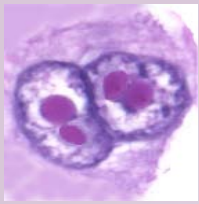


Результаты лечения неблагоприятных форм лимфогранулематоза по данным ГНЦ РАМН

**Моисеева Т.Н.
ГНЦ РАМН**



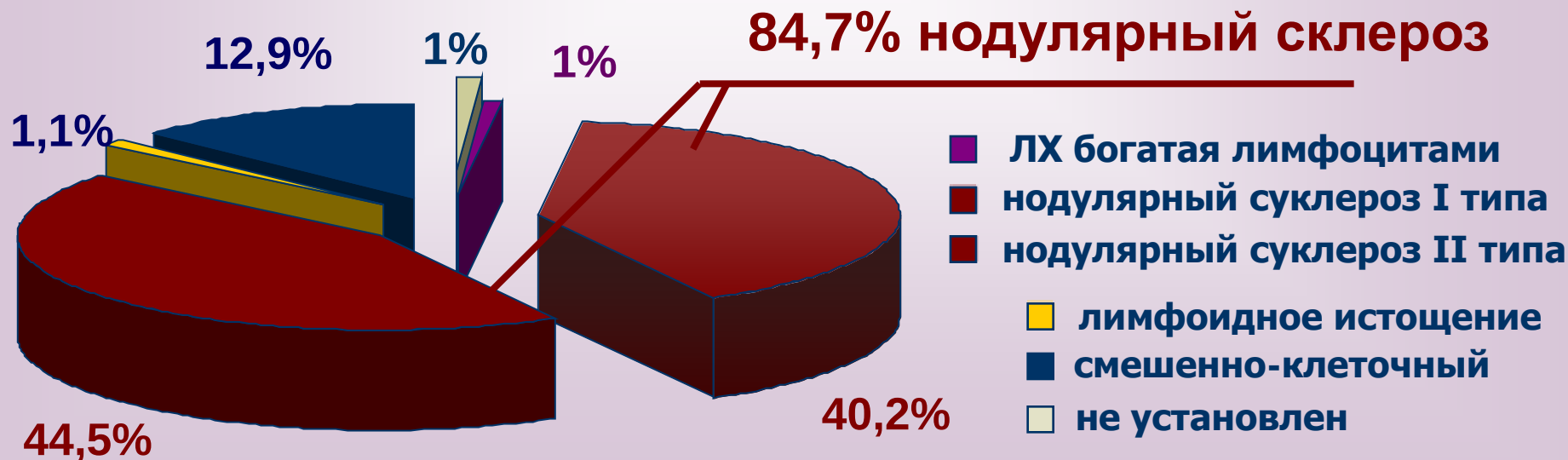
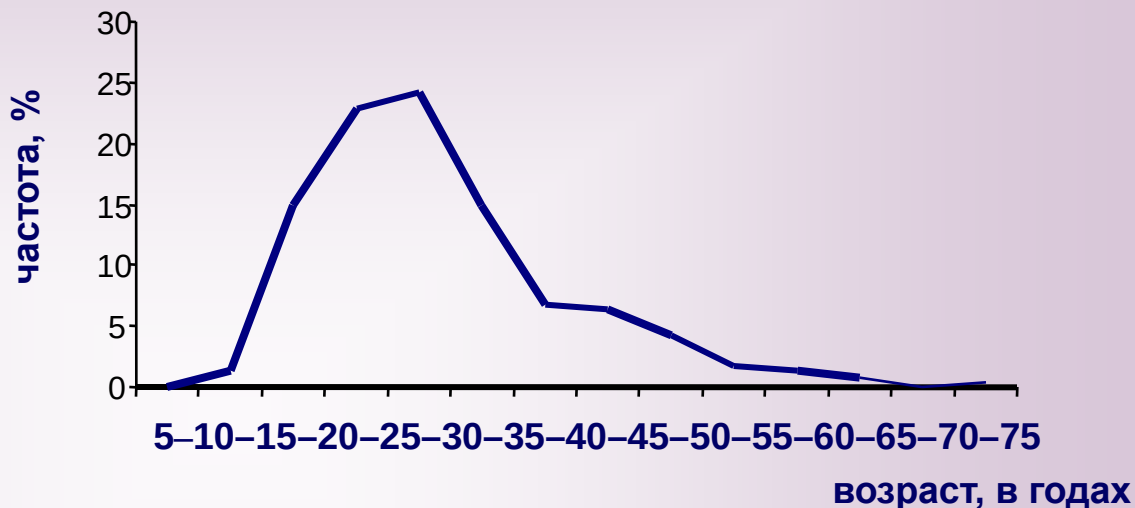
- ◆ Цель терапии ЛГМ сегодня – получение максимального эффекта от терапии при минимуме побочных явлений и сохранении высокого качества жизни выздоровевших пациентов
- ◆ С 1990 по настоящее время в нашем отделении проходили лечение 611 первичных больных ЛГМ

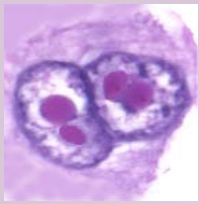
Распределение пациентов в зависимости от возраста и гистологического варианта

N = 641

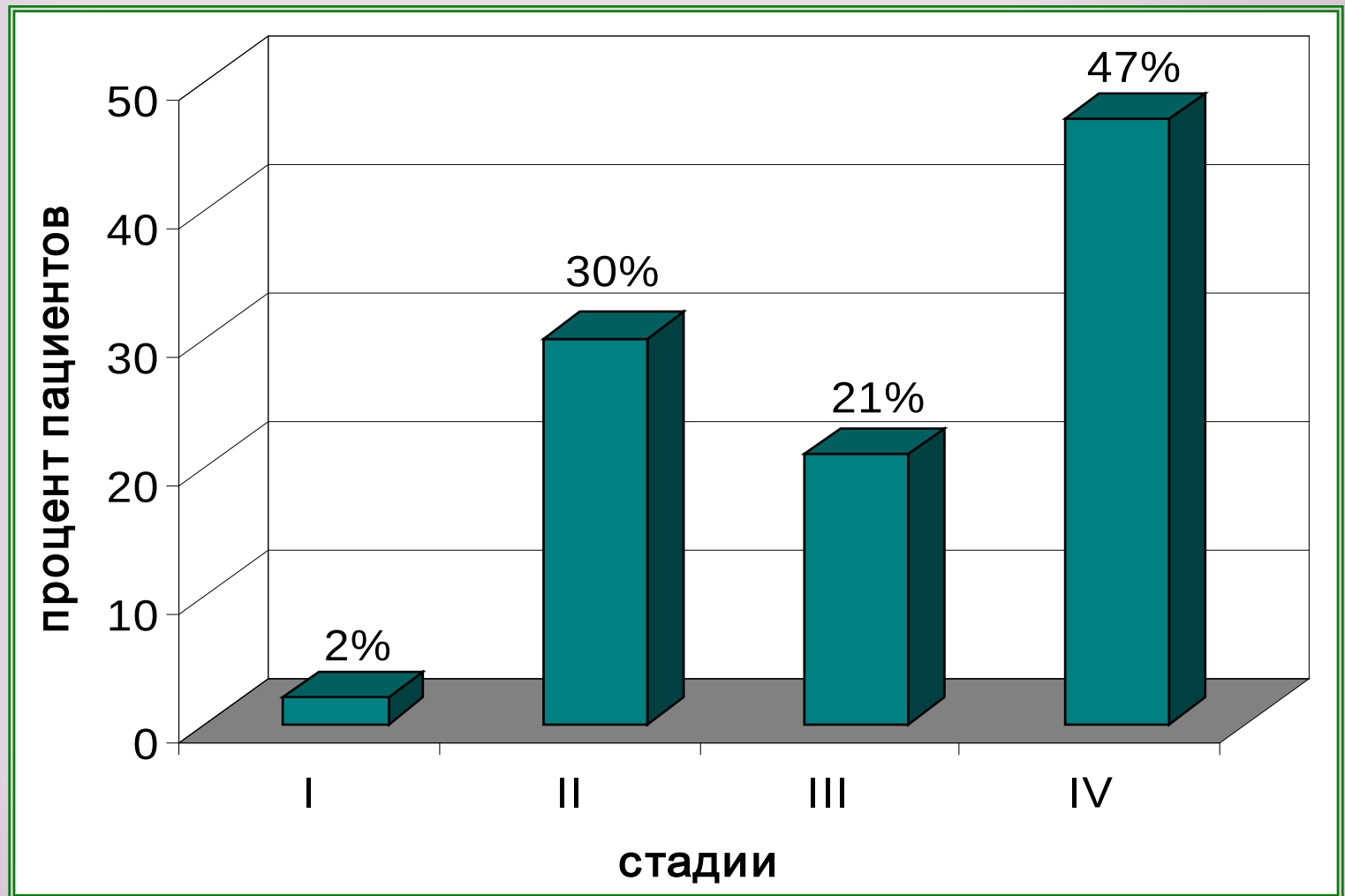
Средний возраст 28
(14-74)

