

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА С ЛОКАЛЬНЫМИ СТАДИЯМИ I, II, I_E, II_E: ОПЫТ МЕДИЦИНСКОГО РАДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА

С.В. Шахтарина, В.В. Павлов, А.А. Даниленко, Н.В. Афанасова

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Представлены результаты лечения 1882 первичных больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) I, II, I_E, II_E стадий, получавших лучевую и полихимиолучевую терапию в МРНЦ РАМН (Обнинск) с 1968 по 2006 г., данные о частоте и характере вторых злокачественных опухолей, детородной функции женщин. 25-летняя выживаемость больных ЛХ, получивших лучевую терапию по радикальной программе, составила: общая — 59,1%, зависящая от заболевания — 73,2%, свободная от неудач лечения — 46,8%, у женщин ЛХ IA, IIA стадий с гистологическим вариантом «узловый склероз» — 86,5, 93,7 и 82,2% соответственно. 20-летняя выживаемость больных ЛХ, получивших полихимиотерапию (ПХТ) по схеме COPP и облучение в СОД 36—40 Гр, составила: общая — 80,7%, зависящая от заболевания — 85,1%, свободная от неудач лечения — 81,1%. При применении шести циклов ПХТ COPP и лучевой терапии в СОД 20—24 Гр 36-месячная выживаемость в группе больных ЛХ с благоприятным прогнозом — 100%, рецидивов не было. В группе больных ЛХ с промежуточным прогнозом, получивших 6—8 циклов ПХТ ABVD и лучевую терапию очагов поражения в СОД 36 Гр, 36-месячная общая выживаемость и выживаемость, зависящая от заболевания, составили 97,1%, выживаемость, свободная от неудач лечения, — 84,1%.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, лечение, лучевая терапия, комбинированная терапия, осложнения

THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCAL STAGES (I, II, I_E, II_E) OF HODGKIN'S LYMPHOMA: MEDICAL RADIOLOGICAL RESEARCH CENTER EXPERIENCE

S.V. Shakhhtarina, V.V. Pavlov, A.A. Danilenko, N.V. Afanasova

Medical Radiological research Center RAMS, Obninsk

In this article we present results of radiotherapy and combined modality treatment of 1882 previously untreated patients with Hodgkin's lymphoma (HL) stages I, II, I_E, II_E at MRRC RAMS (Obninsk) between 1968 and 2006. Frequency and types of second malignancies, female fertility are presented too. 25-years overall survival rate was 59,1%, disease-specific survival — 73,2%, freedom from treatment failure — 46,8% after the radical program of radiotherapy. These rates in female patients with HL stages IA, IIA and histological subtype nodular sclerosis resulted 86,5%, 93,7%, 82,2% respectively. 20-years overall survival rate was 80,7%, disease-specific survival — 85,1%, freedom from treatment failure — 81,1% after combined modality treatment. In favorable prognosis group 36-month overall survival was 100% with no recurrences after 6 cycles of chemotherapy COPP followed by radiotherapy in total doses of 20—24Gy. In intermediate prognosis group overall and disease-specific survival were 97,1%, freedom from treatment failure survival — 84,1% after 6—8 cycles ABVD followed by involved field radiotherapy in total doses 36Gy.

Key words: Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, treatment, radiotherapy, combined modality treatment, complications

За прошедшие 50 лет достигнуты значительные успехи в изучении и лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ): установлена и признана неопластическая природа заболевания; определены основные пути распространения опухоли; разработаны международные морфологическая, иммуногистохимическая и клиническая классификации; внедрены в клиническую практику методы установления распространенности ЛХ. Признание опухолевой природы ЛХ и распространения процесса преимущественно (на ранних этапах) лимфогенным путем явилось основанием для разработки радикальной лучевой терапии (РЛТ), предусматривающей облучение в радикальных дозах очагов поражения и зон возможного распространения. Была определена оптимальная суммарная очаговая доза (СОД) — 40—44 Гр, позволяющая в 95% случаев добиться полной регрессии опухоли [1].

Данные о зависимости результатов лечения от распространенности процесса легли в основу Международных классификаций ЛХ (1965, 1971). Основным отличием последней клинической классификации явилось разделение экстранодальных поражений ЛХ на локализованные (E) и диссеминированные (IV стадия). В 1989 г. в классификацию внесены уточнения, касающиеся определения индекса стадий E, введено понятие большой опухолевой массы (символ X), уточнены детали распро-

страненности процесса ниже диафрагмы (III, III_E стадии), введено понятие «полной неуточненной ремиссии» при неполной регрессии остаточной медиастинальной массы. Последние разработки, основанные на результатах позитронно-эмиссионной томографии, предполагают исключение этой формы ответа [2].

Являясь опухолью лимфоидной ткани, ЛХ характеризуется многообразием морфологических характеристик, клинических проявлений, разным ответом на лечение. За прошедший период выделено значительное количество прогностических факторов (распространенность процесса, морфологические варианты, наличие симптомов интоксикации, вовлечение лимфатических коллекторов относительно диафрагмы, размеры опухолевых очагов, количество пораженных зон, ответ на полихимиотерапию — ПХТ, скорость оседания эритроцитов, пол, возраст, соотношение Т- и В-клеток в опухолевой ткани и др.), значимость которых меняется в зависимости от применяемого лечения.

В течение многих лет основным для выбора метода лечения являлось разделение больных в зависимости от распространенности процесса (I—II и III—IV стадии), деление на группы с наличием общих симптомов (B) и без них (A) и в последующем выделение локализованного (индекс E) и диссеминированного органного поражения.

Во взглядах на терапию ЛХ, начиная с работ V. Peters, преобладала точка зрения, что лечение больных с локальными стадиями заболевания должно осуществляться путем проведения РЛТ с облучением очагов поражения и зон возможного распространения. Но вопрос о том, какие, с точки зрения субклинического поражения, лимфатические зоны следует подвергать действию ионизирующего излучения, рассматривался в различных центрах по-разному: облучение всех лимфатических областей по обе стороны диафрагмы [3–5], лимфатических зон выше диафрагмы и либо парааортальных [6], либо селезенки [7, 8], только лимфатических коллекторов выше диафрагмы [9–11], очагов поражения и смежных с ними отдельных областей [12].

Применение одной лучевой терапии при ЛХ I–II стадии позволило добиться DSS (выживаемости, зависящей от заболевания) 81–96%, безрецидивной — 48–75%. 20-летняя общая выживаемость больных ЛХ IA, IIA стадий, леченных в Stanford, составила 68%, безрецидивная — 75% [13, 14]. Вместе с тем результаты лечения больных с общими симптомами, при вовлечении прикорневых и/или парамедиастинальных отделов легких, гистологических вариантах «смешанно-клеточный» и «лимфоидное истощение», большой медиастинальной массе были существенно хуже. Необходимость улучшения результатов лечения и одновременного снижения риска осложнений побудила к поиску новых методов лечения ЛХ. С 1973 г. при локальных стадиях ЛХ стала применяться многокомпонентная ПХТ, за рубежом по схемам MOPP (мустарген, онкавин, прокарбазин, преднизолон), PAV (прокарбазин, алкеран, винбластин), VBM (винбластин, блеомицин, метотрексат) и др.; в СССР — COPP (циклофосфамид, онкавин, прокарбазин, преднизолон), CVPP (циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизолон). Как правило, в большинстве зарубежных исследовательских центров на первом этапе проводилось лучевое лечение, а затем ПХТ от трех до шести циклов. Также отличался и объем лучевой терапии при комбинированном лечении: от тотального [15] до облучения очагов поражения [16–20]. Однако во всех центрах объем облучения при сочетании лучевой и ПХТ был существенно уменьшен.

Обобщая данные литературы о результатах комбинированной терапии больных ЛХ I — II стадий, различавшейся объемом облучения, количеством циклов ПХТ, очередностью лучевой и лекарственной терапии, можно отметить, что применение дополнительно к лучевому лечению ПХТ позволило получить 5-летнюю DSS 87–97%, безрецидивную — 85–93%. Дальнейшие исследования программ лечения больных ЛХ I, II стадии велись в направлениях изменения терапевтической тактики в зависимости от прогностических факторов. Проведение ПХТ дополнительно к облучению улучшило результаты лечения больных с большой медиастинальной массой, поражением лимфатических узлов корней легких, общими симптомами и другими неблагоприятными прогностическими признаками [21, 22]. Однако отсутствовали четкие показания к назначению той или иной программы лечения, а исследования, как правило, были одноцентровыми.

