

РАННЯЯ ТОКСИЧНОСТЬ

ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ ЛИМфомы ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ

Учитывая высокие цифры выживаемости пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ), большинство современных исследований сфокусированы на стратегиях, направленных на снижение токсичности лечения. Задачами данного исследования была оценка ранней токсичности сопоставимых по эффективности протоколов DAL-HD (Немецкая рабочая группа по изучению и лечению лейкозием у детей) и СПБЛХ (Санкт-Петербургская группа по изучению лечения лимфомы Ходжкина у детей), используемых в терапии ЛХ у детей и подростков.

В исследование включены 143 больных ЛХ в возрасте от 3 до 18 лет (медиана – 11,6 лет), лечившихся с 1993 по 2015 г. по следующим программам: DAL-HD – версии 87 и 90 и оригинальный исследовательский протокол СПБЛХ-05. Анализ непосредственной токсичности полихимиотерапии (ПХТ) показал, что терапия, согласно протоколу DAL-HD, обладает более выраженной эметогенностью и миелотоксичностью по сравнению с протоколом СПБЛХ. Наиболее выраженные осложнения ПХТ были зарегистрированы у пациентов группы высокого риска, пролеченных по программе DAL-HD (гематотоксичность 3–4 ст., диспептический синдром с развитием гипотрофии). Благодаря снижению суммарных доз антрациклиновых антибиотиков и алкилирующих агентов терапия по протоколу СПБЛХ сопровождается менее выраженными побочными эффектами при сохранении высокого уровня общей и безрецидивной выживаемости. Таким образом, риск-адаптированная программа СПБЛХ может быть рекомендована для лечения детей и подростков, страдающих ЛХ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина у детей, риск-адаптированная терапия, протокол DAL-HD, протокол СПБЛХ, ранняя токсичность, кардиотоксичность.

D.A. ZVYAGINTSEVA, Petrov Scientific and Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg
EARLY TOXICITY OF SCHEDULED HODGKIN LYMPHOMA IN CHILDREN

Given the high number of patient survival rates with Hodgkin lymphoma (HL), most modern studies are focused on strategies to reduce the toxicity of treatment. The objectives of this study were to assess the early toxicity of the protocols DAL-HD (German working group for study and treatment of leukaemia in children) and SPbLH (St. Petersburg group on treatment of Hodgkin Lymphoma in children) compatible by effectiveness used in therapy of HL in children and adolescents.

The study includes 143 HL patients aged between 3 and 18 (median-11.6 years), who received treatment from 1993 to 2015 under the following programs: DAL-HD-versions 87 and 90 and original research protocol SPbLH-05. Analysis of the direct toxicity of polychemotherapy (PCT) showed that the therapy according to DAL-HD protocol has a more pronounced emetogenicity and myelotoxicity than the SPbLH protocol. The most pronounced complications of PCT have been recorded in high-risk patients treated by DAL-HD program (hematotoxicity degree 3-4, dyspeptic syndrome with hypotrophy development). By reducing the combined doses of anthracycline antibiotics and alkylating agents, therapy by SPbLH protocol is accompanied by less pronounced side effects while maintaining a high level of common and relapsed survival. Thus, risk-adapted SPbLH programme can be recommended for the treatment of children and adolescents suffering from HL.

Keywords: Hodgkin lymphoma in children, risk-adapted therapy, DAL-HD protocol, SPbLH, early toxicity, cardiotoxicity.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является наиболее курабельным лимфопролиферативным заболеванием. Наиболее часто ЛХ встречается у детей в возрасте старше 5 лет, подростков и молодых взрослых. По данным ряда российских авторов, для детей, леченных по поводу лимфомы Ходжкина, 5-летняя общая выживаемость составила 94% при бессобытийной выживаемости 87% [1]. Стандартным подходом в ее лечении является использование многокомпонентных схем полихимиотерапии (ПХТ), дозы и интенсивность которых зависят от распространенности опухолевого процесса, наличия неблагоприятных факторов прогноза, а также чувствительности опухоли к проводимому лечению. Применение цитостатической терапии приводит к развитию как ранних, так и поздних осложнений лечения. Учитывая высокие цифры выживаемости, большинство современных исследований

сфокусированы на стратегиях, направленных на снижение токсичности лечения [2, 3].

