

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОЛУЧЕВЫХ ПРОГРАММ ПОСЛЕДНЕГО ПОКОЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Е.А. Демина, О.П. Трофимова, Г.С. Тумян, Е.Н. Унукова, А.Г. Бородин, Н.Е. Кондратьева
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Представлены краткий анализ основных направлений в лечении лимфомы Ходжкина за последние 80 лет и собственные 30-летние результаты лечения больных (n=566) по последовательно проводимым протоколам. Выявлены преимущества разделения больных по прогностическим группам в соответствии с опухолевой массой для выбора объема лечения, современных химиолучевых программ последнего поколения перед радикальной лучевой и химиотерапией, а также комбинированных программ последнего поколения перед предыдущими. Показана возможность достижения одинаково высоких результатов лечения во всех прогностических группах при проведении современных комбинированных программ последнего поколения без нарушения объема и режима лечения: 5-летняя общая выживаемость составила 98, 95 и 90% в благоприятной, промежуточной и неблагоприятной группах соответственно. Полученные результаты аналогичны результатам крупных мировых исследовательских центров. Обсуждаются вопросы адекватного планирования исследований и доказательной базы при внедрении в практику новых лечебных программ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, комбинированное лечение, современные программы терапии

THE EFFECTIVENESS OF CHEMO-RADIOTHERAPY PROGRAMS OF LAST GENERATION IN PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

E.A. Demina, O.P. Trofimova, G.S. Tumyan, E.N. Unukova, A.G. Borodkina, N.E. Kondratieva
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

We report the brief analysis of basic treatment directions for last 80 years and our own 30-years results of therapy (total: 566 patients) under consistent treatment protocols. We determined the benefit of patients division on prognostic groups according to tumor burden for a treatment choice. It was demonstrated the advantage of modern chemo-radiotherapy programs of last generation over radical radiotherapy and chemotherapy, and also the combined modality programs of last generation over previous treatment options. Our data showed the ability to achieve the equally high results in all prognostic groups at carrying out of the modern combined modality programs of last generation without treatment regimen deviations: the 5-years overall survival was 98 %, 95 % and 90 % in favorable, intermediate and poor prognosis groups respectively. These outcomes were similar to results of the large research centers. Adequate planning of studies at introduction in practice new treatment programs is discussed.

Key words: Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, combined modality therapy, modern treatment programs

Заболевание, известное сегодня как лимфома Ходжкина — ЛХ (болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз), было описано впервые англичанином Томасом Ходжкиным в 1832 г., но только в последние 80 лет появились и стали развиваться методы терапии, давшие возможность излечения для большинства больных [1]. Число схем полихимиотерапии (ПХТ) и вариантов лучевой терапии, использующихся сегодня в мировой практике для лечения этого заболевания, велико. Однако в основу современных концепций лечения ЛХ было положено менее десятка идей. Эти несколько принципиально новых концепций были предложены авторами из разных стран мира и в большинстве своем явились результатом работы целых исследовательских коллективов. Первым в этом ряду исследователей можно считать шведского радиолога R. Gilbert, заложившего основы радикальной лучевой терапии (РЛТ). В 1925 г. R. Gilbert [2] предложил при лечении ЛХ облучать не только клинически пораженные лимфатические узлы, но и зоны сопредельных лимфатических коллекторов. Через 25 лет, в 1950 г. его ученица V. Peters, работавшая в Институте радиотерапии в Онтарио (Канада), опубликовала результаты применения этой методики у 113 больных с I стадией ЛХ. 10-летняя выживаемость в этой группе больных достигла 79%, однако в группе больных с III стадией заболевания, получавших лечение по этой же программе, 10-летняя выживаемость по-прежнему оставалась равной нулю [3]. Столь же безуспешными в эти годы были и попытки лечения больных с IV стадией заболевания. Окончательно программа РЛТ

для больных ЛХ была разработана и внедрена в мировую практику V. Peters в соавторстве с Н. Kaplan, руководителем отдела радиологии медицинского факультета Стэнфордского университета (США) в начале 1960-х годов.

В 1940—50-х годах были синтезированы и начали применяться для лечения онкологических больных химиопрепараты с различным механизмом действия: эмбихин (мустарген), хлорамбуцил, циклофосфамид, CCNU, винкристин, винбластин, прокарбазин, метотрексат и другие, а также синтетический стероидный гормон — преднизолон. Попытки лечения больных с распространенными стадиями ЛХ с использованием одного, двух или даже четырех химиопрепаратов поначалу не улучшили выживаемости больных. Удачной оказалась лишь комбинация из четырех химиопрепаратов — мустаргена, винкристина, прокарбазина и преднизолон, повторяющаяся с постоянными 2-недельными интервалами (схема МОРП). Началом эры химиотерапии в лечении ЛХ следует считать публикацию в 1967 г. V.T. De Vita и A.A. Serpick [4] из Национального института рака в США, которые представили результаты лечения 43 больных с распространенными стадиями ЛХ, получивших ПХТ по схеме МОРП; частота полных ремиссий впервые в этой группе больных составила 81%. В 1980 г. был опубликован анализ отдаленных результатов лечения по этой схеме первых 198 больных: частота полных ремиссий осталась прежней — 80%, и у 54% из этих больных сохранялась полная ремиссия в течение 10—20 лет [5]. Однако подтвердить впоследствии столь высокую эффективность

