

у больных РШМ IB1 стадии ($13,7 \pm 4,1$ — $30,8 \pm 4,8\%$ и $2,5 \pm 2,5$ — $30,8 \pm 4,8\%$). Различие статистически достоверно ($p < 0,05$).

2. Проведение предоперационного дистанционного облучения первичного очага и зон регионарного метастазирования увеличивает частоту развития ранних послеоперационных осложнений со стороны раны передней брюшной стенки и возникновения прикультевых инфильтратов по сравнению с таковыми после проведения РЭМП (РЭМ) на первом этапе у больных РШМ IB1 стадии ($12,3 \pm 3,9$ — $3,3 \pm 1,9\%$ и $20,5 \pm 4,8$ — $4,4 \pm 2,2\%$) соответственно. Различие статистически достоверно ($p < 0,05$).

3. Метастазы РШМ в лимфоузлах малого таза обнаруживаются в 3 раза чаще у больных РШМ IB2 стадии по сравнению с больными РШМ IB1 стадии ($34,0 \pm 6,9$ — $12,7 \pm 2,3\%$). Различие статистически достоверно ($p < 0,05$).

4. Проведение предоперационного дистанционного облучения на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования повышают общую и безрецидивную 5-летнюю выживаемость больных РШМ IB1N1M0 стадии.

5. При сравнении общей и безрецидивной 5-летней выживаемости больных РШМ IB1N0M0 и IB2N0M0 стадии статистически достоверных различий не обнаружено ($p > 0,05$).

Автор выражает глубокую благодарность профессору, доктору мед. наук В. П. Козаченко и сотрудникам отделения лучевой топометрии и клинической дозиметрии старшему научному сотруднику, доктору биол. наук В. Н. Чехонадскому и ведущему инженеру А.О. Русанову за помощь в подготовке данной статьи.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616-006.442/.443-059

Е. А. Демина, Т. В. Юрьева, М. М. Нивинская, Г. С. Тумян,
Н. Е. Кондратьева, Н. А. Пирогова

ПРОГРАММЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАННИХ СТАДИЙ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА

НИИ клинической онкологии

Одним из самых больших достижений онкологии XX века стало лечение лимфогранулематоза. По данным С. В. Craft [7], в 1940 г. медиана выживаемости нелеченых больных составляла лишь 1 год, а 5 лет переживало всего 5% больных. Современное индукционное лечение позволяет прожить без признаков возврата болезни более чем 60% больных лимфогранулематозом, а в группе больных с ранними стадиями этот показатель превышает 80—90% [4, 13, 16]. В 1950 г. M. V. Peters [15] опубликовала 20-летние результаты лучевого лечения больных

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айвазян С. А. и др. Прикладная статистика: Основы моделирования и первичная обработка данных. Справочное изд. — М., 1983.
2. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — Л., 1989. — С. 262.
3. Вишневецкая Е. Е. Рак шейки матки. — Минск, 1987. — С. 237.
4. Киселева Е. С., Голдобенко Г. В. и др. Лучевая терапия злокачественных опухолей. — М., 1996. — С. 279.
5. Новикова Л. А. Комбинированное лечение рака шейки матки. Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — М., 1956.
6. Павлов А. С., Костромина К. Н. Рак шейки матки. — М., 1983. — С. 155.
7. Серебров А. И. Рак шейки матки. — Л. — М., 1968.
8. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М., Бармина Н. М. Состояние онкологической помощи населению стран СНГ в 1996 г. — М., 1997. — С. 17—21.
9. Трапезников Н. Н. и др. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 1999. — № 4. — С. 3—13.
10. Чиссов В. И., Старинский В. В. Злокачественные новообразования в России в 1998 г. (заболеваемость, смертность). — М., 1999. — С. 15—19.
11. Fioricia J. U., Robert W. S., Greenberg H. et al. // Gynecol. Oncol. — 1990. — Vol. 36, N 3. — P. 343—347.
12. Kinney W. K. et al. // Ibid. — 1989. — Vol. 34. — P. 258—262.
13. Snijders-Keilholz A., Hellededrekers B. W., Zwinderman A. N. et al. // Radiother. Oncol. — 1999. — Vol. 2, N 51. — P. 161—167.
14. Tatsio A., Takashi N. et al. // Cancer. — 1992. — Vol. 69, N 1. — P. 175—176.
15. Teshima T., Inoue T., Ikeda H. et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 72. — P. 2409—2414.