Задачами данного исследования была оценка ранней токсичности двух сопоставимых по эффективности протоколов DAL-HD (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und Behandlung im Kindesalter – Немецкая рабочая группа по изучению и лечению лейкозием у детей) и СПБЛХ (Санкт-Петербургская группа по изучению лечения лимфомы Ходжкина у детей).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 143 пациента в возрасте от 3 до 18 лет (медиана – 11,6 лет), лечившиеся с 1993 по 2015 г. Всем пациентам было проведено стандартное комплексное обследование, включающее клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования. Для определения степени распространенности опухоле-

вого процесса выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ), ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, периферических групп лимфатических узлов, магниторезонансная томография (МРТ) носоглотки при подозрении на поражение лимфоэпителиального кольца Пирогова – Вальдейера, остеосцинтиграфия, аспирационная и трепанобиопсия костного мозга. В 100% случаев диагноз был установлен на основе гистологического и иммуногистохимического исследования.

Для лечения детей с ЛХ применялись следующие программы: DAL-HD – версии 87 и 90 и оригинальный исследовательский протокол СПбЛХ-05.

В протоколе DAL-HD использован метод стратификационной рандомизации. В зависимости от распространенности опухолевого процесса, наличия неблагоприятных факторов прогноза пациенты стратифицировались на 3 группы риска: 1-я группа риска включала детей с IA, IB, IIA-стадиями (ранние стадии без факторов риска); 2-я – с IIB-, IIIA-, IE A-, IE B-, IIE A-стадиями (ранние стадии с факторами риска); 3-я – с IIIB-, IVA-, IVB-, IIE B-, IIIE A-, IIIE B-стадиями (распространенные стадии). Неблагоприятными прогностическими факторами считались наличие В-симптомов и экстранодальное распространение заболевания. В зависимости от группы риска больным проводилось 2 (ОРРА/ОЕРА), 4 (2 ОРРА/ОЕРА и 2 СОРР) или 6 (2 ОРРА/ОЕРА и 4 СОРР) циклов ПХТ с последующей лучевой терапией.

С 2003 г. в отделении для лечения пациентов с морфологически верифицированной ЛХ начато использование оригинального риск-адаптированного протокола СПбЛХ-05, включающего индуктивную ПХТ и консолидирующее облучение по методике «вовлеченных зон». Выделенные стратификационные группы отличались по числу неблагоприятных прогностических факторов (возраст больного 11 лет и старше, наличие общих симптомов, биологической активности процесса, размеры наибольшего конгломерата лимфатических узлов 5 см и более и/или медиастинально-торакальный индекс более 0,33, стадия IVb или наличие любого экстранодального поражения (Е), морфологический вариант лимфоидного истощения). В зависимости от числа неблагоприятных признаков больные стратифицировались на группы низкого (с наличием 0–2 неблагоприятных признаков), промежуточного (с 3–4 признаками) и высокого (с 5 и более признаками) риска, что и определяло число циклов ПХТ: у больных 1-й группы риска проводилось 2 цикла по схеме VBVP (винбластин, этопозид, блеомицин, преднизолон), 2-й группы риска – 4 цикла в альтернирующем режиме (VBVP/ABVD/VBVP/ABVD), 3-й группы риска – 6 циклов в альтернирующем режиме [4]. С 2010 г. пациенты неблагоприятного прогноза, стратифицированные в высокую группу риска, получали 6 курсов ПХТ по схеме BEACOPP-базовый.

Всем больным вне зависимости от программы терапии, помимо полихимиотерапии, проводилось стандартное сопроводительное лечение, которое включало инфу-

зионную терапию с коррекцией электролитных нарушений, плановую антиэмическую терапию, а также антибактериальное и противогрибковое лечение по показаниям. Однако, несмотря на проводимое поддерживающую терапию, длительное применение цитостатических препаратов в некоторых случаях привело к возникновению ряда побочных эффектов. Наиболее частыми и значимыми из них являлись гематологические осложнения, проявляющиеся угнетением одного или нескольких ростков кроветворения, степень поражения которых оценивались согласно рекомендациям ВОЗ.