Уже в 1990-е годы ряд авторов разделяли больных ЛХ I, II стадии на группы с благоприятными и неблагоприятными прогностическими признаками, и программы лечения определялись в зависимости от факторов прогноза [23, 24]. В последующем Германской группой по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin's Lymphoma Study

Group — GHSG) и Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer — EORTC) было предложено разделение больных по прогностическим группам, и выбор программ лечения был поставлен в прямую зависимость от объема опухолевой массы. Однако прогностические критерии промежуточного и неблагоприятного прогнозов рассматривались в различных центрах неоднозначно. Вместе с тем на V Международном симпозиуме по лимфоме Ходжкина (2002) схема ПХТ ABVD (адриабластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) в комбинированном лечении больных ЛХ с благоприятным и промежуточным прогнозом была признана приоритетной. Помимо данных об эффективности различных программ лечения накапливается информация о последствиях терапии. Эти сведения также начинают учитывать при разработке новых программ комбинированной терапии.

Целью настоящего исследования явились анализ эффективности различных программ лечения больных ЛХ I, II, Ie, Ie стадии на основании отдаленных результатов, а также оценка некоторых осложнений и последствий лечения (по материалам отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ РАМН).

Материалы и методы

В работе представлены результаты лечения 1882 первичных больных ЛХ с локальными стадиями, получивших различные программы лучевой и комбинированной терапии с 1968 по 2006 г. Диагноз ЛХ во всех случаях верифицирован морфологически. Возраст больных составлял от 14 до 60 лет; 86,1% больных были в возрасте до 41 года, 76,2% — до 31 года. Преобладали больные женского пола — 61,3%, мужчин было 38,7%. Общие симптомы были у 28,4% больных. Основными гистологическими вариантами являлись нодулярный склероз (35%) и смешанно-клеточный (38,7%). Наддиафрагмальное поражение имело место у 96,5% пациентов, в 3,5% случаев процесс локализовался только ниже диафрагмы.

Распространенность процесса в период с 1966 по 1976 г. устанавливали в соответствии с Международной клинической классификацией (1965) [25], с 1977 по 1990 г. — с классификацией Ann-Arbor (1971) [26], с 1990 г. — в соответствии с классификацией Cotswold's (1989) [27].

Больным выполняли:

- развернутый клинический анализ крови;
- биохимические тесты (активность аспартат-, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, уровень билирубина, мочевины, остаточного азота, креатинина, сывороточного железа, общего белка, альбумина);
- коагулограмму;
- рентгенографию, томографию, зонографию органов грудной клетки; рентгенографию, томографию костей;
- прямую нижнюю рентгеноконтрастную лимфографию (до 1983 г.);
- диагностическую лапаротомию со спленэктомией по показаниям (с 1968 по 1988 г.);
- ультразвуковое исследование периферических, забрюшинных, абдоминальных, тазовых лимфатических узлов, печени, селезенки (с 1983 г.);
- скintiграфию лимфатических узлов с цитратом Ga (с 1968 по 1988 г.), скintiграфию селезенки, печени (до 1986 г.), костей с пирофосфатом, меченным ^{99m}Tc;

- двустороннюю трепанобиопсию подвздошных костей с морфологическим исследованием трепанатов;
- компьютерную томографию органов грудной, брюшной полостей, малого таза (с 1990 г.);
- исследование сердца с использованием электрокардиографии, эхокардиографии;
- магнитно-резонансную томографию (с 2006 г.).

Лечение больных ЛХ I—II стадий разделяется на 2 периода: 1968—1977 гг. — лучевая терапия по радикальной программе; 1978—2006 гг. — комбинированная полихимиолучевая терапия.

Лучевая терапия по радикальной программе проведена 353 больным ЛХ I, II стадий с наддиафрагмальным поражением с 1968 по 1977 г. Облучению подвергали лимфатические коллекторы выше диафрагмы и селезенку (если не проводилась спленэктомия). Лучевая терапия осуществлялась на гамма-терапевтических установках путем последовательного облучения очагов поражения и смежных областей. Применялся многопольный вариант лучевой терапии [28]. Разовая очаговая доза (РОД) в опухоли составляла 2 Гр, СОД в очагах поражения — 40 Гр, в смежных областях — 36—40 Гр; рубец после биопсии облучали СОД 50 Гр. Лучевая терапия у 48% больных дополнялась введением винбластина в течение 1—2 лет.

Комбинированная полихимиолучевая терапия проведена 1529 больным.

С 1978 по 1997 г. лечение осуществлялось с применением ПХТ по схемам СОРР, СВРР и лучевой терапии в СОД 36—40 Гр ($n=1427$). С 1998 по 2006 г. использовались схемы ПХТ СОРР, АВВД; лучевая терапия проводилась в уменьшенных СОД — 20—30 Гр ($n=102$). Лучевая терапия осуществлялась на гамма-терапевтических установках. Применялся многопольный вариант облучения, традиционный режим фракционирования (РОД 2 Гр).

Программы комбинированного лечения разрабатывались в соответствии с поставленными задачами. В период с 1978 по 1990 г. задачами исследования являлись:

- определение возможности повышения эффективности лечения больных путем проведения дополнительно к лучевой терапии ПХТ (6 циклов) по схеме СОРР;
- определение объема облучения при полихимиолучевом лечении в зависимости от локализации поражения относительно диафрагмы;
- установление возможности сокращения объема облучения (облучение очагов поражения) при сочетании лучевой терапии и шести циклов ПХТ по схеме СОРР;
- определение количества циклов ПХТ (3—6) при полихимиолучевом лечении.

Переход к последующим программам лечения основывался на результатах вышеперечисленных программ.

В период с 1991 по 1997 г. задачами исследования являлись:

- определение возможности уменьшения количества циклов ПХТ по схеме СОРР у больных ЛХ женского пола в возрасте 14—30 лет с благоприятным прогнозом (без факторов риска ЛХ) с целью сохранения детородной функции. Возможность такого подхода основывалась на высоких результатах одной лучевой терапии по радикальной программе у больных ЛХ женского пола с гистологическим вариантом «нодулярный склероз»;
- разработка программ комбинированного лечения у больных ЛХ с первичной локализацией поражения ниже диафрагмы.

В связи с тем что у больных ЛХ I—II стадий с локализацией поражения ниже диафрагмы, а именно, у лиц мужского пола со смешанно-клеточным вариантом ЛХ, установлена высокая частота рецидивов/распространения по другую сторону диафрагмы, в программу полихимиолучевого лечения этой категории больных было включено кроме облучения лимфатических коллекторов ниже диафрагмы облучение лимфатических областей и выше диафрагмы.

Программы лечения больных ЛХ I—II стадий с наддиафрагмальной локализацией поражения ($n=809$) с 1978 по 1997 г.

1978—1990 гг.:

— 1 цикл СОРР + облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки в СОД 36—40 Гр + 5 циклов СОРР;

— 1 цикл СОРР + облучение очагов поражения в СОД 36—40 Гр + 5 циклов СОРР;

— 3 цикла СОРР + облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки в СОД 36—40 Гр.

Выбор указанных программ лечения осуществлялся рандомизированно.

1991—1997 гг.:

— 1 цикл СОРР + облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки в СОД 36—40 Гр (для больных женского пола 14—30 лет без факторов риска);

— 1—2 цикла СОРР + облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки в СОД 36—40 Гр + 3—4 цикла СОРР (для всех больных ЛХ мужского пола и женщин с ЛХ с факторами риска).

Программы лечения больных ЛХ I, II стадий с поддиафрагмальной локализацией поражения ($n=66$) с 1978 по 1997 г.

1978—1990 гг.:

— 1 цикл СОРР + облучение лимфатических областей ниже диафрагмы и селезенки в СОД 36—40 Гр + 5 циклов СОРР ($n=39$).

1991—1997 гг.:

— больные ЛХ мужского пола с гистологическим вариантом «смешанно-клеточный» — 1 цикл СОРР + облучение лимфатических областей ниже диафрагмы и селезенки в СОД 36—40 Гр + 5 циклов СОРР + облучение лимфатических областей выше диафрагмы в СОД 20 Гр;

— остальные больные — 1 цикл СОРР + лучевая терапия лимфатических областей ниже диафрагмы и селезенки в СОД 36—40 Гр + 5 циклов СОРР (с дифференцированным подходом пролечено 27 больных).