этой программы лечения не удалось ни в одном из семи крупных многоцентровых исследований как в Европе, так и в Америке. В этих исследованиях частота полных ремиссий колебалась от 46 до 78%, а число больных, длительно оставшихся в полной ремиссии, — от 16 до 37% [6]. Хотя схема МОРР получила широчайшее распространение в мире, заявленные авторами результаты лечения оказались уникальными и невозпроизводимыми как в условиях других клиник, так и в многоцентровых исследованиях [6, 7]. Кроме того, наряду с высокой эффективностью эта комбинация химиопрепаратов обладала и высокими миелотоксичностью и эметогенностью. Поэтому в последующее десятилетие появилось большое число схем, в которых вместо мустаргена использовались не менее эффективные, но обладавшие меньшей токсичностью химиопрепараты — хлорамбуцил, циклофосфамид, CCNU, а вместо винкристина — винбластин (схемы COPP, CVPP, CIVPP и др.).

Синтезирование противоопухолевых антибиотиков и дакарбазина позволило группе исследователей из Милана под руководством G. Bonadonna создать новую эффективную комбинацию химиопрепаратов — схему ABVD (адрибластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин). Первые результаты лечения больных ЛХ по этой схеме были опубликованы в 1975 г. [8]. Несмотря на то что уже в первом рандомизированном исследовании было показано преимущество схемы ABVD перед схемой МОРР, потребовалось более 20 лет для подтверждения этого факта в нескольких больших многоцентровых исследованиях с длительными сроками прослеженности [7].

В 1976 г. L. Prosnitz и соавт. [9] предложили новую концепцию лечения больных с генерализованными стадиями — использовать лучевую терапию в сниженных дозах (20 Гр) в середине курса ПХТ, когда основная опухолевая масса сокращена на 50—80%. Этим достигали две цели: уменьшение объема опухоли позволяло сократить поля лучевой терапии, что уменьшало число лучевых осложнений, кроме того, сочетание двух методов сокращало число рецидивов с 30—40% до 10—12% [9, 10].

К началу 1990-х годов накопленный в крупных многоцентровых исследованиях опыт позволил определить основные клинические и лабораторные прогностические факторы и выделить группу больных с неблагоприятным течением ЛХ. Выделение неблаго-

приятных прогностических факторов и принцип разделения больных на прогностические группы также можно отнести к концептуальным идеям в лечении ЛХ, несмотря на то что различные исследовательские центры используют разные комплексы прогностических факторов [7], что существенно влияет на формирование прогностических групп (рис. 1).

Теоретические работы, в которых изучались причины возникновения резистентного опухолевого клона, показали, что на его формирование оказывают влияние как увеличение интервала между циклами химиотерапии, так и снижение доз препаратов [11, 12]. На основании этих теоретических разработок в начале 1990-х годов две группы исследователей — из Стэнфордского института в США и из Германии — независимо друг от друга предложили новую и на сегодняшний день последнюю концепцию лечения больных неблагоприятной прогностической группы и новые программы интенсифицированного лечения. Стэнфордская группа предложила программу Stanford V, а Германская группа по изучению ЛХ (German Hodgkin's lymphoma Study Group — GHSG) — курсы BEACOPP-базовый и BEACOPP-эскалированный [13, 14]. Появлению этих программ способствовало внедрение в лечебную практику нового высокоэффективного противоопухолевого препарата этопозида, а кроме того, гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ), которые позволили проводить всю программу лечения без существенного удлинения интервалов и снижения доз.

Стэнфордская группа выполняла исследование в одном центре — в Стэнфорде, и уже первые попытки воспроизвести в других клиниках результаты, полученные авторами программы, оказались неудачными: как непосредственные, так и отдаленные результаты в крупных клиниках Италии и Испании оказались существенно хуже [15, 16]. GHSG построила свое исследование по иному принципу — участие в протоколе 500 клиник из Германии и из 9 стран Европы позволило в короткий срок включить в рандомизированное исследование почти 1200 больных и сравнить новые программы с программами предыдущего поколения [17]. Участие большого числа клиник и включение в исследование в короткий срок большого числа больных позволили не только быстро оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения, но и повысить достоверность исследования.

Однако несмотря на такой прогрессивный подход, для подтверждения репутации протокола необходимо воспроизведение результатов в независимых исследованиях. В России высокая эффективность программы BEACOPP была подтверждена двумя крупными клиниками — Гематологическим научным центром РАМН и РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН [18, 19].

Эффективность лечебных программ последнего поколения во всех прогностических группах как по непосредственным результатам лечения, так и по отдаленным столь высока, что выявить преимущество одной из программ возможно лишь

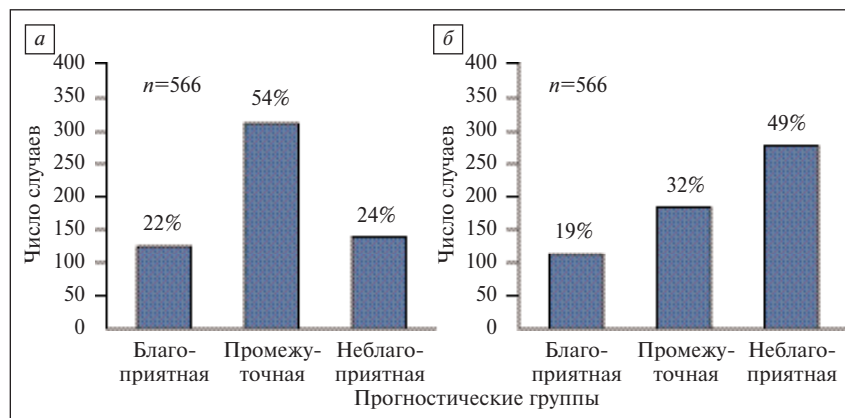


Рис. 1. Распределение больных по прогностическим критериям 1980-х годов (EORTC) — в соответствии со стадией заболевания (а) и по прогностическим критериям 1990-х годов (GHSG) — в соответствии с массой опухоли (б)

