

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА

Ликунов Евгений Борисович

Мордовский Государственный Университет, г.Саранск

За последние 30 лет в лечении болезни Ходжкина (БХ) достигнуты большие успехи. Заболевание, считавшееся ранее неизлечимым, сегодня излечивается у 70% больных. Радикально изменилась стратегия терапии БХ: почти повсеместно заболевание лечится, комбинируемо, т.е. с помощью полихимиотерапии (ПХТ), стандартом которой для БХ является альтернирующий режим MOPP-ABVD с последующим консолидирующим облучением. Даже при ранних (I-IIA) стадиях БХ комбинированная терапия показывает лучшие результаты по сравнению с одним лишь облучением или одной ПХТ [1].

Разработаны новые противорецидивные программы ПХТ (CEVD, dexa-BEAM и другие), позволяющие достигнуть долговременной ремиссии более чем у трети пациентов с рецидивной или рефрактерной БХ [2]. Появился и совершенствуется метод мегадозной терапии с последующей трансплантацией костного мозга или стволовых клеток крови [3].

Успехи ПХТ привели к уменьшению роли ЛТ, которая к концу 80-х годов применялась при развернутых стадиях БХ, в основном с целью консолидации ремиссии.

В последние годы определился путь к уменьшению количества курсов ПХТ с 12 до 8-6-4-2, введению новых программ ПХТ с увеличением доз препаратов, укорочения интервалов между курсами с поддержкой ростовыми факторами, высокодозной терапии с ауто (алло) трансплантацией стволовых клеток, отказом от рутинной спленэктомии, уменьшением доз ЛТ с 46 до 36-30-20 Гр. на очаг и облучением только вовлеченных зон, постепенный отказ от лучевой терапии вообще при низких факторах риска [4]. Схемы ПХТ, бывшие ранее стандартными, теперь исключаются вовсе (СOPP-ABVD в программах немецких авторов) или используются реже (MOPP-ABVD) [5].

Вновь широко используются курсы ABVD в сочетании с ЛТ; эта терапия признана золотым стандартом в лечении основного количества больных ЛГР [6]. Введена американская программа для начальных стадий ЛГР Stanford V, немецкая программа BEACOPP-I (базисный) для больных II-III стадий. Для меньшего числа больных запущенным, тяжелым, продвинутым ЛГР предложена программа BEACOPP [7].

Благодаря внедрению в клиническую практику эффективных программ терапии I линии в настоящий момент удается добиться длительной ремиссии у 80-95% больных с ранними стадиями заболевания (I-II стадия) и у 50-70% больных с распространенной болезнью (III-IV стадии) [8].

Большинство программ I линии, используемых в настоящее время (CVPP, ABVD, BEACOPP Stanford V и т.д.), успешно освоены онкологами и гематологами стран СНГ, и их применение позволяет добиться результатов, сопоставимых с мировыми [9]. Столь хорошие результаты начальной терапии послужили причиной для того, чтобы это заболевание стало рассматриваться многими врачами как одно из прогностически наиболее благоприятных злокачественных новообразований [10].

Однако у некоторых больных с ранними и у 30-50% пациентов с распространенными стадиями проведение адекватной терапии I линии не позволяет добиться полной ремиссии (первичная химиорезистентность, первично-резистентное течение), или после ее достижения в последующем отмечается рецидив [11]. Эффективность лечения больных первично-резистентной опухолью или с рецидивами после химиотерапии значительно ниже. Разработанные для лечения этих больных многочисленные схемы химиотерапии II линии, включающие цитостатики, не имеющие перекрестной резистентности с препаратами I линии (CEP, SEM, dexa-BEAM, mini-BEAM, DHAP и т.д.), позволяют добиться ремиссии у 30-50% пациентов, однако долговременная безрецидивная/бессобытийная выживаемость не превышает 10-30% [12].