Несмотря на выделение в Международной клинической классификации ЛХ (1971) варианта стадии E (распространение процесса на органы *per continuitatem*), единое мнение среди специалистов относительно установления локализованного экстраординального поражения отсутствовало (в первую очередь это касалось площади органного поражения), что приводило к различной трактовке одних и тех же проявлений и, соответственно, применению разных терапевтических подходов [29, 30]. Нами в период с 1978 по 1991 г. вовлечение в специфический процесс легкого рассматривалось как локализованное при наличии инфильтрации, исходившей из пораженных медиастинальных и/или бронхопульмональных лимфатических узлов. При этом имел место контактный (по продолжению) путь распространения опухолевого процесса [31]. Инфильтрацию легочной ткани разделяли

в зависимости от занимаемой площади на субсегментарную, сегментарную и долевою. С 1991 г. после уточнения классификации ЛХ (Cotswold's; 1989) к локализованному стали относить поражение легкого, входящее в стандартное поле облучения медиастинальной области.

Задачей исследования в период с 1978 по 1990 г. являлось определение порядка проведения лучевого и лекарственного компонентов, количества циклов ПХТ при полихимиолучевом лечении больных ЛХ с локализованным экстранодальным поражением.

Схема лечения, осуществленная с 1991 по 1997 г., была выбрана по результатам предыдущих исследований.

Программы лечения больных ЛХ I, II стадий

1978—1990 гг. ($n=402$):

— 1 цикл СОРР + облучение лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки, пораженного отдела легкого + 5 циклов СОРР;

— 3 цикла СОРР + облучение лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки, пораженного отдела легкого;

— 6 циклов СОРР + облучение лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки, пораженного отдела легкого.

1991—1997 гг. ($n=150$):

— 1—2 цикла СОРР + облучение лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки, пораженного отдела легкого и/или кости + 4—5 циклов СОРР.

СОД пораженного отдела легкого составляла 20 Гр, кости — 40 Гр, пораженные лимфатические области и смежные зоны подвергали облучению в СОД 36—40 Гр в период с 1978 по 1990 г. К смежным (непораженным) областям с 1991 г. подводилась СОД 20 Гр.

Комбинированное лечение больных ЛХ I—II стадий с благоприятным и промежуточным прогнозом ($n=102$), 1998—2006 гг.

Задачи периода с 1998 по 2006 г.: разработка программ лечения больных ЛХ I—II стадий в зависимости от факторов прогноза, определение возможности сокращения СОД у больных ЛХ с благоприятным и промежуточным прогнозом при комбинированном лечении.

Для больных ЛХ с благоприятным прогнозом были сохранены применение схемы ПХТ СОРР и порядок чередования лучевого и медикаментозного компонентов. СОД в этой группе составляла 20—24 Гр. Для больных ЛХ с промежуточным прогнозом с целью достижения ремиссии была применена ПХТ по признанной в настоящее время приоритетной схеме АВВД, для ее консолидации — лучевая терапия очагов поражения в СОД 30 Гр. Таким образом, отличиями этого периода явились разделение больных на прогностические группы в зависимости от факторов прогноза; применение субрадикальных СОД (20—30 Гр) при сочетании лучевой терапии с шестью циклами ПХТ СОРР, АВВД; уменьшение объема облучения — облучение только очагов поражения больным ЛХ с промежуточным прогнозом при комбинированном лечении.

Группу больных с благоприятным прогнозом составляли больные IA, IIA стадий, не имевшие факторов риска; с промежуточным прогнозом — I, II стадий с наличием следующих факторов риска: поражение трех и более лимфатических областей, стадия E, массивное поражение медиастинальных лимфатических узлов (медиастино-торакальный индекс — МТИ — больше 0,33), СОЭ 50 мм/ч и выше при IA, IIA стадиях, 30 мм/ч и выше при IIB.

Программы лечения

Больные с благоприятным прогнозом ($n=30$): 1 цикл СОРР + облучение очагов поражения, смежных областей, селезенки в СОД 20—24 Гр + 5 циклов СОРР.

Больные с промежуточным прогнозом ($n=72$) 6 (8) циклов АВВД + облучение очагов поражения в СОД 30 Гр.

Эффективность лечения оценивали в соответствии с критериями EORTC.

В работе представлены выживаемость, свободная от неудач лечения; выживаемость, зависящая от заболевания; общая выживаемость. Оценены детородная функция женщин, частота и характер вторых злокачественных опухолей у больных ЛХ после лучевого и полихимиолучевого лечения.

Результаты и обсуждение

Результаты лучевой терапии по радикальной программе больных ЛХ I — II стадий

Период наблюдения за больными, получившими радикальную лучевую терапию, составил от 6 мес до 36 лет (медиана прослеженности 18 лет). 25-летняя выживаемость для всей группы ($n=353$) составила: общая — 59,1%, зависящая от заболевания — 73,2%, свободная от неудач лечения — 46,8% (рис. 1, а). Для больных без общих симптомов эти показатели составили 66,8, 80,3 и 61,4%, с симптомами интоксикации — 54,3, 68,4 и 44,2% соответственно (см. рис. 1, б, в).

Наилучшие результаты лечения были получены у женщин с ЛХ IA, IIA стадий, с морфологическим вариантом «нодулярный склероз». 25-летняя общая выживаемость в этой группе составила 86,5%, зависящая от заболевания — 93,7%, свободная от неудач лечения — 82,2%.

Рецидивы заболевания возникали у больных в течение 15 лет после лечения, далее кривая выживаемости, свободной от неудач лечения, образует плато. До 90% рецидивов приходилось на первые 5 лет. Из общего количества пролеченных больных истинные рецидивы имели место у 32 (9,1%), маргинальные — у 5 (1,4%), распространение на лимфатические коллекторы ниже диафрагмы — у 45 (12,7%), на экстранодальные зоны — у 53 (15%); у 8 (2,3%) больных характер рецидивов не установлен из-за отсутствия подробных сведений с места жительства больных. Истинные рецидивы крайне редко были локализованными. Как правило, в ближайшие 6—10 мес после возникновения истинных рецидивов у больных выявлялись распространение на лимфатические узлы ниже диафрагмы, экстранодальные области и генерализация процесса.

В сроки до 25 лет наблюдения из общего числа пролеченных больных умерли от прогрессирования ЛХ 55 (15,6%), вторых злокачественных новообразований — 2 (0,6%), сердечно-сосудистой патологии — 3 (0,9%), других причин (не связанных с ЛХ) — 5 (1,4%) больных.

Таким образом, на основании 25-летних результатов наблюдения подтверждена высокая эффективность лучевой терапии по радикальной программе преимущественно для больных ЛХ I—II стадии без общих симптомов.

Результаты комбинированного лечения (ПХТ СОРР и лучевая терапия) больных ЛХ с наддиафрагмальной локализацией ($n=809$), 1978—1998 гг.

Период наблюдения за больными этой группы составил от 7 мес до 28 лет (медиана прослеженности 14 лет). Для всей группы больных, получивших 1—6 циклов ПХТ СОРР и лучевую терапию в СОД 36—40 Гр, 20-летняя выживаемость составила: общая — 80,7%, зависящая