М : Ж = 1 : 1.6

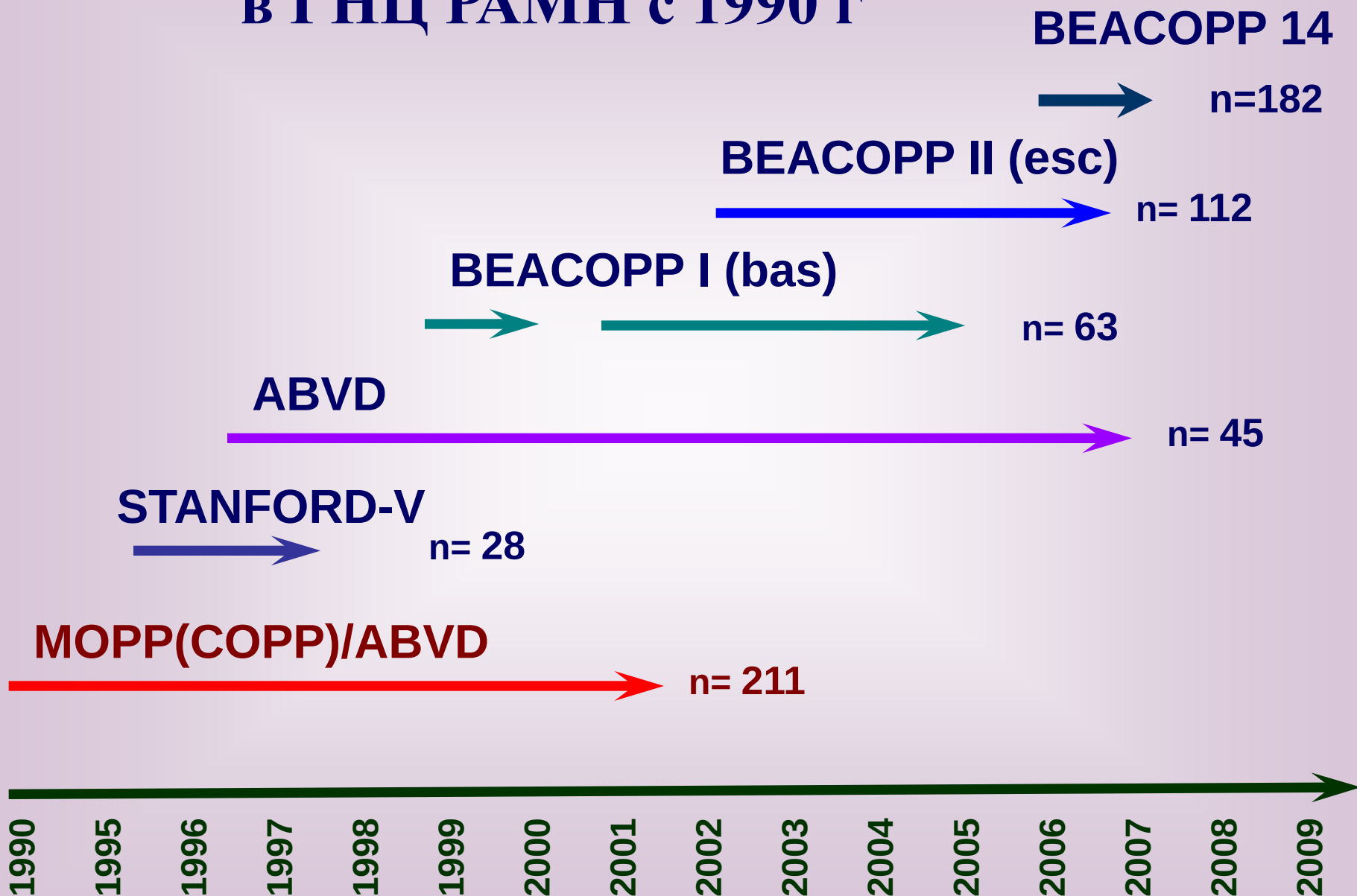


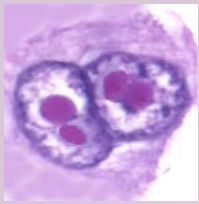


Распределение пациентов в зависимости от клинической стадии



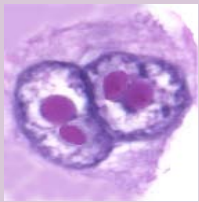
Химиотерапевтические программы в ГНЦ РАМН с 1990 г



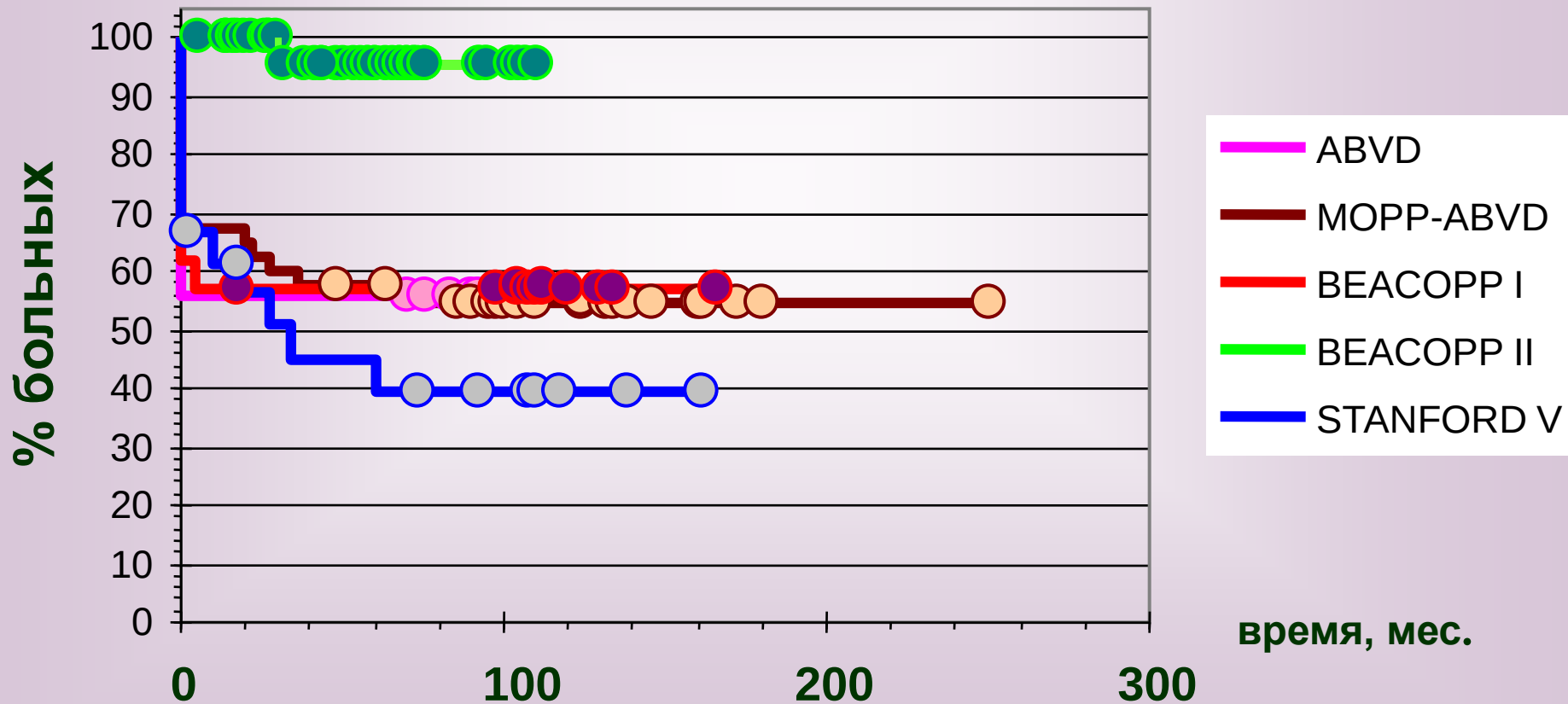


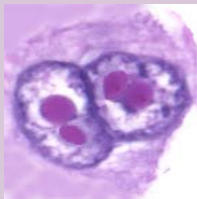
Эффективность химиотерапии в зависимости от стадии

	M(C)OPP/ABVD	STANFORD-V	BEACOPP I	BEACOPP II
% стойких полных ремиссий				
IIВ	71	—	89	80
IIIA	67	—	100	—
IIIB	33	83	92	90
IV	56	43	67	100
IIВ, IIIB, IV	57	52	79	96

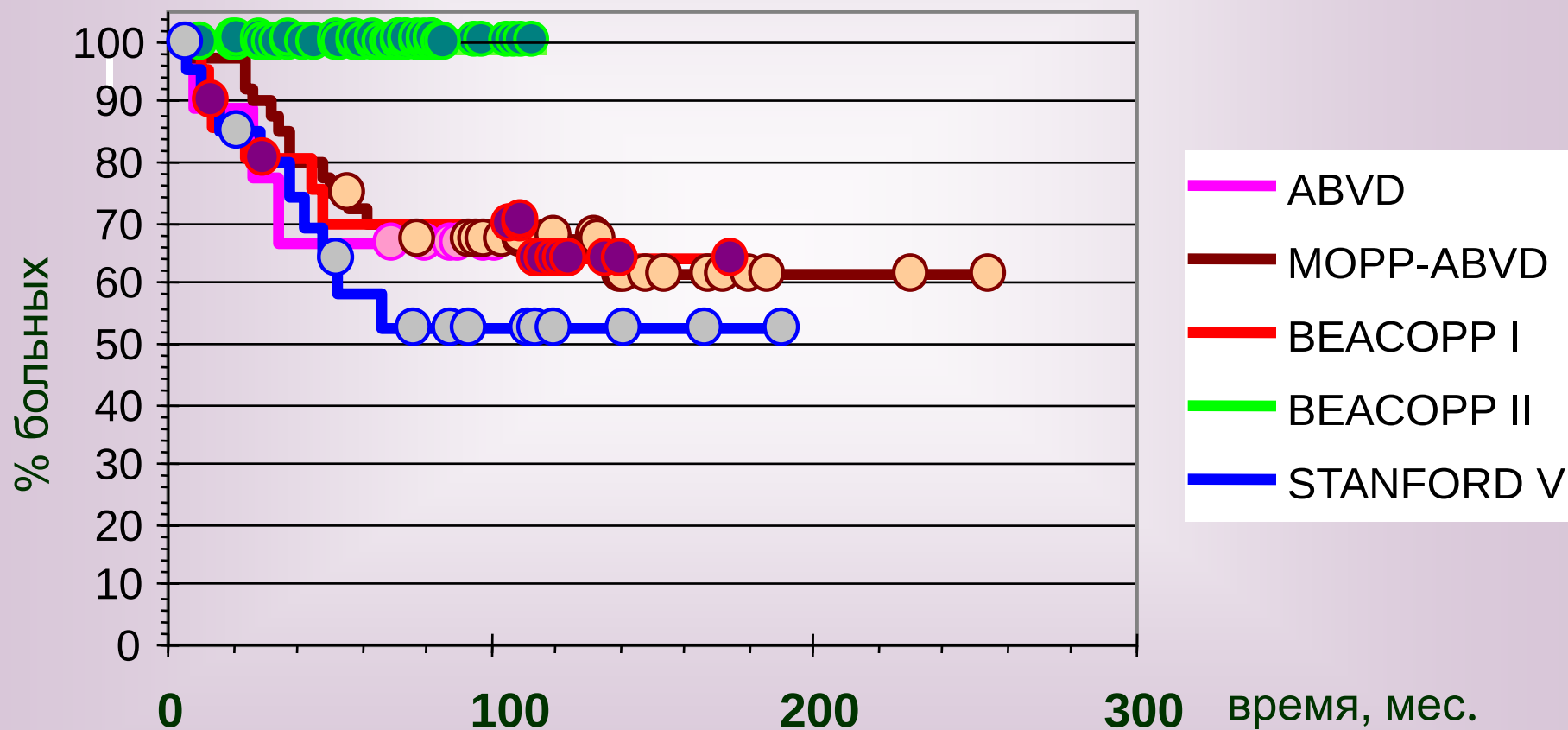


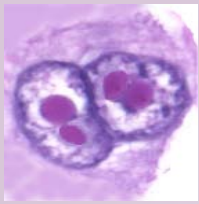
Безрецидивная выживаемость для IV стадии





