

ПАРАМОНОВА ЕВГЕНИЯ ВИКТОРОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНЫХ ПОДХОДОВ ПРИ ЛОКАЛЬНЫХ СТАДИЯХ
КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Тумян Гаяне Сепуговна

Официальные оппоненты:

Барях Елена Александровна, доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы"

Мельниченко Владимир Ярославович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гематологии и химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «04» декабря 2025 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2025 года.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе З.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Последние три десятилетия знаменуют значительный прогресс в лечении классической лимфомы Ходжкина (кЛХ). Успехи эти обусловлены, в первую очередь, дифференцированным подходом к терапии, основанным на наличии или отсутствии различных неблагоприятных прогностических факторов. Их значение изучалось в многочисленных клинических исследованиях, причем большинство из них были проведены еще в эру расширенного применения лучевой терапии. Внедрение новых методов визуализации опухоли и оценка ее метаболической активности принципиально изменили ситуацию при кЛХ. В настоящее время, в эпоху современных протоколов комбинированного лечения классической ЛХ, по-видимому, назрела настоятельная необходимость в пересмотре индивидуального «веса» и значения каждого конкретного прогностического фактора.

Особенно это важно при локальных, I-II стадиях кЛХ, когда подходы к терапии формируются по результатам стратификации больных на группы риска и они существенно различаются. Авторитетные международные исследовательские группы используют различные параметры в качестве прогностических признаков и по-разному формируют группы риска у этой категории пациентов. Это создает определенные сложности в трактовке и сопоставлении результатов клинических исследований, в каждом из которых в качестве основы создается собственная платформа, позволяющая стратифицировать больных с I-II стадиями кЛХ.

В качестве «золотого стандарта» при ранних стадиях кЛХ в большинстве случаев рассматривается лечение по схеме ABVD. Немецкая группа по изучению кЛХ и некоторые ведущие российские клиники предлагают более интенсифицированные режимы химиотерапии типа BEACOPP у больных с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом. Эффективность лечения по интенсифицированным программам превосходит результаты терапии по схеме ABVD. Однако, учитывая молодой возраст больных, высокий шанс на долгосрочную выживаемость, на первый план выступают непосредственная токсичность и поздние осложнения химиотерапии, ухудшающие качество жизни пациентов.

Определенной революцией стало широкое внедрение в клиническую практику ПЭТ-адаптированного подхода к противоопухолевой терапии у больных с локальными стадиями кЛХ. В последние годы были проведены различные клинические исследования, направленные на «деэскалацию» противоопухолевой лекарственной терапии при достижении раннего метаболического ответа по результатам промежуточной ПЭТ-КТ и, наоборот, «эскалацию» у пациентов с ПЭТ-позитивным статусом на том же этапе лечения.

Открытым остается вопрос о значении лучевой терапии при ранних стадиях кЛХ. В ряде исследовательских центров проводится облучение всех больных с исходно массивными опухолевыми поражениями и/или наличием остаточных объемных образований после завершения этапа химиотерапии. С другой стороны, для снижения токсичности лечения предлагается учитывать результаты промежуточной ПЭТ-КТ с целью определения показаний к лучевой терапии с возможным отказом от нее у ПЭТ-негативных больных.

Таким образом, можно заключить, что до настоящего времени не существует общепринятых подходов к принципам стратификации больных и определению оптимальной по объему программы противоопухолевой терапии при локальных стадиях классической лимфомы Ходжкина.

Степень разработанности темы

Программа противоопухолевой терапии у пациентов с локальными стадиями кЛХ зависит от прогностической группы, которая формируется с учетом различных факторов риска. Согласно российским клиническим рекомендациям, все больные с I-II стадиями и массивным опухолевым образованием в средостении и/или изолированными экстранодальными поражениями независимо от наличия или отсутствия В-симптомов должны рассматриваться в группе пациентов с распространенными стадиями болезни. По этой причине данная когорта пациентов получает значительно больший объем противоопухолевой терапии в сравнении с международными исследовательскими протоколами.

В российских клинических рекомендациях алгоритм ПЭТ-адаптированного подхода к локальным стадиям кЛХ четко не прописан. Это создает определенные сложности в трактовке роли лучевой терапии и обосновании целесообразности отказа от нее в определенных клинических ситуациях. Таким образом, стратегия лечения пациентов с локальными стадиями кЛХ требует определенной оптимизации, что представляется актуальной и недостаточно разработанной проблемой в современной клинической онкологии.

Цель исследования

Определить оптимальный объем программной противоопухолевой терапии при локальных I-II стадиях впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина в разных по прогнозу группах пациентов, выделенных с учетом факторов риска.

Задачи исследования

1. Изучить непосредственные и отдаленные результаты программной противоопухолевой терапии при локальных I-II стадиях впервые диагностированной

классической лимфомы Ходжкина в группах пациентов с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом.

2. Оценить эффективность различных по интенсивности режимов лекарственной терапии (ABVD, EACOPP-14, EACOPP-14+AVD) в группах пациентов с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом.

3. Изучить частоту, а также спектр ранних и поздних осложнений программной противоопухолевой терапии в трех прогностических группах пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина.

4. Определить прогностическое значение исходных клинических параметров у больных с локальными стадиями классической лимфомы Ходжкина.

5. Изучить прогностическую ценность позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), выполненной как на промежуточном этапе после 2 циклов химиотерапии, так и после завершения лекарственного лечения.

6. Оценить возможность и целесообразность отказа от лучевой терапии при локальных стадиях классической лимфомы Ходжкина.

7. Разработать оптимальный алгоритм противоопухолевой терапии у пациентов с локальными стадиями классической лимфомы Ходжкина с учетом факторов риска, программы химиотерапии, а также степени метаболической активности опухоли по результатам ПЭТ-КТ.

Методология и методы исследования

Основу для методологии составили отечественные и зарубежные работы по лечению пациентов с впервые выявленной классической лимфомой Ходжкина. Проведен анализ клинических данных 125 пациентов с локальными (I-II) стадиями впервые диагностированной КЛХ. Все пациенты получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2022 гг. Отдаленные результаты лечения оценивались по следующим критериям: общая выживаемость ОВ (OS – overall survival) рассчитывалось от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больного; бессобытийная выживаемость БСВ (EFS – event free survival) рассчитывалась от даты начала лечения до любого нежелательного события (рецидив, вторые опухоли, серьезные осложнения, которые привели к прекращению лечения, смерть от любой причины и т.д.) или до даты последней явки; выживаемость без прогрессирования ВБП (PFS – progression free survival) рассчитывалась от момента включения в исследование до прогрессирования/рецидива или даты последней явки больного.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS на основе созданной базы данных. Достоверность между группами

оценивалась по методу Log-rank, параметрические данные сравнивались с помощью критерия Стьюдента. Оценка включала корреляционный анализ, сравнение средних, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Построение кривых выживаемости осуществлялось по методике Kaplan-Meier.