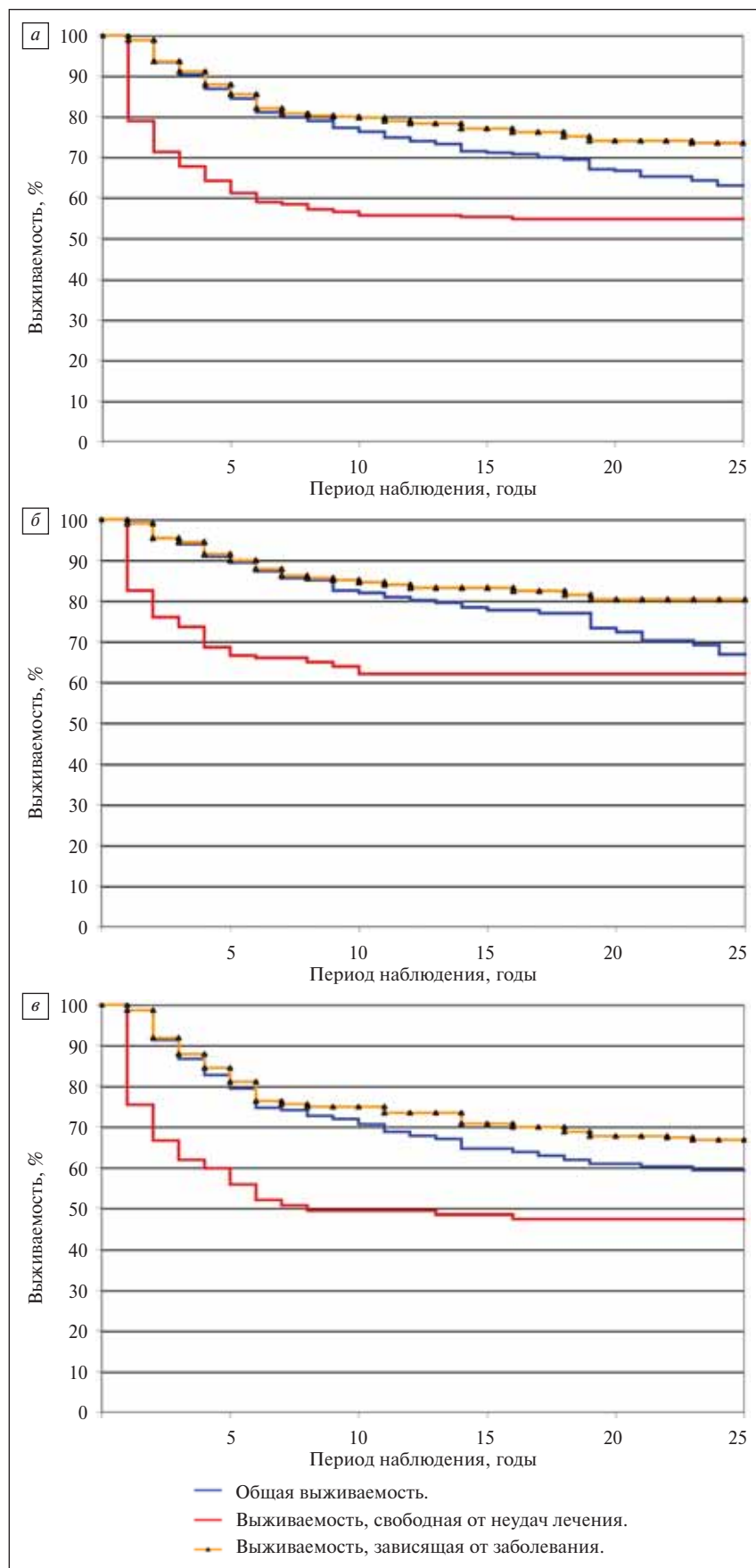


Рис. 1. Результаты лучевой терапии по радикальной программе больных ЛХ I, II стадий, 1968—1977 гг. ($n=353$): а — в целом по группе; б — у больных без общих симптомов ($n=201$); в — у больных с симптомами интоксикации ($n=152$)

от заболевания — 85,1%, свободная от неудач лечения — 81,1% (рис. 2, а). У больных без общих симптомов эти показатели составили 82,5, 89,7 и 82,2%, с общими — 78,9, 80,6 и 79,8% соответственно (см. рис. 2, б, в). Выживаемость, свободная от неудач лечения и зависящая от заболевания, была выше у больных без общих симптомов ($p<0,05$).

Прогрессирование заболевания и рецидивы имели место у 113 (13,3%) из 809 больных. 90% рецидивов имело место в первые 5 лет. К 15 годам количество рецидивов значительно снижалось, однако у трех больных рецидивы ЛХ возникли в сроки 17, 18 и 23 года после первичной терапии. Из 809 больных, получивших комбинированное лечение, истинные рецидивы возникли у 29 (3,6%), маргинальные — у 11 (1,3%), распространение на лимфатические коллекторы ниже диафрагмы — у 21 (2,6%), экстранодальные — у 32 (3,9%). За период наблюдения умерли 102 больных (в сроки до 20 лет — 91 человек): от прогрессирования ЛХ — 75 (9,2%), второй злокачественной опухоли — 14 (1,7%), сердечно-сосудистой патологии — 6 (0,7%), других причин (не связанных с ЛХ) — 8 (1%).

Сопоставление 20-летних результатов комбинированного и лучевого лечения подтвердило большую эффективность комбинированного лечения по показателям выживаемости, свободной от неудач лечения и зависящей от заболевания (табл. 1). Преимущества полихимиолучевой терапии отмечены у больных ЛХ с общими симптомами и без таковых.

Анализ эффективности примененных программ лечения показал, что при комбинированном лечении больных ЛХ IA, IIA стадий получены близкие результаты при сочетании ПХТ с облучением всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки или только очагов поражения (табл. 2). Данные свидетельствуют о возможности ограничения объема облучения очагами поражения у данной категории больных.

Для пациентов ЛХ женского пола молодого возраста с отсутствием факторов риска при проведении только одного цикла ПХТ СОРР и облучения лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки в СОД 36—40 Гр 10-летняя выживаемость, зависящая от заболевания, составила 100%, свободная от неудач лечения — 92,8%.

Не удалось определить оптимальное (4–6) количество циклов ПХТ для больных ЛХ с общими симптомами и IА, IА стадиями с факторами риска.

Не получено различий в результатах лечения больных ЛХ I, II стадий в целом по группе с большой медиастинальной массой (МТИ > 0,33) и без таковой: частота рецидивов составила 13,4 и 13,8% соответственно.

При анализе результатов лечения больных ЛХ в зависимости от пола установлено, что при отсутствии общих симптомов у пациентов обоих полов 10-летняя выживаемость, зависящая от заболевания, и свободная от неудач лечения, была сопоставимой и составила у женщин 94,9 и 86,5%, у мужчин — 87,6 и 79,6% соответственно. У мужчин с ЛХ с общими симптомами эти показатели (65,7 и 59,8% соответственно) были существенно ниже, чем у мужчин с ЛХ без общих симптомов (87,6 и 79,6%) и у женщин с ЛХ с симптомами интоксикации (89,3 и 72,8%; $p < 0,05$).

Результаты лечения больных ЛХ I, II стадий с поддиафрагмальной локализацией очагов

Анализ клинических особенностей течения заболевания у 39 больных с данной локализацией ЛХ показал преобладание в этой группе больных мужского пола (76,9%) и смешанно-клеточного варианта ЛХ (48,8%). 5-летняя выживаемость, зависящая от заболевания, и свободная от неудач лечения, в целом по группе составила 86,8 и 63,2% соответственно. Установлено, что у больных мужского пола со смешанно-клеточным вариантом ЛХ, получавших при комбинированном лечении облучение только лимфатических областей ниже диафрагмы, основными (90%) являлись рецидивы/распространение на лимфатические области выше диафрагмы. У мужчин с другими гистологическими вариантами ЛХ и у женщин с ЛХ характер рецидивов был различным. Поэтому, как отмечено выше, больным мужского пола с гистологическим вариантом ЛХ «смешанно-клеточный» с 1991 г. помимо лимфатических областей ниже диафрагмы при комбинированном лечении облучали и лимфатические коллекторы выше диафрагмы в СОД 20–25 Гр. У остальных пациентов этой группы объем облучения был ограничен лимфатическими областями ниже диафраг-