Данные многих исследований свидетельствуют о том, что повышение доз цитостатиков может преодолеть механизмы резистентности опухолевых клеток. Однако интенсивные режимы II линии, предусматривающие эскалацию доз цитостатиков в 1.3-1.5 раза при сопоставимой с менее интенсивными режимами эффективности, обычно обладают гораздо большей миелотоксичностью и требуют активной поддерживающей терапии. Интенсивная терапия II линии (DHAP, dexa-BEAM, mini-BEAM и т.д.) может сопровождаться риском смерти от нейтропенической инфекции в 3-5% случаев. Трансплантация клеток предшественников гемопоэза из костного мозга и/или периферической крови позволяет относительно безопасно увеличить дозы цитостатиков в 2-10 раз за счет быстрого и эффективного восстановления нормального кроветворения после высокодозной химиотерапии [13]. Учитывая столь неудовлетворительные отдаленные результаты стандартной терапии II линии, а также данные о прямой взаимосвязи между дозой цитостатиков и противоопухолевым эффектом, методика высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных (собственных) клеток предшественников кроветворения нашла широкое применение при лечении больных с неблагоприятным течением ЛГМ. По данным рандомизированных исследований, такой подход позволяет статистически значимо увеличить шанс на долговременную выживаемость у больных с неблагоприятным течением ЛГМ [14].

В Британском многоцентровом рандомизированном исследовании проведение 1 курса высокодозной химиотерапии по схеме BEAM (кармустин, этопозид, цитозар, алкеран)

позволило добиться длительной бессобытийной выживаемости у 53% больных с первично-резистентным течением или рецидивами ЛГМ, в то время как проведение 3-4 курсов интенсивной стандартной терапии II линии по схеме mini-VEAM – лишь у 10% больных [15].

В Германском многоцентровом рандомизированном исследовании [16] у больных с рецидивами ЛГМ, достигших полной или частичной ремиссии после 2-х курсов интенсивной стандартной химиотерапии II линии dexa-VEAM, проведение высокодозной консолидации ремиссии позволило добиться длительной выживаемости, свободной от неудач лечения (FFTF), в 53% случаев [17]. В контрольной группе, которая вместо высокодозной химиотерапии получала два дополнительных консолидирующих курса dexa-VEAM, этот показатель составил 39% ($p=0,025$) [18].

Результаты этих рандомизированных исследований дали возможность принять высокодозную химиотерапию в качестве «золотого стандарта» лечения больных с рецидивами лимфогранулематоза в большинстве клиник западной Европы и США.

Кроме того, по данным регистра европейской организации по трансплантации костного мозга (EBMT) [19], в западной Европе ежегодно выполняется около 1200-1300 трансплантаций при ЛГМ, что приблизительно соответствует частоте рецидивов и резистентного течения этого заболевания и обеспечивается высокой общей трансплантационной активностью экономически развитых стран (200-300 трансплантаций на 10 млн. населения в год) [20]. К сожалению, в странах СНГ данный высокоэффективный метод лечения используется значительно реже.

Лечение IIВ-IV стадий БХ

Стандартная схема лечения IIВ-IV стадий БХ предусматривает проведение шести курсов MOPP-ABVD (т.е. трех MOPP и трех ABVD) [21]. Обычно после четырех курсов проводят рестадирирование. В случае минимального ответа на ПХТ, его отсутствия или прогрессии заболевания переходят на резервные схемы химиотерапии [22]. При отчетливом положительном эффекте ПХТ она продолжается в стандартном объеме, после чего проводится облучение [23]. Вопросы о его оптимальном объеме и интенсивности остаются спорными. Некоторые авторы признают необходимость облучения только первично массивных опухолевых поражений. Многие считают необходимым проведение ЛТ лишь на все первично вовлеченные очаги [24]. Целесообразность проведения после шести-восьми курсов MOPP-ABVD при III и особенно IV стадии БХ радикальной или субрадикальной ЛТ оспаривается многими авторами [25]. Тем не менее, такая стратегия

принята в ряде клиник мира, облучение проводится в дозах 30-45 Гр на первично-вовлеченные области и 20-35 Гр на остальные лимфатические коллекторы [26].