Научная новизна

Впервые на большом собственном клиническом материале показано, что стратификация пациентов в прогностические группы позволяет определить оптимальную по объему, эффективности и токсичности программу противоопухолевого лечения при локальных стадиях кЛХ.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России была разработана и с успехом применяется более 10 лет оригинальная схема химиотерапии EACOPP-14 у первичных больных с распространенными III-IV стадиями заболевания. В данной работе подтверждено, что в группах больных с локальными стадиями и наличием факторов риска чрезвычайно важное значение имеет выбор первого режима химиотерапии. Было показано, что применение режима EACOPP-14 для лечения пациентов с локальными стадиями при наличии неблагоприятных прогностических факторов является высокоэффективным: 5-летняя выживаемость без прогрессирования в группе 103 больных кЛХ составила 96%, 5-летняя общая выживаемость – 100%.

Впервые доказано, что при наличии факторов риска начало с более интенсивного режима EACOPP-14 с возможной «деэскалацией» лечения при достижении полного раннего метаболического ответа или продолжение данной программы без изменений позволяет преодолеть неблагоприятное прогностическое значение ПЭТ2-позитивного статуса.

Впервые были созданы предпосылки для формирования представлений о принципах «эскалации», либо «деэскалации» лечения у пациентов с локальными стадиями кЛХ по результатам ПЭТ-КТ после 2-х циклов лекарственной противоопухолевой терапии.

Теоретическая и практическая значимость

На основании проведенного исследования разработана и внедрена в клиническую практику программа EACOPP-14 для лечения больных с локальными стадиями классической лимфомы Ходжкина при наличии у них неблагоприятных прогностических факторов. Преимущество данного метода лечения заключается в ее высокой воспроизводимости в условиях рутинной клинической практики вне академических специализированных учреждений. Продемонстрирована высокая эффективность и выполняемость программы,

отмечена более низкая пульмональная токсичность в случае применения химиолучевого лечения по сравнению с режимом ABVD, включающем блеомицин.

Личный вклад

Автором самостоятельно проведен всесторонний анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной данной проблеме. Выполнен сбор информации о больных, обработаны истории болезни, определены факторы для создания базы данных, сформированы электронные таблицы для проведения статистического анализа. Проведена статистическая обработка и интерпретация данных, полученных в результате исследования, опубликованы статьи по заданной теме, полностью оформлена диссертационная работа и сформулированы выводы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («Медицинские науки»), направлению исследований п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Положения, выносимые на защиту

1. Стратификация пациентов в прогностические группы позволяет определить оптимальную по объему, эффективности и токсичности программу противоопухолевого лечения при локальных стадиях впервые диагностированной классической ЛХ.
2. В группах больных с локальными стадиями и факторами риска важное значение имеет выбор первого режима химиотерапии. Начало с более интенсивной программы EACOPP-14 позволяет преодолеть неблагоприятное прогностическое значение ПЭТ2-положительного статуса.
3. Выполнение промежуточной ПЭТ-КТ при локальных стадиях кЛХ с благоприятным и промежуточным прогнозом позволяет не только осуществить «деэскалацию» лечения, а также может служить поводом для интенсификации терапии у больных с ПЭТ2-положительным статусом.
4. Сохранение высокой метаболической активности опухоли после завершения лекарственного этапа программного лечения ассоциируется с худшими показателями отдаленной выживаемости.
5. Лучевая терапия имеет важное значение при локальных I-II стадиях впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина. У пациентов с ПЭТ2-негативным

статусом отказ от лучевой терапии следует признать неоправданным в случае деэскалации или применения неинтенсивных режимов химиотерапии.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Акт о внедрении от 29.04.2024.

В практическую работу отделения внедрен принцип стратификации пациентов в прогностические группы, с учетом различных факторов риска, позволяющий определить оптимальный объем противоопухолевой терапии у пациентов с локальными стадиями впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина. Внедрен интенсифицированный режим ЕАСОРР-14 в лечение пациентов с локальными стадиями КЛХ с исходными неблагоприятными факторами прогноза, а также предложен оптимальный алгоритм терапии больных с локальными стадиями лимфомы Ходжкина с учетом клинических факторов риска, программы лекарственного лечения, степени метаболической активности опухоли и объёма облучения.

Апробация

Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии, отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга, отделения радиотерапии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «25» июня 2024 года.

Материалы диссертации представлены на XIX Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (г. Москва, 2022г), научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения лимфомы Ходжкина» (г. Москва, 2023г).

Публикации

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 6 публикациях, в том числе в 4 статьях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 18 отечественных и 124 иностранных источников. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 13 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу настоящего исследования положены клинические данные 125 пациентов с локальными (I-II) стадиями впервые диагностированной кЛХ. Все пациенты получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2022 гг. Диагноз заболевания был подтвержден морфологическим и иммуногистохимическим исследованием опухолевой ткани. Локальные стадии заболевания определялись в соответствии с классификацией, принятой для ЛХ в Ann-Arbor (1971г.), дополненной в Costwald (1989г).

Пациенты были стратифицированы в 3 прогностические группы в зависимости от наличия или отсутствия следующих факторов риска (ФР): массивное поражение лимфатических узлов средостения и/или конгломераты периферических лимфатических узлов более 10 см (bulky), поражение 3-х или более лимфатических коллекторов; ускорение СОЭ >30 мм/час при стадии В и СОЭ >50 мм/час при стадии А; изолированное экстранодальное поражение, обозначаемое символом «Е». Первая, прогностически благоприятная группа (стадия I-IIА без ФР, n=22, 18%), вторая, группа промежуточного прогноза (стадия I-IIА/В с ≥ 3 зонами поражения и/или повышением СОЭ ≥ 30 мм/час при наличии В-симптомов, либо СОЭ ≥ 50 мм/час при отсутствии таковых, n=45, 36%), третья, прогностически неблагоприятная группа (стадия I-IIА с «bulky» и/или экстранодальными поражениями (стадия «Е»), n=58, 46%).

На разных исторических этапах лечение пациентов с кЛХ проводилось по следующим программам: АВVD+ЛТ; 2ЕАСОРР-14 + 2АВД+ЛТ; ЕАСОРР-14+ЛТ.

Схема АВVD – (доксорубин 25 мг/м² - 1,15 день, блеомицин 10 мг/м² – 1,15 день, винбластин 6 мг/м² – 1,15 день, дакарбазин 375 мг/м² – 1,15 день). Цикл повторялся на 15-й день.

