30 лет [1]. С клинических позиций пациенты этой группы отличаются от детей и взрослых старших возрастов индивидуальной структурой онкологических заболеваний, биологическими характеристиками опухолей, особенностями метаболизма химиопрепаратов, максимальными требованиями к защите репродуктивной функции, сохранению психологического и физического благополучия при проведении агрессивных методов лечения [1, 2]. Подростки и молодежь реже других участвуют в клинических исследованиях и часто, по крайней мере, внешне легкомысленно относятся к своему заболеванию, что в крайней форме выражается в немотивированных случаях отказа от лечения или несоблюдении сроков его проведения [3].

Одно из самых частых онкологических заболеваний подростков и молодежи — лимфома Ходжкина (ЛХ). Успехи последних десятилетий в лечении данной патологии внесли особый вклад в понимание принципов диагностики, стадирования и лечения онкологических заболеваний в целом [4]. Понимание оптимальной терапии ЛХ для подростков и молодежи до настоящего времени не определено [5]. Как педиатрические, так и взрослые онкологические исследовательские группы демонстрируют впечатляющие успехи в лечении ЛХ при том, что их подходы имеют существенные различия [6–8].

Цель работы — оценить долгосрочную выживаемость подростков и молодежи с лимфомой Ходжкина, пролеченных по модифицированному педиатрическому протоколу DAL-HD-90. Работа представляет собой финальные результаты собственного оригинального проспективного клинического исследования.

Пациенты и методы

В период с 11.1997 по 04.2008 г. по модифицированному протоколу DAL-HD-90 были пролечены 48 подростков (21 юноша и 27 девушек) и 49 молодых взрослых (16 юношей и 33 девушки) с впервые диагностированной ЛХ. Анализ результатов выполнен по состоянию на 30.01.2014.

Больным с ранними стадиями (IA, IB, IIA по классификации Ann-Арбор) проводили терапию в объеме двух циклов химиотерапии по схеме ODPА (винкристин, дакарбазин, преднизолон, адриамицин) для лиц женского или OEPА (винкристин, этопозид, преднизолон, адриамицин) для лиц мужского пола. Пациентам с промежуточными

стадиями (IIB, IIIA, IEA, IEB, IIEA) в программу терапии дополнительно включали 2 цикла консолидации COPD (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин). В случае генерализованных стадий (IIIB, IVA, IVB, IIEB, IIIEA, IIIEB) вне зависимости от пола назначали 2 цикла ODPА и 4 цикла COPD. Лучевую терапию проводили на первично пораженные лимфатические области в суммарной очаговой дозе 30 Гр плюс дополнительно 6–10 Гр на остаточные опухоли. Облучение первично вовлеченных нелимфоидных органов (за исключением костного мозга) осуществляли в дозах, адаптированных к лучевой толерантности соответствующих нормальных тканей. Легкие, печень и почки не включали в программу лучевой терапии в случае полной регрессии опухолевых очагов в данных органах в процессе химиотерапии. Подробное описание модификации оригинального протокола представлено в наших предыдущих публикациях [9].

Эффективность лечения определяли по частоте достижения полных ремиссий (ПР), частоте рецидивов, случаев первичной рефрактерности, смертей, по показателям общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ). Под отрицательным событием при расчете БСВ понимали рецидив, смерть вследствие любой причины, прогрессирование на терапии, отсутствие ПР после окончания всей программы лечения, осложнения терапии, повлекшие ее прекращение, вторые опухоли или любые другие отдаленные осложнения, угрожающие жизни. Выбывшими из под наблюдения считали субъектов, по которым не было сведений в течение последних 12 мес.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием компьютерной программы «SPSS 20.0». Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана–Мейера, стандартную ошибку для показателей выживаемости — по формуле Гринвуда. Значимость различий между кривыми выживаемости определяли с помощью лог-ранк теста. Анализ показателей выживаемости выполнен с учетом сведений о потерянных пациентах по методу LOCF (Last Observation Carried Forward), основанному на включении в анализ данных последнего обследования, не соответствующего по времени точке окончания исследования [10]. Сравнительный анализ качественных признаков между группами проводили с помощью непараметрического критерия χ^2 , порядковых — U -критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные признаки, не имеющие нормального распределения, описывали медианой и крайними значениями признака в изучаемой совокупности — $Me (X_{min}-X_{max})$.