Лечебная спленэктомия в настоящее время при III-IV стадиях БХ применяется лишь у очень небольшого числа больных, обычно при длительной цитопении в перерывах между курсами, при инфаркте исходно пораженной селезенки или при сохраняющемся поражении селезенки после проведенной ПХТ первой линии [27].

Программа COPP, предложенная M. Morgenfeld в 1972 г. [28], а через год использованная в СССР Ю.И. Лорие, бывшая стандартной в лечении БХ в 70-е годы в Советском Союзе, ФРГ, странах Латинской Америки и Азии, сейчас все меньше и меньше используется в мире как самостоятельный режим ПХТ БХ. Еще в 1987 году Volker Diehl опубликовал данные многоцентрового исследования German Hodgkin Study Group – HD3, где сравнивались два протокола – COPP и COPP-ABVD. При III-IV стадиях после шести курсов каждой программы (для COPP-ABVD это означает три курса COPP и три – ABVD) в группе больных, получивших курсы COPP, ПР была достигнута лишь у 31 %, тогда как в группе COPP-ABVD – у 64%. В последующие годы программа COPP в Германии практически не используется [29].

В последнее время для III-IV стадий БХ были предложены новые, более интенсивные схемы ПХТ 1-й линии. Программа Stanford V предусматривает еженедельное введение химиопрепаратов в течение 12 недель на фоне постоянного приема преднизона через день. Данным протоколом предусмотрено введение всех препаратов в полных дозах и в намеченные сроки при уровне гранулоцитов в крови выше $1 \times 10^9/\text{л}$. При их уровне от $1 \times 10^9/\text{л}$ до $0.5 \times 10^9/\text{л}$ расчетная доза доксорубицина, мустаргена, этопозиды и винбластин редуцируется на 35%, при более низких показателях эти препараты не вводятся. Преднизолон, блеомицин и винкристин даются в полных дозах вне зависимости от показателей гемограммы. Авторы сообщили о 96% общей выживаемости за три года; выживаемость вне неудачи лечения (failure-free survival) – показатель, учитывающий не только количество ПР, но и любые неудачи лечения: отказ больного от проведения дальнейшей терапии, смена терапии в связи с развитием осложнений, смерть больного от любых причин, прогрессия на курсе ПХТ, рецидив БХ – составила 87% за этот же срок [30].

Новые программы и режимы в лечении БХ

В программе BEACOPP, разработанной German Hodgkin Study Group, принцип интенсификации отражен в уменьшении интервала между циклами до 7 дней. Это позволило увеличить общую дозу за равный промежуток времени по сравнению со стандартным M(C)OPP-ABVD. В эту схему также был добавлен этопозид [31]. При этом

режиме при II-IV стадиях БХ у 92% больных была достигнута ПР, а выживаемость вне неудачи лечения составила 89% при среднем сроке наблюдения 40 месяцев [32].

Вероятно, в будущем будет развиваться тенденция к проведению более интенсивной терапии при развернутых стадиях БХ и к более щадящей тактике при локальных формах БХ. Однако при снижении интенсивности химиотерапии часто при подобных нововведениях наблюдается ухудшение результатов лечения. О важности соблюдения адекватности дозы сообщают Н.Н.Gerhartz и соавторы: у больных, по разным причинам получавших редуцированные дозы алкилирующих агентов в программе (QMOPP-ABVD), отмечался статистически достоверно худший ответ на терапию и худшая выживаемость по сравнению пациентами, получившими препараты в полных дозах [33].

