

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА БЛАГОПРИЯТНОЙ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ГРУПП

С.В.Канаев

В настоящее время наблюдается все большее стремление к разработке индивидуализированных методов подхода к терапии больных лимфомой Ходжкина. С этой точки зрения наибольший интерес представляют попытки найти так называемые отрицательные прогностические признаки

Как у нас в стране [1-7], так и за рубежом наблюдается все большее стремление к разработке индивидуализированных методов подхода к терапии больных лимфомой Ходжкина. В ряде работ приведены достаточно убедительные доказательства того, что даже пациенты, страдающие лимфомой Ходжкина I-II стадий, являются далеко не однородной группой. С этой точки зрения, наибольший интерес представляют попытки найти так называемые отрицательные прогностические признаки прежде всего в тех случаях, когда устанавливается I-II патологические стадии (ПС), т.е. проводится диагностическая лапаротомия. По данным Стэнфордского университета [23] у лиц, страдающих лимфомой Ходжкина ПС I-II, подвергавшихся только лучевому лечению, неблагоприятно влияют на прогноз заболевания такие показатели, как увеличение средостения (медиастино-торакальный индекс – МТИ > 0,33), число вовлеченных зон более 4. Аналогичные результаты получены и в Гарвардском университете [31]. Несомненно [39-41], что имеет значение не только число пораженных зон само по себе, но и размер опухолевых масс в каждой из них (tumor burden). Хорошо известно [8, 29] об отрицательном действии на течение лимфомы Ходжкина Б-симптомов (необъяснимая лихорадка с температурой выше 38°C; необъяснимая потеря в весе более чем на 10% за последние 6 месяцев; ночные поты). Причем, как отчетливо показано в совместном исследовании [14] Стэнфордского университета и объединенного центра по лучевой терапии (Joint Center for Radiation Therapy – JCRT) Гарвардского университета, при ПС I-II реально ухудшают течение заболевания только наличие необъяснимой лихорадки и значительной потери веса, а ночные поты таким свойством не обладают.

Современные методы лучевой диагностики (рентгеновская компьютерная томография, магнитнорезонансная томография, различные виды радионуклидной скинтиграфии, ультразвуковая диагностика) дают возможность оценить степень распространения лимфомы Ходжкина без выполнения лапаротомии, позволяя установить так называемую клиническую стадию (КС). Кроме того, многочисленные исследования [10, 12, 30] свидетельствуют, что прогностические факторы являются теми же самыми, как в случаях, когда проводится только облучение, и в ситуациях, где назначается химио-лучевое лечение.

Согласно данным [44] EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) отрицательно влияют на прогноз наддиафрагмальной формы лимфомы Ходжкина КС I-II (анализ 1392 больных) и при лучевом, и при химио-лучевом лечении – мужской пол, возраст > 40 лет, СОЭ > 50 мм/ч или СОЭ > 30 мм/ч, если есть Б-симптомы, гистологически – смешанно-клеточный тип или лимфоцитарное истощение, количество вовлеченных мест более 4. Несколько отличающиеся от вышеуказанных критериев получены в исследовании [21] Princess Margaret Hospital (Канада) – возраст > 50 лет, гистологически – смешанно-клеточный тип или лимфоцитарное истощение, СОЭ > 40 мм/ч. Свой набор факторов [34], ухудшающих течение заболевания у пациентов, страдающих наддиафрагмальной формой лимфомы Ходжкина КС I-II, создали группы GATLA/GLATHEM (Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda – GATLA; Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Neoplasias Malignas – GLATHEM); большое средостение, возраст > 45 лет; количество вовлеченных мест более 3.

EORTC [44], основываясь на ряде (Н1, Н2, Н5, Н6) рандомизированных исследований (1641 пациент с лимфомой Ходжкина КС I-II), предлагает различать следующие группы среди КС I-II лимфомы Ходжкина:

- очень (6% от всех больных КС I-II, наддиафрагмальный вариант) благоприятная – КС I, женщины, возраст < 40 лет, нет Б-симптомов, СОЭ < 50 мм/ч, гистологи-

чески – лимфоидное преобладание или нодулярный склероз, нет большого увеличения средостения;

- неблагоприятная группа (40% от всех пациентов, КС I-II, наддиафрагмальный вариант) – возраст > 50 лет, СОЭ > 50 мм/ч, но нет Б-симптомов или Б-симптомы с СОЭ > 30 мм/ч; 4 или более вовлеченных мест, МТИ > 0,35;

- благоприятная (54% больных КС I-II, наддиафрагмальной формы лимфомы Ходжкина) – все пациенты, не вошедшие в первые две группы (очень благоприятную и неблагоприятную).

Несколько иное разделение по прогнозу пациентов, страдающих лимфомой Ходжкина КС I-II (наддиафрагмальный вариант), которые подвергались только облучению, принято [21, 43] в Princess Margaret Hospital (Канада):

- очень благоприятная группа (10% всех больных лимфомой Ходжкина КС I-II) – КС IA, изолированное поражение верхних шейных лимфоузлов;

- благоприятная группа (84% КС I-II) – нет Б-симптомов, возраст < 50 лет; СОЭ < 40 мм/ч, гистологически – лимфоидное преобладание или нодулярный склероз, нет большой медиастинальной аденопатии (> 10 см);

- неблагоприятная группа – все больные, которые не вошли в предыдущие две группы (6% наддиафрагмальной формы КС I-II).

Много исследований по изучению факторов риска при лимфоме Ходжкина I-II клинических стадий сделано German Hodgkin Study Group (GHSG). В настоящее время в Европе при ранних стадиях лимфомы Ходжкина наиболее популярны шкалы факторов риска групп GHSG и EORTC/GELA. На основе этих работ среди локализованных (early stage) форм (I-II стадии) лимфомы Ходжкина выделяются различные прогностические группы (табл. 1).