Результаты исследования и их обсуждение

Инициальная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Медиана возраста на момент начала лечения по протоколу для группы подростков составила 16,6 (15,0–18,1) года, для молодых взрослых — 21,0 (18,5–33,6) года. В популяции преобладали лица женского пола (61,9%). Доминирующим гистологическим вариантом заболевания был нодулярный склероз (73,2%). К ранним стадиям по классификации Ann-Арбор были отнесены 11 (11,3%) пациентов, промежуточным —

Для корреспонденции:

Сёмочкин Сергей Вячеславович, доктор медицинских наук, заведующий отделом оптимизации лечения подростков и молодежи с гематологическими заболеваниями Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, Ленинский пр-т, 117/2

Телефон: (495) 653-1478

E-mail: semochkin_sv@rsmu.ru

Статья поступила 24.06.2014, принята к печати 17.09.2014

Таблица 1. Инициальные характеристики больных

Показатель	Подростки		Молодежь		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	48	100,0	49	100,0	97	100,0
Возраст, лет	16,6 (15,0–18,1)		21,0 (18,5–33,6)		18,9 (15,0–33,6)	
Девушки	27	56,2	33	67,3	60	61,9
Гистологический вариант классической ЛХ:						
нодулярный склероз	35	72,9	36	73,5	71	73,2
смешанно-клеточный	12	25,0	12	24,5	24	24,7
лимфоидное истощение	1	2,1	1	2,0	2	2,1
Прогностические факторы:						
симптомы интоксикации (В-стадии)	38	79,2	41	83,7	79	81,4
повышение СОЭ*	7	14,6	8	16,3	15	15,5
опухолевые массы (10 см и более)	10	20,8	7	14,3	17	17,5
число пораженных лимфатических регионов (4 и более)	35	72,9	26	53,1	61	62,9
Терапевтические группы DAL-HD-90:						
ранние стадии	6	12,5	5	10,2	11	11,3
промежуточные стадии	19	39,6	15	30,6	34	35,1
распространенные стадии	23	47,9	29	59,2	52	53,6

Статистически значимых различий между подростками и молодыми взрослыми при сравнении групп по всем показателям не выявлено;
 * — повышение СОЭ более 30 мм/ч при В-стадиях и более 50 мм/ч при А-стадиях

Таблица 2. Результаты терапии в зависимости от возраста наблюдаемых больных

Показатель	Подростки		Молодежь		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	48	100,0	49	100,0	97	100,0
Срок наблюдения за выжившими пациентами, лет	12,2 (6,7–17,2)		11,0 (4,3–16,3)		12,0 (4,3–17,2)	
Полная ремиссия	46	95,8	43	87,8	89	91,8
Первичная рефрактерность	2	4,2	6	12,2	8	8,2
Рецидивы:						
ранние	1	2,1	1	2,0	2	2,1
поздние	6	12,5	6	12,2	12	12,4
Причины смерти:						
прогрессия/рецидивы	4	8,3	5	10,2	9	9,3
осложнения терапии	2	4,2	2	4,1	4	4,1
травма	1	2,1	0	0,0	1	1,0
Вторичные опухоли	0	0,0	2	4,1	2	2,1
Потеряны из-под наблюдения	15	31,3	10	20,4	25	25,8
Живы (под наблюдением)	26	54,2	32	65,3	58	59,8

Статистически значимых различий между подростками и молодыми взрослыми при сравнении групп по всем показателям не выявлено

34 (35,1%) и распространенным — 52 (53,6%). При сравнении групп по инициальным прогностическим факторам, включая симптомы интоксикации (В-стадии), повышение СОЭ, число пораженных лимфатических регионов и наличие больших инициальных опухолевых масс (10 см и более в наибольшем измерении), достоверных различий между подростками и молодыми взрослыми не выявлено.