Несмотря на большие достижения в лечении БХ, рефрактерность к ПХТ 1-й линии демонстрируют 10-20% пациентов [34]. Примерно у такого же количества после достижения ремиссии развиваются рецидивы. Из этих больных худший прогноз имеют первично резистентные к ПХТ 1-й линии и пациенты с ранним рецидивом, т.е. развившимся в течение одного года после окончания лечения [35]. Чем позже развился рецидив, тем больше имеется шансов добиться второй ремиссии; при исходной IV стадии заболевания добиться второй ремиссии значительно сложнее, даже используя высокодозные режимы ПХТ [36]. Основной принцип противорецидивной ПХТ – использование препаратов, не применявшихся ранее и не имеющих перекрестной резистентности с лекарственными агентами, входившими в схемы 1-й линии [37]. Одним из первых его применил Gianni Bonadonna, разработав программу ABVD в качестве резервной при неэффективности режима MOPP [38]. Проводить противорецидивную ПХТ теми препаратами, которые использовались в первичной ПХТ, неоправданно в связи с большой вероятностью сохранения в рецидиве опухолевых клонов, резистентных к первичной ПХТ, тем более при рефрактерном течении БХ [39]. С введением в клиническую практику протокола MOPP-ABVD потребовались новые противорецидивные программы, отвечающие этим требованиям [40].

В 1992 г. D.C. Linch и соавторы опубликовали данные по программе mini-BEAM (кармустин, этопозид, цитарабин и алкеран) при БХ. У 20 больных БРВ составила 25% при среднем сроке наблюдения 27 месяцев [41].

В 1989 г. M.G. Pfreundschuch разработал режим dexa-BEAM, который явился модификацией программы mini-BEAM [42]. Дозы и порядок введения препаратов оставались прежними, однако в новую схему были включены высокие дозы дексаметазона (3 раза в день по 8 мг внутрь) в течение 10 дней курса. Токсичность курса была высокой, приближаясь по степени побочных эффектов (агранулоцитоз, тромбоцитопения,

некротическая энтеропатия) к токсичности противолейкозных схем химиотерапии. Несмотря на это, программа показала более высокую, по сравнению с режимом mini-VEAM, эффективность: 30% БРВ при сроке наблюдения от 10 до 35 месяцев [42]. В настоящий момент German Hodgkin's Study Group проводит масштабное многоцентровое исследование этого курса [43].

С 80-х годов в поисках новой стратегии лечения рецидивов и рефрактерных форм БХ в качестве «терапии спасения» вводится мегадозная терапия с аутологичной трансплантацией костного мозга или периферических стволовых клеток крови. Наиболее популярными режимами кондиционирования стали программы CBV (циклофосфан, кармустин и вепезид) и VEAM (кармустин, вепезид, цитарабин и алкеран), препараты те же, что и в mini-VEAM, но дозы их в несколько раз выше [44].

Наилучшие результаты демонстрировали самые высокодозные режимы, хотя ранняя смертность на них была также выше. D.E. Reese и соавторы сообщили о достижении 80% ПР и 48% БРВ средней продолжительностью 42 месяца на курсе CBV (циклофосфан 7.2 г/м², кармустин 0.6 г/м², вепезид 2.4 г/м); ранняя смертность составила 21% [48]. Другие авторы (Bierman и соавт., 1991; Carella и соавт., 1991; Schmit и соавт., 1992) использовали этот же набор препаратов, но в меньших дозах. При этом ранняя смертность составляла 9-21%, а БРВ – 27% (медиана – 44 мес.), 22% (медиана – 41 мес.) и 36% (медиана – 12 мес.) соответственно [45].

На программе VEAM J.G. Gribben и соавторы добились в 45% случаев двухлетней БРВ при 4.4% ранней смертности, а D.C. Linch сообщил о достижении 62% БРВ (медиана наблюдения – 27 мес.). В последнее время трансплантация периферических стволовых клеток используется чаще, чем пересадка костного мозга, так как позволяет провести мегадозную терапию при вторичной аплазии кроветворения, а также в случае опухолевого поражения костного мозга [46].

Лечение больных неблагоприятной прогностической группы

Длительное время основным методом лечения этой группы больных была полихимиотерапия. Непосредственная эффективность лечения достигала 60-80% полных ремиссий, но 5-летняя общая выживаемость редко превышала 60%, а выживаемость, свободная от неудач лечения, достигала лишь 40% [47]. Попытка объединения в одной программе двух схем полихимиотерапии первой линии MOPP и ABVD для повышения эффективности лечения была произведена в 80-х годах.