Поступила 19.06.02 / Submitted 19.06.02

E.A. Demina, T.V. Yurieva, M.M. Nivinskaya, G.S. Tumyan,
N.E. Kondratieva, N.A. Pirogova

COMBINED CHEMORADIOTHERAPY IN THE TREATMENT FOR EARLY STAGE HODGKIN'S DISEASE

Institute of Clinical Oncology

Effective treatment for Hodgkin's disease was one of the greatest achievements of the 20th century. According to C.B.Craft [7] median survival of untreated patients with Hodgkin's disease in 1940 was 1 year and only 5% of the patients survived 5 years. Modern induction therapy provides a more than 60% disease-free survival, the rate reaching 80-90% for early stages [4, 13, 16]. In 1950 M.V.Peters [15] published 20-year results of radiotherapy for Hodgkin's disease using radical approach proposed by R.Gilbert in 1925 [10] in which

лимфогранулематозом по методике радикальной лучевой терапии, предложенной R. Gilbert в 1925 г. [10], и показала возможность излечения части этих больных. Почти до конца 70-х годов эта терапия оставалась методом выбора для лечения больных с I—III стадией лимфогранулематоза. Благодаря работам Г. Д. Байсоголова (НИИМР РАМН) и А. И. Рудермана (РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН) радикальная лучевая терапия получила широкое распространение в России в конце 60-х — начале 70-х годов. Подробный анализ результатов радикальной лучевой терапии показал, что этот метод лечения наилучшим образом зарекомендовал себя в небольшой группе больных с I—II стадией лимфогранулематоза и очень благоприятным прогнозом, у которых 15-летнее безрецидивное течение достигает 80—82%, а общая выживаемость превышает 90% [14]. Однако у больных со IIIA стадией и наличием факторов риска, со IIB и с IIIB стадиями 5—7-летняя безрецидивная выживаемость при использовании только радикальной лучевой терапии составляет лишь 43—54% (56% по данным РОНЦ), а общая выживаемость сохраняется высокой исключительно за счет эффективного лечения рецидивов [4, 13]. Следующий этап в лечении лимфогранулематоза наступил в конце 60-х годов, когда V. DeVita и A. Serpick [8] опубликовали в 1967 г. результаты применения полихимиотерапии — программа МОПП — в лечении больных лимфогранулематозом. Другой химиотерапевтический режим был предложен A. Santoro и G. Bonadonna [19] через несколько лет — схема АБВД. Отдаленные результаты лечения по этим двум программам оказались аналогичными: 20-летняя безрецидивная выживаемость в группе больных со IIIA—IV стадией лимфогранулематоза достигла 60%. Отделение гематологии было организовано в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в 1965 г., и его первым руководителем стал проф. Ю. И. Лорис. С первых лет существования отделения при лечении лимфогранулематоза использовались наиболее перспективные мировые достижения: уже с 1972 г. в отделении, в одной из первых клиник России, стала использоваться модификация схемы МОПП — схема ЦВПП. Эта программа подтвердила высокую эффективность полихимиотерапии: в группе, где преобладали больные со IIB—IV стадией заболевания, т.е. больные с наиболее неблагоприятным прогнозом, 5-летнее безрецидивное течение составило 48% [1]. Однако как после радикальной лучевой терапии, так и после полихимиотерапии у 40—50% больных лимфогранулематозом, леченных каждым методом в отдельности, возникали рецидивы. Характер рецидивов при разных методах лечения был различным: после лучевой терапии рецидивы чаще возникали в новых зонах, а после полихимиотерапии — в исходных [1, 2, 18]. В 1976 г. L. Prosnitz и соавт. [17] предложили соединить два метода лечения и использовать лучевую терапию в сниженных до 20 Гр дозах в середине курса полихимиотерапии (между 3-м и 4-м циклами), когда основная опухолевая масса сокращена на 50—80%. Этим достигались две цели: уменьшение объема опухоли позволяло сократить поля лучевой терапии, что уменьшало число лучевых осложнений, но самое главное, сочетание двух методов сократило число рецидивов до 10—12% [17]. Сочетание лучевого лечения и полихимиотерапии (комбинированная терапия) с конца 70-х годов и до настоящего времени остается основным методом лечения всех больных лимфогранулематозом. Комбинированная