Но далеко не все согласны с тем, что вышеупомянутые шкалы рисков являются достаточно адекватными для выбора оптимальной терапии в той или иной группе пациентов с ранними стадиями лимфомы Ходжкина. В частности, Gisselbrecht [20] из Hospital Saint Louis (Париж) проанализировал эффективность лечения у 1156 больных лимфомой Ходжкина I-II стадии, включенных в протоколы GELA H8 и H9. Используя многовариантный анализ, он пришел к выводу о том, что наиболее важными прогностическими факторами являются: возраст > 45 лет, мужской пол, содержание гемоглобина < 10,5 g/dL, лимфоцитов < 600 microL, Б-симптомы с повышенной СОЭ. Причем, по его расчетам, лица с 1, 2 и 3 факторами фактически представляют 90% всей популяции и имеют вполне удовлетворительные результаты лечения и только две группы с 4 и 5 факторами риска нуждаются в разработке более агрессивных программ терапии. Но для того, чтобы подтвердить клиническую ценность этой шкалы рисков, необходимо проведение новых проспективных исследований.

Весьма интересным представляется и предложение [42] Specht (руководитель отделения онкологии, Herlev Hospital, Дания) и Hasencleler (GHSG – Университет Лейпцига, Германия) о создании достаточно простой системы разделения ранних стадий лимфомы Ходжкина на прогностически благоприятную и промежуточную группы. К благоприятной группе относятся пациенты с I-II стадиями без факторов риска, к промежуточной – лимфомы Ходжкина I-II стадий с фактором риска, II стадии – с множественными факторами риска и IIIA стадии – без факторов риска.

По мнению Е.А.Деминой [1, 2], к благоприятной прогностической группе лимфомы Ходжкина относятся IA и

Таблица 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ РИСКА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА I-II КЛИНИЧЕСКИХ СТАДИЙ (КС)

GHSG	EORTC/GELA
Факторы риска	
А - большое средостение Б - экстранодальное поражение В - повышение СОЭ* Г - ≥ 3 пораженных регионов	А - большое средостение Б - возраст ≥ 50 лет В - повышение СОЭ* Г - ≥ 4 пораженных регионов
Прогностические группы	
<u>Очень благоприятная:</u> гистологически – лимфоцитарное преобладание; КС I-II без факторов риска. <u>Благоприятная:</u> КС I-II без факторов риска. <u>Неблагоприятная:</u> КС I; КС IIA с одним или более факторов риска; КС IIB с СОЭ ≥ 30 мм/ч; ≥ 3 пораженных регионов; без большого средостения; без экстранодального поражения.	<u>Очень благоприятная:</u> гистологически – лимфоцитарное преобладание; КС I-II наддиафрагмальный вариант. <u>Благоприятная:</u> КС I-II наддиафрагмальный вариант без факторов риска. <u>Неблагоприятная:</u> КС I-II наддиафрагмальный вариант с одним или более факторов риска.

Примечание:

German Hodgkin Study Group /GHSG/ – Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина;

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA); EORTC/GELA - Европейская организация по исследованию и лечению рака и группа по изучению лимфом у взрослых.

* - СОЭ ≥ 50 мм/ч без Б-симптомов или ≥ 30 мм/ч при наличии Б-симптомов.

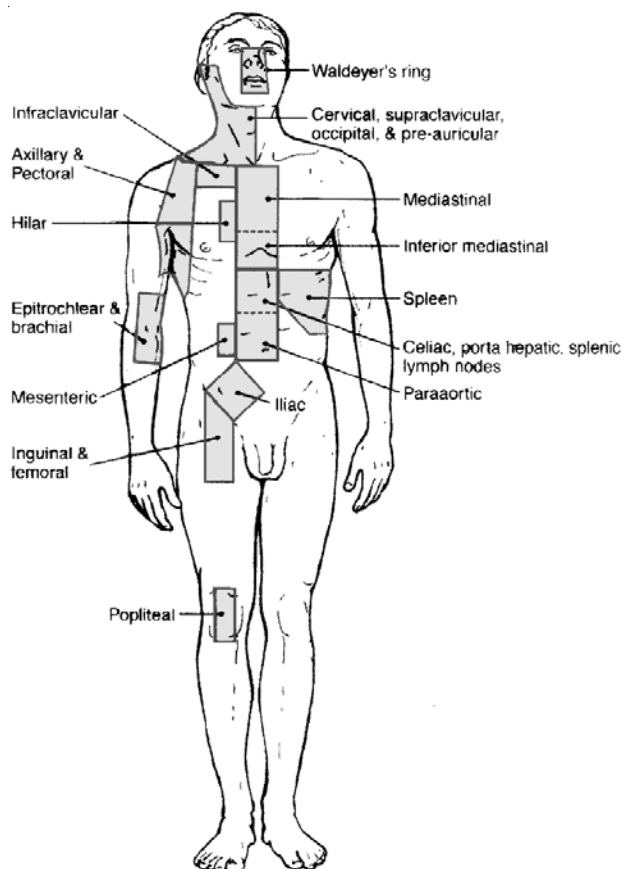


Рис.1. Анатомические области, выделяемые при стадировании лимфомы Ходжкина.