Оригинальная схема ЕАСОРР-14 – (доксорубин 50 мг/м² 1 день, этопозид 100 мг/м² 1-3 дни, дакарбазин 375 мг/м² – 1 день, циклофосфан 650 мг/м² 1 день, преднизолон 40 мг/м² 1-8 дни, винкристин 1,4 мг/м² 8 день, Г-КСФ - 2,5-5 мкг/кг п/к 9-13 дни). Цикл повторялся на 15-й день.

Для оценки эффективности лечения большинству больных выполнялась ПЭТ-КТ. В группе с ПЭТ-исследованием оценка эффекта проводилась в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по критериям ответа (The International Working Group Response Criteria 2014г.), а в группе без ПЭТ – в соответствии с рекомендациями рабочего совещания в Cotswold 1989 г. Анализ ответа на противоопухолевое лечение выполнялся по результатам обследования после 2 циклов ХТ и по окончании программы лекарственного этапа в целом.

Абсолютному большинству больных (91%) с целью консолидации ремиссии не позднее 28 дней после завершения этапа лекарственного лечения проводилась лучевая терапия (разовая очаговая доза 2Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 30-36Гр).

Безопасность и переносимость анализировали путем регистрации побочных явлений, тяжесть и тип которых определяли в соответствии с общими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE), версия 5.

Контрольные обследования пациентов, завершивших всю программу терапии, осуществлялись каждые 3 месяца в течение первого года наблюдения, каждые 6 месяцев в течение второго и третьего года наблюдения, затем один раз в год.

Результаты исследования

В исследование включено 90 (72%) женщин и 35 (28%) мужчин. Медиана возраста составила 29 лет (диапазон 18-67 лет.). В соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (ВОЗ, 2016) установлены следующие гистологические варианты классической лимфомы Ходжкина: с нодулярным склерозом (n=107, 85%); лимфоидным преобладанием (n=2, 2%); смешанно-клеточный (n=15, 12%); лимфоидным истощением (n=1, 1%). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Массивное («bulky») поражение медиастинальных лимфатических узлов отмечено у 49 (39%) больных, периферических лимфатических узлов с формированием крупных конгломератов – у 8 (6%). Симптомы интоксикации имелись лишь у 8 (6%) из 125 пациентов, включенных в настоящее исследование.

Таблица 1 - Характеристика пациентов с локальными (I-II) стадиями классической лимфомы Ходжкина (n=125)

Показатели	Число больных, абс (%)
Женщины / мужчины	90 (75%)/35 (28%)
Возраст, медиана, лет (диапазон)	29,1 лет (18-67лет)

Наличие «В»-симптомов	8 (6%)
Вовлечение 3 и более зон лимфатических узлов и/или повышение СОЭ, мм/час	64 (51%)
Массивное поражение медиастинальных лимфатических узлов	49 (39%)
Размеры лимфатических узлов более 10 см («bulky»)	8 (6%)
Стадия «Е»	10 (8%)
ПЭТ-КТ после 2 циклов химиотерапии	80 (64%)
Прогностические группы (собственные данные):	
1. Благоприятный прогноз	22 (18%)
2. Промежуточный прогноз	45 (36%)
3. Неблагоприятный прогноз	58 (46%)

Программы противоопухолевой терапии в трех, выделенных нами, прогностических группах различались. В группе с благоприятным прогнозом у всех 22 больных использовалась только схема ABVD (2-4 цикла) с последующей лучевой терапией на зоны исходного поражения. В группе промежуточного прогноза 13 (29%) из 45 пациентов также получали лечение только по схеме ABVD. Интенсифицированный режим EACOPP-14 в качестве первой линии терапии в этой группе использовался у 32 (71%) больных. Однако, у 20 из них по достижении ПЭТ2-негативного статуса лечение было продолжено в формате «деэскалации» с назначением 2-х циклов по схеме AVD (из комбинации ABVD исключен блеомицин). У остальных 12 из 32 пациентов режим химиотерапии не изменялся. В группе промежуточного прогноза больные получали от 4 до 6 циклов химиотерапии, лучевая терапия выполнена у 41 (91%) из них. И, наконец, в группе с неблагоприятным прогнозом у 48 (83%) из 58 пациентов применялся интенсифицированный режим EACOPP-14 и только 10 (17%) больных получали ABVD. Программа лекарственного лечения включала 6 циклов химиотерапии с последующей лучевой терапией у 51 (88%) пациента.

Поскольку настоящая работа охватывает довольно длительный (более 20 лет) исторический период, ПЭТ-КТ перед началом лечения и после 2-х циклов ХТ была выполнена только у 80 (64%) из 125 пациентов. У 69 (86%) из 80 больных после 2-х циклов ХТ был констатирован ранний полный метаболический ответ, у 11 (14%) зафиксирован ПЭТ2-положительный статус.

Долгосрочные результаты, полученные в группе в целом (n=125), оказались высокими. Так, 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 93% (Рисунок 1), а 5-летняя

общая выживаемость (ОВ) – 99% (Рисунок 2). За период длительного наблюдения у 3-х пациентов диагностированы вторые злокачественные опухоли в зоне облучения (2 - рак молочной железы, 1- рак щитовидной железы).

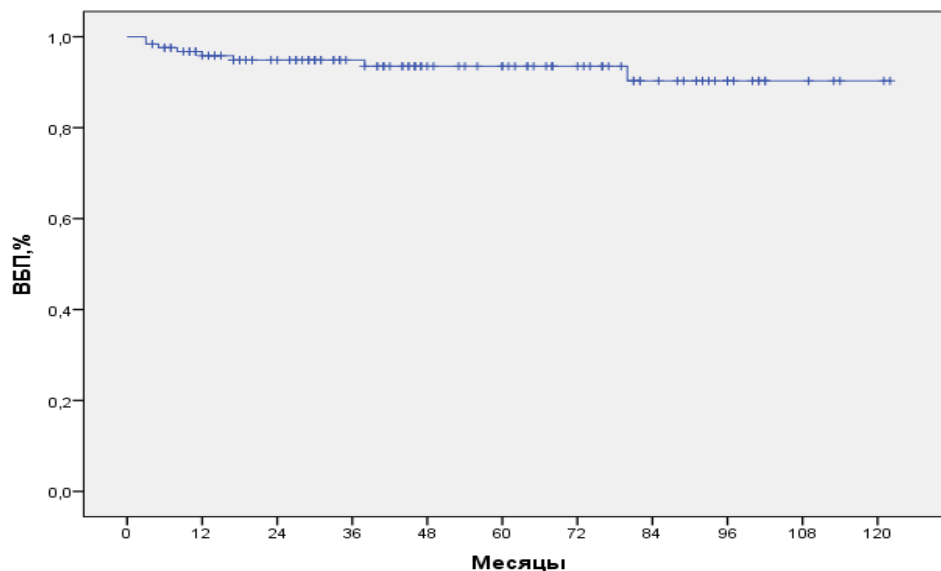


Рисунок 1 - Выживаемость без прогрессирования пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина (n=125)

