

Демина Е.А.

Лимфома **Ходжкина** (лимфогранулематоз) - одно из немногих онкологических заболеваний, признанное потенциально излечимым у большинства **первичных больных** еще в конце 70-х годов прошлого столетия. Это признание возлагает на врача большую ответственность при проведении обследования и выборе программы лечения для этих **больных**. За прошедшее десятилетие была произведена оценка результатов лечебных программ предыдущего поколения, разработаны новые критерии разделения **больных** по прогностическим группам, предложены новые принципы **терапии** и новые лечебные программы. Клинические исследования двух последних десятилетий выявили наилучшие комбинации химиотерапии и оптимальное сочетание лучевой и химиотерапии для лечения этих **больных**. Обобщение богатого клинического опыта ведущих клиник мира и хорошая теоретическая и диагностическая база на рубеже XX и XXI веков стали основой для разработки новой стратегии лечения и создания новых **терапевтических** программ. **Возможность** излечения большинства **больных лимфомой Ходжкина** и выбор лечебной программы в зависимости от объема и распространенности болезни предъявляют высокие требования к клиническому обследованию больных для максимально точного установления всех зон поражения, что подразумевает соблюдение единого плана обследования. **План обследования** предусматривает тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр больного и обязательную гистологическую верификацию диагноза (в трудных случаях с использованием метода иммунофенотипирования). Для гистологического исследования лимфатический узел необходимо удалить целиком, чтобы гистолог мог исследовать структуру узла. Из **лабораторных тестов** обязательными являются: полный клинический анализ крови с исследованием числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, уровня гемоглобина, тромбоцитов и скорости оседания эритроцитов; из биохимических проб - исследование уровня общего белка и альбумина, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, а также показателей, определяющих функции печени и почек. **Рентгенографическое исследование грудной клетки в прямой боковой проекциях** является обязательным для всех больных. При отсутствии на рентгенограммах отклонений от нормы обязательна компьютерная томография грудной клетки, которая позволяет выявить небольшие медиастинальные лимфатические узлы, не обнаруживаемые на стандартных рентгеновских снимках. Компьютерная томография грудной клетки необходима и при массивном поражении лимфатических узлов средостения, так как позволяет выявить мелкие очаги поражения в легочной ткани, а также прорастание в мягкие ткани грудной клетки, грудину, плевру и перикард. Флюорография не дает полноценной картины изменений лимфатических узлов средостения и легочной ткани и не может считаться адекватным методом диагностики при этом заболевании. Ультразвуковое исследование печени, селезенки, забрюшинных и внутрибрюшных лимфатических узлов, почек помогает исключить (или подтвердить) поражение этих органов. В сомнительных случаях показана компьютерная томография брюшной полости. Целесообразно также ультразвуковое исследование тех зон периферических лимфатических узлов, которые при пальпации кажутся сомнительными. Особенно это касается лимфатических узлов в трудных для пальпации подключичных областях и области щитовидной железы. Радиоизотопная диагностика позволяет выявить субклиническое поражение костной системы. Все зоны патологического накопления индикатора, особенно если они совпадают с жалобами больного на боли в костях, требуют рентгенографического контроля. **Трепанобиопсия подвздошной кости** (желательно, билатеральная) - обязательная процедура, особенно для больных с распространенными (II с массивными лимфатическими узлами в средостении, III и IV) стадиями заболевания. Она является единственным методом, подтверждающим или исключающим специфическое поражение костного мозга. Тщательное выполнение указанного объема обследования во многом определяет успех программы лечения в целом, так как позволяет правильно выбрать программу лечения. В середине 90-х годов прошлого столетия была предложена новая стратегия лечения, которая базируется на двух положениях: разделении больных в соответствии с объемом опухолевой массы на три прогностические группы (благоприятная, промежуточная и неблагоприятная) и на выборе объема и интенсивности **терапии** в зависимости от опухолевой массы, то есть соответственно прогностической группе. Для определения прогностической группы, к которой следует отнести больного **лимфомой Ходжкина**, кроме стадии заболевания и симптомов интоксикации, используют следующие **прогностические факторы**: - массивное поражение средостения (медиастинально-торакальный индекс - МТИ > 0,33); - экстранодальное поражение в пределах стадии, обозначаемой символом «Е»; - поражение трех или более областей лимфатических узлов; - ускорение СОЭ > 30 мм/ч при наличии симптомов интоксикации (стадия Б) и СОЭ > 50