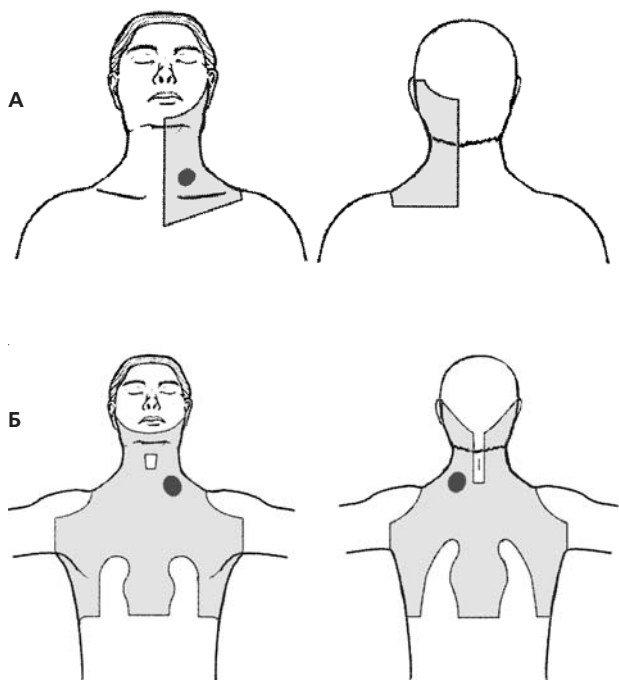


Рис.2. Стандартные радиационные поля. А – вовлеченные (пораженные) поля (involved field – IF); Б – расширенные поля (extended field – EF).

IIA стадии без факторов риска, к промежуточной – IB и IIB стадии, а также IA,Б и IIAB с факторами риска – поражение 3 областей и более, повышение СОЭ, экстранодальное поражение (факторы перечислены в порядке возрастания их значимости).

Не вызывает сомнений, что начало эры успехов в терапии лимфомы Ходжкина, считавшейся практически неизлечимым заболеванием, неразрывно связано с именами Gilbert [19], Peters [35], Esson и Russells [17], Kaplan и Rosenberg [38], приложивших немало усилий для внедрения методов лучевой терапии в практику лечения лимфомы Ходжкина. Первый шаг в планировании облучения больных лимфомой Ходжкина – составление карты вовлеченных в опухолевый процесс областей и зон, где наиболее велик риск субклинического поражения (рис.1). Различают следующие варианты радиационных полей [32]:

- так называемые вовлеченные поля (involved field – IF), полностью включающие пораженную область лимфатических узлов (рис.2А);
- расширенные поля (extended field – EF) – они охватывают как непосредственно пораженные области лимфатических узлов, так и прилегающие к ним области с высоким риском субклинического поражения (рис. 2Б);
- субтотальное облучение (subtotal nodal irradiation – STNI) подразумевает облучение всех лимфатических областей, за исключением лимфатических узлов таза (рис. 3А). Некоторые авторы называют его модифицированным тотальным облучением лимфатических узлов (modified total nodal irradiation – MTNI);
- тотальное облучение лимфатических узлов (total nodal irradiation – TNI), облучение всех лимфатических областей (рис. 3Б).

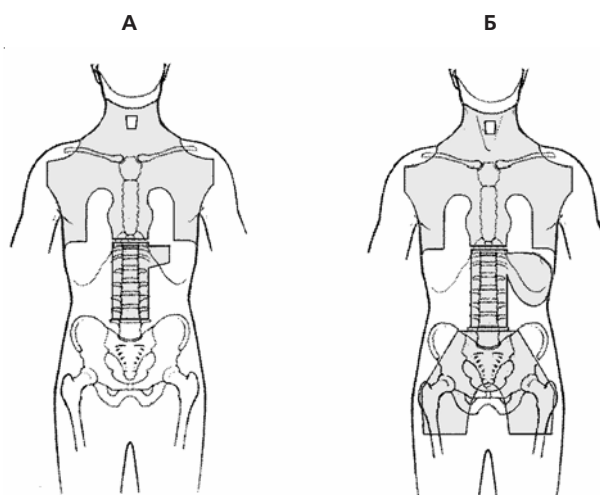


Рис.3. Субтотальное и тотальное облучение лимфатических узлов. А – субтотальное облучение лимфатических узлов (Subtotal nodal irradiation – STNI or modified total nodal irradiation – MTNI); Б – тотальное облучение лимфатических узлов (Total nodal irradiation – TNI)

Принципиальным является вопрос о величине тумороцидной дозы. Kaplan [28] считал, что имеется линейная зависимость между суммарной очаговой дозой (СОД) и степенью эрадикации опухоли. По его данным, уровень локального контроля в 95% достигается при СОД 40-44 Гр. В Стэнфордском Университете [24] на пораженные области традиционно подводится до 44 Гр (разовая очаговая доза /РОД/ 1,5-1,8 Гр x 5 раз в неделю). Если сделана лапаротомия, то парааортальные лимфоузлы и ножка селезенки облучаются до СОД 30-36 Гр, при отсутствии патологического стадирования СОД на парааортальные лимфоузлы и селезенку - 36-40 Гр. На так называемые оккультные изменения в легких СОД 15-16 Гр, на места доказанного поражения – до 36 Гр. Оба легких могут быть облучены в СОД 16,5 Гр. Доза на миокард более чем 30 Гр связана с увеличенным риском развития инфаркта миокарда. СОД на спинной мозг не должна превышать 40 Гр.

В госпитале принцессы Маргариты в Канаде [21] полагают, что доза в 35 Гр является тумороцидной у большинства больных лимфомой Ходжкина I-II стадии (наддиафрагмальный вариант).

По данным, опубликованным Vijayakumar и Myriantopoulos [45], СОД 32,5 Гр обеспечивает 95% уровня эрадикации опухоли у пациентов с размерами лимфоузлов меньше 6 см, а доза 37,5 Гр – 98% - контроль независимо от величины лимфоузлов. Радиационная нагрузка на места субклинического поражения – 32,5 Гр.