В 80-х – начале 90-х годов 9 крупных исследовательских групп провели многоцентровые рандомизированные исследования, пытаясь доказать преимущество 7-8-компонентной полихимиотерапии перед 4-компонентной. Только в 3 из 9 исследований было показано незначительное преимущество 7-8-компонентной химиотерапии перед 4-х компонентной по безрецидивной выживаемости, однако остальные 6 исследований не выявили никаких различий [48].

В этой же серии исследований было показано преимущество программ ABVD и MOPP/ABVD-hybrid перед чередованием в одной программе схем MOPP и ABVD (MOPP/ABVD-alternating) [49].

На основании теоретических разработок в начале 90-х годов группы исследователей из Стэнфорда и Германии (GHSg) независимо друг от друга предложили новую концепцию и новые программы лечения для больных этой группы.

Стэнфордская группа предложила программу Stanford V, а GHSg – BEACOPP-базовый и BEACOPP-эскалированный [50]. Обе программы включали лучевую терапию в дозе 30-36 Гр на зоны исходно больших массивов и/или остаточные опухолевые массы. Появлению этих программ способствовало внедрение в лечебную практику гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ), что позволяло проводить всю программу лечения без существенного удлинения интервалов и снижения доз. В настоящее время наибольшее распространение в мире получила программа BEACOPP [51].

Проанализировав предшествовавшие программы лечения в группе из 706 больных лимфомой Ходжкина с III-IV стадиями, исследователи из GHSg предложили использовать все три принципа интенсификации лечения в одной программе. За основу были взяты схемы COPP и ABVD [52]. Эскалировать в первую очередь можно было миелотоксичные препараты, так как применение Г-КСФ снимало проблему удлинения интервалов у большинства больных. В цикл был добавлен этопозид, как препарат, хорошо зарекомендовавший себя при лечении рецидивов лимфомы Ходжкина, основным токсическим действием которого при эскалации дозы является миелосупрессия. Базовой стала схема COPP, в которой был оставлен прокарбазин, поэтому дакарбазин был изъят как дублирующий препарат [53]. Таким образом, в первые три дня цикла вводятся наиболее миелотоксичные препараты (адриабластин, циклофосфан и этопозид), а винкристин и блеомицин вводятся на 8 день, когда заканчивается прием прокарбазина, и на 9-10 день можно начинать плановое введение Г-КСФ. Поэтапное повышение доз адриабластина, циклофосфана и этопозидов, начиная от базового уровня, позволило установить дозы эскалированного цикла BEACOPP. Цикл возобновляется на 22 день, чем достигается интенсификация доз химиопрепаратов [54].

Эффективность, ответ на лечение, выживаемость и прогноз для жизни

Анализ эффективности программ химиотерапии 80-90-х годов показал, что у больных с распространенными стадиями заболевания полная ремиссия после 6 цикла полихимиотерапии достигается лишь у 50-60% больных, поэтому число циклов было увеличено до 8, и, следовательно, были увеличены суммарные курсовые дозы [55].

Таким образом, при создании этой программы были соблюдены все три условия повышения эффективности химиотерапии: разовая доза, интенсивность дозы, суммарная курсовая доза. Лучевая терапия в этой программе применяется на зоны остаточных опухолевых масс и/или исходно больших массивов в СОД 30-36 Гр [56].