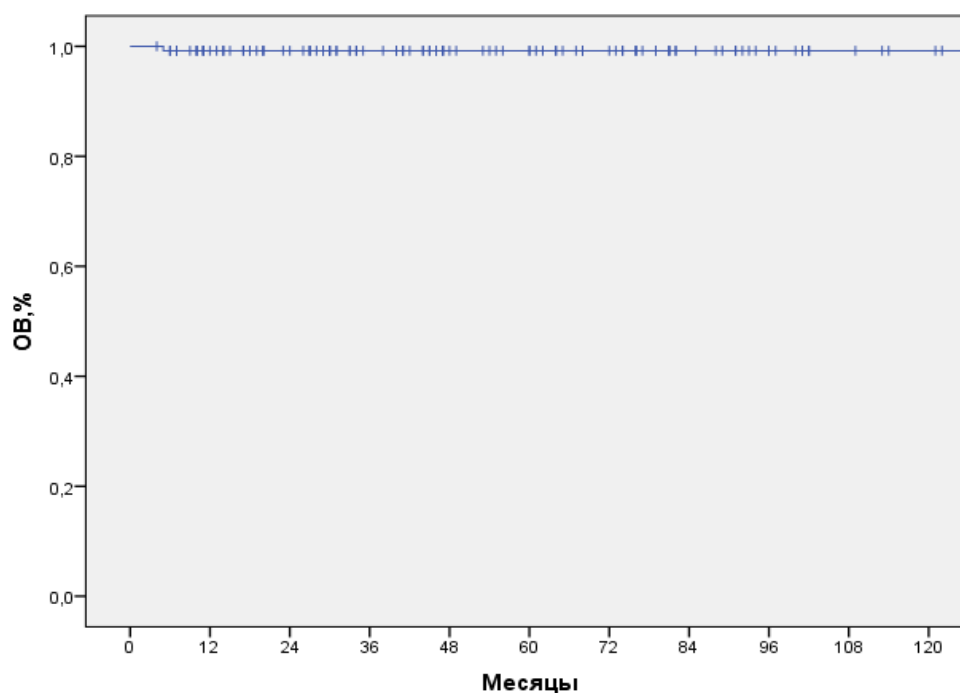


Рисунок 2 - Общая выживаемость пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина (n=125)

В работе подробно анализировано значение различных исходных факторов с точки зрения их влияния на показатели долгосрочной выживаемости. Оказалось, что 5-летние ВБП и ОВ не различались в группах больных различного пола, возраста, гистологического варианта, а также наличия или отсутствия симптомов интоксикации.

Массивное («bulky») поражение внутригрудных или периферических лимфатических узлов с формированием конгломератов более 10 см также не оказывали значимого влияния на показатели ВБП. Так, 5-летняя ВБП при наличии массивного опухолевого поражения (n=57) составила 91%, а при его отсутствии (n=68) – 93% (p=0,1). (Рисунок 3),

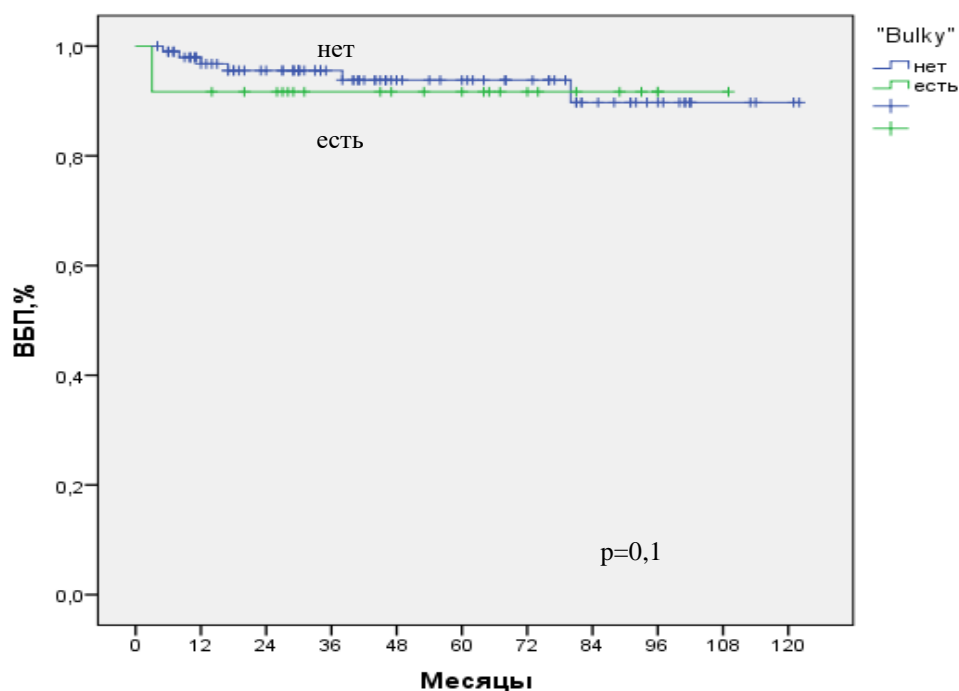
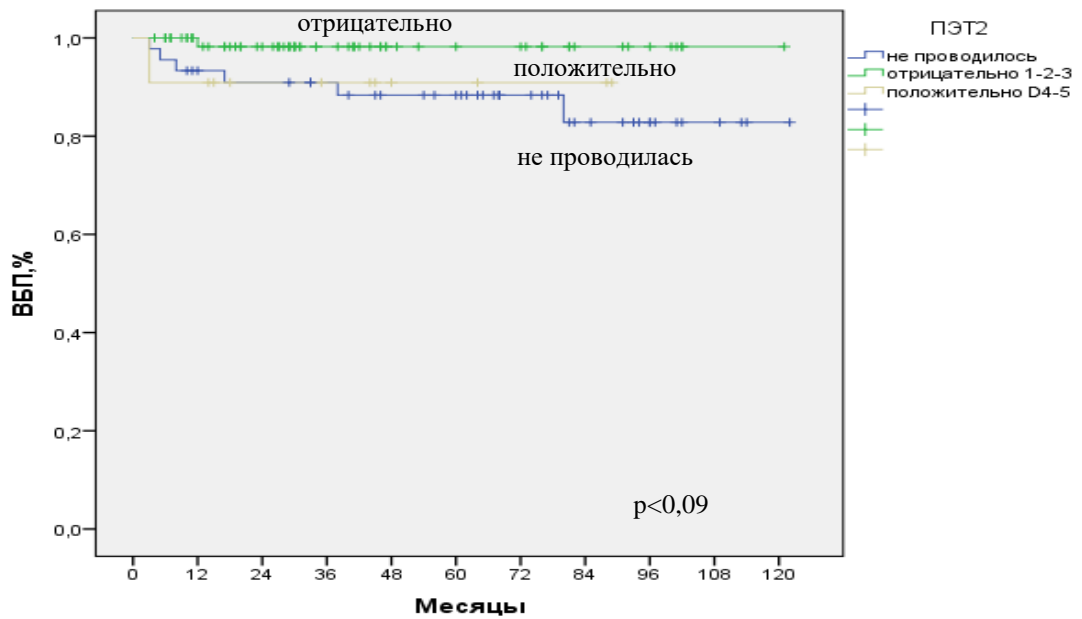