Как считает руководитель отделения радиационной онкологии в Университете Флориды Mendenhall [32], существует зависимость между размером дозы и величиной вовлеченных в процесс лимфоузлов. Для опухолевых масс, меньших чем 5-6 см в диаметре, тумороцидная доза 30-35 Гр (РОД 1,5-1,8 Гр x 5 раз в неделю, частота рецидивов в облученных областях за 10-летний период наблюдения

меньше 6%). При размерах лимфоузлов более 6 см рекомендуется доза 35-40 Гр. Зоны субклинических изменений в легких облучаются в СОД 10 Гр, непосредственно пораженные – 15 Гр (РОД 0,75-1 Гр).

При обсуждении вопроса о величине адекватной СОД представляется весьма важной точка зрения ведущих специалистов по лечению лимфомы Ходжкина Nahn и Glatstein [22] из Пенсильванского Университета, дозы меньше 40 Гр могут быть достаточными для достижения локального контроля у большого числа больных, однако невозможно идентифицировать этих пациентов до начала терапии. Кроме того, дозы 40-45 Гр (РОД 1,8 Гр x 5 раз в неделю) обеспечивают достаточную эффективность и связаны с приемлемой степенью осложнений. Когда станет ясно, какие пациенты могут быть отобраны для более низких радиационных нагрузок, можно будет изменить стратегию лечения.

В соответствии с мнением [32] Mendenhall (профессор отделения радиационной онкологии в Университете Флориды) пациенты, относящиеся к так называемой низкой группе риска (нет большого увеличения средостения, больших конгломератов периферических лимфоузлов, более чем 3 мест поражения, Б-симптомов, повышенной СОЭ) - могут успешно лечиться с помощью одной лучевой терапии. Результаты такого подхода к терапии лимфомы Ходжкина в ряде учреждений США [32] показаны в табл. 2, из которой отчетливо видно, что 10-летняя общая выживаемость составляет порядка 90%, а безрецидивная – 82-93%.

Наличие современной аппаратуры для лучевой диагностики дает возможность отказаться от диагностической лапаротомии не в ущерб лечению. Ибо эффективность радиотерапии [24] остается при постановке клинической стадии такой же, как и патологической (табл.3).

Таблица 2
Результаты лучевого лечения лимфомы Ходжкина I-II стадий в различных учреждениях США

Учреждение	Стадия	Выживаемость (%)	
		Общая	Безрецидивная
JCRT	I-IIA (ПС)	93 (14 лет)	82 (14 лет)
Dana-Farber Cancer Institute	I-IIA (ПС)	93 (10 лет)	82 (10 лет)
Rush Presbyterian	IA (ПС)	94 (10 лет)	93 (10 лет)
	IIA(ПС)	89 (10 лет)	84 (10 лет)
University of Rochester	IA (ПС)	91 (10 лет)	92 (10 лет)

Примечание: JCRT – Joint Center for Radiation Therapy (Harvard University Medical School). ПС – патологическая стадия

Таблица 3
Результаты лучевого лечения лимфомы Ходжкина I-II стадий в Стэнфордском Университете (1980-1994 гг.)

Стадия	Количество больных	Выживаемость (%)			
		Общая		Безрецидивная	
		5 лет	10 лет	5 лет	10 лет
I-IIA (ПС)	233	96	92	85	80
I-IIA (КС)	92	91	91	86	86

Примечание: ПС – патологическая стадия; КС – клиническая стадия

Причем, добавление химиотерапии в подобной ситуации не приводит к улучшению [24] отдаленных результатов (табл.4).

В 1989 г. в Harvard University Medical School (Joint Center for Radiation Therapy) провели специальное (48 человек) исследование [15], чтобы найти больных лимфомой Ходжкина PC I-II, которые с успехом могут получать только одно лучевое лечение (применялось мантиевидное облучение). В исследование не включались пациенты с большой медиастинальной аденопатией, Б-симптомами, гистологией – нодулярный склероз или лимфоцитарное истощение. Пятилетняя актуальная частота свободы от рецидивов превысила 80%. Эти данные подтверждаются и 20-летними результатами клинических наблюдений в St.Bartholomew’s Hospital [18].

Несмотря на все вышеизложенное, шкалы рисков, разработанные GHSG и EORTC/GELA, достаточно широко используются для выделения различных прогностических групп среди больных лимфомой Ходжкина I-II стадий. В частности, GHSG [16] выполнила очень важное исследование (376 пациентов с PC IA,B и PC IIA,B) по оценке адекватности радиационных нагрузок у лиц без отрицательных прогностических признаков, подвергавшихся только облучению. Пациенты получали либо СОД 40 Гр расширенными полями, или СОД 30 Гр расширенными полями плюс 10 Гр на вовлеченные поля. Пятилетняя выживаемость, свободная от неудач лечения, в первой группе 70%, второй – 81% (p=0,026). Из разбираемой работы сделан вывод о том, что СОД 30 Гр вполне достаточна для воздействия на зоны субклинического поражения, если речь идет об осуществлении только радиотерапии.