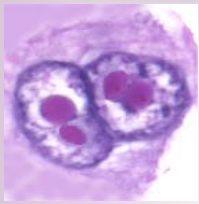
Общая выживаемость для IV стадии





Неудачи в лечении ЛГМ на различных программах

Программа ПХТ	Прогрессия %	Резистент ность %	Ранний рецидив %	Поздний рецидив %	Всего %
M(C)OPP/ABVD	6.3	13.7	6.3	9.5	35,8
STANFORD-V	10.7	17.9	10.7	7.1	46,4
BEACOPP I	6.1	12.2	0	0	18.3
BEACOPP II	0.9	1.8	1.8	0	4.5

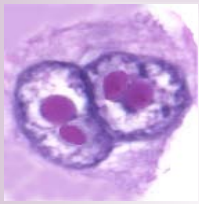


BEACOPP II

В 2000-2006 гг. для лечения больных со II Б - IV стадиями ЛГР в отделении ГиИТ ГНЦ РАМН применяли программу BEACOPP II.

На эту программу брали пациентов с продвинутыми стадиями ЛГМ:

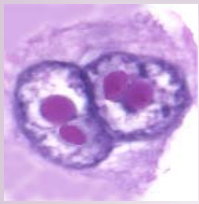
- II Б стадией с прогностически неблагоприятными факторами,
- III-IV стадиями.



Прогностические неблагоприятные факторы

Клинические признаки:

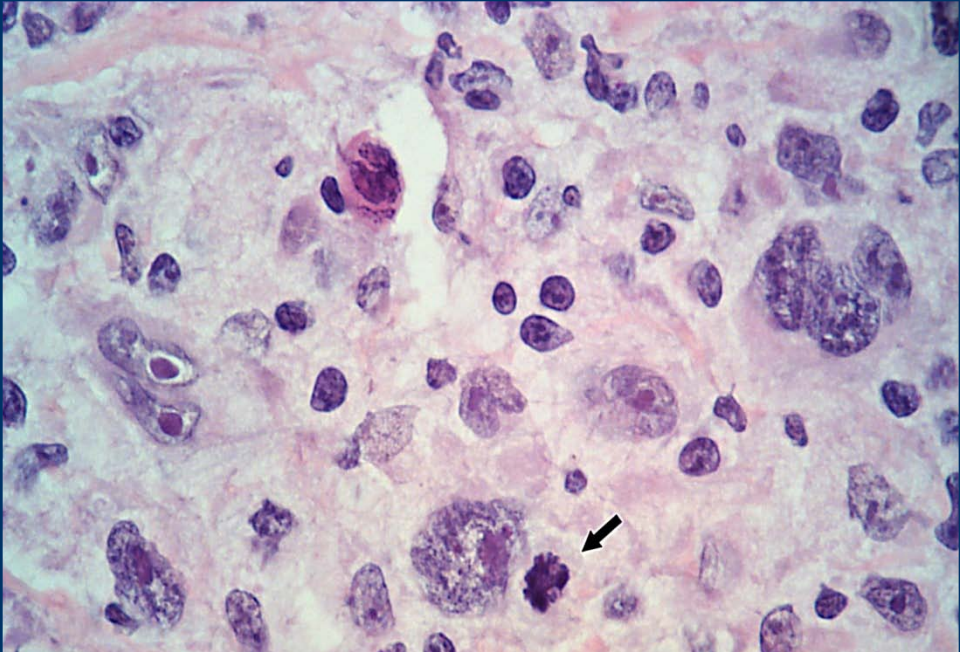
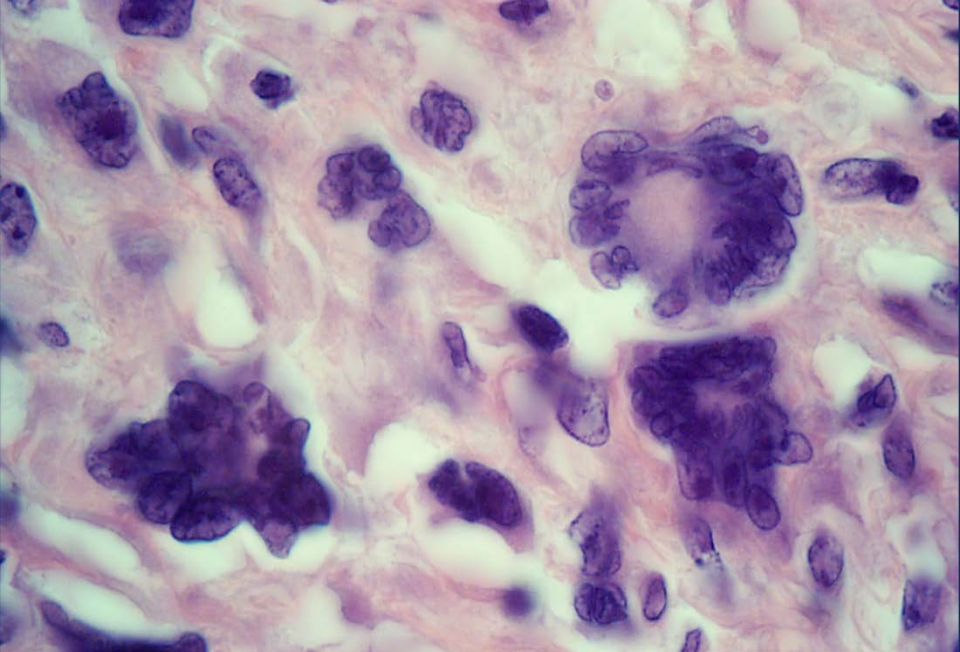
- ♦ Стремительная манифестация
- ♦ Дебют с В-симптомов
- ♦ Рост опухоли на протяжении
- ♦ Боль и сдавление сосудисто-нервных пучков
- ♦ Лимфостаз
- ♦ Поражение л/у нетипичных локализаций
(бедренные, подколенные, локтевые и т.д.)



Прогностические неблагоприятные факторы

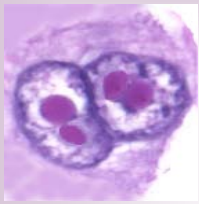
Морфологические признаки:

- ♦ Уменьшения количества элементов реактивной популяции и преобладание опухолевых клеток
- ♦ Синтициальный тип роста
- ♦ Наличие митозов
- ♦ Атипизм и полиморфизм аналогов клеток Березовского-Штернберга

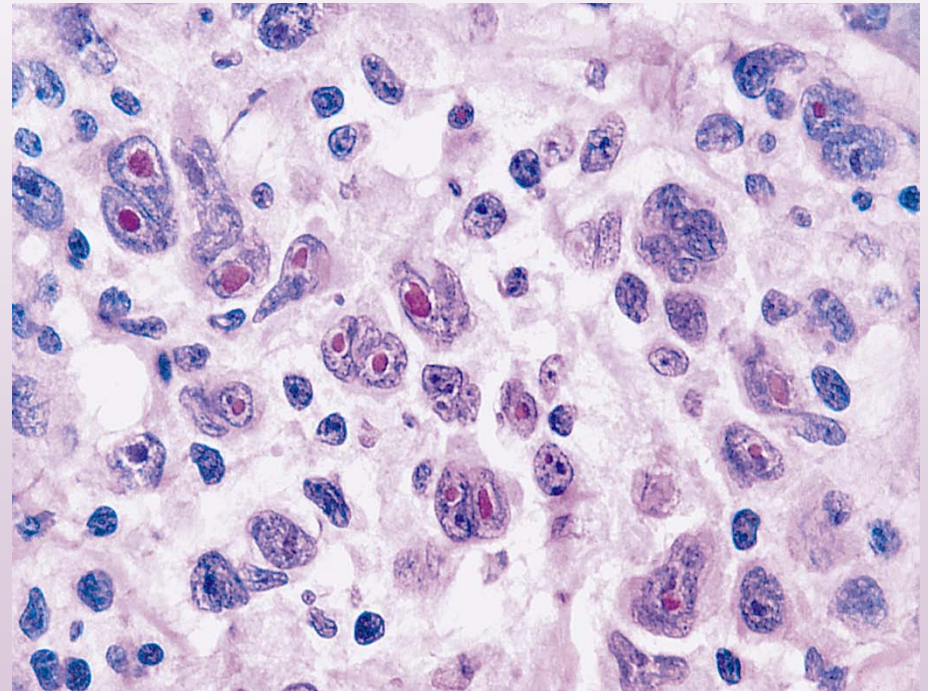
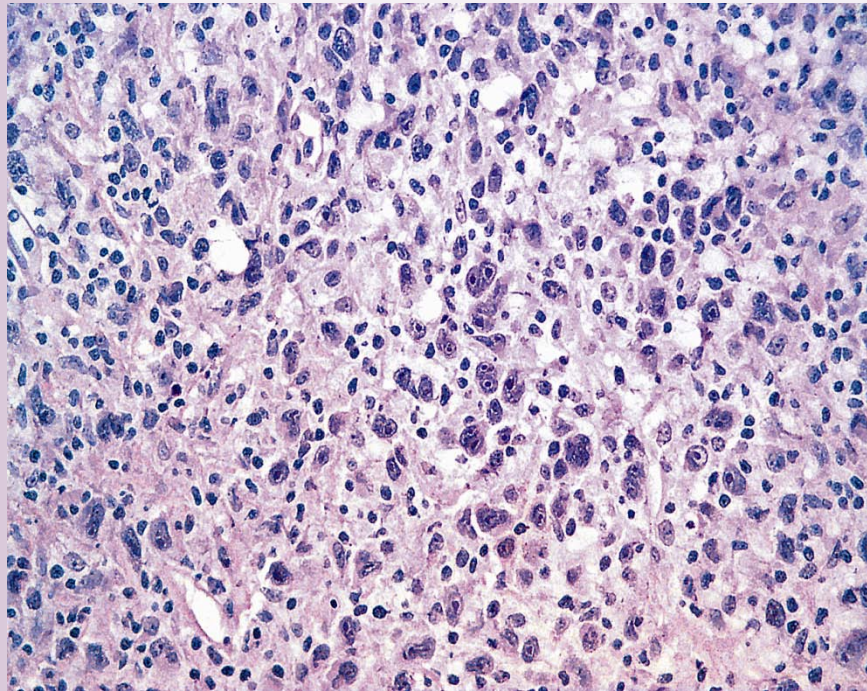