мм/ч при их отсутствии (стадия А) [1,3,5]. Выбор интенсивности лечения теперь производится соответственно объему опухолевой массы, который, в свою очередь, определяется по совокупности стадии заболевания, симптомов интоксикации и вышеуказанных факторов риска. В зависимости от объема опухолевой массы больные **лимфомой Ходжкина** разделены на три прогностические группы - с **благоприятным, промежуточным и неблагоприятным** прогнозом, а выбор программы лечения поставлен в прямую зависимость от объема опухолевой массы, то есть производится соответственно прогностической группе. Для удобства выбора программы лечения в соответствии с прогностической группой при **лимфоме Ходжкина** в РОНЦ используется схема М. Sieber (рис. 1) [14]. Схема адаптирована к диагностическим **возможностям** онкологических клиник России. При использовании этой схемы прогностическая группа, к которой относится конкретный больной, определяется в точке пересечения горизонтальной линии, проведенной от наиболее значимого из факторов риска (факторы риска расположены сверху вниз в порядке возрастания их значимости: от менее значимого - к более значимому) с вертикальной линией, проведенной от стадии заболевания. Например, больного со II В стадией, поражением 2-х областей лимфатических коллекторов и ускорением СОЭ более 30 мм/ч следует отнести к промежуточной прогностической группе. В настоящее время **комбинированное химио-лучевое лечение является основным методом терапии для всех первичных больных лимфомой Ходжкина** . Многократный анализ эффективности **терапевтических** программ последних десятилетий показал преимущество сочетания в одной программе двух методов лечения - химиотерапии и лучевого воздействия - перед использованием только одного из этих методов (полихимиотерапии или радикальной лучевой терапии) при любых стадиях лимфомы Ходжкина. В комбинированных программах химиотерапия завоевала свое место при лечении ранних стадий, а лучевая терапия, потеряв монополию на лечение ранних стадий, нашла свое место при лечении распространенных стадий. Сочетание в одной лечебной программе двух терапевтических методов существенно улучшило эффективность лечения больных лимфомой Ходжкина, но и вызвало новые вопросы. Основными стали проблемы выбора адекватных суммарных доз лучевого воздействия и объема лучевой терапии в рамках комбинированных программ, а также выбор оптимальных схем полихимиотерапии и ее объема для каждой прогностической группы. Еще в 60-х годах прошлого века для больных лимфомой Ходжкина Н. Karlan - один из создателей радикальной лучевой терапии - обосновал адекватные суммарные дозы лучевого воздействия на каждое поле при радикальной лучевой терапии: 40 Гр на пораженные зоны и 30 Гр на зоны профилактического облучения [9]. Именно Н. Karlan впервые показал, что использование более высоких доз не приводит к улучшению результатов лечения. Однако до последнего времени продолжался спор о целесообразности превышения этих доз. Анализ эффективности суммарных очаговых доз лучевой терапии для этих больных проводился еще трижды [2,3,5,6]. Наиболее подробным был анализ, проведенный Brincker Н. и Bentzen S.M. Эти авторы проанализировали все опубликованные с 1960 по 1990 г. работы и показали, что при проведении радикальной лучевой терапии у 95% больных лимфомой Ходжкина в зонах с размером лимфатических узлов менее 6,0 см рецидивы не развиваются уже при суммарной очаговой дозе (СОД) 26,5 Гр, а для лимфатических узлов более 6,0 см - при СОД 32,5 Гр [6]. Дальнейшего нарастания эффективности при превышении этих СОД не происходит. Эти данные были подтверждены клиническим исследованием М. Loeffler с соавт. (1997 г.). Авторы оценивали СОД в 20 Гр, 30 Гр и 40 Гр на зоны исходно пораженных лимфатических узлов (на большие массивы СОД всегда достигала 40 Гр) в рамках комбинированной химио-лучевой терапии. Объем и схемы химиотерапии во всех группах был одинаков. Не было выявлено различия в отдаленных результатах лечения в зависимости от СОД лучевого воздействия: 4-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения (FFTF - *freedom