she demonstrated the possibility of cure for this patient category. Until the seventies this approach remained the method of choice for stage I—III Hodgkin's disease. Owing to the contributions by G.D. Baisogolov (IMR RAMS) and A.I. Ruderman (N.N. Blokhin CRC RAMS) the radical therapy was widely applied in Russia in the late sixties and early seventies. The thorough analysis of the radical treatment outcomes demonstrated this methodology to be most effective in a small population with stage I—II Hodgkin's disease and a very good prognosis with a 80–82% 15-year disease-free and a more than 90% overall survival rates [14]. However, in patients with stage IIA disease and risk factors as well as with stages IIB and IIIB the 5–7-year survival after radical radiotherapy alone is 43–54% (56% by CRC data), and the high level of overall survival is exclusively due to effective treatment of recurrent disease [4, 13]. The second phase in the history of Hodgkin's disease treatment started in the late sixties when V. DeVita and A. Serpick [8] reported of results of polychemotherapy for Hodgkin's disease (MOPP schedule). A. Santoro and G. Bonadonna [19] proposed another chemotherapy schedule, ABVD, several years after. These therapy schedules led to similar treatment results, i.e. a 60% survival of patients with stage IIA–IV Hodgkin's disease. In 1965 a hematology department was set up at the N.N. Blokhin CRC RAMS (head Professor Yu. I. Lorie). From the very first days of its existence the department used most promising developments and became one of the first clinics in Russia to apply a modified MOPP schedule, CVPP, since 1972. This schedule confirmed the high response to polychemotherapy of patients with stage IIB–IV Hodgkin's disease, i.e. with the poorest prognosis, who had a 48% 5-year disease-free survival [1]. However, about 40–50% of patients with Hodgkin's disease relapsed after receiving either radical radiotherapy or polychemotherapy. Each of these treatment modalities was characterized by its own fashion of recurrence, i.e. involvement of new areas was typical for radiotherapy and development of recurrent disease in the same area was more frequently seen after polychemotherapy [1, 2, 18]. In 1976 L. Prosnitz et al. [17] proposed to combine the two modalities and to use a lower dose (up to 20 Gy) irradiation in the middle of the polychemotherapy (between cycles 3 and 4) when the main tumor burden was reduced by 50–80%. This approach allowed reduction of radiotherapy fields and, therefore, the risk of radiation morbidity, and what was the principal advantage reduction in recurrence rate to 10–12% [17]. The combined radiation and polychemotherapy (combination therapy) was the principal treatment modality in Hodgkin's disease since the late seventies up to now. The N.N. Blokhin CRC started to use combination therapy in stage I and II Hodgkin's disease since 1980.

Materials and Methods. A total of 226 patients with stage I–II Hodgkin's disease received combination chemoradiotherapy during 1980 to 1997 at the N.N. Blokhin CRC RAMS. The patients' age ranged from 14 to 61 years. Choice of treatment schedule was made with due regard to prognostic factors. According to EORTC [5] poor prognostic factors included mixed-cell type and lymphoid depletion, ESR more than 50 mm/h in stage A and more than 30 mm/h in stage B, involvement of 3 or more lymph node regions, age above 40 years. Patients having at least one of these signs were classified as poor prognosis cases. Patients free from the above-mentioned signs and all stage I patients were classified as good prognosis cases. The diagnosis was verified histologically in all cases. All the

терапия для лечения больных с I и II стадиями лимфогранулематоза по схеме, предложенной L. Prosnitz и соавт., впервые в России стала применяться в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1980 г.