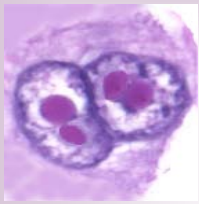
Морфологическая Саркома Ходжкина



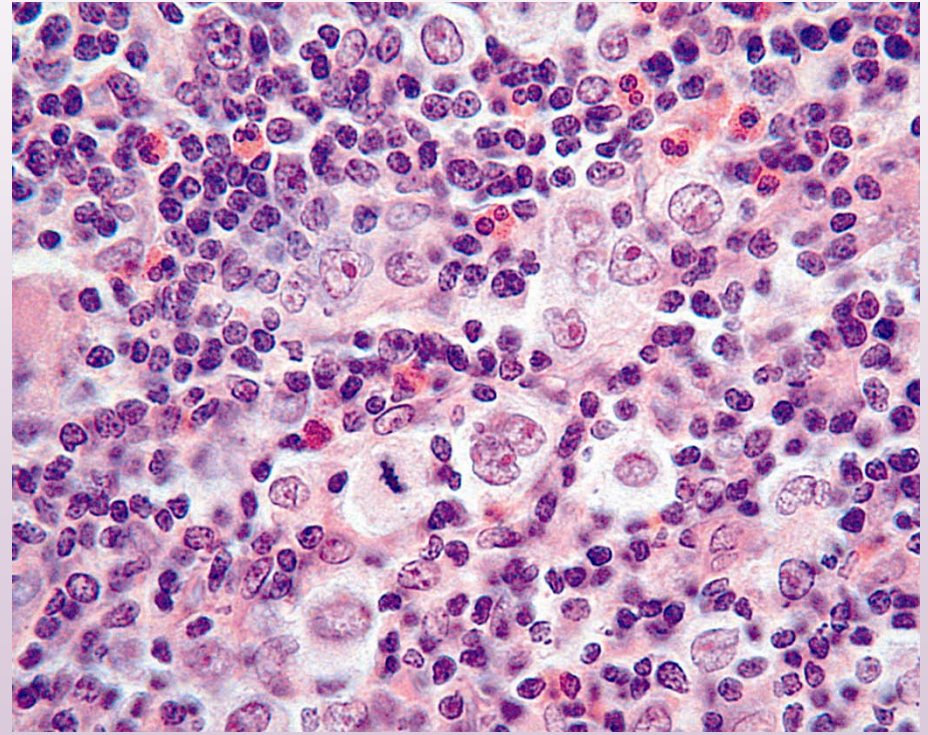
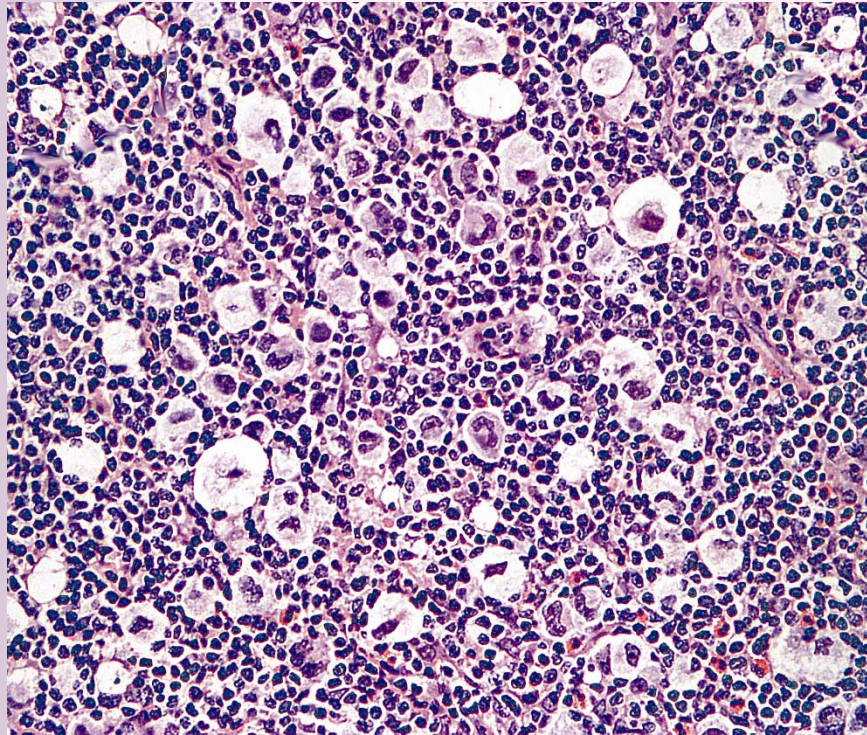


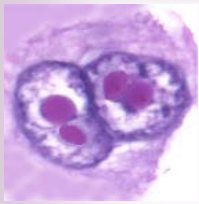
Гистологические препараты первичного больного ЛГМ со II А стадией





Гистологические препараты первичного больного ЛГМ со II А стадией





BEACOPP II

(Diehl V. et al. Ann Oncol 8:143,1997)

Циклофосфан 1250 мг/ м² в/в 1 день

Доксорубин 35 мг/ м² в/в 1 день

Этопозид 200 мг/ м² в/в 1- 3 дни

Натулан 100 мг/ м² внутрь 1-7 дни*

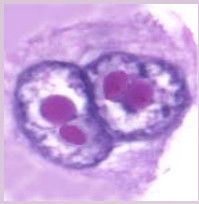
Преднизолон 40 мг/ м² внутрь 1- 14 дни

Винкристин 2 мг в/в 8 день

Блеомицин 10 мг/ м² в/в 8 день

Начало следующего курса на 22 день.

** Натулан заменяется на Дакарбазин 375 мг/м² в 1 день в/в*

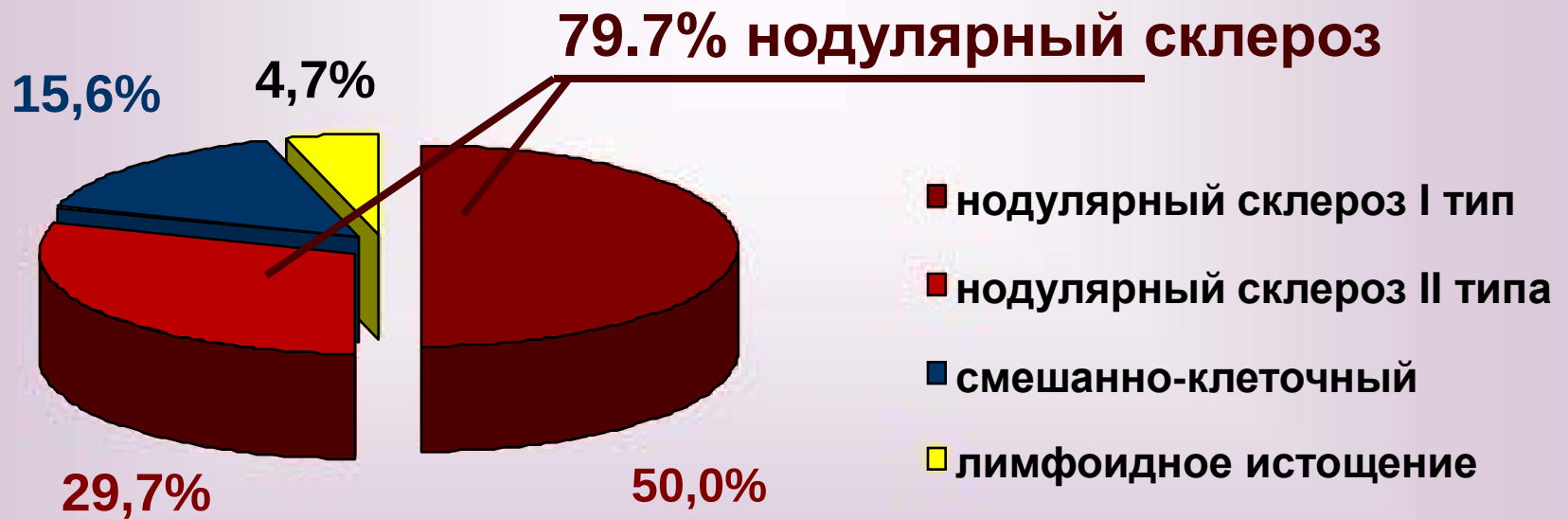


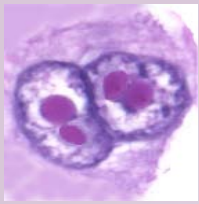
Распределение пациентов на ВЕАСОРР II в зависимости от возраста и гистологического варианта