при сравнении больших контингентов больных. Например, для благоприятной прогностической группы 5-летняя безрецидивная выживаемость достигает 65% при проведении РЛТ. Чтобы статистически подтвердить преимущество комбинированной химиолучевой терапии (КТ) в 10% по показателю 5-летней безрецидивной выживаемости, необходимо включить в исследование более 660 больных. Для подтверждения преимущества в 5% при оценке 15-летней общей выживаемости необходимо более 1800 больных [20, 21].

Вышесказанное демонстрирует, как трудно идет поиск новых программ, как трудно доказать их преимущество и насколько необходимо подтверждение эффективности перспективных программ независимыми исследованиями.

За 30 последних лет (с 1975 по 2005 гг.) в РОНЦ лечение больных ЛХ проводилось по протоколам, причем каждый следующий протокол базировался на результатах предыдущих.

С 1978 по 1990 гг. целью рандомизированного исследования было выявление преимущества КТ перед РЛТ и полихимиотерапией у больных благоприятной и промежуточной прогностических групп.

В группе с благоприятным прогнозом ($n=105$) проводилась рандомизация между РЛТ (облучение всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы + парааортальных лимфатических узлов) и КТ. При проведении лучевой терапии использовалась разовая очаговая доза (РОД) по 1,5 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 45 Гр, изодоза 40 Гр ($n=43$). КТ проводилась по схеме 2 цикла CVPP + облучение зон исходного поражения РОД по 1,5 Гр до СОД 45 Гр + 2 цикла CVPP ($n=62$). ПХТ по схеме CVPP включала циклофосфан по 650 мг/м² в 1-й и 8-й дни, винбластин по 6 мг/м², но не более 10 мг в 1-й и 8-й дни, натулан по 100 мг/м² с 1-го по 14-й день ежедневно, преднизолон по 40 мг/м² с 1-го по 14-й день ежедневно с отменой за 1 или 3 дня, цикл возобновлялся на 28-й день.

В промежуточной прогностической группе с 1978 по 1990 г. рандомизация проводилась между РЛТ в 3 этапа ($n=32$) шестью циклами ПХТ по схеме CVPP ($n=60$) и КТ по следующей программе: 3 цикла ПХТ по схеме CVPP + облучение всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы РОД по 2,5 Гр до СОД 40 Гр + 3 цикла CVPP ($n=78$); всего рандомизировано 170 больных. С 1987 по 1998 г. в этой прогностической группе изучалась эффективность комбинированного лечения с уменьшенным объемом лучевой терапии. Больные ($n=46$) получали химиотерапию по схеме CVPP в том же режиме, но были сокращены как объем лучевой терапии (до зон исходного поражения), так и суммарная доза на каждое поле (до СОД 36 Гр при РОД 2 Гр, изодоза 36 Гр). С 1998 г. по декабрь 2004 г. 43 больных промежуточной прогностической группы получили лечение по программе 6 циклов ПХТ по схеме ABVD (адрибластин 25 мг/м², винбластин 6 мг/м², блеомицин 10 мг/м², дакарбазин 375 мг/м² в 1-й и 14-й дни, цикл возобновляется на 28-й день) и облучение зон исходного поражения РОД 2,0 Гр до СОД 30–36 Гр. Общее число больных в группе 259.

В неблагоприятной прогностической группе ($n=202$) с 1975 по 1997 г. 129 больных получили 6–8 циклов по схеме CVPP и у 47 из них проводилось дополнительное облучение остаточных лимфатических узлов.

С 1998 по 2004 г. 73 больных неблагоприятной прогностической группы получали лечение по программе 8 циклов BEACOPP-базовый ± лучевая терапия. Схема BEACOPP включала циклофосфан по 650 мг/м² в/в в 1-й день, адрибластин 25 мг/м² в/в в 1-й день, этопозид по 100 мг/м² в/в с 1-го по 3-й день, натулан по 100 мг/м² с 1-го по 7-й день ежедневно, онковин 1,4 мг/м² в/в в 8-й день, блеомицин 10 мг/м² в/в в 8-й день, преднизолон по 40 мг/м² с 1-го по 8-й день ежедневно с отменой за 1 или 3 дня, цикл возобновлялся на 21-й день. В связи с тем что с 2000 по 2004 г. закупки в Россию натулана были прекращены, прокарбазин в схеме BEACOPP-базовый был заменен на дакарбазин в дозе 375 мг/м² в/в в 1-й день, и схема получила название BEACODP. Лечение по схеме BEACOPP получили 34 больных, а по схеме BEACODP — 39 больных. После 8-го цикла полихимиотерапии и полного обследования больного на 14-й день (но не позднее 21-го) проводилась лучевая терапия на зоны остаточных опухолевых масс и зоны исходно больших массивов РОД 2,0 Гр до СОД 30–36 Гр.