Материалы и методы. За период с 1980 по 1997 г. в отделении химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 226 больным с I—II стадией лимфогранулематоза проведена комбинированная химиолучевая терапия. Возраст пациентов составлял от 14 лет до 61 года. Выбор программы лечения был дифференцированным и проводился в соответствии с комплексом прогностических признаков. По рекомендациям Европейской организации по изучению и лечению рака — EORTC [5], неблагоприятными прогностическими признаками считались смешанноклеточный вариант лимфогранулематоза и лимфоидное истощение, повышение СОЭ более 50 мм/ч при стадии А и более 30 мм/ч при стадии В, поражение трех зон лимфоузлов и более, возраст старше 40 лет. Больные, имеющие хотя бы один из перечисленных признаков, отнесены к группе с неблагоприятным прогнозом.

Больные, не имеющие вышеуказанных признаков, а также все больные с I стадией лимфогранулематоза отнесены к группе с благоприятным прогнозом. У всех больных диагноз был верифицирован гистологически и им, кроме стандартного клинического обследования, проводилась трепанобиопсия из задней ости подвздошной кости. Всем больным полихимиотерапия проводилась по схеме ЦВПП (циклофосфан по 600 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, винбластин по 6 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, прокарбазин по 100 мг/м² внутрь с 1-го по 14-й день, преднизолон по 40 мг/м² внутрь с 1-го по 14-й день).

Больные благоприятной прогностической группы получали лечение по программе 2 цикла ЦВПП + облучение зон исходного поражения в суммарной очаговой дозе 40 Гр + 2 цикла ЦВПП. Больные неблагоприятной прогностической группы получали лечение по программе 3 цикла ЦВПП + облучение всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы в суммарной очаговой дозе 36 Гр + 3 цикла ЦВПП. С 1990 по 1995 г. больным со II стадией лимфогранулематоза и неблагоприятным прогнозом лечение проводилось по программе 3 цикла ЦВПП + облучение только зон исходного поражения в суммарной очаговой дозе 36 Гр + 3 цикла ЦВПП. Во всех программах лечения интервалы между циклами полихимиотерапии, а также перед лучевым лечением и после него составляли 2 нед. Размеры средостения оценивались по медиастинально-торакальному индексу — МТИ [3]. Эффективность лечения оценивалась в соответствии с рекомендациями EORTC [9, 11, 16]. Общая выживаемость (OS — overall survival) отражает фактическую выживаемость во всей группе больных, рассчитывалась от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больного. Безрецидивная выживаемость (DFS — disease free survival) отражает безрецидивное течение только в группе больных, достигших полной ремиссии, рассчитывалась от даты констатации полной ремиссии до даты рецидива или последней явки больного. Выживаемость, свободная от неудач лечения (FFTF — freedom from treatment failure), отражает безрецидивное течение во всей группе больных, начавших лечение, рассчитывалась от начала лечения до любой «неудачи» лечения или до даты последней явки больного. Под «неудачей» лечения понимаются: прогрессирование, отсутствие полной ремиссии после окончания всей программы лечения, рецидив, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, смерть от любой причины. Бессобытийная выживаемость (EFS — event free survival) отражает качество жизни больных во всей группе, рассчитывалась от даты начала лечения до любого «отрицательного» события или до даты последней явки больного. Под «отрицательным» событием понимались: прогрессирование, отсутствие полной ремиссии после окончания всей программы лечения, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, рецидив, смерть от любой причины, а также вторая опухоль или любое другое позднее осложнение лечения, снижающее качество жизни больного. Медиана наблюдения за больными составила 58 мес (от 6 до 192 мес), поэтому все показатели выживаемости оценены на 6-летний срок наблюдения. Расчет кривых выживаемости проводили по методике E. L. Kaplan и P. Meier [12].

Результаты и обсуждение. В период с 1980 по 1985 г. 41 больной с I—II стадией лимфогранулематоза и благоприятным прогнозом получили лечение по программе 2 цикла ЦВПП + облучение зон исходного поражения в суммарной очаговой дозе 36 Гр + 2 цикла ЦВПП. Медиана прослеженности составила 80 мес. Полные ремиссии достигнуты у 98% больных. 6-летняя DFS отмечалась у 94%, FFTF — у 88%, OS — у 100% и EFS — у 88%. Аналогичные

patients underwent punch biopsy from the iliac posterior spine. Polychemotherapy by CVPP (cyclophosphamide 600 mg/m² intravenously on days 1 and 8, vinblastine 6 mg/m² intravenously on days 1 and 8, procarbazine 100 mg/m² per os on days 1 through 14, prednisone 40 mg/m² per os on days 1 through 14) was given to all the patients.