N = 112

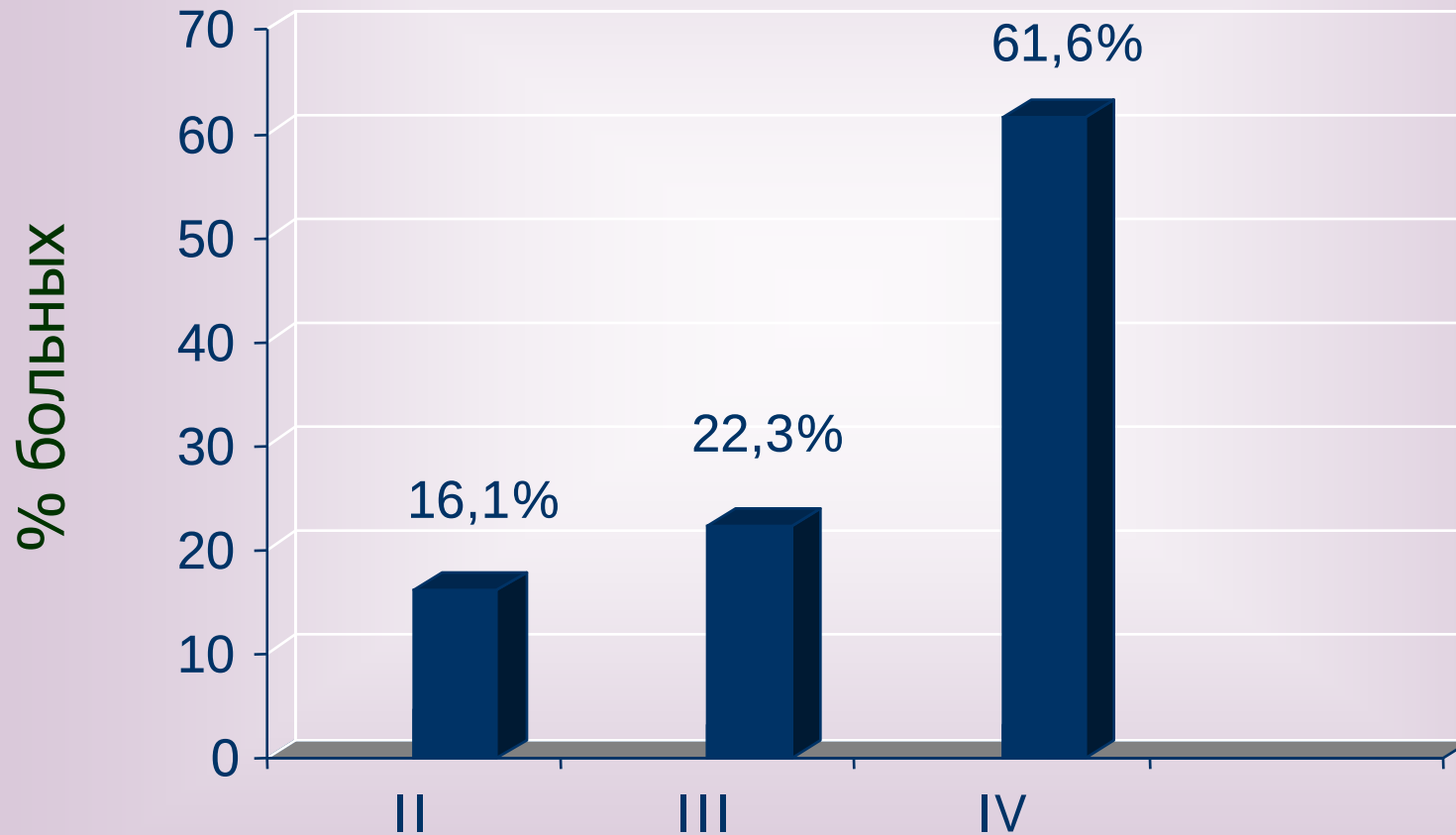
Средний возраст 29 (16-55)

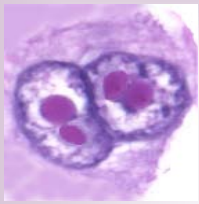
М:Ж=1:1.8





Распределение пациентов на BEACOPP II в зависимости от клинической стадии



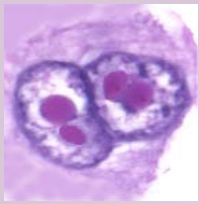


BEACOPP II

*В анализ включено 112 пациентов,
получившие 6-8 курсов ПХТ,
со сроком наблюдения после ПХТ > 40 мес.*

*8 курсов ПХТ получили 16% больных
6 курсов ПХТ получили 82% больных
4 курса ПХТ получили 2% больных*

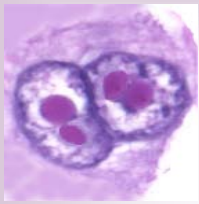
*2% (3 больных) в ремиссии после 4 курсов BEACOPP II в связи
с тяжелыми инфекционными осложнениями (пнеumoцистная
пневмония, генерализованная герпетическая инфекция)
проведено еще 2 курса ABVD*



BEACOPP II

Осложнения :

- Миелотоксические агранулоцитозы - 82% (3-6 дней)
- Инфекционные осложнения - 63%
в т.ч. тяжелые,
требовавшие госпитализации - 25%
(пневмонии, генерализованный герпес, сепсис,
вирусный энцефалит, некротическая энтеропатия)



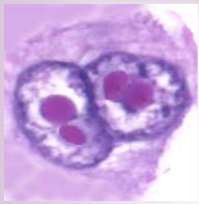
BEACOPP II

Результаты:

- Полная стойкая ремиссия у 107 – 95.5%.
- Частичная ремиссия у 2 – 1.8%.
- Прогрессия на курсах ПХТ у 1 – 0.9%.
- Ранние рецидивы у 2 – 1.8%

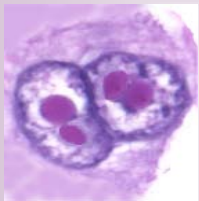
Продолжительность ремиссий от 40 до 108 мес.

Поздних рецидивов не отмечено.



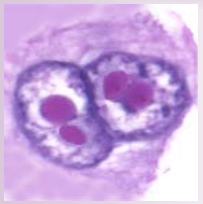
Поздние осложнения **ВЕАСОРРІІ**

- ♦ ОМЛ – **1** больной
(через 16 мес после окончания ПХТ)
- ♦ Асептический некроз головок
бедренных костей – **5** больных
(через 15-24 мес после окончания ПХТ)



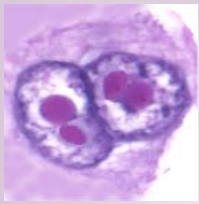
Асептический некроз





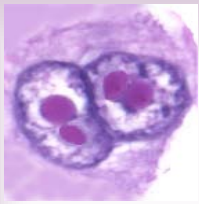
Асептический некроз





Качество жизни после терапии BEACOPP II

- ◆ Все пациенты трудоспособны
- ◆ У 80% женщин восстановился менструальный цикл
- ◆ Родилось 4 здоровых детей (у 3 женщин и 1 мужчины)