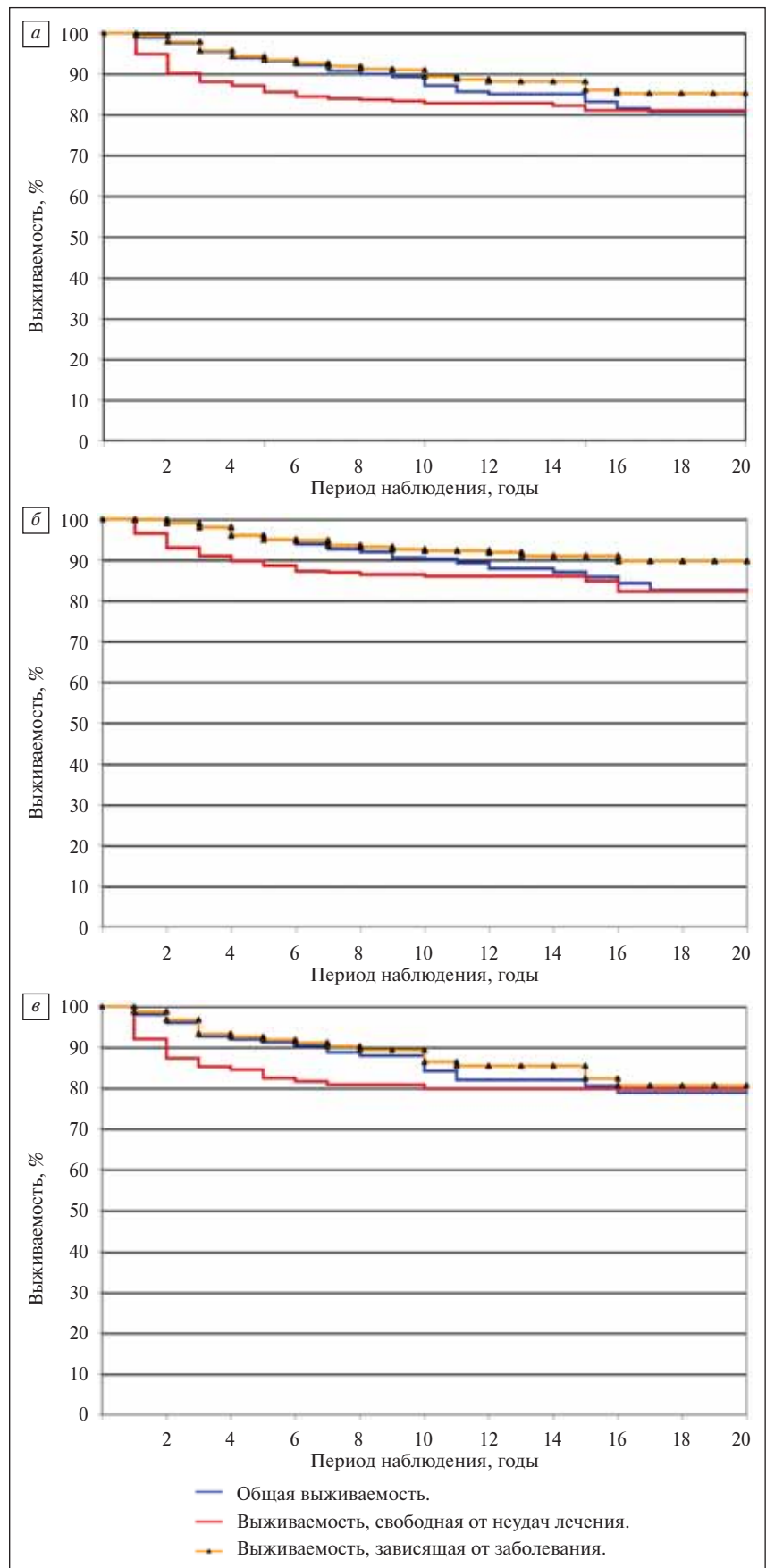


Рис. 2. Результаты комбинированного лечения (ПХТ COPP + ЛТ 36–40 Гр) больных ЛХ I–II стадий с наддиафрагмальной локализацией, 1978–1998 гг. (n=809): а — в целом по группе; б — у больных без общих симптомов; в — у больных с наличием общих симптомов

Таблица 1. 20-летняя выживаемость больных ЛХ I, II стадий, получивших лучевое или комбинированное (ПХТ СОРР + лучевая терапия в СОД 36–40 Гр) лечение ($M \pm m$)

Выживаемость	Лучевая терапия		Полихимиолучевая терапия	
	число больных	выживаемость, %	число больных	выживаемость, %
Зависящая от заболевания				
I, II	353	74,0 $\pm$ 2,3	809	85,1 $\pm$ 1,2**
IA, IIA	201	80,3 $\pm$ 2,8	658	89,7 $\pm$ 1,2*
IB, IIB	152	67,7 $\pm$ 3,8	151	80,6 $\pm$ 3,2*
Свободная от неудач лечения				
I, II	353	60,9 $\pm$ 1,7	809	81,1 $\pm$ 1,4**
IA, IIA	201	62,0 $\pm$ 1,9	658	89,7 $\pm$ 1,2**
IB, IIB	152	47,5 $\pm$ 4,1	151	79,8 $\pm$ 3,3**

Примечание. * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ по сравнению с группой лучевой терапии.

мы. При указанном подходе к лечению 5-летняя выживаемость, зависящая от заболевания и свободная от неудач лечения, для 27 больных ЛХ I, II стадий с локализацией поражения в лимфатических областях ниже диафрагмы составила 100 и 91,7% соответственно ($p < 0,05$).

Результаты комбинированного лечения больных ЛХ Iе, IIе стадий

5-летняя выживаемость 402 больных ЛХ Iе, IIе стадий, получивших лечение в 1978–1990 гг., составила: общая и зависящая от заболевания — 86,1%, свободная от неудач лечения — 71,9% (табл. 3). Выживаемость, свободная от неудач лечения, была выше у больных ЛХ с МТИ $< 0,33$ ($p < 0,05$). Анализ эффективности программ комбинированного лечения, отличавшихся количеством циклов ПХТ, предшествовавших облучению, показал преимущество программы с проведением лучевой терапии на более раннем этапе как больным с МТИ менее, так и более 0,33. 5-летняя выживаемость, зависящая от заболевания, больных ЛХ Iе-IIе стадий, получивших при комбинированном лечении лучевую терапию после 1–2 или 6 циклов ПХТ, была сопоставимой (94,5 и 86,4% соответственно). 5-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, была выше у больных, лучевая терапия которым при комбинированном лечении проводилась после 1–2 циклов ПХТ (86,4 и 57,2% соответственно; $p < 0,05$). Рентгенологические данные свидетельствовали о том, что основное (до 85%) уменьшение размеров тени средостения и инфильтративных изменений в легких происходило в результате

одного—двух циклов ПХТ. Положительный ответ (полная и частичная ремиссия) в результате одного—шести циклов ПХТ СОРР был получен у 94,1% больных ЛХ без общих симптомов и у 87,8% — с их наличием.

Учитывая полученные данные, в период с 1991 по 1997 г. применялась программа комбинированного лечения больных ЛХ Iе, IIе стадий с проведением лучевой терапии после одного—двух циклов ПХТ СОРР с последующим продолжением до шести циклов. Результаты лечения 150 больных ЛХ Iе, IIе стадий по данной программе представлены в табл. 4. Не выявлено различий в результатах лечения больных ЛХ с общими симптомами

и без таковых, с большой и небольшой медиастинальной массой. Неблагоприятным в этой группе больных ЛХ явилось сочетание общих симптомов, большой медиастинальной массы и мужского пола ($p < 0,05$).

Результаты комбинированного лечения больных ЛХ в прогностических группах, 1998–2006 гг.

Больные ЛХ с благоприятным прогнозом ($n=30$). Основным отличием в лечении больных этой группы, как указано выше, явилось применение уменьшенных СОД (20–24 Гр) в стандартном режиме фракционирования при сохранении схемы ПХТ СОРР. Период наблюдения — 24–72 мес, медиана — 36 мес. Живы все 30 пациентов. В полном объеме лечение не было выполнено двум больным из-за осложнений. Без рецидива до настоящего времени наблюдаются 28 из 30 человек. Рецидивы возникли у 2 больных, программы лечения которым не выполнены. Таким образом, у больных ЛХ с благоприятным прогнозом может быть применена схема ПХТ СОРР (CVPP) в сочетании с облучением лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки. СОД может быть уменьшена до 20–24 Гр.

Больные ЛХ с промежуточным прогнозом ($n=72$). В лечении этих больных применялась ПХТ по схеме ABVD, облучению подвергали очаги поражения, СОД составляла 30 Гр. Период наблюдения — 8–76 мес, медиана — 22 мес. В результате шести циклов ПХТ (ABVD) у 67 (93%) достигнута ремиссия (полная и частичная), у 5 (7%) отмечалось прогрессирование процесса. После проведения лучевой терапии и завершения комбинированного лечения ремиссия расценена как полная у 66 больных.

В последующем (в 1-й год после лечения) у 4 (6,1%) из 66 больных возникли рецидивы (у трех — экстранодальные, у одного — распространение на непораженную и не подвергавшуюся облучению подмышечную область). Изолированных истинных рецидивов не было. Умерли двое больных с прогрессированием в процессе ПХТ. 3-летние общая выживаемость и выживаемость, зависящая от заболевания, составили 97,1%, свободная от неудач лечения — 84,1%.