Также одним из частых осложнений ПХТ являлось повреждение придатков кожи и слизистых оболочек, проявляющееся развитием алопеции и мукозитов различной степени выраженности. Токсические явления со стороны желудочно-кишечного тракта сопровождают использование большинства цитостатических препаратов. Проявления этих симптомов варьируют от снижения аппетита до неукротимой рвоты, приводящей к развитию гипотрофии. Выраженность побочных эффектов лечения зависит от кумулятивной дозы цитостатических препаратов, индивидуальных особенностей пациента, в том числе и наличия коморбидной патологии.

Все пациенты, получающие программную терапию ЛХ, стратифицированы на 3 группы риска, в связи с чем токсичность лечения сравнивалась между больными из соответствующей стратификационной группы.

По программе DAL-HD лечение получили 42 человека: в 1-ю группу риска были включены 10 больных (23,8%); во 2-ю – 14 (33,3%); в 3-ю – 18 детей (42,9%). Подробная характеристика пациентов представлена в *таблице 1*. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза был приблизительно одинаков, составляя 10 лет. Распределение по морфологическому типу среди пациентов обеих программ было следующим: преобладал вариант нодулярного склероза (66,6%), смешанно-клеточный вариант выявлен у ¼ пациентов (21,4%), в единичных случаях диагностированы варианты лимфоидного преобладания. Деление больных по группам риска было неоднородным, преобладали пациенты прогностически неблагоприятной (42,9%) и промежуточной (33,3%) групп риска. Большинство современных исследований доказано, что критерием, неблагоприятно влияющим на исход заболевания, является наличие так называемых «bulky» и экстранодальное распространение опухоли [5–7]. Распространение опухоли за пределы лимфатических коллекторов в большинстве случаев было характерно для пациентов высокой группы риска (83,3%), чаще всего в патологический процесс вовлекалась селезенка (59%), реже в равной степени встречалось поражение легких (13,6%) и костей скелета (13,6%), в единичных случаях встречалось поражение печени и костного мозга. Местнораспространенные формы заболевания, или «bulky», были свойственны в равной степени всем пациентам низкой, промежуточной и высокой групп риска соответственно.

В программе СПбЛХ преобладающей группой пациентов были подростки (средний возраст 12–14 лет). Всего

Таблица 1. Характеристика пациентов программы DAL-HD (n = 42)

Характеристика	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Больные	42	10	14	18
Средний возраст, колебания (лет)	10,3 (3–15)	10,1 (4–15)	10 (3–14)	10,7 (4–15)
Гистологический тип ЛХ				
Нодулярный склероз	66,6%	50%	78,5%	66,6%
Лимфоидное преобладание	7,1%	20%	7,14%	-
Смешанно-клеточный вариант	21,4%	10%	14,28%	33,3%
Лимфоидное истощение	2,38%	10%	-	-
Нодулярный тип лимфоидного преобладания	2,38%	10%	-	-
Экстранодальное поражение ЛХ				
Локализации	52,3%	10%	14,2%	83,3%
тимус	4,5%	10%	-	-
селезенка	59%	-	14,2%	73,3%
печень	4,5%	-	-	5,5%
кости	13,6%	-	-	16,6%
легкие	13,6%	-	-	16,6%
костный мозг	4,5%	-	-	5,5%
мягкие ткани	-	-	-	-
«bulky»*	64,28%	60%	64,2%	66,6%

*«bulky» – размеры наибольшего конгломерата лимфатических узлов 5 см и более и/или медиастинально-торакальный индекс более 0,33. Группа 1 – группа низкого риска, Группа 2 – группа промежуточного риска, Группа 3 – группа высокого риска.