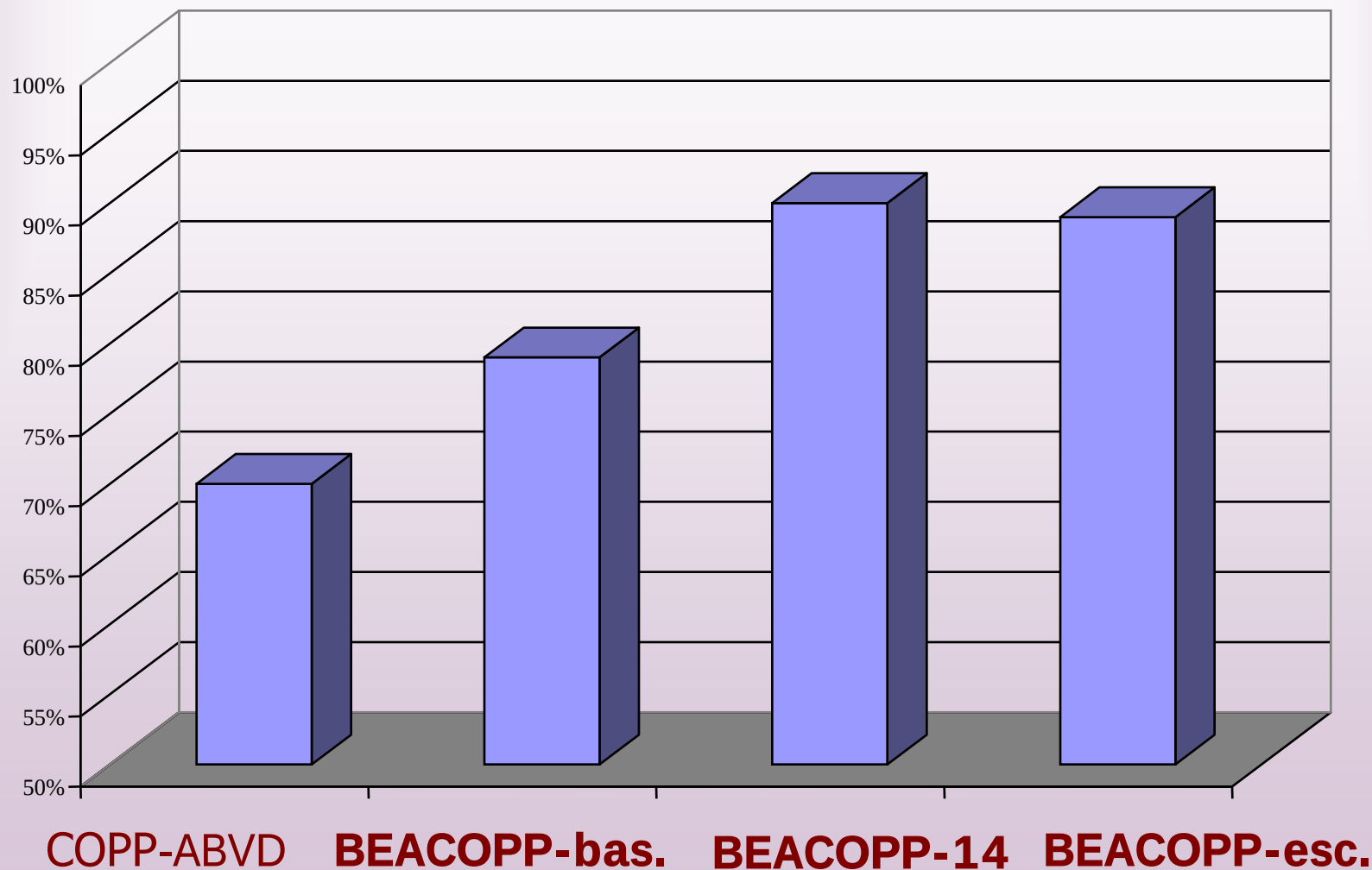
Лучевая терапия

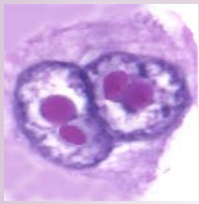
- ◆ **1990 – 1994 гг.** – лучевая терапия по радикальной программе;
- ◆ **1995 – 2000 гг.** - субрадикальная программа;
- ◆ **2001 – 2003 гг.** - облучение первично вовлеченных областей в дозе 30 Грей, на большое остаточное образование до 36 Грей;
- ◆ **С 2004 г.** по настоящее время – облучение только остаточных образований.



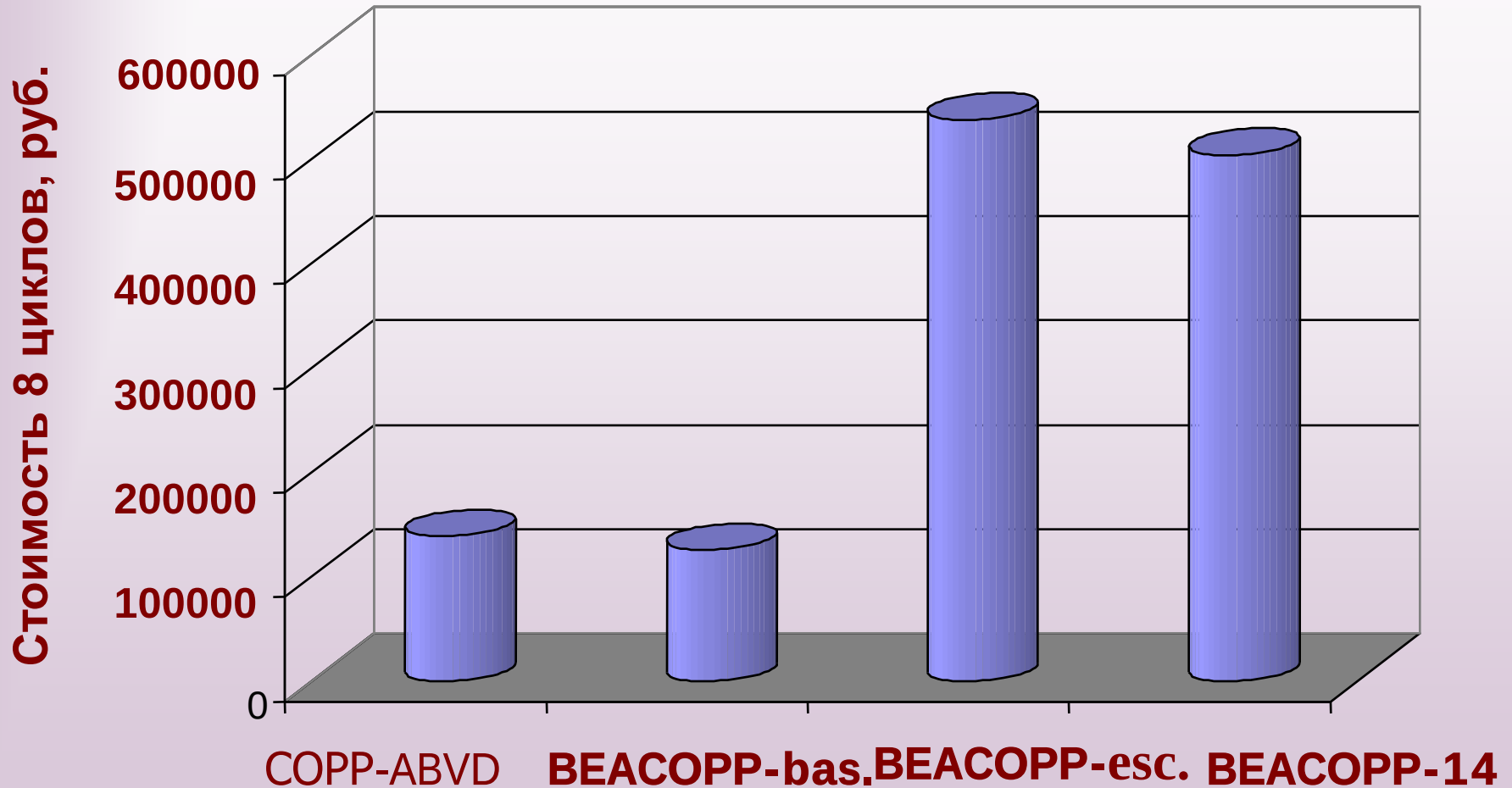
Сравнительная эффективность ПХТ при продвинутых стадиях ЛГМ

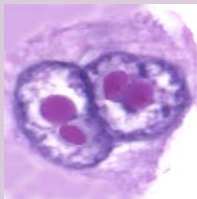
Эффективность - 3 летняя FFTF, %



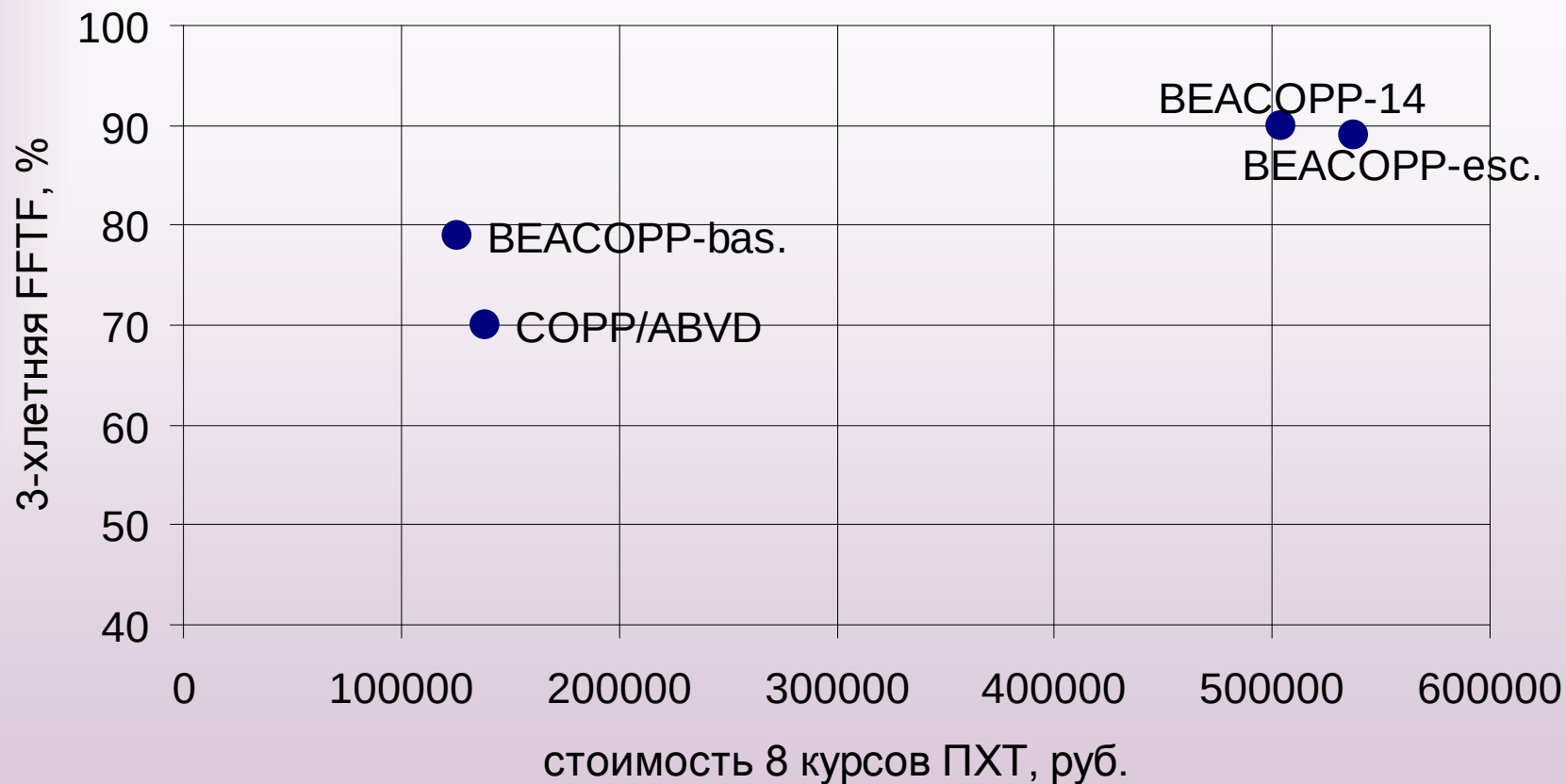


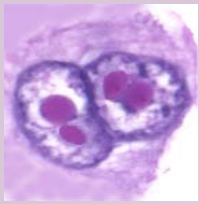
Стоимость лечения продвинутых стадий ЛГМ





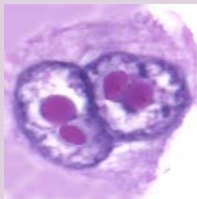
ФЭА лечения продвинутых стадий ЛГМ





BEACOPP - 14

С февраля 2006 г. мы начали применять программу BEACOPP-14 у больных с неблагоприятными факторами при II ст. и при III-IV стадиях ЛГМ в отделениях ГиИТ и СДПБ ГНЦ РАМН



BEACOPP - 14

Циклофосфан 650 мг/ м² в/в 1 день

Доксорубин 25 мг/ м² в/в 1 день

Этопозид 100 мг/ м² в/в 1- 3 дни

Натулан* 100 мг/ м² внутрь 1-7 дни

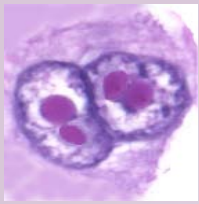
Преднизолон 80 мг/ м² внутрь 1- 7 дни

Винкристин 2 мг в/в 8 день

Блеомицин 10 мг/ м² в/в 8 день

Начало следующего курса на 15 день.