Результаты лечения в зависимости от возраста представлены в табл. 2. По состоянию на 30.01.2014 медиана наблюдения за выжившими пациентами для группы подростков составила 12,2 (6,7–17,2) года, для молодых взрослых — 11,0 (4,3–16,3). Прослеживается тенденция более высокой частоты ПР для подростков, чем для молодых взрослых (95,8 против 87,8% соответственно) за счет меньшего числа случаев первичной рефрактерности,

однако достоверности различий между группами не выявлено. По частоте рецидивов достоверных различий также не отмечено. В исследовании документировано 2 случая вторичной солидной опухоли, диагностированной в пределах полей облучения (рак яичника и рак щитовидной железы) только в старшей возрастной группе. Ни одного случая миелодиспластического синдрома или вторичного острого миелоидного лейкоза не зарегистрировано.

Количество смертельных исходов вследствие любых причин между группами также достоверно не различалось — 7 (14,6%) против 7 (14,3%) соответственно. В первой контрольной точке нашего исследования (01.04.2008) был потерян из-под наблюдения лишь один (1,0%) пациент, при финальном анализе (30.01.2014) — уже 25 (25,8%). Подростки представляют собой небольшую возрастную когорту, для

которой характерны высокая мобильность, частые смены места жительства и фамилий при создании собственных семей, что затрудняет длительный контроль над статусом выживших пациентов с онкологическими заболеваниями и снижает, в конечном счете, качество исследований. В нашей работе в группе подростков было потеряно в 1,5 раза больше пациентов, чем среди молодых взрослых — 15 (31,3%) против 10 (20,4%) соответственно, а также в 1,3 раза больше мужчин, чем женщин, — 11 (29,7%) против 14 (23,3%) (в обоих случаях различия недостоверны).

По всем пациентам 6-летняя ОВ составила $88,6 \pm 3,4\%$, 12-летняя — $81,5 \pm 4,7\%$. По данному параметру не выявлено достоверных различий между подростками и молодежью. У подростков 6-летняя ОВ составила — $89,1 \pm 4,6\%$ ($n = 49$; умерли — 5; потеряны — 0) против $88,2 \pm 5,0\%$ (48; 5; 1) у молодежи; 12-летняя ОВ у подростков — $82,0 \pm 6,4\%$ (49; 7; 15) против $80,7 \pm 6,8\%$ (48; 7; 10) у молодежи. Различия между группами недостоверны (рис. 1).

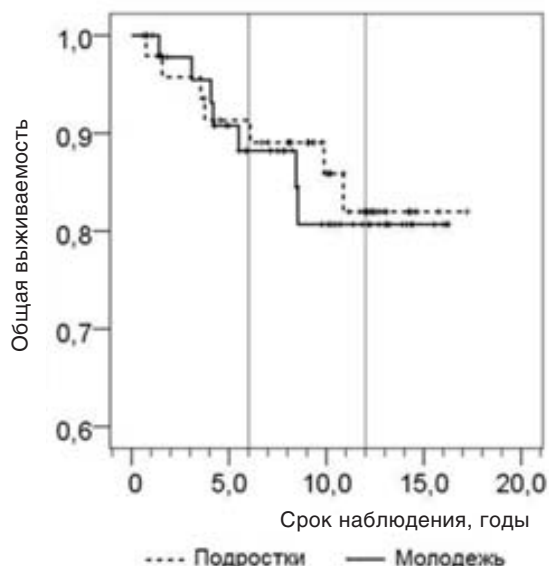


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с ЛХ в зависимости от возраста.

Кривые БСВ в зависимости от возраста представлены на рис. 2. По всем больным 6-летняя БСВ составила $79,1 \pm 4,3\%$, 12-летняя — $73,4 \pm 4,8\%$. В отношении данного параметра прослеживается тенденция к повышению количества неблагоприятных событий с возрастом. Для подростков 6-летняя БСВ составила $85,0 \pm 5,2\%$ ($n = 49$; событий — 7; потеряны — 0) против $72,7 \pm 6,8\%$ (48; 12; 1) для молодежи; 12-летняя — $77,3 \pm 6,4\%$ (49; 10; 15) против $69,7 \pm 7,2\%$ (48; 13; 10). Различия между группами недостоверны.

Анализ БСВ в зависимости от терапевтической группы протокола DAL-HD-90 представлен на рис. 3. Для пациентов с ранними стадиями болезни 12-летняя БСВ составила $90,9 \pm 8,7\%$, промежуточными — $77,7 \pm 8,3\%$ и распространенными — $65,9 \pm 7,1\%$ ($p > 0,05$ при всех вариантах сравнения). Для пациентов с промежуточными и поздними стадиями болезни прослеживается тенденция ухудшения показателя БСВ с возрастом пациентов.