Эффективность лечения, его непосредственные и отдаленные результаты оценены у больных, получивших не менее двух циклов химиотерапии или одного этапа лечения по программе РЛТ и прослеженных не менее 4 мес после окончания лечения. Всего больных, отвечающих этим условиям, было 566. Следует подчеркнуть, что лечение исключительно на базе РОНЦ проведено лишь 51% больных, а 49% больных получили лечение частично в РОНЦ, частично — по месту жительства (43,8%) или полностью по месту жительства в соответствии с рекомендациями РОНЦ (5,2%). Кооперация с региональными клиниками позволила, с одной стороны, нивелировать преимущества условий лечения в крупной специализированной клинике, а с другой — предоставила региональным клиникам возможность приобрести опыт лечения больных ЛХ по современным программам. Таким образом, представленные данные показывают объективную возможность проведения адекватной терапии у первичных больных ЛХ в России.

Непосредственные и отдаленные результаты лечения оценивали в соответствии с рекомендациями EORTC и рабочего совещания в Cotswald [7, 9–11].

Полной ремиссией (CR — complete remission) считается полное исчезновение всех опухолевых проявлений заболевания на срок не менее 4 мес после окончания лечения. Неуверенная полная ремиссия — (CR [u] — complete remission uncertain) определяется в тех случаях, когда после окончания лечения обнаруживаются увеличенные до 1,0–1,5 см единичные лимфатические узлы и их размеры не увеличиваются в течение 4 мес и более после окончания лечения [7, 12].

Отдаленные результаты лечения оценивали по следующим критериям: выживаемость, свободная от неудач лечения (FFTF — freedom from treatment failure survival), рассчитывалась от начала лечения до любой «неудачи» лечения или до даты последнего сообщения о статусе больного; неудача лечения — прогрессирование в процессе лечения, отсутствие полной или неуверенной полной ремиссии после окончания всей программы лечения, рецидив, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, смерть от любой причины; выживаемость, зависящая от заболевания (DSS — disease specific survival), рассчитывалась от даты начала лечения до даты смерти

от данной болезни или до даты последнего сообщения о статусе больного; общая выживаемость (OS — overall survival) рассчитывалась от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последнего сообщения о статусе больного. Общая выживаемость характеризует всю группу больных, начавших лечение, и показывает фактическую выживаемость на указанный срок наблюдения. Бессобытийная выживаемость (EFS — event free survival) рассчитывалась от даты начала лечения до любого «отрицательного» события или до даты последнего сообщения о статусе больного. Отрицательное событие определяется как прогрессирование, отсутствие CR после окончания всей программы лечения, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, рецидив, смерть от любой причины, а также возникновение второй опухоли или любого другого позднего осложнения лечения, угрожающего жизни больного.

Статистическую обработку материала производили при помощи программ математической обработки данных Statistica 6.0. Кривые выживаемости строили по методике Каплана — Майера, а достоверность различий выживаемости оценивали с использованием log-rank теста [13].

Лечение больных ЛХ благоприятной прогностической группы. Непосредственная эффективность лечения в этой группе больных не различалась — общее число CR и CR[u] одинаково: 93% (40 из 43 больных) при проведении РЛТ и 91,9% (57 из 62 больных) при проведении КТ. Однако в группе больных, получавших КТ, отмечено статистически значимо меньшее число неудач лечения по сравнению с группой больных, получавших РЛТ (16,1

против 41,8%; $p=0,003$). Преимущество КТ было подтверждено и статистически значимо лучшей 10-летней FFTF: 78,8% в группе, получившей КТ, против 46,6% в группе, получившей радикальную лучевую терапию ($p=0,007$; рис. 2, а).

Статистически значимых различий между кривыми OS в целом не выявлено (см. рис. 2, б), однако OS не различается лишь в первые 8 лет наблюдения: 96,6% в группе РЛТ и 98,4% в группе КТ. В дальнейшем кривая выживаемости больных, получавших РЛТ, начинает прогрессивно снижаться и достигает к 20 годам наблюдения 65,3%, в то время как кривая выживаемости больных, получивших КТ, все это время остается на прежнем уровне — 98,4% (см. рис. 2, б). В исследованиях, в которые включено большее число больных, различие в OS становится статистически значимым [23].

Использование разных прогностических критериев, методик лучевого лечения, схем химиотерапии, критериев оценки эффективности и сроков наблюдения не заслоняет четко прослеживающейся общей тенденции, которая выявляет преимущество КТ в сокращенном объеме перед РЛТ для больных ЛХ благоприятной прогностической группы (табл. 1).

Лечение больных ЛХ промежуточной прогностической группы. При оценке эффективности терапии в промежуточной прогностической группе количество успешных пролеченных больных (общее число CR и CR[u]) в группах, получавших РЛТ и ПХТ, не различалось и составило 84,4 и 69,2% соответственно ($p=0,1$), но было статистически значимо больше (98,3%) в группе КТ