from treatment failure*), составила 86%, 80% и 90% для больных, получивших СОД в 20 Гр, 30 Гр и 40 Гр, а общая выживаемость (OS - *overall survival*) - 93%, 94% и 88% соответственно (p=0,5) [5]. Эти работы стали основой для снижения СОД в рамках комбинированных химио-лучевых программ до СОД 30 Гр. Другим спорным вопросом был выбор схемы полихимиотерапии для **первичных** больных лимфомой Ходжкина - **МОРР** или **АВВД** . В последнее десятилетие этот спор был решен в пользу программы АВВД несколькими большими, включавшими сотни больных, рандомизированными исследованиями с длительными сроками наблюдения. Эти исследования показали статистически значимое преимущество комбинированных программ, в которых использовалась полихимиотерапия по схеме АВВД по сравнению с программами со схемой МОРР в различных прогностических группах. В исследовании **EORTC** (1997 г.) у больных с I-II стадиями и неблагоприятным прогнозом, получивших 6 циклов полихимиотерапии и лучевую терапию при одинаковой 10-летней OS риск неудачи лечения к 10 годам составил 24% для схемы МОРР и 12% - для больных, получивших химиотерапию АВВД (p<0,01) [5]. В исследовании Миланской группы (1987 г.) выявилось преимущество схемы АВВД перед

схемой MOPP как по непосредственным результатам (полные ремиссии 92% и 82% соответственно, $p < 0,02$), так и по отдаленным - 7-летняя выживаемость до прогрессирования составила 63% и 91% ($p < 0,02$), а OS - 68% и 77% ($p < 0,003$) соответственно [5]. В исследовании CALGB (Cancer and Leukemia group B, 1992 г.) выявилось преимущество как в 7-летней OS (77% против 68%, $p < 0,02$), так и в 7-летней FFTF (81% против 63%, $p < 0,03$) [5]. Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin's Lymphoma Study Group - GHSG) также подтвердила **преимущество программы ABVD перед программой MOPP**. Кроме того, у схемы MOPP оказалась большей как непосредственная токсичность (миелогенная и эметогенная), так и отдаленная - высокая частота вторичных, острых миелоидных лейкозов и бесплодия, а также длительной, немотивированной слабости и гипотензии [5, 10, 13]. Поэтому на V международном симпозиуме по лимфоме Ходжкина в 2002 г. схема ABVD (адриамицин 25 мг/м², блеомицин 10 мг/м², винбластин 6 мг/м², дакарбазин 375 мг/м²; все препараты вводятся в 1-й и 15 дни с интервалом в 2 недели) была признана приоритетной для **первичных** больных лимфомой Ходжкина благоприятной и промежуточной прогностических групп. К настоящему времени накопилось большое число наблюдений по осложнениям лечения больных лимфомой Ходжкина. Осложнения лечения существенно ухудшают качество жизни больных и сокращают общую выживаемость. По данным крупных исследовательских центров, только у половины умерших больных причиной смерти стало прогрессирование лимфомы Ходжкина, а у второй половины - осложнения лечения при полной ремиссии заболевания [3, 5, 19]. Так, по данным Стэнфордского университета, в структуре смертности больных лимфомой Ходжкина второе место после смерти от прогрессирования заболевания (41%) занимает смертность от вторичных опухолей (26%), а третья - от кардио-сосудистых заболеваний (16%), связанных с облучением средостения [5]. Структура смертности больных лимфомой Ходжкина изменяется на протяжении десятилетий наблюдения. Первые 15 лет наблюдения преобладает смертность от самого заболевания, после 15 лет кривая смертности от лимфомы Ходжкина образует «плато», а смертность от осложнений лечения продолжает нарастать и к 30 годам наблюдения вдвое превосходит смертность от основного заболевания [3, 5]. Смертность от поздних осложнений лечения на 20% снижает 20-летнюю общую выживаемость больных лимфомой Ходжкина [19]. Поэтому сегодня основной задачей является **выбор таких программ лечения, которые при максимальной эффективности имеют минимальную токсичность**. Это положение касается как химиотерапии, так и лучевого лечения. И этот тезис стал базой для идеологии **современной** терапии **первичных** больных лимфомой Ходжкина: **«объем лечения должен соответствовать объему поражения»**. Разделение больных на три прогностические группы облегчило выбор адекватной программы лечения, а комбинированное химио-лучевое лечение прочно заняло лидирующее положение в лечении всех первичных больных лимфомой Ходжкина. Однако следует помнить, что высокие результаты при использовании этих программ могут быть достигнуты только при строгом соблюдении доз и режима программы. Дозы всех химиопрепаратов должны рассчитываться с учетом площади тела больного, а интервалы между циклами и между окончанием