Good prognosis patients received 2 cycles of CVPP + irradiation of initial involvement regions at a total tumor dose 40 Gy + 2 cycles of CVPP. Poor prognosis patients received 3 cycles of CVPP + irradiation of all lymph node regions above the diaphragm at a total tumor dose 36 Gy + 3 cycles of CVPP. During 1990 through 1995 patients with stage II Hodgkin's disease and poor prognosis received 3 cycles of CVPP + irradiation of initial involvement regions only, total tumor dose 36 Gy + 3 cycles of CVPP. In all the therapy programs intercycle intervals during polychemotherapy and intervals before radiotherapy were 2 weeks. Mediastinum size was assessed by mediastinothoracic index, MTI [3]. Treatment response was assessed according to EORTC recommendations [9, 11, 16]. Overall survival (OS) reflected actual survival in the entire patient population and was calculated from the date of treatment start to the date of death from any cause or to the date of the last visit. Disease-free survival (DFS) reflected disease free course only in patients achieving complete response and was calculated from the date of onset of complete response to recurrence or the date of the last visit. Freedom from treatment failure (FFTF) reflected disease-free course in the entire patient group and was calculated from treatment start to any treatment failure or last visit. A failure was defined as disease progression, relapse, adverse event requiring treatment discontinuation, death from any cause. Event-free survival (EFS) reflected patients' quality of life in the entire population and was calculated from treatment start till any event or date of the last visit. An event was defined as disease progression, failure to achieve complete response after treatment completion, adverse event requiring treatment discontinuation, relapse, death from any cause and a second tumor or another late complication leading to decrease in quality of life. Median follow-up was 58 months (range 6 to 192 months), therefore all survival rates were calculated for a 6-year follow-up. Calculation of survival curves was made by the E.L.Kaplan and P.Meier methodology [12].

Results and Discussion. During 1980-1985 a total of 41 patients with stage I-II Hodgkin's disease and good prognosis received 2 cycles of CVPP + irradiation of initial involvement regions at a total tumor dose 36 Gy + 2 cycles of CVPP. Median follow-up time was 80 months. Treatment results were CR 98%, 6-year DFS 94%, FFTF 88%. These rates were similar to those reported for early Hodgkin's disease by EORTC. The use of 6 cycles of EBVP polychemotherapy and irradiation of initial involvement regions resulted in a 95 CR, a 88% 4-year DFS and a 99% OS [14].

During the same period (1980-1985) 57 patients with stage II Hodgkin's disease and poor prognosis received 3 cycles of CVPP + irradiation of all lymph node regions above the diaphragm at a total tumor dose 36 Gy + 3 cycles of CVPP. Median follow up was 80 months. Treatment results were CR 93%, 6-year DFS 85%, FFTF 81%, OS 94%, EFS 81%.

However, 4 of these patients developed second tumors (1 gastric lymphosarcoma, 1 endometrial carcinoma, 2 thyroid carcinomas) within 10 years after treatment. These events decreased quality of life of patients with stage II Hodgkin's disease and poor prognosis: the 10-year EFS reduced to 65%. However, the 10-year OS reached 91% because only 1 patient with endometrial carcinoma died within the follow-up time. The both thyroid cancers occurred in the previous radiotherapy region. These data correspond with the EORTC reports of a 96-98% CR, a 79-90% 6-year DFS, a 85-91% 6-year OS and a 78-88% FFTF in patients with stage II Hodgkin's disease and poor prognosis receiving 6 cycles MOPP or ABVD polychemotherapy [6]. Thus, the differentiated approach to treatment of Hodgkin's disease cases led to the same survival rates in stage I-II and poor prognosis as in patients with a better prognosis.

результаты для больных с ранними стадиями лимфогранулематоза и благоприятным прогнозом были опубликованы и EORTC. Использование программы, состоящей из 6 курсов полихимиотерапии по схеме EBVP и облучения зон исходного поражения, позволило получить 95% полных ремиссий, 4-летняя DES достигла 88% при 99% OS [14].