Натулан заменяется на Дакарбазин 375 мг/м² в 1 день в/в

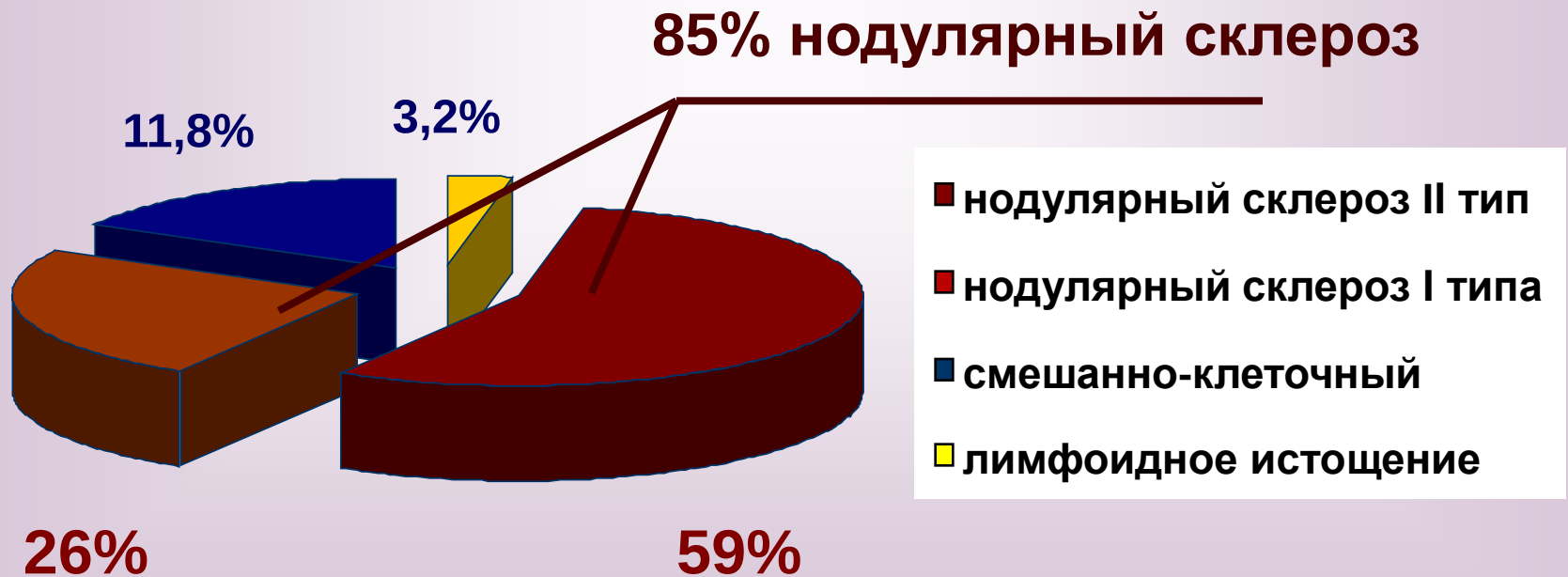


Распределение пациентов на ВЕАСОРР-14 в зависимости от возраста и гистологического варианта

N = 182

Средний возраст 29,5 (16-71)

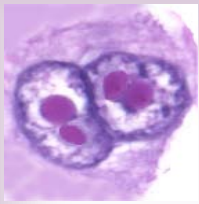
М : Ж = 1 : 1,8





Распределение пациентов на ВЕАСОРР-14 в зависимости от клинической стадии





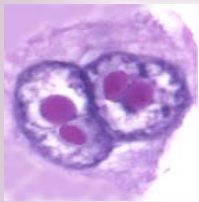
ВЕАСОРР-14

Лечение закончили - 180 пациентов (4-8 курсов ПХТ).

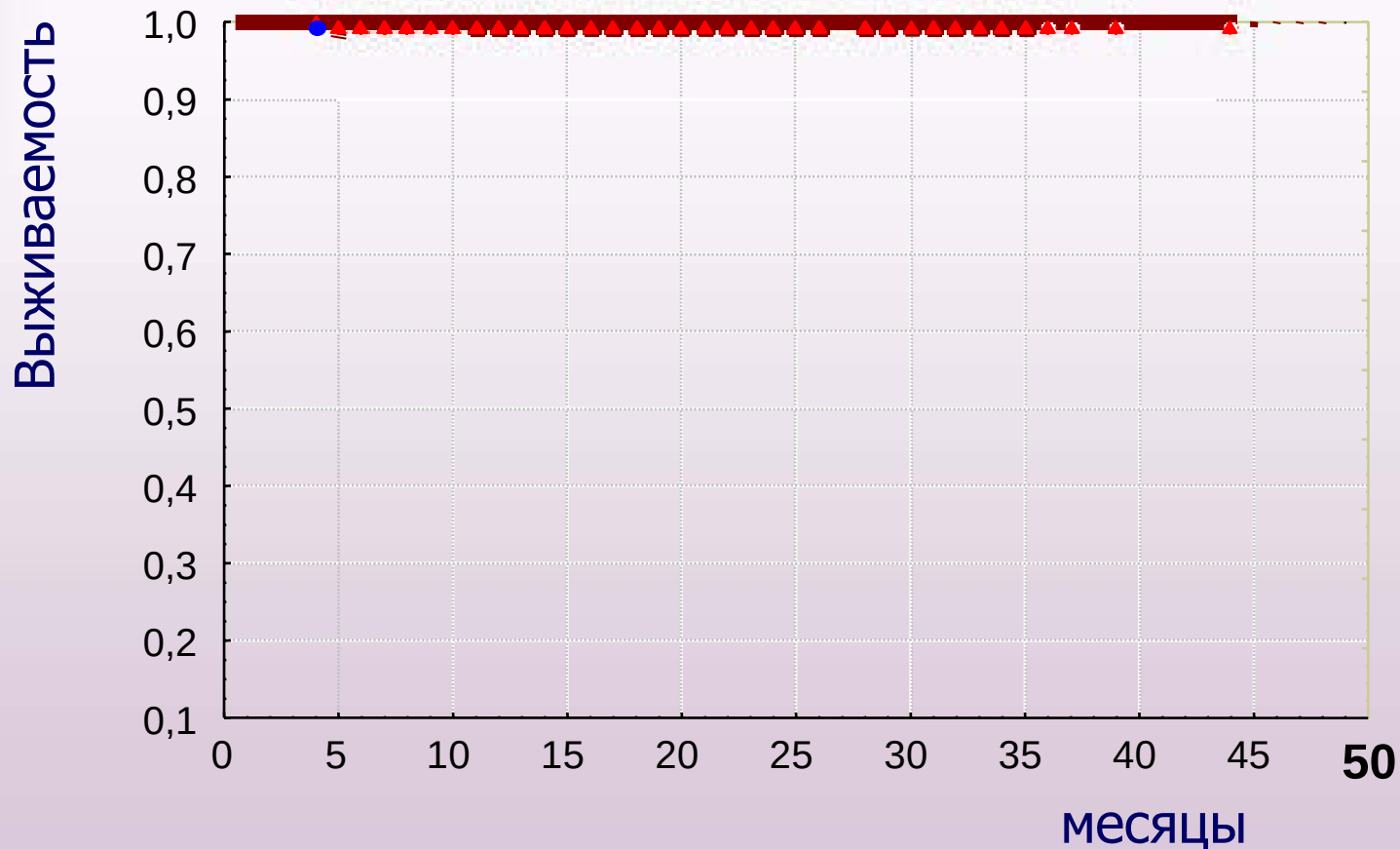
У всех пациентов достигнута полная ремиссия.