химиотерапии и началом лучевой терапии должны составлять 14, но не более 21 дня. **Лечение больных лимфомой Ходжкина с благоприятным прогнозом** Эта малочисленная группа больных требует наименьшего объема лечения. Во всех исследованиях 10-летняя и более OS в этой группе очень высокая и достигает 96-100%. За последние два десятилетия несколькими крупными рандомизированными исследованиями было доказано преимущество комбинированной терапии и для этих больных. В исследовании **EORTC** 6-летняя FFTF в группе комбинированного лечения составила 90%, в то время как в группе, получавшей радикальную лучевую терапию лишь 81% - $p < 0,019$ [5]. С 1978 по 1988 г. в РОНЦ также проводилось рандомизированное исследование по лечению этой группы больных (85 человек). Сравнивалась комбинированная терапия (4 цикла CVPP + облучение зон исходного поражения, СОД 36 Гр) и радикальная лучевая терапия в ее классическом варианте. Шестилетняя FFTF составила 88% и 63% соответственно - $p < 0,01$ при одинаковой OS (96%). В рандомизированном исследовании GHSG при сравнении комбинированной терапии (2 цикла по схеме ABVD и последующее облучение расширенными полями, СОД 36-40 Гр) с лучевым лечением по радикальной лучевой программе получены аналогичные результаты: 2-летняя FFTF составила 96% и 87% соответственно - $p < 0,05$ [5]. Аналогичные результаты опубликовала Манчестерская группа (125 больных): при 7-летней медиане прослеженности 5-летняя выживаемость до прогрессирования в группе комбинированного лечения достигла 93% по сравнению с 62% ($p = 0,0002$) в группе, получавшей только лучевую терапию расширенными полями [18]. Программа Манчестерской группы интересна тем, что она очень коротка - полностью выполняется всего за 10 недель в отличие 12-20 недель при использовании 2-4 циклов по схеме ABVD. Программа состоит из 4 недель полихимиотерапии по схеме VAPEC-B (винкристин 1,4 мг/м² 1-й и 8-й

дни, адрибластин 35 мг/м² 1-й и 15-й дни, преднизолон 50 мг внутрь с 1-го по 28 день ежедневно, этопозид 100 мг/м² в/в с 15-го по 19 день ежедневно, блеомицин 10 мг/м² 1-й и 8-й дни) и после двухнедельного интервала (но не позднее 21-го дня!) следует лучевая терапия на зоны исходного поражения в СОД 36-40 Гр [5,18]. В настоящее время приоритетными для этой группы больных признаны программы, включающие 2-4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD + облучение зон исходного поражения в СОД преимущественно 36 Гр, а также программа VAPEC-B с аналогичным объемом облучения. Однако необходимо помнить, что лечение по таким программам требует обязательного наличия **современной** диагностической базы и выполнения всех диагностических процедур, включая трепанобиопсию подвздошной кости и КТ грудной клетки, строгого соблюдения 2-недельных интервалов между введениями по схеме ABVD, а также между последним введением химиопрепаратов и началом лучевой терапии. **Лечение больных промежуточной прогностической группы** Эта группа больных лимфомой Ходжкина более многочисленна и принципиальное преимущество комбинированной терапии для этой группы было доказано еще к началу 90-х годов. В рандомизированном исследовании *EORTC* (1977-1982 гг.) 15-летняя OS оказалась одинаковой - 69%, но риск рецидива на этот срок среди больных, получавших радикальную лучевую терапию, составил 35% по сравнению с 16% в группе комбинированного лечения - $p < 0,001$ [5]. Преимущество комбинированной терапии было выявлено и при сравнении ее с полихимиотерапией. Опубликованные A. Preti с соавт. результаты рандомизированного исследования (104 больных) показали преимущество комбинированной терапии как по 7-летней OS (84% против 66% $p < 0,01$), так и по безрецидивной выживаемости (75% против 34% - $p < 0,001$) [5]. Такие же результаты были получены в аналогичном рандомизированном исследовании в РОНЦ: 6-летняя OS в группах больных с промежуточным прогнозом, получавших полихимиотерапию (6 циклов по схеме CVPP), радикальную лучевую терапию и комбинированное лечение (6 циклов CVPP + облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы, СОД 36 Гр) составила 88%, 77% и 94% соответственно ($p < 0,01$), а безрецидивная выживаемость 46%, 60% и 87% ($p < 0,01$). Однако в лечении этой группы больных до последнего времени оставался открытым вопрос об объеме лучевой терапии: облучать только зоны исходного поражения или необходимо использовать облучение всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы. Два крупных рандомизированных исследования показали нецелесообразность облучения всех лимфатических коллекторов