У больных ЛХ без общих симптомов ($n=53$; группа А) неудачи лечения проявились у 4 (7,5%), с об-

Таблица 2. Результаты полихимиолучевого лечения больных ЛХ I—IIА и IIБ стадий в зависимости от объема облучения, 1978–1985 гг. ($M \pm m$)

Программа лечения	Число больных I—IIА IIБ	10-летняя выживаемость, %			
			зависящая от заболевания	свободная от неудач лечения	
			I—IIА	IIБ	I—IIА IIБ
1 цикл ПХТ + ЛТ РП + 5 циклов ПХТ	116 38	95,5 $\pm$ 1,9	90,2 $\pm$ 4,8	88,8 $\pm$ 2,9	73,1 $\pm$ 7,2
1 цикл ПХТ + ЛТ очагов + 5 циклов ПХТ	88 11	98,4 $\pm$ 1,3	80,3 $\pm$ 12,5	84,9 $\pm$ 3,8	60,3 $\pm$ 15,5

Примечание. ЛТ — лучевая терапия, ЛТ РП — лучевая терапия по радикальной программе. Все $p > 0,1$.

щими симптомами ($n=19$; группа Б) — у 5 (26,3%), достигая у мужчин группы Б 43% (3 из 7 больных).

Большую медиастинальную массу имели 22 больных ЛХ с промежуточным прогнозом. Из них 20 была проведена лучевая терапия: в СОД 24—30 Гр — 17 пациентам, 36—40 Гр — трем больным с МТИ $\geq 0,4$. По индивидуальной программе лечилось 2 больных после неэффективной ПХТ (ABVD). Рецидивов за период наблюдения не имели 19 пациентов. У одной больной имел место рецидив в зоне облучения средостения (СОД 36 Гр) в сочетании с экстранодальным распространением.

Предварительные данные свидетельствуют о том, что у большинства больных ЛХ с промежуточным прогнозом при сочетании ПХТ ABVD и лучевой терапии достаточной может быть СОД 30 Гр. Подтверждением этому является отсутствие изолированных истинных рецидивов в зонах, облученных в указанной СОД. Вероятно, возможно облучение только очагов поражения, о чем свидетельствует всего 1 случай распространения процесса на смежную исходно непораженную лимфатическую область.

Среди осложнений ПХТ ABVD следует отметить возникновение блеомициновых токсических реакций со стороны легочной ткани (у 7 больных из 71; 10%).

Отдаленные последствия лечения, как известно, существенно снижают качество жизни больных, что должно приниматься во внимание при оценке эффективности различных вариантов терапии. В качестве возможных последствий лучевого и комбинированного лечения рассмотрены вторые злокачественные опухоли, оценена детородная функция женщин после лечения ЛХ.

Вторые злокачественные опухоли рассматривались в группе больных ЛХ ($n=1780$), у которых при лучевом и полихимиолучевом лечении СОД составляла 36—44 Гр и ПХТ проводилась по схемам СОРР (CVPR).

Вторые злокачественные новообразования у больных ЛХ, получивших лучевую и полихимиолучевую терапию (ПХТ СОРР, CVPR, СОД 36—40 Гр)

Вторые злокачественные опухоли за период с 1968 по 2006 г. зарегистрированы у 78 (4,4%) из 1780 больных, получивших указанное лечение: у 26 (7,4%) из 353 после лучевой и у 52 (3,6%) из 1427 — после комбинированной. При этом у 74 пациентов возникла одна вторая злокачественная опухоль, у трех — последовательно две и у одного — 4 злокачественных новообразования, т.е. общее количество опухолей составило 84. Основными были солидные опухоли — 81 случай; опухоли кроветворной ткани возникали редко: 2 случая острого лейкоза и 1 — неходжкинской лимфомы. Характеристика вторых злокачественных опухолей и сроки их возникновения представлены в табл. 5. Существенных различий в локализации вторых опухолей в группах больных после лучевого и комбинированного лечения не выявлено. Вторые опухоли явились причинами смерти 29 больных за весь период наблюдения.

Таблица 3. *Результаты полихимиолучевого лечения больных ЛХ I_E, II_E стадий с поражением легочной ткани «по продолжению» — per continuitatem ($M \pm m$)*

МТИ	Часть легкого	Число больных	5-летняя выживаемость	
			общая и зависящая от заболевания	свободная от неудач лечения
< 0,33	Субсегмент, сегмент	125	92,4 $\pm$ 2,7	85,7 $\pm$ 3,1
> 0,33	Субсегмент, сегмент	244	86,1 $\pm$ 2,2	68,1 $\pm$ 2,9
$\geq 0,33$	Доля	33	72,7 $\pm$ 7,7	60,8 $\pm$ 8,5
Всего		402	86,1 $\pm$ 1,7	71,9 $\pm$ 2,2

Менструальная и детородная функция у женщин

У женщин, получивших только лучевую терапию — облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки, аменорея не развивалась. После комбинированного лечения с применением 6 циклов ПХТ СОРР (суммарная курсовая доза циклофосфана 11—12 г) частота возникновения аменореи составила 8,2% для всей группы. В то же время установлено, что основное значение для возникновения аменореи имел возраст больных. У женщин в возрасте 15—19 лет аменорея не зарегистрирована; в возрасте 20—29 лет ее частота составила 1,8%, 30—39 лет — 8,6%, 40—49 лет — 58,3%.

После лечения с 1971 по 2006 г. 273 женщины родили 328 детей. Одни роды были у 224, двое — у 44, трое — у четырех, четверо — у одной женщины. Беременность наступила через 1 год после лечения у 7,2% из них, через 2—3 года — у 44,9%, через 4—5 лет — у 21,7%, через 6—17 лет — у 26,2%. Выкидыши предшествовали родам у шести женщин. Преждевременными были 11 родов. Из 328 детей двое были мертворожденными, 5 умерли в первые часы и дни (микроцефалия, отек мозга, легочно-сердечная недостаточность, не связанная с родами травма). Двое имели врожденные пороки сердца, 1 — «заячью» губу, 1 — гипотрофию мышц, 2 — сенсорную тугоухость. Большинство детей родились здоровыми. Полученные нами данные совпадают с опубликованными материалами других авторов [32—35].

Прогрессирование ЛХ после родов произошло у 23 из 273 женщин, все они находились в полной или частичной ремиссии продолжительностью менее двух лет.

Заключение

На основании многолетнего опыта применения лучевой терапии по радикальной программе и комбинированного лечения с использованием ПХТ СОРР и лучевой терапии в СОД 36—40 Гр можно сделать следующие выводы.

Таблица 4. *Результаты полихимиолучевого лечения больных ЛХ I_E, II_E стадий, 1991—1997 гг. ($M \pm m$)*

Стадия	Число больных	Выживаемость, %	
		зависящая от заболевания	свободная от неудач лечения
ПЕХА	49	98,2 $\pm$ 1,8	97,7 $\pm$ 2,1
ПЕА	62	92,7 $\pm$ 3,7	87,2 $\pm$ 4,2*
ПЕХБ	16	93,5 $\pm$ 6,4	93,5 $\pm$ 6,4
ПЕБ	25	90,0 $\pm$ 6,4	86,3 $\pm$ 7,3

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению со стадией ПЕХА.

Лучевая терапия — эффективный метод лечения больных ЛХ с локальными стадиями, преимущественно без общих симптомов. 25-летняя выживаемость, зависящая от заболевания, у больных ЛХ I—II стадии без общих симптомов, но с наличием других прогностических факторов составила, по нашим данным, 80,2%, свободная от неудач лечения — 61,4%, достигая у женщин с ЛХ IA, IIA стадий при гистологическом варианте «нодулярный склероз» 93,7 и 82,2% соответственно.

Комбинированная терапия — сочетание ПХТ по схеме СОРР и лучевой терапии по радикальной программе — позволяет повысить эффективность лечения за счет увеличения выживаемости, свободной от неудач лечения, как для больных ЛХ без общих симптомов, так и для больных ЛХ с наличием симптомов интоксикации, с наибольшей значимостью для последних. 25-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, после комбинированной терапии составила 81,1%, зависящая от заболевания — 85,1%; у больных без общих симптомов — 82,2 и 89,7%, с их наличием — 79,8 и 80,6% соответственно.

Облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки достаточно при комбинированном лечении больных ЛХ I—II стадии с наддиафрагмальной локализацией (частота трансдиафрагмальных рецидивов 2,6%).