GHSG представила наиболее убедительные доказательства преимущества нового принципа лечения в рандомизированном многоцентровом исследовании. Было проведено сравнение 8 циклов ВЕАСОРР-базового (циклофосфан 650 мг/м² в 1 день, адрибластин 25 мг/м² в 1 день, вепезид 100 мг/м² в 1-3 дни, прокарбазин 100 мг/м² в 1-7 дни, преднизолон 40 мг/м² в 1-8 дни, блеомицин 10 мг/м² в 8 день и винкристин 1.4 мг/м² в 8 день, курс возобновляется на 22-й день), 8 циклов ВЕАСОРР-эскалированного (по дозам адрибластина – 35 мг/м², вепезида – 200 мг/м² и циклофосфана – 1250 мг/м²) и стандартной полихимиотерапии СОРР/АВВД (4 двойных цикла). Облучение зон исходно больших массивов и/или остаточных опухолевых масс проводилось во всех трех сравниваемых программах. Всего в исследование было включено 1180 больных. Частота полных ремиссий составила 83%, 88% и 95% в группах больных, получавших полихимиотерапию СОРР/АВВД, ВЕАСОРР-базовый и ВЕАСОРР-эскалированный.

В РОНЦ с декабря 1998 г. закончили лечение по программе ВЕАСОРР-базовый + лучевая терапия на исходно большие опухолевые массы и/или остаточные лимфатические узлы, прослежены в течение не менее 3 месяцев после окончания лечения и оценены к декабрю 2002 г. 42 больных лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом. Медиана наблюдения составила 24 мес. Группу сравнения составили 69 больных (исторический контроль) с III-IV стадиями, получавших лечение по программе 6-8 циклов СВРР + облучение остаточных лимфатических узлов, медиана наблюдения 61 мес. Результаты лечения оценены в обеих группах при 2-летнем сроке наблюдения. Полные ремиссии достигнуты у 86% больных, получавших ВЕАСОРР, и у 74% больных, получавших СВРР. В течение первых 2 лет после окончания лечения рецидивы лимфомы Ходжкина реже развивались у больных, получавших лечение по программе ВЕАСОРР: 11% против 23% в группе, получавшей СВРР ($p < 0.05$). 2-летняя безрецидивная выживаемость, а также выживаемость, свободная от неудач лечения, и бессобытийная выживаемость также оказались статистически значимо лучше в группе, получавшей ВЕАСОРР: 88% против

65% ($p < 0,05$), 75% против 54% ($p < 0,05$), 72% против 54% ($p < 0,05$) соответственно. Различий в общей выживаемости при 2-х летнем сроке наблюдения выявлено не было ($p = 0,06$), хотя в группе, получавшей BEACOPP, общая выживаемость оказалась ниже (88% против 98% соответственно).

Среди дальнейших разработок интенсифицированных программ лечения для этой группы больных наибольший интерес представляет 14-дневный BEACOPP, в котором используются базовые дозы препаратов, но цикл возобновляется на 15-й день. Лечение проводится при обязательной плановой поддержке Г-КСФ. В многоцентровом исследовании эффективность этой программы оказалась аналогичной программе BEACOPP-эскалированный при меньших суммарных курсовых дозах химиопрепаратов. При медиане наблюдения 24 мес. выживаемость, свободная от неудач лечения, составила 89%, а общая выживаемость – 91%.

Следует отметить, что интенсифицированные программы лечения имеют еще и то преимущество, что проводятся в более короткие сроки: 8 циклов BEACOPP-21 проводятся за 24 недели, 8 циклов BEACOPP-14 – лишь за 16 недель, в то время, как 8 циклов ABVD (или чередующиеся ABVD/COPP) занимают 32 недели.

Статистически значимо было больше больных с прогрессированием заболевания в группе, получавшей COPP/ABVD (12% по сравнению с 8% и 2% соответственно в группах, получавших BEACOPP-базовый и BEACOPP-эскалированный), что и обеспечило лучшую 3-летнюю выживаемость, свободную от неудач лечения, в группах, получавших BEACOPP (70%, 79%, 89% соответственно, $p < 0,05$). Общая выживаемость также имела тенденцию к повышению в группах больных, лечившихся по программе BEACOPP (86%, 91%, 92% соответственно, различия статистически значимы в пользу программы BEACOPP). Смертность в процессе лечения от осложнений терапии была одинаковой (3%, 1% и 2%). Однако в группе больных, получавших BEACOPP-эскалированный, было больше миелоидных лейкозов, в то время как в группах, получавших COPP/ABVD и BEACOPP-базовый, – неходжкинских лимфом [57].