в рамках комбинированной терапии. Французская кооперированная группа (1985 г., 218 больных) не выявила различия в 6-летнем безрецидивном течении при облучении только зон исходного поражения по сравнению с методикой расширенных полей (87% против 93%, $p = 0,15$) в рамках комбинированного химио-лучевого лечения [8]. Аналогичные данные были представлены Ruffer J-U. (*GSHG*) [7]. В этом исследовании было рандомизировано 1068 больных, частота полных ремиссий оказалась одинаковой (97% и 98%), а 2-летняя FFTR достигла 92% и 94%, при одинаковой OS (97%) в каждой из групп. В РОНЦ до 1989 г. эти больные получали комбинированное лечение 6 циклами CVPP и облучением всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы в СОД 36 Гр, а с 1990 г. по 2000 г. объем облучения был сокращен до зон исходного поражения в той же суммарной очаговой дозе. Медиана наблюдения составила 80 мес. и 43 мес. соответственно, частота полных ремиссий - 93% и 98%, 6-летняя OS достигла 94% и 97%, а FFTR оказалась одинаковой - 81%. Как видно из всех этих исследований, для больных лимфомой Ходжкина благоприятной и промежуточной прогностических групп в рамках комбинированного лечения повышение СОД лучевого воздействия выше 40 Гр и увеличение объема облучения с включением в лучевую программу профилактического облучения зон непораженных лимфатических коллекторов не приводит к улучшению ни непосредственных, ни отдаленных результатов лечения, но может сопровождаться риском дозозависимых осложнений. Таким образом, рекомендуемый объем лечения в этой группе больных состоит из **4-6 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD и облучения зон исходного поражения в СОД, не превышающей 36 Гр**. Однако как и в предыдущей группе, выполнение такой программы лечения требует хорошей диагностической базы, тщательного выполнения всей программы обследования и строгого соблюдения 2-недельных интервалов между введениями по схеме ABVD, а также между последним введением химиопрепаратов и началом лучевой терапии. **Лечение больных неблагоприятной прогностической группы** Несмотря на то, что частота полных ремиссий при лечении больных этой группы по программам MOPP и ABVD достигает 60-80%, 5-летняя OS редко превышает 60%, а безрецидивная выживаемость - 40% [2,3,5]. В 80-х годах прошлого века для улучшения результатов лечения этих больных было предложено объединить в одной программе две наиболее эффективные и не обладающие перекрестной резистентностью схемы полихимиотерапии первой линии MOPP и ABVD. Как было показано в 9 рандомизированных исследованиях, простое сочетание в одной программе этих двух схем первой линии не привело к значительному улучшению результатов лечения [4,5]. В

этой же серии исследований было показано преимущество программ ABVD и MOPP/ABVD- *hybrid* перед чередованием в одной программе схем MOPP и ABVD (MOPP/ABVD- *alternating*). Объяснение этому факту дает математическая модель развития резистентности опухолевой клетки в случае, когда используются два не обладающих перекрестной резистентностью лекарственных препаратов. Модель Goldie-Coldman показывает, что резистентность опухолевых клеток развивается при удлинении интервала между введениями наиболее активных химиопрепаратов с 20 дней до 40 [11, 12]. Снижение дозы одного из препаратов на 50% оказывает дополнительное влияние на развитие резистентности. Эта модель доказывает, что преодоление резистентности опухоли **ВОЗМОЖНО** как при сокращении интервалов между введениями до 20 или менее дней, так и при увеличении дозы лекарственных препаратов. Эта математическая модель легко объясняет неудачу использования программы с чередующимися циклами MOPP и ABVD, так как при использовании этого режима введения наиболее активные цитотоксические препараты вводятся с большим перерывом - интервал между повторными введениями как алкилирующих агентов, так и антрациклинов составляет 57 дней. Третьим условием успешного лечения является достижение полной суммарной курсовой дозы каждого из химиопрепаратов. Успех любой программы лечения зиждется на трех «китах»: **адекватной разовой дозе, интенсивности дозы (строгом соблюдении интервалов между введениями) и полной суммарной курсовой дозе**. На основании этих теоретических разработок в начале 90-х годов группа исследователей из Стэнфорда (США) и Германии (GHSG) независимо друг от друга предложили новую концепцию для лечения этих больных и новые программы лечения. Стэнфордская группа предложила программу *Stanford V*, а GHSG - **BEACOPP-базовый** и **BEACOPP-эскалированный**. Обе