В этот же период с 1980 по 1985 г. 57 больных со II стадией лимфогранулематоза и неблагоприятным прогнозом получили лечение по программе: 3 цикла ЦВПП + облучение всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы в суммарной очаговой дозе 36 Гр + 3 цикла ЦВПП. Медиана прослеженности составила 80 мес. Полные ремиссии в этой группе были достигнуты у 93% больных, 6-летняя DFS — у 85%, FFTF — у 81%, OS — у 94% и EFS — у 81%.

Однако к 10 годам наблюдения у 4 больных этой группы возникли вторые опухоли (у 1 больной лимфосаркома желудка, у 1 больной рак тела матки и у 2 больных рак щитовидной железы). Эти «отрицательные события» ухудшили качество жизни больных со II стадией лимфогранулематоза и неблагоприятным прогнозом: 10-летняя EFS снизилась до 65%. Однако 10-летняя OS в этой группе больных достигла 91%, так как к этому сроку наблюдения дополнительно умерла только больная, у которой возник рак тела матки, а остальные больные были живы. Рак щитовидной железы у обоих больных возник в зоне проводившейся ранее лучевой терапии. Полученные результаты соответствуют данным EORTC. Так, по данным EORTC для больных со II стадией лимфогранулематоза и неблагоприятным прогнозом программа, состоящая из 6 циклов полихимиотерапии по схеме МОПП или АБВД, позволяет получить 96–98% полных ремиссий при 79–90% 6-летней DES и 85–91% 6-летней OS, при этом FFTF достигает 78–88% [6]. Таким образом, дифференцированный подход к лечению больных лимфогранулематозом позволил в группе больных с I–II стадией и неблагоприятным прогнозом получить такие же высокие результаты, как и у больных с благоприятным прогнозом.

К концу 80-х годов крупные исследовательские центры накопили большой материал по длительному наблюдению за больными лимфогранулематозом. При оценке отдаленных результатов лечения больших групп длительно живущих больных лимфогранулематозом было показано, что поздние осложнения лечения, такие как вторые опухоли и лейкозы, инфаркты миокарда после облучения средостения, пневмониты и перикардиты, снижают 20-летнюю выживаемость больных лимфогранулематозом на 20%. Как было показано многими исследовательскими группами [4], частота осложнений связана с объемом терапии и суммарными дозами как химиопрепаратов, так и облучения.

Поэтому с конца 80-х — начала 90-х годов многими исследовательскими группами ведется поиск оптимального объема комбинированной терапии для каждой прогностической группы больных лимфогранулематозом.

С целью снижения числа отдаленных осложнений лечения с 1990 до 1995 г. 61 больному со II стадией лимфогранулематоза и неблагоприятным прогнозом в программе комбинированной терапии был уменьшен объем облучения. Лечение проводилось по программе 3 цикла ЦВПП + облучение только зон исходного поражения в суммарной очаговой дозе 36 Гр + 3 цикла ЦВПП. Медиана прослеженности составила 43 мес.

By the late eighties there was a large amount of long-term follow-up data from patients with Hodgkin's disease. These data demonstrated that late treatment complications such as second cancers and leukemias, myocardial infarctions as a result of mediastinum irradiation, pneumonitis and pericarditis result in a 20% reduction of the 20-year survival in Hodgkin's disease. As reported by many investigators [4] the rate of follow-up morbidity was related to therapy extent and total chemotherapy and irradiation dosage.

Since the late eighties or early nineties there was an intense worldwide search for optimal volumes of combination modality therapy for each prognostic category of patients with Hodgkin's disease.

During 1990–1995 61 patients with stage II Hodgkin's disease and poor prognosis received combination therapy with reduced radiation dosage in order to decrease the risk of late morbidity. The treatment consisted of 3 cycles of CVPP + irradiation of initial involvement regions only, total tumor dose 36 Gy + 3 cycles of CVPP. Median follow-up was 43 months. The results were CR 98%, 6-year DFS 84%, FFTF 81%, OS and EFS 97% each. None of the patients developed a second tumor or leukemia within the follow-up. The reduction in treatment intensity had no effect on response in patients with stage II Hodgkin's disease and poor prognosis.