В настоящее время все большую популярность приобретает химио-лучевое лечение ранних стадий лимфомы Ходжкина. В связи с этим необходимо принять во внимание, что стандартными схемами комбинированной химиотерапии для лимфомы Ходжкина, согласно рекомендациям Национального ракового института США [36], служат: MOPP, ABVD, MOPP/ABV, MOPP/ABVD. Учитывая, что 7-8 циклов MOPP/ABV или MOPP/ABVD также эффективны, как 6 циклов ABVD, но наиболее токсичны, для практического применения в США рекомендуется 6 циклов ABVD [46]. Именно поэтому большой интерес приобретает сочетание комбинированной химиотерапии по схеме ABVD с облучением. В исследовании [15] GHSG HD7 (1994-

1998 гг.) рандомизированы больные, входящие в благоприятную группу (от КС IA до КС IIB):

- расширенные поля облучения СОД 30 Гр (вовлеченные поля – СОД 40 Гр) – 305 человек; 5-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, – 75%, общая выживаемость – 94%;

- 2 ABVD + расширенные поля облучения СОД 30 Гр (вовлеченные поля – СОД 40 Гр) – 312 пациентов; 5-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, – 91%, общая – 94%. Различия в выживаемости, свободной от неудач лечения, достоверно (p<0,0001).

В другом исследовании [15] GHSG HD-10 дизайн работы, с практической точки зрения, представляется очень важным:

- 2 ABVD + расширенные поля облучения (СОД 30 Гр) – 204 больных; 2-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, – 97,3%, общая – 99,0%;

- 2 ABVD + расширенные поля облучения (СОД 20 Гр) – 210 человек; 2-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, – 97,9%, общая – 99,3%;

- 4 ABVD + расширенные поля облучения (СОД 30 Гр) – 218 больных; 2-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, – 96,5%, общая – 98,7%;

- 4 ABVD + расширенные поля облучения (СОД 20 Гр) – 215 человек; 2-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, – 96,5%, общая – 98,7%.

Все различия, разумеется, недостоверны. Но допустимо предположить, что 2 цикла ABVD + расширенные поля облучения (СОД 20 Гр) могут оказаться приемлемой программой для лечения благоприятной группы лимфомы Ходжкина КС от IA до IIB включительно.

Довольно большое количество рандомизированных работ все же достаточно убедительно свидетельствует о том, что даже благоприятную группу лимфомы Ходжкина КС I-II необходимо лечить только химио-лучевым методом.

Так, интересные в этом отношении данные приведены [15] EORTC/GELA (H8F), которые осуществили следующий вариант рандомизации:

- 3 MOPP/ABV (гибрид) + вовлеченные поля облучения (СОД 36 Гр) – 271 человек, 4-летняя безрецидивная выживаемость – 99%, общая – 99%;

- субтотальное облучение (СОД 36-40 Гр) – 272 пациента; 4-летняя безрецидивная выживаемость – 80%, общая – 95%. Различия в безрецидивной выживаемости статистически достоверны (p<0,0001), а общей – нет.

Таблица 4
Сравнительные результаты
лучевого и комбинированного лечения лимфомы
Ходжкина I-II стадий в Стэнфордском Университете (1980-1994 гг.)

Стадия	Количество больных	Выживаемость (%)			
		Общая		Безрецидивная	
		5 лет	10 лет	5 лет	10 лет
I - II стадия (радиотерапия)	376	95	90	83	78
I - II стадия (химио-лучевое лечение)	231	95	92	89	89

Аналогичный дизайн использован в исследовании [37] Southwest Oncology Group (SWOG) и Cancer and Leukemia Group B (CALGB) - SWOG 9133/GALGB 9391:

- 3 цикла химиотерапии (доксорубин + винбластин) + субтотальное облучение (СОД 36-40 Гр) – 166 больных; 3-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, – 94%, общая – 98%;

- субтотальное облучение (СОД 36-40 Гр) – 163 больных; 3-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, – 81%, общая – 96%. Различия в выживаемости, свободной от неудач лечения, существенны ($p < 0,0001$), а общей – нет.

В Стэнфорде [25] была сделана попытка предложить менее токсичный режим химиотерапии – VMB (винбластин, метотрексат, блеомицин) в сочетании с облучением для прогностически благоприятных больных (ПС от IA до IIB и IIIA:

- субтотальное облучение (СОД 36-40 Гр);
- вовлеченные поля (СОД 44 Гр) + VMB.

Девятилетняя свобода от прогрессирования заболевания в случае, когда применялось только лучевое лечение – 78%, комбинированное – 98% ($p = 0,01$), общая выживаемость не различалась. Аналогичный режим химиотерапии и облучения применен British National Lymphoma Investigation (BNLI). Хотя хорошая эффективность лечения (КС IA-IIA благоприятная группа), сообщаемая в предыдущем исследовании из Стэнфорда [25], подтвердилась [9], но выяснилась неприемлемая легочная и гематогенная токсичность.

В Стэнфордском Университете [27] разработан 8-недельный режим комбинированной химиотерапии – Stanford V (эмбихин 6 мг/м² в первую, третью, пятую и седьмую неделю; винбластин 6 мг/м² в первую, третью, пятую и седьмую недели; преднизолон 40 мг/м² с 1 по 36 день; винкристин 1,4 мг/м² во вторую, четвертую, шестую и восьмую недели; блеомицин 5 мг/м² в недели 2,4,6 и 8) и VP-16 (60 мг/м² в дни 15 и 16, 43 и 44), а вслед за ним следовало облучение (СОД 30 Гр) пораженных периферических лимфоузлов, размеры которых первоначально составляли 1,5 см или более (65 больных благоприятной группы – КС IA-IIA). Трехлетние показатели свободы от прогрессии заболевания равнялись 94,6%, а общая выживаемость – 96,6%.

ЕОРТС [11] в исследовании Н7F попыталась использовать для комбинированного лечения больных лимфомой Ходжкина КС I-II благоприятной группы режим EBVP II (эпирубицин, блеомицин, винбластин и преднизолон), который подобен по эффективности АВВД, но потенциально менее токсичен:

- субтотальное облучение (СОД 36-40 Гр) – 165 человек;
- 6 EBVP + вовлеченные поля облучения (СОД 36 Гр) – 168 пациентов.