Таблица 2. Характеристика пациентов программы СПБЛХ-05 (n = 101)

Характеристика	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Количество	101	22 (21,7%)	37 (36,6%)	42 (41,5%)
Средний возраст, колебания (лет)	13,6 (4–17)	12,3 (4–17)	13,3 (4–17)	14,5 (9–17)
Гистологический тип ЛХ				
Нодулярный склероз	88,1%	86,36%	83,78%	92,8%
Лимфоидное преобладание	4,95%	4,54%	8,1%	2,38%
Смешанно-клеточный вариант	6,9%	9%	8,1%	4,76%
Экстранодальное поражение				
Локализация	48,5%	13,6%	16,2%	87,7%
тимус	6,1%	13,6%	-	-
селезенка	32,6%	-	50%	38,2
печень	10,2%	-	33,3%	6,9
кости	14,2%	-	16,6%	13,9
легкие	40,8%	-	-	46,5
костный мозг	2%	-	-	2,32
мягкие ткани	-	-	-	-
«bulky»	57,4%	61,1%	51,3%	69,0%

пролечен 101 пациент (табл. 2). Наиболее многочисленными терапевтическими группами были группы неблагоприятного (41,5%) и промежуточного (36,6%) риска. Морфологические варианты лимфомы Ходжкина были следующими: нодулярный склероз у 88,1% пациентов, в равной степени лимфоидное преобладание и смешанно-клеточный вариант у 4,95% и 6,9% пациентов соответственно. Экстранодальное распространение опухоли в 87,7% случаев было характерно для пациентов высокой группы риска, реже у пациентов промежуточной группы риска (16,2%). Самыми частыми органами-мишенями были легкие (40,8%), селезенка (32,6%), реже кости (14,2%), печень (10,2%), тимус (6,1%), в единичном случае было диагностировано поражение костного мозга. «Bulky» были характерны для более половины пациентов всех прогностических групп.

РАННЯЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРОТОКОЛОВ DAL-HD И СПБЛХ У БОЛЬНЫХ ЛХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГРУППЫ ПРОГНОЗА

Группа низкого риска. В ходе лечения пациентов по протоколу DAL-HD мы столкнулись со следующими осложнениями: ПХТ привела к развитию нейтропении 1–2 ст. в 20% случаев, 3–4 ст. также в 20% наблюдений, что потребовало проведения антибактериальной, противогрибковой терапии; диспептический синдром, проявляющийся тошнотой и рвотой, развился у 60% пациентов, осложнения в виде гипотрофии различной степени выраженности встретились у 20% пациентов (табл. 3, 4).

У пациентов, получавших лечение по протоколу СПБЛХ, токсические проявления режимов ПХТ были менее выражены (табл. 3, 4): отмечена лишь гематологическая токсичность с развитием нейтропении 3–4 ст. у 20% пациентов и фебрильной нейтропении в 4,5% наблюдений.

Группа промежуточного риска. Гематологическая токсичность программы DAL-HD проявлялась развитием нейтропении 1–2 ст. в 14,2% наблюдений, нейтропении 3–4 ст. –

Таблица 3. Непосредственная токсичность полихимиотерапии программ DAL-HD и СПБЛХ

Токсичность	DAL-HD (n = 42)	СПБЛХ (n = 101)	p
Гематологическая токсичность			
Нейтропения 1–2 ст.	16,6%	12,8%	0,55
Нейтропения 3–4 ст.	23,8%	11,8%	0,072
Анемия 1–2 ст.	21,4%	7,9%	0,023
Анемия 3–4 ст.	9,5%	0,0	0,0067*
Тромбоцитопения 1–2 ст.	11,9%	0,0	0,0018*
Тромбоцитопения 3–4 ст.	7,14%	0,0	0,024*
Негематологическая токсичность			
Тошнота, рвота 1–2 ст.	35,7%	13,8%	0,0031
Тошнота, рвота 3–4 ст.	38%	4,95%	< 0,001
Гипотрофия 1–2 ст.	30,9%	4,9%	< 0,001
Острая кардиотоксичность	11,9%	6,9%	0,33
Подострая кардиотоксичность	4,7%	3,9%	0,0*

* – Значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях – значимость критерия χ^2 .

в 28,5% случаев, тромбоцитопении 1–2 ст. – у 14,2% детей, 4 ст. – у 7,1%; диспептический синдром беспокоило большинство пациентов (78,5%), что в двух случаях (42,8%) привело к развитию гипотрофии 2–3 ст.