Рисунок 3 - Выживаемость без прогрессирования в группах больных кЛХ с наличием (n=57) или отсутствием (n=68) массивного («bulky») опухолевого поражения (p=0,1)

Скорее всего, это можно объяснить тем фактом, что при наличии больших опухолевых конгломератов больным назначалась химиотерапия по схеме EACOPP-14. Таким образом, интенсивные режимы химиотерапии нивелируют неблагоприятное прогностическое значение такого весомого фактора риска, как массивное опухолевое поражение лимфатических узлов более 10 см. в диаметре.

При оценке влияния результатов промежуточной ПЭТ2 на продолжительность жизни больных без признаков активности опухоли получены заслуживающие внимания данные. Наибольшее число рецидивов диагностировано в группе пациентов, которым ПЭТ-КТ перед

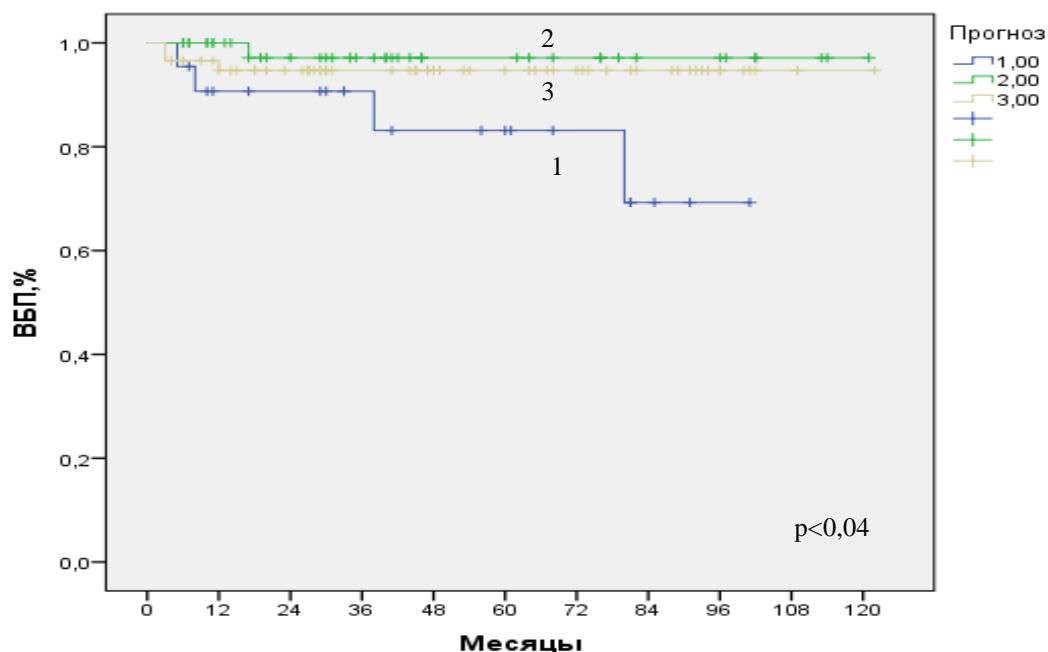
началом лечения и после 2-х циклов (ПЭТ2) не выполнялась (n=45). У больных с ПЭТ2-положительным и ПЭТ2-негативным статусом 5-летняя ВБП не различалась (Рисунок 4). При попытке ответить на вопрос, у какой категории пациентов чаще не выполнялась ПЭТ2, выявлены важные, на наш взгляд, закономерности. Оказалось, что у 16 (73%) из 22 пациентов из группы с благоприятным прогнозом, получавших лечение по схеме АВVD, ПЭТ2 не проводилась. В то же время, в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза ПЭТ2-исследование не выполнялась у 27% и 29% соответственно.



ПЭТ2 не выполнялась (n=45), ПЭТ2-негативный статус (n=69), ПЭТ2-положительный статус (n=11), $p < 0,09$

Рисунок 4 - Выживаемость без прогрессирования больных кЛХ по результатам промежуточной ПЭТ-КТ после 2-х циклов химиотерапии

При оценке ВБП в выделенных нами трех прогностических группах обнаружены удивительные закономерности. Показатель 5-летней ВБП оказался значимо ниже у больных с благоприятным прогнозом в сравнении с группами промежуточного и неблагоприятного прогноза (69%, 97%, 94% соответственно; $p < 0,04$) (Рисунок 5).



1 – благоприятный прогноз (n=22), 2 – промежуточный прогноз (n=45),
3- неблагоприятный прогноз (n=58), $p < 0,04$

Рисунок 5 - Выживаемость без прогрессирования больных кЛХ из разных прогностических групп

Полученные в настоящем исследовании результаты позволили сделать ряд заключений. В группе с благоприятным прогнозом программа химиотерапии включала обычно 2-4 цикла АВVD. Здесь особенно важно выполнение ПЭТ2 с целью раннего выявления пациентов с возможным более агрессивным течением кЛХ. В подобных клинических ситуациях при отсутствии полного метаболического ответа по данным ПЭТ-КТ после 2-х циклов АВVD, необходимо рассмотрение вопроса о ранней «эскалации» терапии с переходом на интенсифицированные ВЕАСОРР-подобные режимы. Такой подход в целом заслуживает внимания и может способствовать дальнейшему улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения.

В группах больных с промежуточным и неблагоприятным прогнозом чрезвычайно важное значение имеет выбор первого режима химиотерапии. Именно у этой категории пациентов начало с более интенсивной программы ЕАСОРР-14 с допущением «деэскалации» лечения по показаниям позволяет преодолеть неблагоприятное прогностическое значение ПЭТ2-позитивного статуса. У пациентов, получавших лечение с «деэскалацией» по программе 2ЕАСОРР-14+2АVD, рецидивов не зарегистрировано.