программы включали лучевую терапию в дозе 30-36 Гр на зоны исходно больших массивов и/или остаточные опухолевые массы. Появлению этих программ способствовало внедрение в лечебную практику гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (G-CSF), что позволяло проводить всю программу лечения без существенного удлинения интервалов и снижения доз. В настоящее время наибольшее распространение в мире получила программа BEACOPP. GHSG представила наиболее убедительные доказательства преимущества нового принципа лечения в рандомизированном многоцентровом исследовании. Было проведено сравнение 8 циклов BEACOPP-базового (циклофосфамид 650 мг/м² в 1-й день, адрибластин 25 мг/м² в 1-й день, этопозид 100 мг/м² 1-3-й дни, прокарбазин 100 мг/м² 1-7 дни, преднизолон 40 мг/м² 1-14 дни, блеомицин 10 мг/м² в 8-й день и винкристин 1,4 мг/м² в 8-й день, курс возобновляется на 22-й день), 8 циклов BEACOPP-эскалированного (по дозам адрибластина - 35 мг/м², этопозид - 200 мг/м² и циклофосфамида - 1250 мг/м²) с полихимиотерапией предшествующего поколения - схемой COPP/ABVD (4 двойных цикла). Облучение зон исходно больших массивов и/или остаточных опухолевых масс проводилось одинаково во всех трех сравниваемых программах в дозах 30-36 Гр. Всего в исследование было включено 1180 больных. Частота полных ремиссий составила 83%, 88% и 95% в группах больных, получавших полихимиотерапию COPP/ABVD, BEACOPP-базовый и BEACOPP-эскалированный. Статистически значимо больных с прогрессированием заболевания было больше в группе, получавшей COPP/ABVD - 12% по сравнению с 8% и 2% соответственно в группах, получавших BEACOPP-базовый и BEACOPP-эскалированный, что и обеспечило лучшую 3-летнюю FTF в группах, получавших лечение по схемам базовый и эскалированный BEACOPP: 79%, 89% соответственно, по сравнению с больными, получавшими COPP/ABVD - 70%, $p < 0,05$. Общая выживаемость также имела тенденцию к повышению в группах больных, лечившихся по программам BEACOPP базовый и эскалированный 91% и 92% соответственно по сравнению с программой COPP/ABVD - 86%, различия статистически значимы в пользу программы BEACOPP. Смертность в процессе лечения от осложнений терапии была одинаковой - 1%, 2% и 3% [16]. В связи с отсутствием регулярных поставок прокарбазина в Россию мы заменили в схеме BEACOPP-базовый прокарбазин на дакарбазин в дозе 375 мг/м² в первый день цикла. Также мы сократили прием преднизолона до 8 дней в связи с появлением публикаций о повышенной частоте асептических некрозов головки бедренной кости у больных, получавших лечение по программе BEACOPP. В РОНЦ с декабря 1998 г. закончили лечение по программе 8 циклов BEACOPP-базовый + лучевая терапия на исходно большие опухолевые массы и/или остаточные лимфатические узлы в дозе 30-36 Гр, прослежены в течение не менее 3 месяцев после окончания лечения и оценены к январю 2004 г. 51 больной лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом. Медиана наблюдения составила 26 месяцев. Группу сравнения составили 69 больных (исторический контроль) с III-IV стадиями, получавших лечение по программе 6-12 циклов CVPP ± облучение остаточных лимфатических узлов, медиана наблюдения 61 мес. Результаты лечения оценены за 2-летний срок наблюдения в обеих группах и представлены в таблице 1, в которой показано **преимущество**

программы **BEACODP-базовый перед программой CVPP**. Следует отметить, что интенсифицированная программа BEACODP имеет еще и то преимущество, что проводится в более короткие сроки: 8 циклов BEACODP проводятся за 24 недели, в то время как 8 циклов CVPP - за 32 недели. Только 20% из 406 циклов BEACODP-базовый проведено в стационаре - это свидетельствует о хорошей переносимости терапии по этой программе. Однако следует иметь в виду, что у больных неблагоприятной прогностической группы исходно имеется резкое снижение иммунитета и потому - высокая инфицированность как бактериальной, так и грибковой флорой, а также герпес-вирусами. Антибактериальную терапию потребовалось проводить у 22% больных, противогрибковую - у 20% и противовирусную - у 10% больных. Таким образом, в настоящее время для группы больных с неблагоприятным прогнозом приоритетными являются **интенсифицированные программы лечения типа BEACODP с последующей лучевой терапией на зоны остаточных опухолевых масс и/или исходно больших массивов**. В новом веке комбинированное химиолучевое лечение стало основным типом лечения для всех первичных больных лимфомой Ходжкина, а объем и интенсивность лечения поставлены в прямую зависимость от объема опухолевой массы.



