

Режим IVDG – новая опция терапии первой линии лимфомы Ходжкина у пациентов пожилого возраста, с сопутствующей кардиальной и/или легочной патологией

^{1,2,3} Капланов К.Д., ^{1,3} Клиточенко Т.Ю., ¹ Шипаева А.Л., ¹ Широкова М.Н., ¹ Матвеева И.В., ¹ Лавришина Н.Б.,
^{2,3} Стрыгин А.В., ^{2,3} Толкачев Б.Е., ^{2,3} Доценко А.М.

¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», отделение гематологии

²Волгоградский медицинский научный центр, ³Волгоградский Государственный медицинский университет

АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди впервые выявляемых случаев лимфомы Ходжкина, люди пожилого возраста составляют от 15 до 35%. Выбор терапии для больных старше 60 лет в значительно большей степени требует персонифицированного подхода, чем у более молодых больных. Приемлемая по гематологической токсичности и эффективности программа ABVD – представляет высокий риск развития легочной токсичности, вызванной блеомицином, частота которой в группе ≥ 60 лет составляет 24%, а связанная с ней смертность – 18%. Применение же более интенсивных программ в этой возрастной группе сопряжено с высоким риском смертности, ассоциированной с терапией.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка эффективности программы IVDG (идарубицин, винбластин, дакарбазин, гемцитабин) в сравнении с ABVD по принципу non-inferiority (не уступает по эффективности).

IVDG

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

Перерыв между циклами – 14 дней

Если количество лейкоцитов менее 2 тыс в мкл и тромбоцитов менее 75 тыс сохраняется к дню очередного введения или проведение программы осложнилось лейкопенией IV степени по ВОЗ более 4 дней, доза гемцитабина может быть редуцирована до 500 мг/м², дакарбазина – до 300 мг/м².

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое проспективное контролируемое рандомизированное исследование было начато в 2009 году. Характеристики больных представлены в таблице 1.

Табл. 1. Характеристики групп пожилых пациентов с ЛХ

Характеристики	IVDG (n= 20)	ABVD (n= 17)	p
Пол ж/м	13/7	12/5	0,5
Возраст (медиана, лет)	70	67	0,8
Распространенные стадии (n, %)	13 (65%)	12 (71%)	0,9
Bulky (n, %)	5 (25%)	2 (12%)	0,4
B-симптомы (n, %)	13 (65%)	8 (47%)	0,2
МПИ ≥ 3балла (n, %)	15 (75%)	10 (59%)	0,3
ЛДГ > N	7 (35%)	6 (35%)	0,9
Альбумины (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

В исследование включались все первичные больные с верифицированной ЛХ старше 60 лет, вне зависимости от количества и тяжести сопутствующей патологии.

В январе 2013 года, когда число рандомизированных пациентов в ветках IVDG и ABVD было соответственно 11 и 10 человек – выполнен промежуточный анализ. Отмечено отсутствие значимых различий в частоте полных и частичных ремиссий. Поэтому с 02. 2013 года, исходя из этических соображений, пациенты с кардиальной и/или бронхо-легочной патологией получали потенциально менее токсичную терапию IVDG. Этим объясняется несбалансированность групп по частоте встречаемости различных форм ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН) – в два раза больше в группе IVDG (см. таблицу 2).

Табл. 2. Коморбидность в группах

Коморбидность	IVDG (n= 20)	ABVD (n= 17)	p
Различные формы ИБС	16 (80%)	8 (47%)	0,04
Различные стадии ХСН с толерантностью к физической нагрузке по NYHA 2–3	10 (50%)	5 (29%)	0,3
Артериальная гипертензия	14 (70%)	8 (47%)	0,2
Пневмосклероз до химиотерапии	3 (15%)	2 (12%)	0,9

РЕЗУЛЬТАТЫ

К началу июня 2016 года в группе IVDG умерло пациентов 10(50%) из 20, в группе ABVD – 6 (35%) из 17. Из 10 умерших в группе IVDG в 2 случаях причиной смерти были не связанные с ЛХ причины (рак толстой кишки и повторный ишемический инсульт).

В группе IVDG общая 5-летняя выживаемость составила 46%, в группе ABVD – 40% (p = 0,41). Результаты терапии представлены в таблице 3.

Табл. 3. Результаты терапии

Результат	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
Рецидивы			
Ранний	1	1	0,9
Поздний	2	1	0,9

Рисунки 1 и 2 демонстрируют эффективность терапии у одного из больных, имеющих сопутствующую кардиальную патологию.



Рис. 1. Пациент Ш., 70 лет. Экстрадуральное образование на уровне Th II-IV, сдавливающее позвоночный канал, поражение тел Th II-IV (МРТ от 15.01.2015). Нижняя параплегия с нарушением контроля тазовых органов. Сопутствующая патология – ИБС, стенокардия напряжения ФК II; ХСН I, ФК 2 (NYHA)



Рис. 2. Тот же больной после 6 циклов IVDG. Полный регресс опухоли МРТ от 10.02.2016

ТОКСИЧНОСТЬ

Группа ABVD: лейкопении III–IV степени отмечались у 3 (25%) пациентов.

В группе IVDG-терапии лейкопения III–IV степени отмечена у 4 (20%) перед очередным введением. После назначения Г-КСФ в течение 2–3 суток показатели гранулоцитопоза были восстановлены и терапия продолжена. Не отмечено ни одного случая инфекционных осложнений на фоне лейкопении. Снижение количества тромбоцитов менее 100 тыс в мкл. наблюдалось в 1 (5%) случае в группе IVDG и не требовало трансфузионной поддержки.

Частота индуцированного pulmonary фиброза (см. рис. 3), определяемого после завершения всего объема терапии значимо была ниже в группе IVDG – 0 случаев, в группе ABVD – 4 (24%) , p=0,004.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Программа IVDG может быть предложена в случаях лимфомы Ходжкина пожилого возраста, особенно при сопутствующих кардиальных и легочных заболеваниях.



Рис. 3. Картина pulmonary фиброза после ABVD-терапии у пациента 68 лет