В 6 лет безрецидивная выживаемость при лучевом лечении – 81%, комбинированном – 92% ($p = 0,004$), общая выживаемость – 96 и 98% соответственно ($p = 0,156$).

Проведя тщательный анализ исследований [15], касающихся различных методов подхода к терапии ранних

стадий (КС I-IIA/B без факторов риска) лимфомы Ходжкина благоприятной группы, Diehl V. (профессор медицины и онкологии Университета Кёльна, GHSG), Harris N.E. (профессор патологии Гарвардской медицинской школы) и Mauch P.M. (профессор отделения радиационной онкологии Гарвардской медицинской школы) дают следующие рекомендации: только лучевое лечение расширенными полями (СОД 30-36 Гр) или 4-6 циклов комбинированной химиотерапии (ABVD, EBVP или VMB) плюс облучение вовлеченных полей в СОД 20-36 Гр.

Тактике ведения больных так называемой неблагоприятной группы (см. критерии EORTC/GELA и GHSG, табл.1) посвящено довольно много работ. EORTC (H5U) рандомизировала пациентов на две группы [15]: одна – подверглась только тотальному облучению лимфоузлов, другая – получила 6 циклов MOPP + мантиевидное облучение. Пятнадцатилетняя выживаемость, свободная от неудач лечения, в первом случае – 16%, втором – 35% ($p < 0,0001$), общая же выживаемость оказалась одинаковой (69%). Тем не менее, нельзя не считаться и с исследованиями [14], сделанными в Стэнфорде и Гарварде. В этой работе больные лимфомой Ходжкина стадий IБ-IIБ подвергались либо субтотальному облучению, либо после него назначалось 6 циклов MOPP. Результаты лечения в обеих группах оказались одинаковыми.

Тем не менее, абсолютное большинство клиницистов склонны считать, что прогностически неблагоприятные ранние стадии лимфомы Ходжкина все же подлежат только химио-лучевому лечению. Этой точке зрения полностью соответствуют результаты [13] исследования EORTC H6U:

- 3 MOPP + мантиевидное облучение + 3 MOPP – 165 человек;

- 3 ABVD + мантиевидное облучение + 3 ABVD – 151 пациент. Шестилетняя безрецидивная выживаемость в группе, получавшей ABVD – 88%, MOPP – 76% ($p = 0,01$), общая выживаемость – 97% и 85%, соответственно ($p = 0,22$). В работе EORTC H7U [33] сравнивалась эффективность 6 циклов EBVP II (эпирубицин, блеомицин, винбластин, преднизолон) и 6 MOPP/ABV:

- 6 циклов EBVP II + вовлеченные поля (СОД 36 Гр) – 160 больных;

- 6 циклов MOPP/ABV + вовлеченные поля (СОД 36 Гр) – 156 пациентов. Шестилетняя бессобытийная выживаемость составляла 68 и 90% ($p < 0,0001$), общая – 82 и 89% ($p = 0,18$) соответственно.

Принципиально важный дизайн имел место в EORTC H9U (808 больных):

- 6 ABVD + вовлеченные поля (СОД 30 Гр);
- 4 ABVD + вовлеченные поля (СОД 30 Гр);
- 4 BEACOPP + вовлеченные поля (СОД 30 Гр).

Четырехлетняя бессобытийная выживаемость [20] равнялась 94, 89 и 91%, а общая – 96, 95 и 93% соответственно (все различия недостоверны).

Не менее интересно было построено исследование и в HD 11 GHSG (1043 человека):

- 4 ABVD + вовлеченные поля (СОД 30 Гр);

Таблица 5
Рекомендуемые радиационные нагрузки (Гр)
при химио-лучевом лечении лимфомы Ходжкина

Зона облучения	РОД (Гр)	СОД (Гр)		
		Количество циклов химиотерапии		
		2 - 4	?6	
Полная ремиссия	Частичная ремиссия			
лимфатические узлы:	1,5-1,8			
субклинические изменения		25-30	-	-
небольшой объем поражения (?6 см)		30-35	20-30	30-35
умеренный объем поражения (6-9см)		30-35	25-30	30-35
большой объем поражения (>9 см)		30-35	25-30	35-40
средостение (МТИ > 0,33)		30-35	25-30	35-40
ЛЕГКОЕ:	0,75-1			
субклинические изменения		10	?	10
клиническое поражение		15	10	15

- 4 АВVD + вовлеченные поля (СОД 20 Гр);
- 4 ВЕАСОРР + вовлеченные поля (СОД 30 Гр);
- 4 ВЕАСОРР + вовлеченные поля (СОД 20 Гр).

Во всех вариантах [20] 4-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, порядка 89%, общая – 97%.

Таким образом, как показывают последние исследования EORTC и GHSB [15], АВVD представляет собой весьма адекватный и менее токсичный режим, который может с успехом использоваться для химио-лучевого лечения неблагоприятной группы лимфомы Ходжкина I-II стадий. Кроме того, если после АВVD достигнута полная ремиссия, СОД 20 Гр на вовлеченные поля, так же эффективна, как и СОД 30 Гр [20].

В Университете Флориды [32] из всей популяции больных лимфомой Ходжкина выделяют группу, относящуюся к так называемому среднему риску, куда включают пациентов с I-II стадией заболевания с наличием более чем 3 мест поражения, больших опухолевых масс (средостение, периферические лимфоузлы), В-симптомов, III₁ подстадий (т.е. вовлечение в процесс лишь верхней части

живота – селезенки или ворот селезенки, чревных лимфоузлов, лимфоузлов ворот печени). В этих случаях рекомендуется только химио-лучевое лечение - 2-3 цикла комбинированной химиотерапии и субтотальное облучение (табл.5). Такой подход обеспечивает [32] 10-летнюю безрецидивную выживаемость у 93% больных.