При поддиафрагмальной локализации у больных ЛХ I—II стадии мужского пола с наличием смешанноклеточного варианта при сочетании лучевой терапии

и ПХТ СОРР целесообразно подвергать облучению помимо лимфатических областей ниже диафрагмы с «профилактической» целью и лимфатические коллекторы выше диафрагмы. СОД 20 Гр в этих областях может быть достаточной. У остальных больных с поддиафрагмальной локализацией при комбинированном лечении облучение может быть ограничено лимфатическими областями ниже диафрагмы и селезенкой.

При сочетании лучевой терапии с шестью циклами ПХТ СОРР у больных ЛХ IA, IIA стадий с наддиафрагмальной локализацией возможно сокращение объема облучения до очагов поражения. Больным ЛХ IA, IIA стадий женского пола молодого возраста при отсутствии прогностически неблагоприятных признаков возможно проведение одного цикла ПХТ и лучевой терапии лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки в СОД 36 Гр: 10-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, составила 92,8%, зависящая от заболевания — 100%.

По нашим данным, при применении шести циклов ПХТ СОРР и лучевой терапии у больных ЛХ с МТИ более и менее 0,33, с вариантом стадии E результаты лечения близки. 5-летняя выживаемость, зависящая от заболевания, составила у больных ЛХ I—II_{exA} стадии 98,2%, I—II_{exA} — 92,7%, II_{exB} — 93,5%, II_{exB} — 90,0%; выживаемость, свободная от неудач лечения, — 97,7, 87,2, 93,5 и 86,3% соответственно. Результаты лечения ЛХ у лиц мужского пола при сочетании общих симптомов, большой медиастинальной массы, локализованного экстра-

Таблица 5. Вторые злокачественные новообразования у больных ЛХ, получавших лучевое и полихимиолучевое лечение

Локализация опухоли	ЛТ 40 Гр (n=353)		ПХТ СОРР, CVPP + ЛТ 36—40 Гр (n=1427)		Всего
	число опухолей	сроки выявления, годы	число опухолей	сроки выявления, годы	
Молочная железа	9	1—24 (14)	12	2—24 (18)	21
Гинекологическая система	3	14, 17, 29	10	2—20 (11)	13
Желудочно-кишечный тракт	7	9—27 (20)	8	9—18 (12)	15
Щитовидная железа	4	20—30 (22)	7	6—19 (16)	11
Почки	0		2	8; 20	2
Мочевой пузырь	0		2	1; 10	2
Предстательная железа	0		1	11	1
Кости	0		2	10; 12	2
ЛОР-органы	3	14, 15, 20	1	1	4
Печень	0		1	20	1
Мезотелиома	0		1	8	1
Неходжкинская лимфома	0		1	20	1
Острый лейкоз	1	7	1	5	2
Кожа	0		4	8; 10; 20; 15	4
Слюнные железы	2	14, 22	0		2
Мягкие ткани	2	26, 30	0		2
Итого	31		53		84

Примечание. ЛТ — лучевая терапия. В скобках — медиана.

нодального поражения были достоверно ниже, чем в соответствующих группах ($p < 0,05$).

При полихимиолучевом лечении больных ЛХ I_Е, II_Е стадий с локализованным поражением легкого достаточным является включение в поле облучения не всего легкого, а только пораженного его участка, о чем свидетельствует отсутствие рецидивов/распространения на непораженные и не подвергавшиеся облучению отделы легкого.

При проведении рассматриваемого полихимиолучевого лечения (ПХТ СОРР — циклофосфан суммарно 12 г) и лучевой терапии наддиафрагмальных областей у большинства пациенток сохраняются менструальная и детородная функции. Для возникновения аменореи основное значение имеет возраст больных ко времени лечения (старше 39 лет). Подтверждены полученные ранее данные о том, что беременность и роды не приводят к прогрессированию ЛХ при длительности полной ремиссии не менее двух лет [36].

Вопрос о причинно-следственной связи между проводимым лечением и возникновением вторичных опухолей до сих пор не решен однозначно, несмотря на большой мировой материал [37, 38]. Установлено значение лучевой терапии в возникновении солидных опухолей, объемов облучения — в повышении их частоты. В частности, описаны 19-кратное увеличение частоты рака молочной железы после мантиевидного облучения [39], возникновение острых лейкозов после применения ПХТ, включающей карилизин, вепезид и другие цитостатики [40, 41]. В данной работе мы не обсуждаем значение различных факторов в возникновении вторых опухолей, а только обращаем внимание на то, что больные, получившие лечение по поводу ЛХ, представляют группу риска и требуют диспансерного наблюдения. Ко времени обращения у большинства умерших в последующем от вторых опухолей больных была установлена генерализация опухолевого процесса. В нашем наблюдении имел место всего 1 случай острого лейкоза как второй опухоли после комбинированного лечения. Низкая частота опухолей кроветворной ткани обусловлена, вероятно, применением ПХТ по схеме СОРР, а не МОРР.

Несмотря на значительные успехи в лечении ЛХ I, II стадий с применением ПХТ СОРР и лучевой терапии, наличие рецидивов заболевания, возникновение ряда осложнений в результате подведения СОД 40 Гр требовало дальнейших исследований режимов химиолучевого лечения, обладающих потенциально большей эффективностью и не снижающих качества жизни больных.

Анализ эффективности программ полихимиолучевого лечения с применением СОД 20–30 Гр в группах больных ЛХ с благоприятным и промежуточным прогнозом показал отсутствие изолированных истинных рецидивов в зонах облучения. Все больные ЛХ с благоприятным прогнозом, выполнившие программу лечения (6 циклов ПХТ СОРР и облучение лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки в СОД 20–24 Гр) в полном объеме, наблюдаются без рецидива по настоящее время.

Комбинированное лечение больных ЛХ с промежуточным прогнозом было менее эффективным. 3-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, составила 84,1%, зависящая от заболевания — 97,1%. Отмечался высокий уровень неудач в лечении больных с общими симптомами — 26,3%, особенно у мужчин группы Б (43%), что требует, вероятно, изменения лечебной тактики данной категории больных.

На основании проведенного исследования мы считаем, что больным ЛХ I—II стадии целесообразно проводить комбинированное лечение. Выбор программы лечения должен определяться в соответствии с прогностическими критериями, позволяющими разделить больных на соответствующие прогностические группы [42]. По нашим данным, основными прогностическими факторами при ЛХ I—II стадии являются наличие общих симптомов и особенно их сочетание с массивным медиастинальным поражением и экстранодальным процессом у лиц мужского пола. При всех программах результаты лечения больных с общими симптомами были достоверно хуже.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что схема ПХТ СОРР не утратила своего значения и может применяться у больных ЛХ с благоприятным прогнозом (IA, IIA стадий без факторов риска).

У больных ЛХ IA, IIA стадий с промежуточным прогнозом (с наличием факторов риска), по-видимому, целесообразно использовать схему ПХТ АВВД, преимущество которой в сравнении со схемой МОРР и ее производными было доказано в крупных международных исследованиях. Нами рандомизированные исследования сравнительной эффективности схем ПХТ АВВД и СОРР не проводились. Лечение больных ЛХ с промежуточным прогнозом при наличии общих симптомов (IIБ стадия) и особенно при сочетании симптомов интоксикации с большой медиастинальной массой, локализованным экстранодальным поражением (перикард, плевра, легкое, кость) требует применения более интенсивных режимов ПХТ, в частности ВЕАСОРР.

Вопрос об оптимальной СОД при комбинированном лечении до настоящего времени не решен однозначно. Несмотря на установление еще в 1970-х годах Н. Kaplan достаточной эффективности различных СОД в зависимости от размеров пораженных лимфатических узлов, оптимальной для радикальной лучевой терапии была признана СОД 40–44 Гр. В последующем было установлено отсутствие различий в частоте истинных рецидивов в лимфатических областях с полной регрессией опухоли после шести циклов ПХТ СОРР у больных, подвергавшихся облучению в СОД 20 или 40 Гр [8], а также не выявлено различий в отдаленных результатах комбинированной терапии при применении СОД 20, 30 или 40 Гр (при отсутствии массивного медиастинального поражения) [43].

Полученные нами предварительные данные свидетельствуют, что при комбинированном лечении больных ЛХ с благоприятным и промежуточным прогнозом с использованием ПХТ по указанным схемам СОД может быть снижена до 20–24 Гр в группе с благоприятным прогнозом и до 30 Гр — с промежуточным. При неполной регрессии опухоли СОД может быть доведена до 36–40 Гр локально [44].