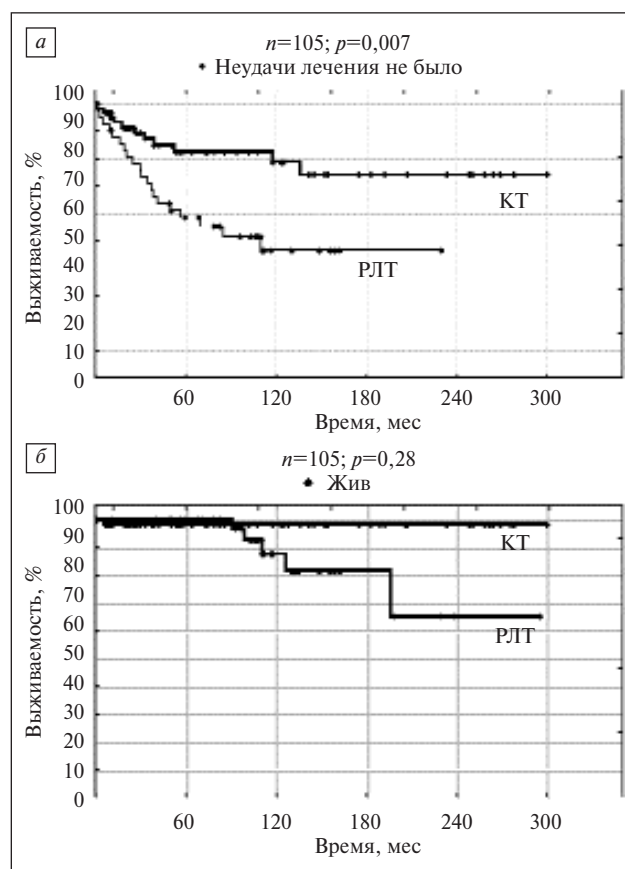


Рис. 2. FFTF (а) и OS (б) больных ЛХ в благоприятной прогностической группе

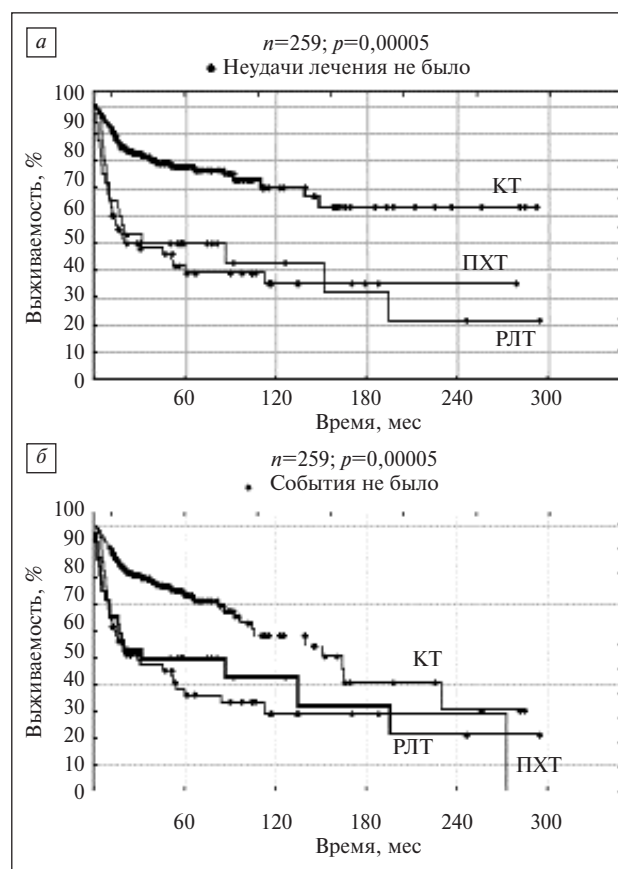


Рис. 3. FFTF (а) и EFS (б) больных ЛХ в промежуточной прогностической группе

Таблица 1. Эффективность лечения больных ЛХ благоприятной прогностической группы по данным различных исследовательских групп

Показатель	EORTC[22] РЛТ/КТ	GHSB [17] РЛТ/КТ	UK Lymphoma Group [23] РЛТ/КТ	РОИЦ РЛТ/КТ
Число больных	165/168	305/312	115/111	43/57
CR + CR[u], %	99/97	Нет данных	91/90	93/91,9
Рецидивы, %	21/11	20/2,9	22,6/9,0	41,8/16,1
OS, %	6-летняя 96/98	7-летняя 94/94	5-летняя 92/98 ($p=0,036$)	8-летняя 96,6/98,4
Другие виды выживаемости, %	6-летняя EFS 80/90 ($p=0,0228$)	7-летняя FFTF 75/91 ($p<0,05$)	5-летняя RFS 70/87 ($p=0,002$)	10-летняя FFTF 46,6/78,8 ($p=0,007$)

Примечание. RFS (relapse free survival) — безрецидивная выживаемость.

($p=0,05$ по сравнению с РЛТ и $p=0,00005$ по сравнению с ПХТ). Общее число неудач лечения было статистически значимо меньше в группе КТ по сравнению с группами ПХТ и РЛТ: 28,2 против 56,9 и 46,8% ($p=0,00005$ и $p=0,03$) соответственно. При сравнении FFTF и EFS преимущество также имела группа КТ (рис. 3). 10-летняя OS оказалась статистически значимо выше в группе КТ по сравнению с таковой в группе ПХТ — 74,9 против 59,4% ($p=0,012$) и не отличалась от OS в группе больных, получивших РЛТ — 70,2%. Аналогичные результаты опубликованы EORTC: число неудач лечения достигло 35% в группе РЛТ и 16% в группе КТ ($p<0,001$). Общая 15-летняя выживаемость оказалась одинаковой и достигла 69% в каждой из групп [7].