Весьма интересен для ведения прогностически неблагоприятных стадий I-II стадий лимфомы Ходжкина химиотерапевтический режим, разработанный [26] в Стэнфорде (Stanford V). Его (12 недельный режим) сочетание с последующим облучением обеспечивает 96% пятилетнюю выживаемость [46], свободную от неудач лечения, при лимфоме Ходжкина II стадии с большим средостением.

Как показывает объективный анализ литературы [15], наиболее целесообразно использовать в лечении прогностически неблагоприятных I-II стадий лимфомы Ходжкина 4-6 циклов комбинированной химиотерапии (АВVD, Stanford V, МОРР/АВ) и облучение вовлеченных полей (СОД 20-36 Гр).

Литература

1. Демина ЕА. Современные подходы к лечению лимфогранулематоза (лимфомы Ходжкина) // Современная онкология. – 2002. – т.4, № 1. – С.29-33.
2. Демина ЕА. Современные программы лечения первичных больных лимфогранулематозом // Современная онкология. – 2004. – т.6, № 3. – С.106-110.
3. Канаев С.В., Гершианович МЛ., Малинин АП., Холин АВ. Химио-лучевое лечение лимфогранулематоза / Лимфогранулематоз (диагностика и лечение). Ред. Напалков Н.П. и др. – НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова: Ленинград. – С.58-76.
4. Канаев С.В., Гершианович МЛ., Малинин АП. и др. Комбинированное (лучевое и полихимио-) лечение больных лимфогранулематозом I-IIIА стадии. – Методические рекомендации. МЗ СССР: Ленинград. – 1985. – С.29.
5. Канаев С.В., Гершианович МЛ., Пожарисский КМ., Гиринович ММ., Голованов С.Г. Факторы, влияющие на эффективность химиолучевого лечения больных лимфомой Ходжкина III(А,Б) стадий // Вопр. онкологии. – 2005. – т.50, № 1. – С.59-69.
6. Панышин ГА., Доценко П.В., Сотников ВМ., Мельник ЮД. Прогностические модели при лимфоме Ходжкина // Вопр. онкологии. – 2006. – т.52, № 5. – С.538-543.
7. Ткачев С.И., Демина ЕА., Трофимова ОЛ., Сахаровская ВГ. Современное лечение больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина // Вопр.онкологии. – 2007. – т.53, № 1. – С.114-117.