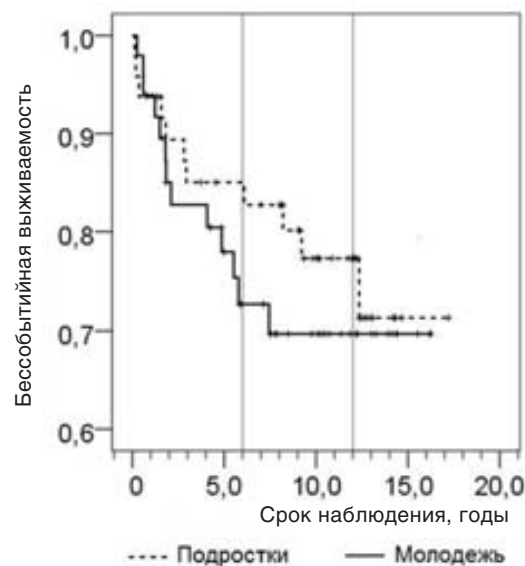


Рис. 2. Бесобытийная выживаемость пациентов с ЛХ в зависимости от возраста.

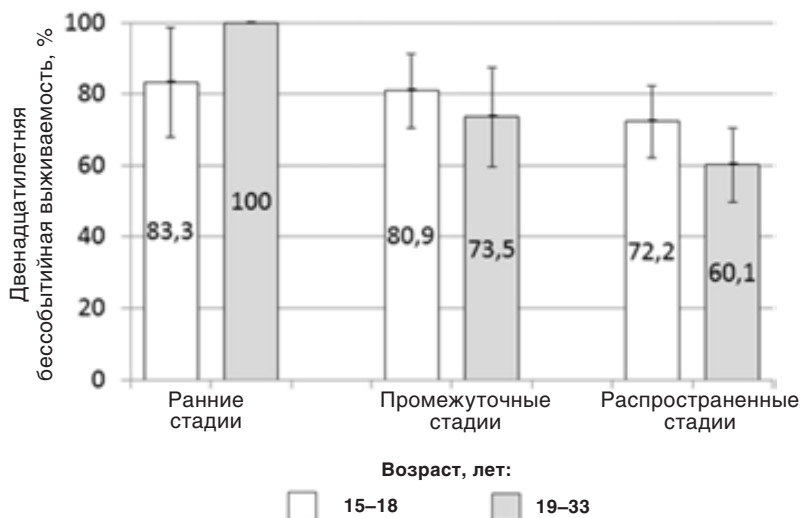


Рис. 3. Бесобытийная выживаемость (12-летняя) пациентов в зависимости от распространенности ЛХ. Статистически значимых различий между группами в рамках стадий не выявлено.

В доступной литературе число публикаций, касающихся длительных сроков наблюдения за подростками и молодежью с ЛХ, весьма ограничено, вследствие чего нет полной ясности в плане выбора лучшего терапевтического подхода. В частности, анализ базы данных Weston Park Hospital (Великобритания) пациентов с ЛХ ($n = 145$), пролеченных по взрослым программам, продемонстрировал крайне неблагоприятную выживаемость при поздних стадиях [5]. Вероятность 20-летней БСВ для пациентов 15–19 лет составила лишь 16,6% (медиана наблюдения — 14,3 года) против 58,7% (медиана наблюдения — 15,3 года) для возраста 20–25 лет ($p < 0,05$), ОВ — 52,5 против 80,2% ($p < 0,05$). В другом недавно опубликованном исследовании, выполненном в Венгрии, представлен анализ лечения пациентов в возрасте от 14 до 21 года ($n = 245$) по педиатрическим (OPPA/OEPA ± COPP) и взрослым (ABVD) протоколам [7]. В данной работе продемонстрировано преимущество педиатрической программы для лечения подростков до 18 лет по сравнению со взрослой: 10-летняя БСВ — $82,4 \pm 4\%$ против $59,1 \pm 8\%$ ($p < 0,05$). В отношении молодых взрослых никакого преимущества получено не было, что корреспондирует с нашими данными.