Еще большее различие в отдаленных результатах лечения выявилось между лечебными программами при формировании промежуточной прогностической группы по критериям GHSB с учетом объема опухолевой массы (исключены больные с массивным поражением средостения и больные с поражением в пределах стадии E): 10-летняя OS составила 83,6, 69,5 и 59,8% для больных, получивших КТ, РЛТ и ПХТ соответственно ($p=0,0013$ для всех трех групп). Аналогичные результаты получены и при оценке FFTF (рис. 4).

При использовании критериев GHSB результаты КТ больных промежуточной прогностической группы приближаются к результатам КТ больных благоприятной прогностической группы (см. рис. 2 и 4).

При анализе эффективности лечения больных благоприятной и промежуточной прогностических групп, получавших лечение в соответствии с прогностическими критериями EORTC 1980-х годов, массивное поражение лимфатических узлов средостения оказалось неблагоприятным прогностическим признаком. 10-летняя OS этих больных была статистически значимо ниже, чем больных, у которых размеры лимфатических узлов средостения были меньше или не были поражены — 60,9 против 81,8% ($p=0,006$), так же как и 10-летняя FFTF: 48,3 против 68,4% соответственно ($p=0,03$). Для больных с массивным поражением средостения КТ, применявшаяся в благоприятной и промежуточной прогностических группах, была статистически значимо эффективнее, чем ПХТ — 10-летняя OS 81,5 и 61,3% ($p=0,03$), а 10-летняя FFTF — 72,3 и 32,3% соответственно ($p=0,004$). В группе больных с массивным поражением средостения (медиастинально-торакальный индекс — МТИ — больше 0,33)

от прогрессирования ЛХ умерло значительно больше больных и DSS составила лишь 66,7% по сравнению с 94,2% в группе больных с МТИ<0,33 ($p=0,04$). Следовательно, для больных ЛХ благоприятной и промежуточной прогностических групп, но с большой опухолевой массой в средостении объем лечения, включающий 4—6 циклов ПХТ по схеме CVPP или ABVD + облучение зон исходного поражения, недостаточен. Больным с локализованными стадиями и массивным поражением медиастинальных лимфатических узлов необходимо выбирать более интенсивные программы лечения.

Таким образом, и в промежуточной прогностической группе, по данным РОИЦ, так же как и по данным

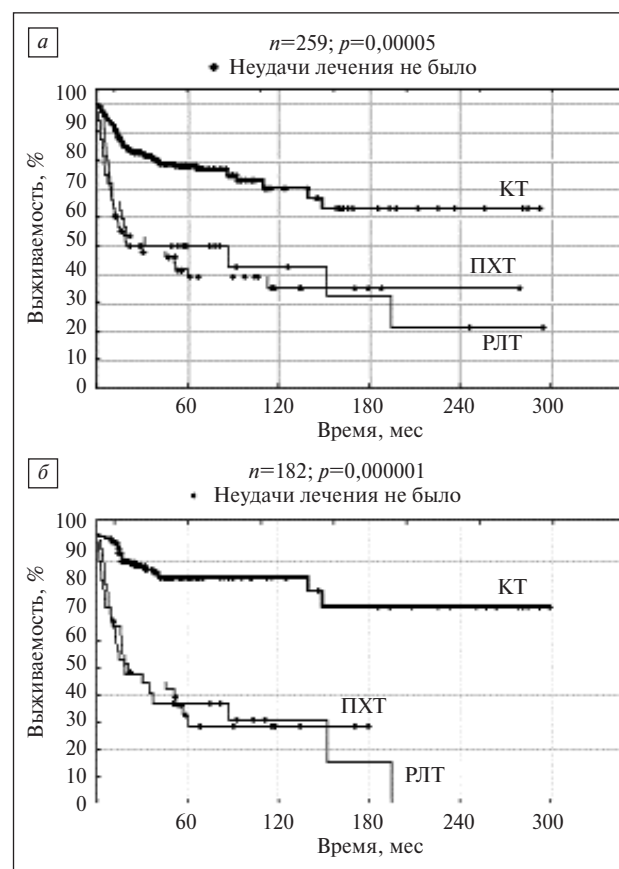


Рис. 4. FFTF больных ЛХ в промежуточной прогностической группе, сформированной по критериям EORTC (а) и критериям GHSB (б)