У пациентов, включенных в программную терапию СПБЛХ, депрессия кроветворения была менее выраженной: нейтропения 1–2 ст. наблюдалась в 5,4% наблюдений, 3–4 ст. – в 10,8% случаев, фебрильная нейтропения – у одного пациента (2,7%). Диспептические расстройства отмечались значительно реже – в 16,2% наблюдений и в большинстве своем были купированы введением антиэметических препаратов, случай гипотрофии зарегистрирован однократно (2,7%).

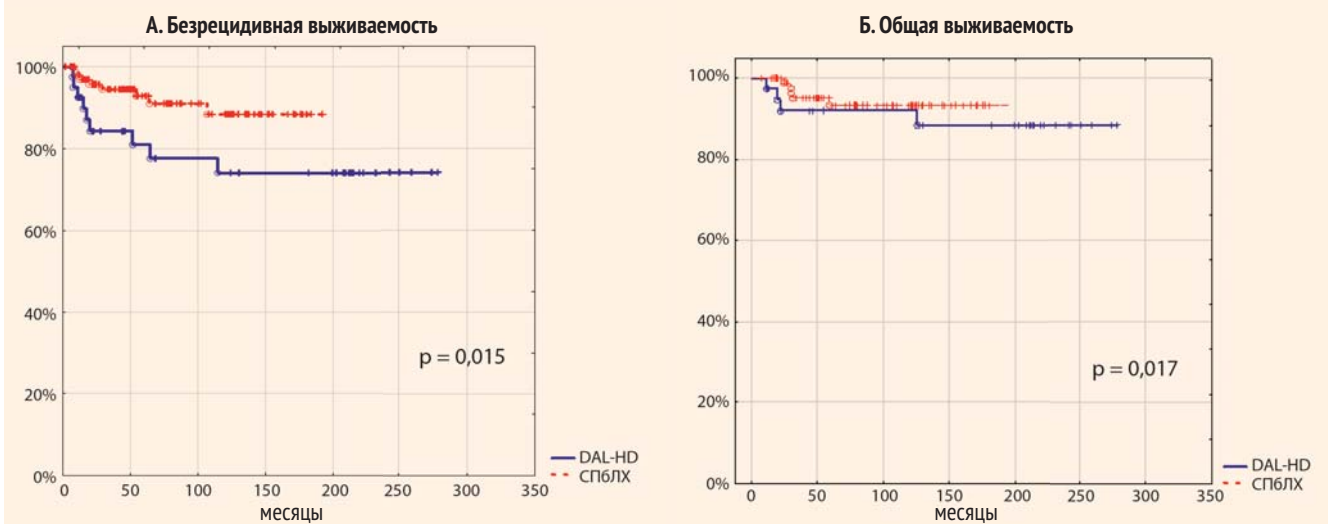
Анализ непосредственной токсичности полихимиотерапии пациентов группы промежуточного риска показал, что терапия, согласно протоколу DAL-HD, обладает более выраженной эметогенностью и миело-токсичностью по сравнению с протоколом СПБЛХ

Группа высокого риска. Гематологическая токсичность была ведущим осложнением ПХТ у пациентов группы высокого риска программы DAL-HD (табл. 3): одним из самых частых являлось развитие нейтропении различной степени выраженности: нейтропения 1–2 ст. встречалась у трети пациентов (33,3%), 3–4 ст. – у 22,2% пациентов, фебрильная нейтропения – у 16,6% пациентов. Анемия 1–2 и 3–4 ст. зарегистрирована у 22,2 и 11% пациентов соответственно; тромбоцитопения 1–2 ст. отмечена в 6,6% наблюдений, 3–4 ст. – у 11% пациентов. Негематологическая токсичность характеризовалась в основном эметогенной токсичностью 3 степени, требующей медицинской помощи (77,7%), а развитие гипотрофии выявля-

Таблица 4. Непосредственная токсичность полихимиотерапии программ DAL-HD и СПБЛХ в зависимости от группы риска.