С другой стороны, данные германской исследовательской группы по ЛХ (German Hodgkin Study Group, GHSG) в серии исследований HD4–HD9 не выявили различий в результатах лечения подростков ($n = 557$; возраст — 15–20 лет) и молодых взрослых ($n = 3228$; 21–45 лет) при лечении по взрослым протоколам ABVD и BEACOPP [11]. В данной работе 6-летняя выживаемость, свободная от неудач в лечении, была идентичной для подростков (80,2%) и для молодых взрослых (79,7%), однако 6-летняя ОВ была лучше для подростков (93,6 против 90,9%; $p < 0,01$).

Заключение

Отдаленные результаты нашего исследования продемонстрировали высокую эффективность модифицированного педиатрического протокола DAL-HD-90 в лечении подростков и молодежи с первичной лимфомой Ходжкина. По всей группе пациентов 12-летняя бессобытийная выживаемость составила 73,4%, общая выживаемость — 81,5%. Оптимальные результаты получены для подростков 15–18 лет: 12-летняя бессобытийная выживаемость при ранних стадиях — 83,3%, промежуточных — 80,9% и поздних — 72,2%. Долгосрочные результаты лечения молодых взрослых по данному протоколу, по всей видимости, уступают таковым у подростков, однако, достоверных статистических различий не получено. Частота вторичных опухолей не превысила 2,1% случаев.

Литература

1. Румянцев А.Г., Птушкин В.В., Семочкин С.В. Пути улучшения результатов лечения злокачественных опухолей у подростков и молодых взрослых // Онкогематология. 2011. №1. С.20–30.
2. Винокуров А.А., Румянцева Ю.В. Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин // Клини. онкогематол. 2013. Т.6. №3. С.23–26.
3. Bleyer A., Budd T., Montello M. Adolescents and young adults with cancer: the scope of the problem and criticality of clinical trials // Cancer. 2006. V.107. Suppl.7. P.1645–1655.
4. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней // Клини. онкогематол. 2008. Т.1. №2. С.114–118.
5. Herbertson R.A., Evans L.S., Hutchinson J. et al. Poor outcome in adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma // Int J Oncol. 2008. V.33 (1). P.145–151.
6. Foltz L.M., Song K.W., Connors J.M. Hodgkin's lymphoma in adolescents // J Clin Oncol. 2006. V.24 (16). P.2520–2526.
7. Müller J., Illés A., Molnár Z. et al. Adolescent Hodgkin lymphoma: are treatment results more favorable with pediatric than with adult regimens? // J Pediatr Hematol Oncol. 2011. V.33 (2). P.e60–e63.
8. Лимфома Ходжкина / Под ред. В.П.Харченко. М.: Русское слово, 2009. 319 с.
9. Семочкин С.В., Лория С.С., Аршанская Е.Г., Румянцев А.Г. Результаты терапии подростков и лиц молодого возраста с лимфомой Ходжкина по протоколу DAL-HD-90M // Гематол. и трансфузиол. 2007. Т.52. №5. С.15–22.
10. Little R.J.A., Rubin D.B. Statistical Analysis with Missing Data. 2nd ed. NY: John Wiley, 2002. 408 p.
11. Eichenauer D.A., Bredenfeld H., Haverkamp H. et al. Hodgkin's lymphoma in adolescents treated with adult protocols: a report from the German Hodgkin study group // J Clin Oncol. 2009. V.27 (36). P.6079–6085.

Информация об авторах:

Аршанская Евгения Григорьевна, младший научный сотрудник отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с гематологическими заболеваниями Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, врач-гематолог Городской клинической больницы им. С.П.Боткина
Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5/19
Телефон: (499) 728-8139
E-mail: arshanskaya.evgeniya@gmail.com

Сотников Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевых и комбинированных методов лечения Российского научного центра рентгенорадиологии
Адрес: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86
Телефон: (495) 333-9210
E-mail: vmsotnikov@mail.ru

Иванова Валентина Леонидовна, заведующая гематологическим центром Городской клинической больницы им. С.П.Боткина, главный внештатный гематолог департамента здравоохранения г. Москвы
Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5/19
Телефон: (495) 945-2330
E-mail: gemcentr-botkina@yandex.ru