КОЛИЧЕСТВО КУРСОВ:

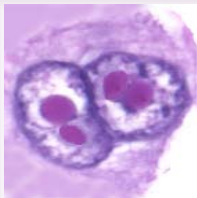
- 4 курса - 4 больных
- 5 курсов - 1 больной
- 6 курсов - 144 больных
- 7 курсов - 7 больных
- 8 курсов - 24 больных



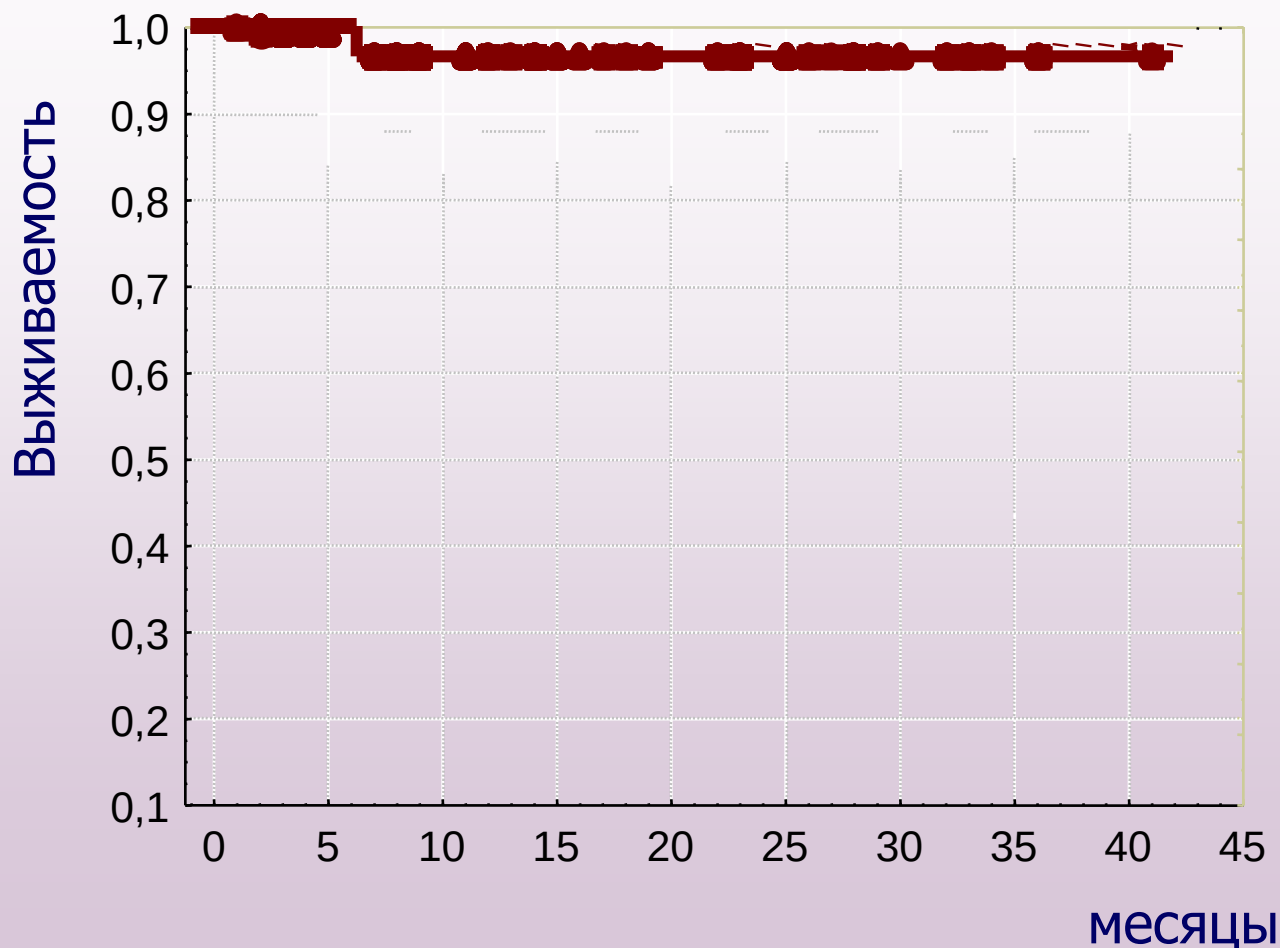
Общая выживаемость больных ЛГР на терапии ВЕАСОРР-14 (n=182)

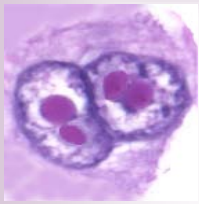






Безрецидивная выживаемость больных ЛГР на терапии ВЕАСОРР-14 (n=180)

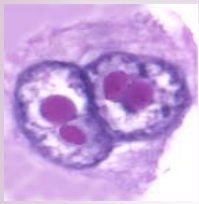




Осложнения на курсах ВЕАСОРР -14

Инфекции:

<i>стоматит</i>	- 30
<i>пневмония</i>	- 22
<i>в т.ч. пневмоцистная</i>	- 7
<i>CMV</i>	- 3
<i>бронхит</i>	- 3
<i>герпес</i>	- 7
<i>некротическая энтеропатия</i>	- 4
<i>абсцесс</i>	- 4
<i>ангина</i>	- 3
<i>сепсис</i>	- 4
<i>грибковый эзофагит</i>	- 3
<i>синусит</i>	- 1
<i>парапроктит</i>	- 1

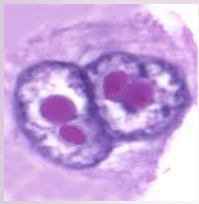


Осложнения на курсах ВЕАСОРР -14

- Миелотоксический агранулоцитоз - 175 (2-5 дней)
- Фебрильная нейтропения - 10

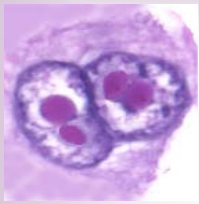
*Всем пациентам с 9 дня курса назначался G-CSF
в дозе 5 мкг/кг в течении 2-3 дней.*

*К 15 дню курса ПХТ у 90% больных восстанавливался
уровень гранулоцитов, что позволяло своевременно
начать следующий курс.*



Осложнения на курсах ВЕАСОРР -14

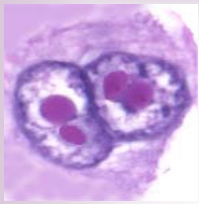
- ♦ **Тромботические осложнения - 9**
в том числе:
- ♦ **Тромбозы сосудов нижних конечностей - 5**
- ♦ **Тромбоз сагитального синуса - 2**
- ♦ **Тромбоз подключичной вены - 1**
- ♦ **Тромбоз брюшного отдела аорты - 1**



Осложнения на курсах ВЕАСОРР -14

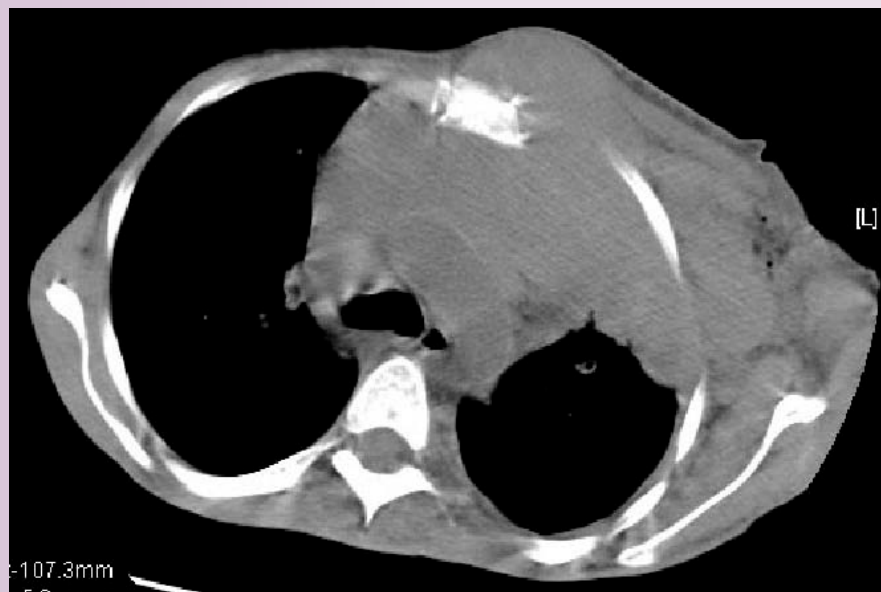
♦ Поздние осложнения :

У одного больного с III ст. ЛГР через 24 мес после завершения лечения развился острый миело-монобластный лейкоз с делецией 11 хромосомы - del(11)(q23)

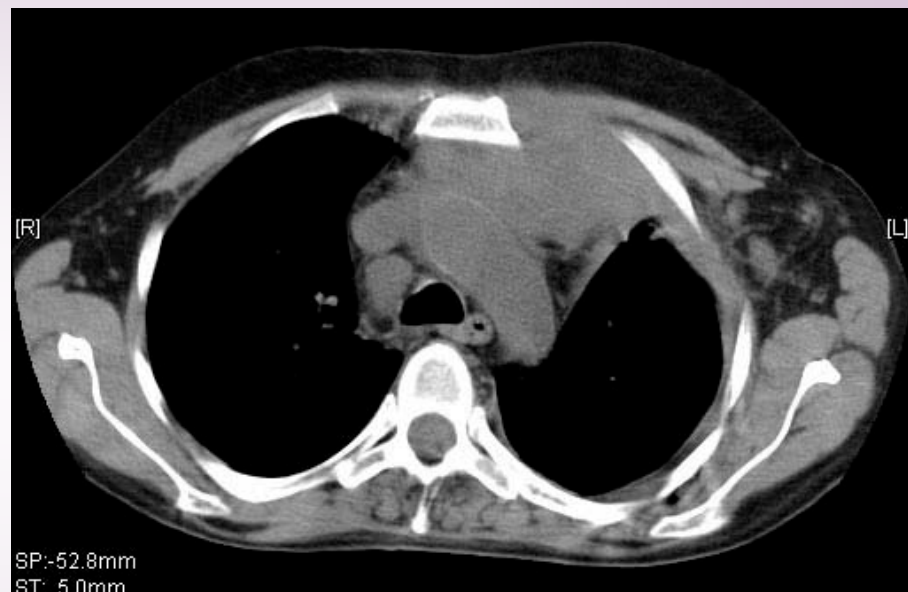


BEACOPP -14

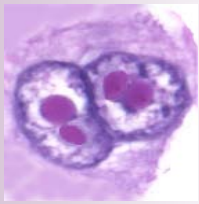
- ♦ **Лучевая терапия проведена на остаточные образования (более 2 см) в дозе 30 Грей 135 пациентам (75%)**
- ♦ **ПЭТ-контроль – 25 больных**



До лечения



после ПХТ



BEACOPP -14

В курсе BEACOPP-14 интенсификация лечения достигается не за счет наращивания дозы цитостатиков (как в BEACOPP II), а за счет увеличения дозовой интенсивности в единицу времени.

- Выполнение программы лечения возможно только при применении G-CSF.***
- Терапия по схеме BEACOPP-14 проводится в амбулаторных условиях.***
- Длительность всей программы ПХТ сокращается на 1/3 (составляет 3 мес)***
- Учитывая частоту тромботических осложнений, желательно определение маркеров тромбофилии и мониторинг показателей коагулограммы.***