Combination of chemotherapy and irradiation improved treatment response in most patients with stage I–II Hodgkin's disease. However, there were cases non-responsive to standard combination schedules of chemoradiotherapy. These included patients with stage I–II Hodgkin's disease and massive involvement of mediastinal lymph nodes ($MTI > 0.33$). We compared response to combination chemoradiotherapy in patients with massive mediastinal involvement and those receiving the same treatment but having a smaller mediastinum involvement ($MTI < 0.33$). During 1980 through 1997 75 patients with $MTI > 0.33$ and 46 patients with $MTI < 0.33$ received 3 cycles of CVPP + irradiation of all lymph nodes above the diaphragm at a total tumor dose 36 Gy + 3 cycles of CVPP. Median follow-up was 48 months. CR in the cases with $MTI > 0.33$ was 85% versus 100% in the group with $MTI < 0.33$, the difference being statistically significant ($p = 0.001$). Survival rates in the $MTI > 0.33$ group were also significantly lower than in the $MTI < 0.33$ group, cf. 6-year DFS 74% vs 93% ($p < 0.05$), FFTF 64% vs 93% ($p < 0.05$), EFS 62% vs 92% ($p < 0.05$). The only characteristic that was equal in the two groups in question was OS (91% and 100%, respectively). This study demonstrated that treatment consisting of 6 cycles of first line chemotherapy + irradiation of all lymph nodes above the diaphragm at a total tumor dose 36 Gy was not sufficient for patients with stage II Hodgkin's disease and poor prognosis, and that new schedules should be developed for this patient population.

Differential approach is reasonable when choosing treatment strategy in Hodgkin's disease. The reduced program consisting of 2 cycles of CVPP + irradiation of initial involvement regions at a total tumor dose 36 Gy + 2 cycles of CVPP is effective and may be considered the treatment of choice in stage I–II Hodgkin's disease with a good prognosis since it ensures very high long-term survival rate with a good quality of life. For patients with stage II Hodgkin's disease and poor prognosis a combined therapy may be recommended that

Полные ремиссии были достигнуты у 98% больных, 6-летняя DFS — у 84%, FFTF — у 81%, OS и EFS — у 97%. Вторичные опухоли и лейкозы в этой группе больных на указанный срок наблюдения не отмечены. Сокращение программы лечения в группе больных со II стадией лимфогранулематоза и неблагоприятным прогнозом не снизило эффективности лечения.

Сочетание химиотерапии и лучевой терапии позволило улучшить результаты лечения у большей части больных с I—II стадией лимфогранулематоза, однако до настоящего момента остается группа больных лимфогранулематозом, для которых современное стандартное комбинированное химиолучевое лечение по-прежнему недостаточно эффективно. Это больные с I—II стадией лимфогранулематоза с массивным поражением лимфоузлов средостения (МТИ>0,33). Был проведен анализ эффективности комбинированной химиолучевой терапии у больных с массивным поражением средостения в сравнении с больными, получавшими такую же терапию, но имевшими меньшие размеры средостения (МТИ<0,33). С 1980 по 1997 г. 75 больных с МТИ>0,33 и 46 больных с МТИ<0,33 получали лечение по программе: 3 цикла ЦВПП + облучение всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы в суммарной очаговой дозе 36 Гр + 3 цикла ЦВПП. Медиана прослеженности составила 48 мес. Частота полных ремиссий в группе больных с МТИ>0,33 оказалась статистически значимо ниже и составила лишь 85% по сравнению со 100% в группе с МТИ<0,33 ($p=0,001$). Показатели выживаемости в группе больных с МТИ>0,33 также оказались статистически существенно хуже по сравнению с таковыми в группе больных с МТИ<0,33: 6-летняя DFS достигла 74 и 93% соответственно ($p<0,05$), FFTF — 64 и 93% ($p<0,05$), а EFS — 62% и 92% ($p<0,05$). И только OS оказалась одинаковой — 91 и 100% соответственно. Проведенное исследование показало, что для больных с I—II стадией лимфогранулематоза и массивным поражением средостения комбинированная терапия в объеме 6 циклов полихимиотерапии первой линии + облучение всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы в суммарной очаговой дозе 36 Гр являются недостаточными. Для этой группы больных необходимо разрабатывать иные программы лечения.