В настоящем исследовании анализу подвергнуты нежелательные явления (НЯ) в группах с различными режимами химиотерапии. Как и следовало ожидать, при интенсивных режимах частота гематологической токсичности, в том числе и 3 степени тяжести, была достоверно выше ($p=0,001$). Скорее всего, именно это послужило причиной развития большего числа инфекционных осложнений у данной категории больных ($p=0,03$). Инфекции привели к увеличению длительности межцикловых перерывов у 16 пациентов, у 4 из них программа была прервана более чем на 2 недели. Частота негематологической токсичности не зависела от режима ХТ. Обращает на себя внимание значительное число постлучевых осложнений у больных, получавших лечение по схеме ABVD ($p<0,002$). Скорее всего, это связано с применением блеомицина в составе ABVD, который в сочетании с облучением области средостения ассоциируется с большим числом легочных повреждений. Частота и степень тяжести НЯ представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Общий профиль токсичности у больных классической лимфомы Ходжкина с различными режимами лекарственной терапии (n=125)

Токсичность	ABVD (n=45)	2 EACOPP + 2 AVD (n=20)	EACOPP-14 (n=60)
Гематологическая, любой степени	17 (38%)	15 (75%)	40 (68%)
Гематологическая ≥ 3 степени	5 (11%)	3 (15%)	10 (18%)
Органная, любой степени	3 (7%)	2 (10%)	9 (15%)
Инфекции	3 (7%)	6 (30%)	14 (23%)
Постлучевые повреждения	14 (31%)	2 (10%)	4 (7%)

Безусловно важным и открытым до настоящего времени остается вопрос отказа от лучевой терапии у больных с локальными стадиями КЛХ.

В общей группе (n=125) показатели ВВП значительно различались у больных с лучевой терапией и без таковой: 5-летняя ВВП составила 92% и 72%, соответственно ($p<0,002$) (Рисунок 6).

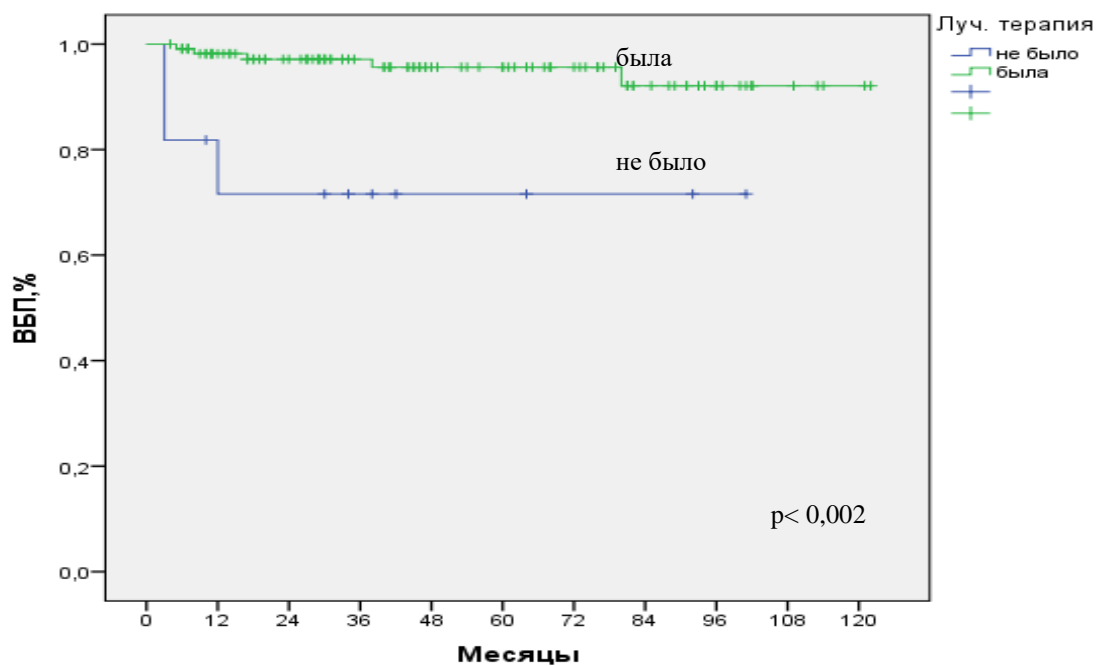


Рисунок 6 - Выживаемость без прогрессирования у больных КЛХ (n=125), получавших программное лечение с лучевой терапией (n=114) или без таковой (n=11)

В работе изучалось значение лучевой терапии в группе пациентов, которым выполнялось ПЭТ2. Оказалось, что у больных с ПЭТ2-негативным статусом отказ от облучения также следует признать неоправданным: 5-летняя ВБП составила 80% и 100%, соответственно, $p < 0,0001$ (Рисунок 7).

Таким образом, несмотря на значительное уменьшение дозы и полей облучения, возможность повреждения органов-мишеней после ЛТ не теряет своей актуальности. Однако полностью отказаться от ЛТ при локальных стадиях КЛХ пока считается нецелесообразным. По-видимому, следует оценивать общий объем как лекарственного, так и лучевого лечения для обеспечения оптимального контроля над болезнью.