Необходимо сравнить эффективность курсов MOPP-ABVD при сравнении двух режимов ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин и дакарбазин) и MOPP/ABV (эмбихин, винкристин, прокарбазин, преднизолон, доксорубин, блеомицин, винбластин) в качестве первой линии химиотерапии у больных распространенной болезнью Ходжкина.

В исследование включено 856 взрослых больных распространенной болезнью Ходжкина. Все больные были рандомизированы на 2 группы: ABVD и MOPP/ABV [58].

Частота объективного эффекта составила 76% и 80%, 5-летняя безрецидивная выживаемость 63% и 66%, общая пятилетняя выживаемость – 82% и 81% для групп ABVD и MOPP/ABV соответственно.

Клинически значимая легочная и гематологическая токсичность чаще встречалась в группе MOPP/ABV, по сердечно-сосудистой токсичности существенных различий между группами отмечено не было. За период исследования зарегистрировано 24 смертных случая, связанных с началом лечения: 9 в группе ABVD и 15 в группе MOPP/ABV. У 18 больных из группы ABVD и у 28 из группы MOPP/ABV диагностировано второе злокачественное заболевание. У 13 больных развился миелодиспластический синдром или острая лейкемия: у 11 в связи с химиотерапией по схеме MOPP/ABV, у 2 – по схеме ABVD и впоследствии режимом на основе MOPP и ЛТ [59]. Из этого следует, что режимы ABVD и MOPP/ABV – эффективные схемы лечения болезни Ходжкина.

При лечении по схеме MOPP/ABV чаще встречаются осложнения со стороны легких и гематологическая токсичность, а также миелодиспластический синдром и лейкемия. Поэтому схема ABVD может быть рекомендована в качестве стандартного метода лечения диссеминированной болезни Ходжкина [60].

В группе больных с IIВ, III, IV стадиями заболевания четырехлетняя безрецидивная выживаемость составляет 79%, что не отличается от общемировых результатов [61].

Учитывая мировые данные и собственный опыт лечения лимфогранулематоза, разработан новый протокол лечения, который включает 4 варианта терапии в зависимости от исходной стадии и факторов неблагоприятного прогноза. Рестадирирование проводилось после каждого четного курса и после достижения максимального ответа проводится дополнительно 2 курса терапии (для 2 и 3-й групп), но не более 6 для второй группы и не более 8 для третьей группы. Для больных с более чем 4-мя неблагоприятными факторами прогноза четыре последних курса – BEACOPP-стандарт с целью редукции ранней и отсроченной токсичности и удешевления лечения. На конечный результат данная редукция доз препаратов повлиять не должна, так как отмечено, что наибольшее влияние на результат лечения лимфом оказывает индукционная программа и ранняя консолидация. Количество больных с подобным вариантом течения болезни составляет не более 15-20% от общего числа больных с продвинутыми стадиями, и удорожание терапии в этой группе должно окупиться снижением затрат на проведение высокодозной терапии в случае развития рецидива и/или раннего прогрессирования.

Результаты лечения рецидивов после полной ремиссии, индуцированной химиотерапией или комбинированной химиолучевой терапией, не могут считаться удовлетворительными. С прогностической точки зрения эти рецидивы можно подразделить на 2 группы –

рецидивы после короткой (менее 12 мес.) ремиссии и рецидивы после длительной (более 12 мес.) ремиссии. Отдельную группу составляют больные, не достигшие полной ремиссии при первой индукции.

У больных с рецидивом более чем через 12 мес. повторная полная ремиссия может быть получена в 60-90% случаев либо на той же программе химиотерапии, что и первая, либо на другой схеме первой линии, не обладающей перекрестной резистентностью (схемы MOPP и ABVD). Однако лишь у 24% больных остаются в ремиссии через 3 года, и медиана выживаемости после рецидива составляет только 4.3 года.