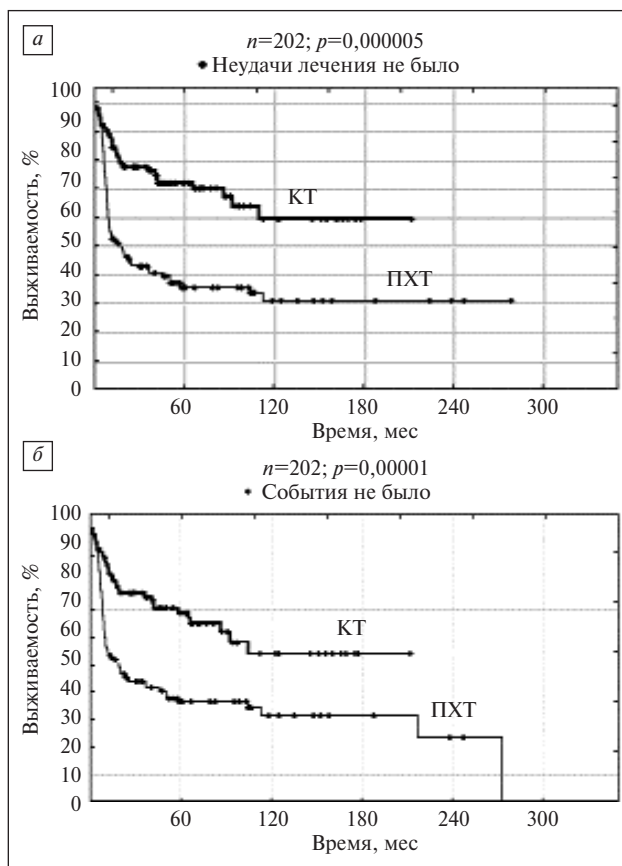


Рис. 5. FFTF (а) и EFS (б) больных ЛХ в неблагоприятной прогностической группе

других исследовательских центров, подтверждается общий принцип выбора прогностических критериев, основанный на соответствии объема лечения объему опухолевой массы, и преимущество КТ перед РЛТ и ХТ.

Лечение больных ЛХ неблагоприятной прогностической группы. CR у больных неблагоприятной прогностической группы достигаются значительно позже, чем у больных промежуточной прогностической группы. Если в промежуточной прогностической группе CR после первой трети лечения достигнута у 25% больных, а после половины лечения — у 50%, то в неблагоприятной прогностической группе — только у 4,3 и 32,5% соответственно.

Общее число CR и CR[u] в группе больных, получавших КТ, оказалось выше, чем в группе больных, получавших только ПХТ — 88,9 и 60,7% соответственно ($p=0,00005$). Общее число неудач лечения было статисти-

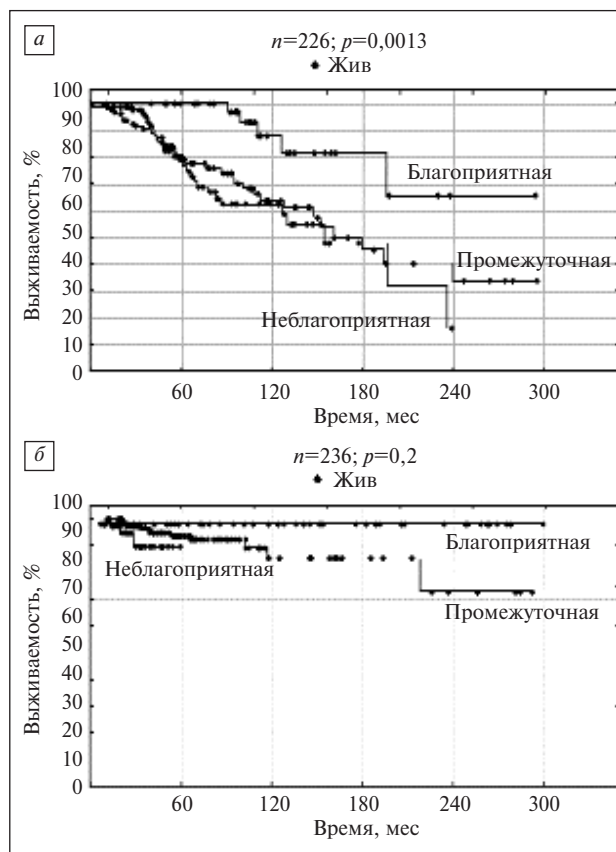


Рис. 6. OS больных ЛХ в различных прогностических группах: а — программы I—II поколений; б — программы III поколения, проведенные без нарушения режима лечения

чески значимо меньше в группе КТ, чем в группе ПХТ — 23,3 против 55,3% ($p=0,00005$).

Для больных неблагоприятной прогностической группы, так же как и для больных благоприятной и промежуточной групп, КТ показала значительно более высокие отдаленные результаты лечения по сравнению с ПХТ: как FFTF, так и EFS оказались статистически значимо выше (рис. 5).

Сравнение программ II поколения, в которых использовалась химиотерапия по схеме CVPP + лучевая терапия только у больных с остаточными опухолевыми массами (CVPP ± лучевая терапия, $n=202$) с интенсифицированной программой III поколения BEACOPP ± лучевая терапия ($n=73$), выполненных полностью и без нарушения программы лечения, показало статистически достоверное преимущество программы BEACOPP ± лучевая терапия: 3-летняя FFTF составила 76 против 59%

Таблица 2. Эффективность лечения больных ЛХ неблагоприятной прогностической группы по данным различных исследовательских групп

Показатель	GHSG [24] BEACOPP-базовый/COPP (ABVD)	UK Lymphoma Group [25] CIVPP/EVA	Stanford [7] Stanford V	РОНЦ BEACOPP-базовый/CVPP
Число больных	457/263	701	129	73/202
3-летняя OS, %	86/91 ($p<0,05$)	92	96	90/93 ($p<0,8$)
Другие виды выживаемости, %	3-летняя FFTF 79/70 ($p<0,05$)	2-летняя FFP 87	8-летняя FFP 89	3-летняя FFTF 76/59 ($p<0,0008$)

Примечание. FFP (freedom from progression) — выживаемость, свободная от прогрессирования.

($p=0,0008$), EFS — 73 против 56% ($p=0,0014$), а 3-летняя OS — 90 и 93% ($p=0,8$; рис. 6). Результаты, полученные в РОНЦ, аналогичны результатам, полученным в значительно более крупных исследовательских группах GHSG, Стэнфордской и UK Lymphoma Group (Группа по изучению лимфом Объединенного Королевства; табл. 2).