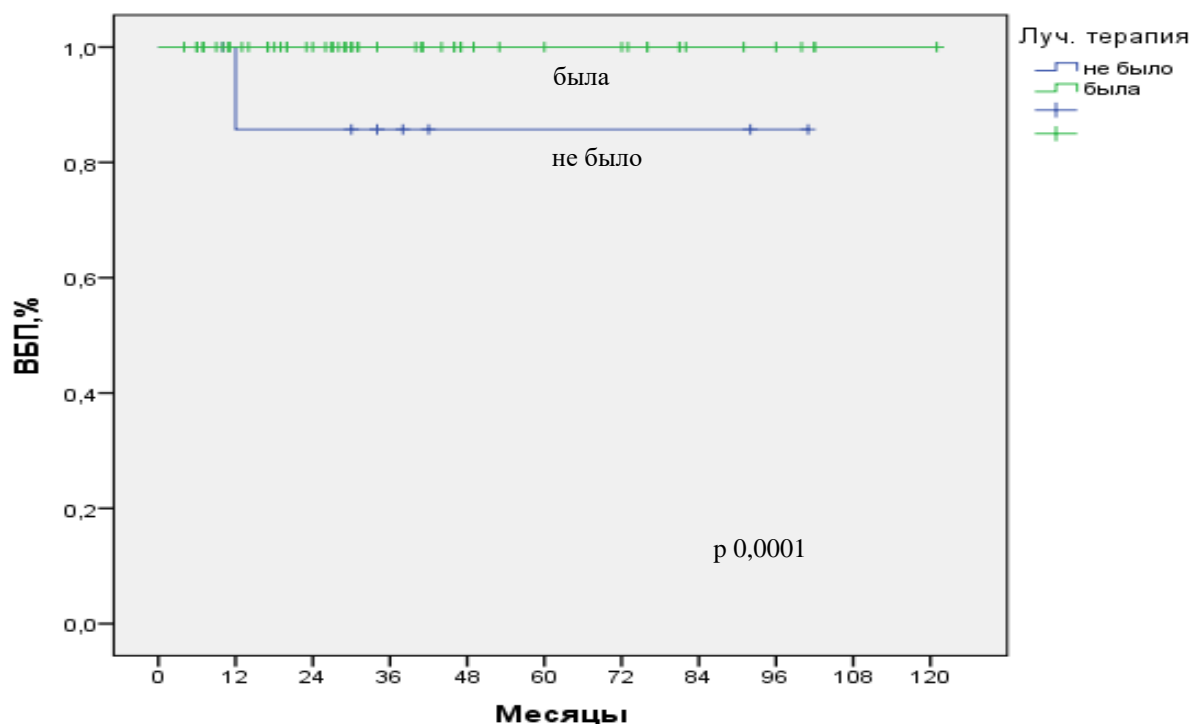


Рисунок 7 - Выживаемость без прогрессирования больных кЛХ, получавших программное противоопухолевое лечение, в группах с лучевой терапией (n=70) и без таковой (n=10) с учетом ПЭТ2-статуса на этапе химиотерапии, $p < 0,0001$

В настоящей работе нами предложен алгоритм выбора лечебной тактики у больных с локальными стадиями впервые диагностированной кЛХ, который может использоваться в реальной клинической практике (Рисунок 8).

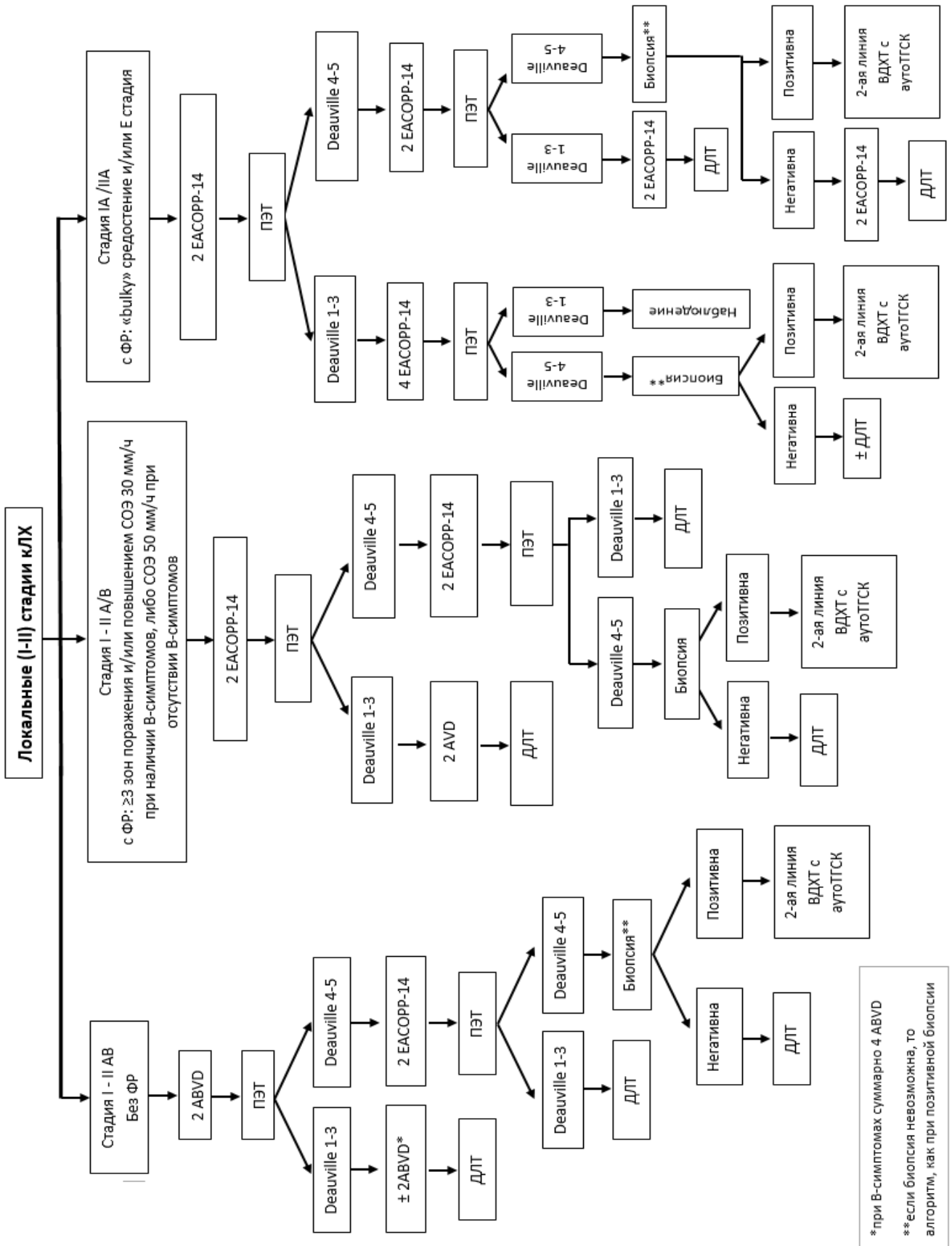


Рисунок 8 – Алгоритм выбора лечебной тактики у пациентов с локальными (I-II) стадиями впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина

Выводы

1. Пациенты с локальными I-II стадиями впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина распределены в 3 прогностические группы с учетом следующих факторов риска: В-симптомы, СОЭ, массивные опухолевые конгломераты лимфатических узлов («bulky»), число зон вовлечения, изолированное экстранодальное поражение (стадия «Е»). Первую, прогностически благоприятную группу (I-IIА стадия без факторов риска), составили 22 (18%) пациента, вторую с промежуточным прогнозом (I-IIА/В стадия с числом зон поражения ≥ 3 и/или повышением СОЭ) – 45 (36%), третью с неблагоприятным прогнозом (стадия I-IIА, «bulky» и/или стадия «Е») – 58 (46%).

2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ до начала и после 2-х циклов лекарственной терапии выполнена у 80 (64%) из 125 пациентов с классической лимфомой Ходжкина. У 69 (86%) из них на промежуточном этапе после 2-х циклов химиотерапии достигнут полный метаболический ответ, у 11(14%) - зафиксирован ПЭТ-положительный статус.

3. Программы химиотерапии в прогностических группах различались. В первой – это 2-4 цикла АВVD, в третьей – 4-6 циклов ЕАСОРР-14. Во второй группе с промежуточным прогнозом у 13 (29%) из 45 пациентов лечение проводилось только по схеме АВVD. Интенсифицированный режим ЕАСОРР-14 в качестве первой линии терапии в этой группе использовался у 32 (71%) пациентов. У 20 из них по результатам промежуточной ПЭТ-КТ программа лекарственной терапии изменена и продолжена в режиме «деэскалации»: 2 цикла ЕАСОРР-14 → ПЭТ2-негативный статус → 2 цикла АVD.