Таким образом, оправдан дифференцированный подход к лечению больных лимфогранулематозом с ранними стадиями заболевания. В группе больных с I—II стадией лимфогранулематоза и благоприятным прогнозом комбинированная терапия по сокращенной программе 2 цикла ЦВПП + облучение зон исходного поражения в суммарной очаговой дозе 36 Гр + 2 цикла ЦВПП высокоэффективна и является методом выбора, так как обеспечивает очень высокую долговременную выживаемость при хорошем качестве жизни. Для больных со II стадией лимфогранулематоза и неблагоприятным прогнозом комбинированная терапия по программе 3 цикла ЦВПП + облучение всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы в суммарной очаговой дозе 36 Гр + 3 цикла ЦВПП также высокоэффективна и обеспечивает такую же хорошую долговременную выживаемость, как и в группе больных с благоприятным прогнозом. Однако качество жизни этих больных хуже из-за повышенного риска развития вторичных злокачественных новообразований. Сокращение объема лучевой лечения в этой группе больных не снизило непосредственных и отдаленных результатов, но позволяет надеяться на лучшее качество жизни. Для больных со II стадией лимфогранулематоза и массивным

поражением средостения комбинированная терапия в объеме 6 циклов полихимиотерапии первой линии + облучение всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы в суммарной очаговой дозе 36 Гр являются недостаточными. Для этих больных необходима интенсификация лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Иванова Л. Ф. // Здравоохранение (Кишинев). — 1986. — № 2. — С. 22—25.
2. Каверзнева М. М., Васыгова Н. Ф. // Тер. арх. — 1986. — № 10. — С. 133—138.
3. Bailliere's Clinical Haematology. International Practice and Research. Hodgkin's Disease. — Kluhn, 1996.
4. Cancer. Principles & Practice of Oncology. — 4-th Ed. / Eds V. T. DeVita, S. Hellman, S. A. Rosenberg. — Philadelphia, 1993. — Vol. 2. — P. 1819—1858.
5. Carde P., Burgers J., Henry-Amar M. et al. // J. clin. Oncol. — 1988. — Vol. 6. — P. 239—252.
6. Carde P., Hagenbeek A., Hayat M. et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 11. — P. 2258—2272.
7. Craft C. B. // Bull. Staff. Meet. Univ. Miami Hosp. — 1940. — N 11. — P. 391—409.
8. DeVita V. T., Serpick A. // Proc. Am. Assoc. Cancer Res. — 1967. — N 8. — P. 13.
9. Diehl V., Sieber M., Ruffer U. et al. // Ann. Oncol. — 1997. — Vol. 8. — P. 143—148.
10. Gilbert R. // J. Radiol. Electrol. — 1925. — N 9. — P. 509—513.
11. Horning S., Rosenberg S., Hoppe R. // Ann. Oncol. — 1996. — Vol. 7, suppl. 4. — P. 105—108.
12. Kaplan E. L., Meier P. // J. Am. Stat. Assoc. — 1958. — Vol. 53. — P. 457—481.
13. Mauch P., Tarbell N., Weinstein H. et al. // J. clin. Oncol. — 1988. — N 6. — P. 1576—1583.
14. Noordijk E. M., Carde P., Hagenbeek A. et al. // Ann. Oncol. — 1994. — Vol. 5. — P. 107—112.
15. Peters M. V. // Am. J. Roentgenol. — 1950. — N 63. — P. 299—311.
16. Practical Guide to EORTC Studies. — 1996. — P. 71—72.
17. Prosnits L., Farber L., Fischer J. et al. // Cancer. — 1976. — Vol. 37, N 6. — P. 2826—2833.
18. Roach M. III, Kapp D. S., Rosenberg S. A., et al. // J. clin. Oncol. — 1987. — N 5. — P. 550—555.
19. Santoro A., Bonadonna G. // Cancer Chemother. Pharmacol. — 1979. — N 2. — P. 101—105.