Анализ собственных данных РОНЦ, так же как Германской, Британской и Стэнфордской исследовательских групп, показал целесообразность интенсификации терапии у больных неблагоприятной прогностической группы (см. табл. 2) и обоснованность тезиса «большому объему поражения должен соответствовать больший объем лечения», подтвердил тезис о потенциальной излечимости большинства первичных больных ЛХ [4]. Кроме того, этот анализ не только выявил преимущество КТ перед ПХТ для больных неблагоприятной прогностической группы, но и показал преимущество интенсифицированных программ III поколения типа 8 циклов BEACOPP+лучевая терапия перед программами II поколения (6—8 циклов CVPP + лучевая терапия).

Таблица 3. Эффективность современных комбинированных программ терапии у больных различных прогностических групп, выделенных в соответствии с критериями GHSG ($n=236$)

Прогностическая группа (терапия)	Частота CR, %	5-летняя OS, %
Благоприятная (4 цикла ПХТ первой линии + облучение зон исходного поражения)	100	98
Промежуточная (6 циклов ПХТ первой линии + облучение зон исходного поражения)	99	95
Неблагоприятная (8 циклов интенсифицированной терапии типа BEACOPP ± облучение остаточных опухолевых масс и исходно больших массивов)	90	90

Итогом проводимого в течение 30 лет исследования могут служить данные о 5-летней OS больных всех трех прогностических групп (см. рис. 6; табл. 3). Разделение больных по прогностическим группам в соответствии с объемом опухолевой массы и использование современных программ КТ последнего поколения, проведенных без нарушения объема и режима лечения, уже сегодня позволяют достичь одинаково высоких непосредственных и отдаленных результатов лечения во всех трех прогностических группах.

Л и т е р а т у р а

- Hodgkin T. On some morbid experiences of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans* 1932;17:69—7.
- Gilbert R. La roengentherapie de la granulématisé maligne. *J Radiol Electrol* 1925;9:509—14.
- Peters M.V. A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. *Am J Roentgenol* 1950;63:299—311.
- De Vita V.T., Serpick A.A. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1967;8:13.
- De Vita V.T., Simon R.M., Hubbard S.M. et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow up of MOPP treated patients at NCI. *Ann Intern Med* 1980;92:587—95.
- Cancer. Principles & practice of oncology. 3rd ed. V.T. De Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg (eds). Philadelphia; 1989. V. 2. p. 1696—739.
- Hodgkin's disease. P.V. Mauch, J.O. Armitage, V. Diehl et al. (eds). Philadelphia; 1999.
- Bonadonna G., Zucali R., Monfardini S. et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with Adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975;36:252—9.
- Prosnitz L.R., Farber L.R., Fisher J.J. et al. Long term remissions with combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 1976;37:2826—33.
- Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М., Медицина; 2001. с. 314—35.
- Goldie J.H., Coldman A.J. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63(11—12): 1727—33.
- Coldman A.J., Goldie J.H. Impact of dose-intensive chemotherapy on the development of permanent drug resistance. *Semin Oncol* 1987;14(Suppl 4):29—33.
- Horning S.J., Rosenberg S.A., Hoppe R.T. Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1996;7(Suppl 4):105—8.
- Diehl V., Franklin J., Hansenclever D. et al., BEACOPP: A new regimen for advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9(Suppl 5):67—71.
- Federiko M., Chisesi T., Luminari S. et al. ABVD vs. STANFORD V vs. MOPP-ABV-CAD in advanced hodgkin's lymphoma. Final results of the IIL HD9601 randomised trial. *Eur J Haematol* 2004;73(Suppl 65):45 (abstr A10).
- Petit J., Encuentra M., Domingo-Domenech E. et al. Stanford V regimen for advanced Hodgkin lymphoma. Results in a series of 21 patients treated at one single centre. *Eur J Haematol* 2004;73(Suppl 65):49 (abstr A21).
- 25 Years German Hodgkin Study Group. V. Diehl, A. Josting. Munich, Medizin & Wissen; 2004.
- Chernova N.G., Moiseeva T.N., Kravchenko S.K. et al. BEACOPP escalated results in high-risk Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 2004;73(Suppl 65):45 (abstr A09).
- Demina E.A., Kondratieva N.F., Toumian G.S. et al. BEACOPP in the advanced stage Hodgkin's lymphoma. Experience of Russian Cancer Research Center. *Eur J Haematol* 2004;73 (Suppl 65):46(abstr A12).
- Freedman L.S. Tables of the number of patients required in clinical trials using the log rank test. *Stat Med* 1982;1(2):121—9.
- Haybittle J.L., Hayhoe F.G., Easterling M.J. et al. Review of British National Lymphoma Investigation Studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. *Lancet* 1985;1(8435):967—72.
- Eghbali H., Raemaekers J., Carde P. The EORTC strategy in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2005;75(Suppl 66):135—40.
- 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 (HD). Results of the UK Lymphoma Group LY07 trial. *Eur J Haematol* 2004;73(Suppl 65):39 (abstr E08).
- Diehl V., Franklin J., Paulus U. et al. BEACOPP chemotherapy improves survival, and dose escalation further improves tumor control in advanced stage Hodgkin's disease: GHSG HD9 results. *Leuk Lymphoma* 2001;42(Suppl 2):16 (abstr I—47).
- Radford J.A. CIVPP/EVA hybrid chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2001;42(Suppl 2):15 (abstr I—43).