Показатели	Группа 1		p	Группа 2		p	Группа 3		p
	DAL-HD	СПБЛХ		DAL-HD	СПБЛХ		DAL-HD	СПБЛХ ABVD/VBVP	
Число больных	10	22		14	37		18	27	
Гематологическая токсичность									
Нейтропения 1–2 ст.	20%	9,0%	0,36	14,2%	5,4%	0,3	33,3%	11,1%	0,07
Нейтропения 3–4 ст.	20%	9,9%	0,36	28,5%	10,8%	0,13	22,2%	11,1%	0,27
Тромбоцитопения 1–2 ст.	-	-	-	14,2%	-	0,07	16,6%	-	0,05
Тромбоцитопения 3–4 ст.	-	-	-	7,14%	-	0,27	11,1%	-	0,15
Анемия 1–2 ст.	20%	4,5%	0,22	21,42%	5,4%	0,11	22,2%	7,4%	0,16
Анемия 3–4 ст.	-	-	-	14,2%	-	0,07	11,1%	-	0,15
Негематологическая токсичность									
Тошнота, рвота 1–2 ст.	30%	9,0%	0,16	28,5%	13,5%	0,19	44,4%	11,1%	0,01
Тошнота, рвота 3 ст.	30%	-	0,02	50%	2,7%	0,008	33,3%	7,4%	0,03
Гипотрофия 2–3 ст.	20%	-	0,09	42,85%	2,7%	0,003	27,7%	7,4%	0,07
Острая кардиотоксичность	10%	-	0,31	14,2%	2,7%	0,3	11,1%	7,4%	0,52
Подострая кардиотоксичность	-	-	-	-	5,4%	0,5	11,1%	-	0,15

Рисунок 1. 10-летняя безрецидивная выживаемость (А) и 10-летняя общая выживаемость (Б) пациентов с лимфомой Ходжкина в зависимости от лечебной программы (n = 143)



но у половины больных (61%); в 2 случаях (4,7%) обнаружен токсический гепатит.

Гематологическая токсичность программы СПБЛХ была умеренно выраженной и обратимой (табл. 3, 4): наиболее частым проявлением было развитие нейтропении 1–4 ст. (22,2%) и в одном случае (3,7%) фебрильной нейтропении. Эметогенность химиопрепаратов на фоне стандартной инфузионной терапии и использования противорвотных препаратов была минимальна (18,5%), случаи гипотрофии 2 ст. были зарегистрированы дважды (7,4%). Поражения слизистых оболочек проявлялись мукозитами ротовой полости 2 ст. у 19% пациентов.

Токсические явления со стороны ЖКТ сопровождают использование большинства цитостатических препаратов. Проявления этих симптомов варьируют от снижения аппетита до неукротимой рвоты. Выраженность побочных эффектов зависит от кумулятивной дозы препаратов, индивидуальных особенностей пациента, в т. ч. наличия коморбидной патологии

У 15 пациентов неблагоприятной прогностической группы, получающих терапию по схеме ВЕАСОРР-базовый, были отмечены следующие токсические эффекты: у 40% больных – нейтропения 1–2 ст., у 20% – нейтропения 3–4 ст., у 13,3% – фебрильная нейтропения, у 13,3% пациентов выявлена гипотрофия 2 ст. Статистической разницы в токсичности между режимом ВЕАСОРР-базовый и 6 курсами ПХТ VBVP/ABVD не было получено.

Во всех случаях ПХТ приводила к развитию алопеции, которая носила обратимый характер. Волосы полностью восстанавливались после завершения лечения.