Параметр	BEACODP-базовый, 8 циклов	6-12 циклов CVPP	p
	n=51	n=69	
Полные ремиссии	88%	74%	Нет отличия
Негативные события (частичная ремиссия, прогрессирование, рецидив, острый миелоидный лейкоз)	15,7%	49%	0,001
OS	96%	98%	Нет отличия
FFTF	80%	54%	0,001
EFS	79%	54%	0,001

OS (overall survival) - общая выживаемость
EFS (event free survival) - бессобытийная выживаемость
FFTF (freedom from treatment failure) - выживаемость, свободная от неудач лечения

Литература

1. Клиническая онкогематология. // Ред. Волкова М.А. // Москва, Медицина, 2001.
2. Bailliere's Clinical Haematology. International Practice and Research. Hodgkin's Disease. // Guest editor V. Diehl. - 1996.
3. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 4th Edition. // Ed. by V.T.DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg // Philadelphia. - 1993. - V 2. - P. 1819-1858.
4. Diehl V., Franklin J., Hansenclever D. et al. // Ann. of Oncol. - 1998. - V 9. (Suppl 5). - P. 68 - 71.
5. Hodgkin's disease. // Ed. by Mauch P.V., Armitage J.O., Diehl V. et al // Philadelphia. - 1999.
6. Brincker H., Bentzen S.M. // Radiotherapy & Oncology, 30 (1994), 227-230.
7. Ruffer J-U., Sieber M., Pfistner B., et al. // Leukemia & Lymphoma -2001. - V 42 (Suppl. 2). - Abstr. P-095.- P.54
8. Zittoun R., Audebert A., Hoerni B. et al. // J. Clin. Oncol. - 1985. - V 3. - P. 203-214.
9. Kaplan HS// Hodgkin's Disease// 2nd ed. Cambridge, Harvard University Press, 1980.
10. Viviani S., Ragni G., Santoro A. et al // Eur.J.Cancer 27: 1389-1392,1991
11. Goldie JH, Coldman AJ// Cancer Treatment Reports 1979; 63: 1727-1733
12. Coldman AJ, Goldie JH// Sem of Oncol, 1987; 14(Suppl.4): 29-33.
13. Duggan D.B., Petroni G.R., Jonson J.L., et al// J Clin Oncol. - 2003 - V. 21 - P. 607-614
14. Sieber M., Engert A., Diehl V. // Ann. Oncol. - 2000 - 11 (Suppl.1) - P. 81-85
15. Кондратьева Н.Н., Демина Е.А., Нивинская М.М. и др. //Терапевтический архив, № 8, 2000, стр. 45-49
16. Franklin J. & Diehl V. // Ann. Oncol. - 2002 - 13(Suppl 1) - P. 98-101.
17. Sieber M., Franklin J., Bredenfeld H. et al// Blood. - 2001 - V. 98 - 2848a (abstr)
18. Radford J.A. Leukemia & Lymphoma, 2001, V. 42 (Suppl 2), p 12, abstr. I-36
19. Cancer: Principles & Practice of Oncology.-Vol 2.-6th ed/Eds. by V.T.DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg.-Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2001.- chapter 45.