4. В целом по группе (n=125) у пациентов с локальными I-II стадиями впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина при медиане наблюдения 46 месяцев 5-летняя общая выживаемость составила 99%, а 5-летняя выживаемость без прогрессирования - 93%. Пол, наличие В-симптомов, массивное поражение лимфатических узлов, стадия «Е», число зон вовлечения не оказывали статистически значимого влияния на показатели ВВП и ОВ по результатам однофакторного анализа.

5. Режимы АВVD и ЕАСОРР-14 характеризуются приемлемым профилем токсичности. При использовании интенсифицированной программы ЕАСОРР-14 преобладала гематологическая токсичность. Постлучевые осложнения с повреждением легочной ткани наиболее часто развивались у пациентов, получавших блеомицин в программе АВVD.

6. Коррекция программы лекарственной терапии с ее эскалацией либо без таковой по результатам промежуточной ПЭТ-КТ позволяет нивелировать неблагоприятное прогностическое значение ПЭТ2-положительного статуса. Показатели 5-летней ВВП у пациентов с ПЭТ2-положительным и ПЭТ2-негативным статусом не различались.

7. Показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования в группах пациентов с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом составили 69%, 97%, 94% соответственно, $p < 0,04$. Самый низкий показатель 5-летней ВБП в прогностически благоприятной группе можно объяснить отсутствием промежуточного ПЭТ-контроля у 73% пациентов, получавших лечение только по схеме ABVD.

8. ПЭТ-КТ по завершении лекарственного этапа лечения выполнена у 77 (62%) из 125 пациентов. ПЭТ-негативный статус достигнут у 71 (92%) из них, у 6 - сохранялась высокая метаболическая активность опухоли. У 2 из 6 больных с ПЭТ-позитивным статусом развились рецидивы. Пятилетняя ВБП у 71 пациента с ПЭТ-негативным статусом составила 98%.

9. Лучевая терапия имеет важное значение при локальных I-II стадиях впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина. Пятилетняя ВБП в группах пациентов с лучевой терапией и без таковой составила 92% и 72% соответственно. Даже у пациентов с ПЭТ2-негативным статусом отказ от лучевой терапии следует признать неоправданным: 5-летняя ВБП после химиолучевой программы составила 100%, при отказе от лучевой терапии этот показатель достигает лишь 80%.

Практические рекомендации

1. Пациентов с локальными стадиями кЛХ после комплексного обследования следует стратифицировать в прогностические группы, что позволит определить оптимальную по объему, эффективности и токсичности программу противоопухолевой терапии.

2. Всем пациентам до начала терапии и после 2-х циклов противоопухолевого лечения настоятельно рекомендуется выполнение промежуточного ПЭТ-КТ. Такой подход дает возможность, с одной стороны, осуществить «деэскалацию» лечения при локальных стадиях кЛХ с промежуточным и неблагоприятным прогнозом. С другой стороны - может служить поводом для интенсификации терапии у ПЭТ2-позитивных больных с благоприятным прогнозом. И, наконец, в группах больных с локальными стадиями и факторами риска начало терапии с более интенсивной программы EACOPP-14 способствует преодолению неблагоприятного прогностического значения ПЭТ2-позитивного статуса.

3. Отказ от лучевой терапии при локальных стадиях кЛХ следует признать неоправданным в случае деэскалации или применения неинтенсивных режимов химиотерапии. Все перечисленные положения позволили разработать четкий алгоритм лечебных подходов при локальных стадиях кЛХ, который вполне можно рекомендовать для применения в реальной клинической практике специализированных учреждений здравоохранения.

Перспективы дальнейшей разработки темы

К настоящему времени не существует общепринятого подхода к принципам стратификации и лечения больных с локальными стадиями впервые выявленной классической лимфомы Ходжкина.

Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- продолжить анализ непосредственных и отдаленных результатов комплексной терапии больных с локальными стадиями классической лимфомы Ходжкина, стратифицированных на группы с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом;
- необходима дальнейшая оценка эффективности, частоты, а также спектра ранних и поздних осложнений различных по интенсивности режимов лекарственного лечения (ABVD, EASOPP-14, EASOPP-14+ABVD) у больных с локальными стадиями классической лимфомы Ходжкина.
- оценить возможность и целесообразность отказа от лучевой терапии при локальных стадиях классической лимфомы Ходжкина

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Демина, Е.А. Значение позитронно-эмиссионной томографии в оптимизации терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина с использованием интенсивной программы EASOPP-14 / А.А. Леонтьева, Г.С. Тумян, Ю.Е. Рябухина, Е.Г. Медведовская, О.П. Трофимова, В.М. Сотников, В.Б. Ларионова, **Е.В. Парамонова**, Л.В. Манзюк, Н.В. Кокосадзе, О.В. Мухортова, И.П. Асланиди, А.Ю. Зайцева, Л.А. Радкевич, М.С. Рудас, В.А. Манукова, Е.А. Османов // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2017. – Т.10. – № 2. – С. 150–157.

2. Демина Е.А. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность интенсивной схемы EASOPP-14 (опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) / А.А. Леонтьева, Г.С. Тумян, Ю.Е. Рябухина, О.П. Трофимова, Н.В. Волкова, Ю.И. Прямикова, В.М. Сотников, В.Б. Ларионова, Е.Г. Медведовская, **Е.В. Парамонова**, Л.В. Манзюк, Н.А. Пробатова, Н.В. Кокосадзе, Е.А. Османов // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2017. – Т.10. – № 4. – С. 443–452.

3. Гурцевич, В.Э. Вирус Эпштейна—Барр у больных классической лимфомой Ходжкина / Е.А. Демина, Н.Б. Сенюта, И.В. Ботезату, К.В. Смирнова, Т.Е. Душенькина, Д.М. Максимович, **Е.В. Парамонова**, И.С. Монин, А.В. Лихтенштейн // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2018. – Т.11. – № 2. – С. 160–166.

4. **Парамонова, Е.В.** Лечение пациентов с локальными стадиями впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина: обзор литературы, современные подходы и собственные данные / Е.В. Парамонова, Ю.И. Ключагина, М.Ю. Кичигина, Д.Н. Тупицына, В.О. Шпирко, А.В. Аракелян, А.А. Семенова, Е.А. Демина, О.П. Трофимова, А.С. Субботин, М.А. Сенченко, Г.С. Тумян // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2024. – Т.17. – №1. – С. 27-36.