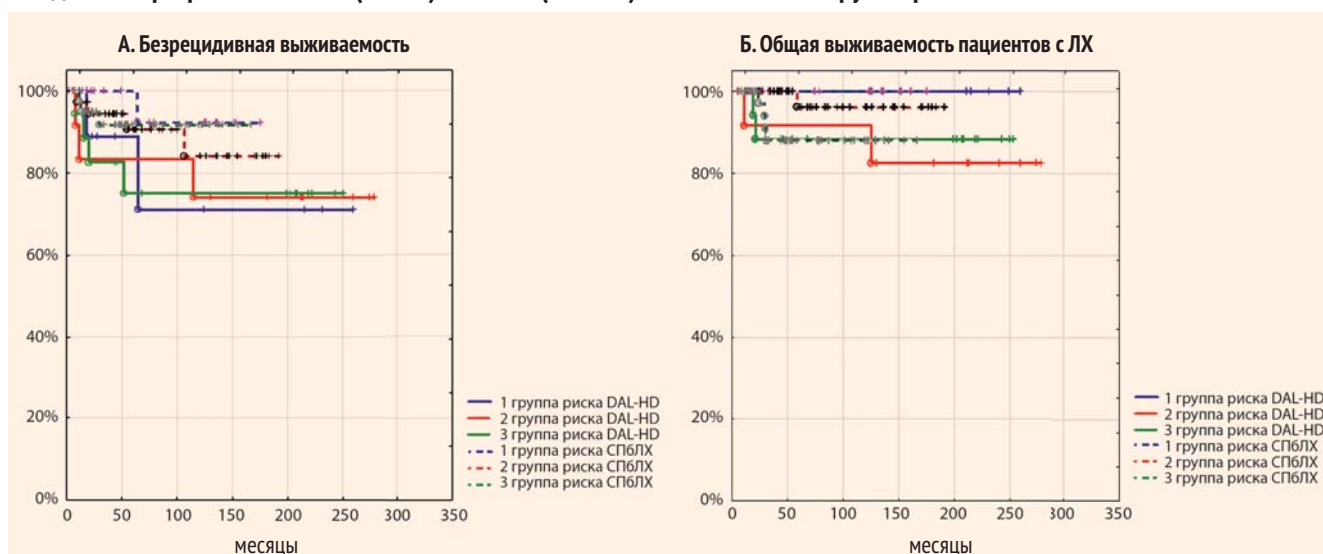
Несмотря на достаточно низкие кумулятивные дозы доксорубицина, используемые в схемах ПХТ (ОРРА,

ОЕРА, СОРР, АВВД, ВЕАСОРР), в нашей выборке пациентов были зарегистрированы проявления кардиотоксичности. У больных, получавших терапию согласно программе DAL-HD, данное осложнение было диагностировано в 16,6% случаев. Во всех наблюдениях отмечены изменения на ЭКГ в виде синусовой тахикардии, нарушения процессов реполяризации, удлинения интервала QT. У 2 пациентов (1,4%) введение доксорубицина осложнилось развитием синкопального состояния, брадикардией и болями в сердце. На фоне ПХТ программы СПБЛХ токсическое повреждение сердечной мышцы отмечено у 10,8% пациентов и в большинстве случаев носило бессимптомный характер. У 4 пациентов (26,6%) высокой группы риска, получавших терапию по схеме ВЕАСОРР-базовый, отмечены клинические признаки трофического повреждения миокарда в виде появления коллаптоидной реакции, кардиалгии, а по данным обследования (ЭКГ, ЭХО-КГ) диагностированы выраженные проявления токсического воздействия на сердечную мышцу в виде нарушения процессов реполяризации, снижения фракции выброса левого желудочка более чем на 10%, в связи с чем доксорубицин был исключен из схемы лечения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРОТОКОЛОВ DAL-HD И СПБЛХ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Общая выживаемость пациентов с ЛХ (n = 143) составила $93,2 \pm 2,3\%$. Безрецидивная выживаемость (рис. 1А) больных, леченных по программе DAL-HD, составила $74,4 \pm 5,5\%$ и была достоверно ниже в сравнении с больными, получившими лечение по программе СПБЛХ-05 – $90,5 \pm 3,3\%$ ($p = 0,015$). Общая выживаемость (рис. 1Б) больных, леченных по программе DAL-HD, составила $88,4 \pm 5,5\%$, по программе СПБЛХ-05 – $94,5 \pm 2,7\%$ соответственно ($p = 0,17$).

Рисунок 2. Безрецидивная 10-летняя выживаемость (А) и общая 10-летняя выживаемость пациентов (Б) с лимфомой Ходжкина программы DAL-HD (n = 42) и СПБЛХ (n = 101) в зависимости от группы риска



Показатели выживаемости в зависимости от групп риска были следующими.

Показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) (рис. 2А) пациентов низкой группы риска программы DAL-HD составили $71 \pm 17,9\%$, результаты терапии пациентов этой же группы программы СПБЛХ составили $92,3 \pm 7,3\%$ ($p = 0,17$). Группа промежуточного прогноза программы DAL-HD – $74 \pm 12,9\%$, СПБЛХ – $84,1 \pm 7,9\%$ ($p = 0,39$). Терапия пациентов высокой группы риска составила в DAL-HD $75 \pm 10,9\%$, СПБЛХ – $89 \pm 4,5\%$ соответственно ($p = 0,19$).

Общая выживаемость (ОВ) программы DAL-HD и СПБЛХ (рис. 2Б) пациентов низкой группы риска была равна 100%, промежуточной – $82,9 \pm 11,2\%$ и $96,1 \pm 3,7\%$ соответственно ($p = 0,21$). Наиболее низкие показатели выживаемости получены в группе больных с прогнозируемо неблагоприятным исходом заболевания, где ОВ программы DAL-HD составила $88,2 \pm 7,8\%$, программы СПБЛХ – $90 \pm 4,9\%$ ($p = 0,44$).

Терапия программной терапии СПБЛХ была более успешной. Уровень ОВ и БРВ был наиболее высок у пациентов низкой группы риска программы СПБЛХ и составил 100% и $91,7 \pm 8\%$ соответственно. Уровень ОВ и БРВ также был достаточно высок у больных промежуточной группы риска: ОВ $96,1 \pm 3,7\%$, БРВ $84,1 \pm 7,9\%$, терапия пациентов высокой группы риска: ОВ $90 \pm 4,9\%$ и БРВ $89,1 \pm 4,5\%$.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов группы низкого риска протокола СПБЛХ по сравнению с протоколом DAL-HD диагностированы минимальные проявления токсичности химиотерапии.

Анализ непосредственной токсичности полихимиотерапии пациентов группы промежуточного риска показал, что терапия, согласно протоколу DAL-HD, обладает более выраженной эметогенностью и миелотоксичностью по сравнению с протоколом СПБЛХ.

Наиболее выраженные осложнения полихимиотерапии были зарегистрированы у пациентов группы высокого риска, пролеченных по программе DAL-HD и BEACOPP-базовый (гематотоксичность 3–4 ст., диспептический синдром с развитием гипотрофии).

Благодаря снижению суммарных доз антрациклиновых антибиотиков и алкилирующих агентов терапия по протоколу СПБЛХ сопровождается менее выраженными побочными эффектами, что свидетельствует о предпочтении применения протокола СПБЛХ для лечения детей и подростков с лимфомой Ходжкина.

Несмотря на снижение суммарных доз антрациклиновых антибиотиков и алкилирующих агентов, терапия по протоколу СПБЛХ позволила добиться высокого уровня выживаемости. Таким образом, риск-адаптированная программа СПБЛХ может быть рекомендована для лечения детей и подростков, страдающих лимфомой Ходжкина. 

ЛИТЕРАТУРА

- Кулева С., Анишкин М., Колыгин Б. Лимфома Ходжкина у детей и подростков: эффективность риск-адаптированного протокола СПБЛХ-05. *Детская онкология*, 2007, 3(4): 16-20.
- Феоктистов Р., Щурова О., Абугова Ю. Кардиотоксичность химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков. *Современные технологии в диагностике и лечении*, 2011, 2: 15-20.
- Girinsky T, M'Kacher R, Lessard N. Prospective coronary heart disease screening in asymptomatic H.L. patients using coronary computed tomography angiography: results and risk factors analysis. *Int. J. Radiat Oncology Biol Phys*, 2014, 89(1): 59-66.
- Колыгин Б., Кулева С. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина. *Гиппократ*, 2009, 208 с.
- Guermazi A, Brice P, de Kerviler E et al. Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease. *Radiographics*, 2001, 21(1): 161-79.
- Kumar A, Burger I, Zhang Z et al. Definition of bulky disease in early stage Hodgkin lymphoma in computed tomography era: prognostic significance of measurements in the coronal and transverse planes. *Haematologica*, 2016, 101(10): 1237-1243.
- Cheson B, Fisher R, Barrington S. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3059–068.