8. Anderson H., Crowther D., Deakin D.P., Ryder W.D.J., Radford J.A. A randomised study of adjuvant MVPP chemotherapy after mantle radiotherapy in pathologically staged IA-II B Hodgkin's disease: 10-year follow-up // *Ann. Oncol.* – 1991. – Vol. 2 (Suppl. 2). – P.49.
9. Bates N. et al. Efficacy and toxicity of vinblastine, bleomycin, and methotrexate with involved-field radiotherapy in clinical stage IA and IIA Hodgkin's disease: a British National Lymphoma Investigation pilot study // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol.12(2). – P.288.
10. Bonfante V., Santoro A., Viviani S. et al. Early stage Hodgkin's disease: ten-year results of a non-randomised study with radiotherapy alone or combined with MOPP // *Eur. J. Cancer.* – 1993. – Vol. 29A. – P.24.
11. Carde P., Noordijk E., Hagenbeek A. Superiority of EBVP chemotherapy in combination with involved field irradiation over subtotal nodal irradiation in favorable clinical stage I-II Hodgkin's disease: The EORTC-GPMC H7F randomized trial // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol.16. – P.13.
12. Colonna P., Jais J.-P., Desablens B. et al. Mediastinal tumor size and response to chemotherapy are the only prognostic factors in supradiaphragmatic Hodgkin's disease treated by ABVD plus radiotherapy: ten-year results of the Paris-Ouest-France 81/12 Trial, including 262 patients // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P.1928.
13. Cosset J., Ferme C., Noordijk E. Combined modality therapy for poor prognosis stages I and II Hodgkin's disease // *Semin. Radiat. Oncol.* – 1996. – Vol. 6. – P.185.
14. Crnkovich M.J., Leopold K., Hoppe R.T., Mauch P.M. Stage I to IIB Hodgkin's disease: the combined experience at Stanford University and the Joint Center for Radiation Therapy // *J. Clin. Oncol.* – 1987. – Vol.5. – P.1041-1049.
15. Diehl V., Harris N.L., Mauch P. Hodgkin's lymphoma / *Cancer 7ed.*, De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A Lippincott Williams & Wilkins. – Philadelphia. – 2005. – P.2020-2075.
16. Dubmke E. et al. Randomized trial with early-stage Hodgkin's disease testing 30 Gy vs. 40 Gy extended field radiotherapy alone // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1996. – Vol.36(2). – P.305.
17. Esson E., Russell M. The cure of Hodgkin's disease // *Br. Med.* – 1963. – Vol.1. – P.1704-1707.
18. Ganesan T. et al. Radiotherapy for stage I Hodgkin's disease: 20 years experience at St. Bartholomew's Hospital // *Br. J. Cancer.* – 1990. – Vol.62(2). – P.314.
19. Gilbert R. Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant granulomatosis): anatomic and clinical foundations; governing principles; results // *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* – 1939. – Vol.41. – Vol. 198-241.
20. Gisselbrecht C. Hodgkin's lymphoma: new treatment ideas for an old disease // *E.J.C.* 2005. – Vol. 3. – P. 407-410.
21. Gospodarowicz M., Sutcliffe S., Clark R. et al. Analysis of supradiaphragmatic clinical stage I and II Hodgkin's disease treated with radiation alone // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1992. – Vol.22. – P.859-865.
22. Hahn S.M., Glatstein E. Lymphoma and hematologic malignancies / *Clinical Radiation Oncology*. Ed.by Gunderson L.L. and Tepper J.E., Churchill Livingstone. – N.Y., 2000. – P.1116-1123.
23. Hoppe R., Coleman C., Cox R., Rosenberg S., Kaplan H. The management of stage III Hodgkin's disease with irradiation alone or combined modality therapy: the Stanford experience // *Blood.* – 1982. – Vol.59. – P.455-465.
24. Hoppe R.T. Hodgkin's Disease / *Textbook of Radiation Oncology*. Ed.by Leibel S.A. and Phillips T.L., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998. – P.1079-1094.
25. Horning S., Hoppe R., Hancock S. Vinblastine, bleomycin, and methotrexate: an effective adjuvant in favorable Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.* – 1988. – Vol.6. – P.1822.
26. Horning S.J., Bennett J.M., Bartlett N.L. Twelve weeks of chemotherapy (Stanford V) and involved field radiotherapy (RT) are highly effective for bulky and advanced stage Hodgkin's disease: a limited institution ECOG pilot study // *Blood.* – 1996. – Vol.88. – P.2681.
27. Horning S., Rosenberg S., Hoppe R. Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease: an update // *Ann. Oncol.* – 1996. – Vol.7[Suppl 4]. – P.105.
28. Kaplan H.S. Evidence for a tumorocidal dose level in the radiotherapy of Hodgkin's disease // *Cancer. Res.* – 1966. – Vol.26. – P.1221-1236.
29. Kaplan H.S. Hodgkin's disease, 2nd ed. Cambridge MA: Harvard University Press, 1980.
30. Longo D.L., Glatstein E., Duffey P.L. et al. Alternating MOPP and ABVD chemotherapy plus mantle-field radiation therapy in patients with massive mediastinal Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol.15. – P.3338.
31. Mauch P., Tarbell N., Weinstein H. et al. Stage IA and IIA supradiaphragmatic Hodgkin's disease: prognostic factors in surgically staged patients treated with mantle and paraaortic irradiation // *J. Clin. Oncol.* – 1988. – Vol.6. – P.1576-1583.
32. Mendenhall N.P. Hodgkin's Disease / *Clinical Radiation Oncology*. Ed.by Gunderson L.L. and Tepper J.E., Churchill Livingstone. – N.Y., 2000. – P.1123-1157.
33. Noordijk E., Carde P., Hagenbeek A. Combination of radiotherapy and chemotherapy is advisable in all patients with clinical stage I-II Hodgkin's disease. Six-year results of the EORTC-GPMC controlled clinical trials H7-VE, H7-F and H7-U // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol.39. – P.173 (abst).
34. Pavlovsky S., Maschio M., Santarelli M. et al. Randomized trial of chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy for stage III Hodgkin's disease // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1988. – Vol.80. – P.1466-1473.

35. *Peters M.V.* A study in survivals in Hodgkin's disease treated radiologically // *Am. J. Roentgenol.* – 1950. – Vol.63. – P.299-311.
36. Physician data Query Adult Hodgkin's Disease. Bethesda, National Cancer Institute, 2000.
37. *Press O.W. et al.* Phase III randomized intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.19(22). – P.4238.
38. *Rosenberg S.A., Kaplan H.S., Hoppe R.T. et al.* The Stanford randomized trials of the treatment of Hodgkin's disease 1967-1980 / Rosenberg S.A., Kaplan H.S., eds. *Malignant Lymphomas: Etiology, Immunology, Pathology, Treatment.* New York, NY: Academic Press, 1982. – P.513-522.
39. *Specht L.* Tumour burden as the main indicator of prognosis in Hodgkin's disease // *Eur. J. Cancer.* – 1992. – Vol.28A. – P.1982.
40. *Specht L., Nordentoft A.M., Cold S., Clausen N.T., Nissen N.I.* Tumour burden in early stage Hodgkin's disease: the single most important prognostic factor for outcome after radiotherapy // *Br. J. Cancer.* – 1987. – Vol.55. – P.535.
41. *Specht L., Nordentoft A.M., Cold S., Clausen N.T., Nissen N.I.* Tumor burden as the most important prognostic factor in early stage Hodgkin's disease. Relations to other prognostic factors and implications for choice of treatment // *Cancer.* – 1988. – Vol.61. – P.1719.
42. *Specht L., Hasenclever D.* Prognostic factors of Hodgkin's Disease / Mauch, Armitage, Diehl, Hoppe and Veiss. *Hodgkin's Disease*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. – 1999. – P. 295- 325.
43. *Sutcliffe S., Gospodarowicz M., Bergsagel D. et al.* Prognostic groups for management of localized Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.* – 1985. – Vol.3. – P.393-401.
44. *Tubiana M., Henry-Amar M., Carde P. et al.* Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987 // *Blood.* – 1989. – Vol.73. – P.47-56.
45. *Vijayakumar S., Myriantopoulos L.C.* An update dose-response analysis in Hodgkin's disease // *Radiother.Oncol.* – 1992. – Vol.24. – P.1-13.
46. *Wagner N.D., Bartlett N.L.* Lymphoma. In *The Washington Manual of Oncology*, Ed by Govndan R., Arquette M.A., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. – 2002. – P.278-285.

Поступила в редакцию 31.05.2007 г.