Требует дальнейшего уточнения возможность ограничения объема облучения очагами поражения. Вопрос об облучении смежных зон должен решаться в зависимости от конкретной клинической ситуации. Достаточной СОД облучения непораженных областей является 20 Гр, о чем свидетельствует отсутствие в нашем исследовании изолированных рецидивов в этих зонах. Предстоит оценить при более отдаленных сроках наблюдения осложнения применения ПХТ по схемам СОРР и АВВД в сочетании с уменьшенной СОД со стороны различных органов, прежде всего сердца и легких, учитывая наличие в схемах ПХТ препаратов, обладающих кардио- и легочной токсичностью.

Л и т е р а т у р а

1. Kaplan H.S. Role of intensive radiation in the management of Hodgkin's disease. *Cancer* 1966;19:356—67.
2. Juweid M.E., Stroobants S., Hoekstra O.S. et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5): 571—8.
3. Павлов А.С., Лушина Л.И. Пятнадцатилетний опыт лучевой терапии по радикальной программе. В кн.: Диагностика и лечение лимфом. Л.; 1981. с. 143—5.
4. Hoppe R.T. Stage I-II Hodgkin's disease: current therapeutic options and recommendations. *Blood* 1983;62(1):32—6.
5. Kaplan H.S., Rosenberg S.A. The management of the Hodgkin's disease. *Cancer* 1975;36:796—803.
6. Переслегин И.А., Филькова Е.М. Лимфогранулематоз. М., Медицина; 1980.
7. Байсоголов Г.Д., Хмелевская З.И. Актуальные вопросы лучевой терапии лимфогранулематоза. *Мед радиол* 1973;17(5):26—31.
8. Байсоголов Г.Д. Некоторые итоги и перспективы лечения лимфогранулематоза. *Тер арх* 1979;(6):39—43.
9. Tubiana M., Henry-Amar M., Hayat M. et al. Prognosis significance of the number of involved area in the early stages of Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;54(5):885—94.
10. Nordentorf A.M., Nissen N.J., Jensen K.B. Experiences from the National Danish Hodgkin's Study Group (Lygra) with respect to diagnosis, classifications and treatment of Hodgkin's disease. *Acta Radiol* 1984;23:163—7.
11. Liao Z., Ha C.S., Vlachaki M.T. et al. Mantle irradiation alone for pathologic stage I and II Hodgkin's disease: long-term follow-up and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(4):971—7.
12. Jelliffe A.M. Hodgkin's disease: the pendulum swings. Knox lecture, Royal College of Radiologists. *Clin Radiol* 1979;30:121—37.
13. Hoppe R.T., Hanlon A., Hanks G. et al. Progress in treatment of Hodgkin's disease in the United States, 1973 versus 1983: the patterns of care study. *Cancer* 1994;74:3198—203.
14. Hoppe R.T. Radiation therapy in the management of Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1990;17(6):704—15.
15. Rosenberg S.A., Kaplan H.S. The management of stage I, II and III Hodgkin's disease with combined radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 1974;35:55—63.
16. Coltman C.A., Fuller L.M., Fisher R. Extended field radiotherapy versus involved field radiotherapy plus MOPP in stage I and II Hodgkin's disease. In: *Adjuvant therapy of cancer*. S.B. Jones, S.E. Salmon (eds). NY, Gruppe & Stratton; 1979.
17. Dubois B., Broquerie J.L., Pomgues H. et al. Les bonnes precoces de la maladie de Hodgkin: analyse des causes d'echecs, attitudes therapeutiques. *Bul Cancer* 1981;68:19—24.
18. Hagemester F., Fuller L., Velasquez W. et al. Stage I and II radiotherapy followed by six cycles of MOPP. *Cancer Treat Rep* 1982;66(4):789—98.
19. Radford J.A., Williams M.V., Hancock B.W. et al. Minimal initial chemotherapy plus involved field radiotherapy (RT) vs. mantle field RT for clinical stage IA/IIA supra-diaphragmatic Hodgkin's disease. Results of the UK Lymphoma Group LY07 trial. *Haematology* 2004;73(Suppl 65):32.
20. Bates N.P., Williams M.V., Bessel E.M. VBM (vinblastine, bleomycin, methotrexate) chemotherapy with involved field radiotherapy in the management of "early" Hodgkin's disease. 7th Ann Sci Meet Br Oncol Nord Cancer Soc Canterbury, 1992. *Br J Cancer* 1992;66(Suppl 17):1038.
21. Mauch P., Larson D., Osteen R. et al. Prognostic factors for positive surgical staging in patients with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1990;8(2):257—65.
22. Fuller L.M., Hagemester F.B., North L.B. et al. The adjuvant role of two cycles of MOPP and low-dose lung irradiation in stage I through IIB Hodgkin's disease: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:683—92.
23. Алиев Б.М., Васыгова Н.Ф., Иванова Е.М. и др. Пяти-десятилетние результаты лечения и отдаленные последствия лучевой терапии по радикальной программе больных ЛГМ I—II стадии. *Вопр онкол* 1984;(6):41—7.
24. Fuller L.M., Hagemester F.B. Diagnosis and management of Hodgkin's disease in the adult. *Cancer* 1983;51(12):2469—76.
25. Rosenberg S.A. Report of the Committee on the staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1996;26:1340—8.
26. Carbone P.P., Kaplan H., Musshoff K. et al. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer* 1971;31(11):1860—1.
27. Lister T.A., Growther D., Sutcliffe S.B. Report of the Committee convened to discuss the Evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswold's Meeting. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1630—6.
28. Лучевая терапия лимфогранулематоза по радикальной программе. Методические рекомендации. Под ред. Г.Д. Байсоголова. М.; 1972.
29. Connors J.M., Klimo P. Is it an «E» lesion or stage IV? An unsettled issue in Hodgkin's disease staging. *J Clin Oncol* 1984;2(12):1421—3.
30. Mauch P.M. Controversies in the management of early stage Hodgkin's disease. *Blood* 1994;83:319.
31. Musshoff K. Prognostic and therapeutic implications of staging in extranodal Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966;31:1814—971.
32. Horning S.J., Hoppe R.T., Kaplan H.S., Rosenberg S.A. Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1981;304(23):1377—82.
33. Aisner J., Wiernik P.H., Pearl P. Pregnancy outcome in patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993;11(3):507—12.
34. Swerdlow A.J., Jacobs P.A., Marks A. et al. Fertility, reproductive outcomes, and health of offspring of patients treated for Hodgkin's disease: an investigation including chromosome examinations. *Br J Cancer* 1996;74(2):291—6.
35. Пылова И.В., Демина Е.А., Перилова Е.Е., Шмаков Р.Г. Беременность, роды и репродуктивная функция у женщин, больных лимфомой Ходжкина. *Практ онкол* 2007;8(2):102—8.
36. Байсоголов Г.Д., Шишкин И.П. Течение беременности и состояние родившихся детей у больных, леченных по поводу лимфогранулематоза. *Мед радиол* 1985;(5):35—7.
37. Franklin J., Pluetschow A., Paus M. et al. Second malignancy risk associated with treatment for Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomized trials. *Ann Oncol* 2006;doi: 10.1093 /annonc / mdl 302.
38. Cellai E., Magrini S.M., Masala G. et al. The risk of second malignant tumor and its consequences for the overall survival of Hodgkin's disease patients and the choice of their treatment at presentation: analysis of series of 1524 cases consecutively treated at the Florence University Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(5):1327—37.
39. Hancock S.L., Tucker M.A., Hoppe R.T. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;5(1):25—31.
40. Valagussa P., Santoro A., Fossati-Bellani F. et al. Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986;4:830—7.
41. van Leeuwen F.E., Chorus A.M., van den Belt-Dusebout A.W. et al. Leukemia risk following Hodgkin's disease: relation to cumulative dose of alkylating agents, treatment of teniposide combinations, number of episodes of chemotherapy, and bone marrow damage. *J Clin Oncol* 1994;12:1063—73.
42. Демина Е.А. Современные представления о лечении первичных больных лимфомой Ходжкина. *Онкогематология. Media Medica*; 2005. с. 104—12.
43. Hodgkin's disease. P.V. Mauch, J.O. Armitage, V. Diehl et al. (eds)/ Philadelphia; 1999.
44. Даченко П.В. Модифицированная программа лучевой терапии с поэтапным сокращением полей в рамках комплексного лечения лимфогранулематоза. <http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v2/v2.htm>.