Результаты лечения в группе больных с ранними, до 12 мес., рецидивами еще хуже. Химиотерапия по схемам первой линии в этой группе больных малоэффективна – полной ремиссии удается достичь лишь у трети больных, а медиана ее продолжительности составляет около 9 мес. при медиане выживаемости в 2.6 года. Крайне неблагоприятны результаты лечения в группе резистентных больных: ремиссии редки и крайне непродолжительны, а медиана выживаемости всего лишь 1.3 года.

Для резистентных больных и больных с первым ранним рецидивом за последние два десятилетия предложено несколько схем химиотерапии второй линии, однако применение даже самых эффективных из них (CEP, CEVD, B-CAV) позволяет достичь полных ремиссий не более чем у 40-44% больных со столь же короткими безрецидивной и общей выживаемостью, как и при схемах первой линии [62].

Малоутешительны и результаты лечения вторых и последующих рецидивов. Отмечено, что с каждым последующим рецидивом уменьшается длительность ремиссий. Известно, что в противоопухолевом действии химиопрепаратов значительную роль играет используемая доза, поэтому в последние десятилетия высокодозная терапия с трансплантацией костного мозга у больных с рецидивами лимфогранулематоза получает все большее распространение [63].

В настоящее время вопрос о преимуществах высокодозной терапии над стандартными схемами лечения интенсивно обсуждается. К концу 90-х годов в ведущих клиниках мира накопился достаточный для обобщения опыт по применению высокодозной терапии у больных лимфогранулематозом. National Cancer Institute (NCI) и European group for Bone Marrow Transplantation (EBMT) в прошедшем году представили анализ отдаленных результатов лечения больных с рецидивами лимфогранулематоза. Группы больных включали 119 (NCI) и 139 (EBMT) человек, медиана прослеженности достигла 40 мес. и 33 мес. Четырехлетняя общая выживаемость больных составила 52% (NCI) и 49% (EBMT), а выживаемость, свободная от прогрессирования, – 62% и 45% соответственно. Исследователями из Национального института рака США (NCI) был проведен

сравнительный анализ результатов лечения группы больных с рецидивами лимфогранулематоза, получивших высокодозную терапию, с группой исторического контроля, получавшей стандартную терапию по схемам, не имеющим перекрестной резистентности с терапией первой линии. Четырехлетняя выживаемость, свободная от прогрессирования, и бессобытийная выживаемость в группе больных, получивших высокодозную терапию, были достоверно выше и составили 62% и 53% по сравнению с 32% и 27% в группе, получавшей стандартную терапию ($p < 0.01$). Тем не менее, общая выживаемость в группах достоверно не различалась (54% и 47%) (64).

Программа MOPP-ABVD в лечении (БХ)

В период с 1990 по 1996 гг. под наблюдением РОНЦ состояло 342 пациента, страдающих БХ: 166 женщин и 176 мужчин [62]. Из них с IA стадией – 2.4%, IB – 0.6%, IIA – 10%, IIB – 18.9%, IIIA – 4%, IIIB – 28.4%, IVA – 2.1%, IVB – 33.6% больных (классификация Ann Arbor, 1970). Более 2/3 больных на момент начала терапии были в возрасте от 15 до 40 лет. У 53% пациентов выявлен склеронодулярный вариант БХ, у 39% смешанно-клеточный вариант, у 3% – лимфоидное преобладание, у 1% – лимфоидное истощение, у 4% – гистологический вариант не определен [65].

Из 342 больных программа полихимиотерапии (ПХТ) MOPP-ABVD проводилась у 191, MOPP – у 11, COPP – у 5, ABVD – у 12, Stanford-V – у 25 и смешанные программы – у 98. С середины 1992 г. программа MOPP-ABVD используется нами в качестве базисного режима ПХТ. Всем больным, получавшим лечение по этой программе, проводилась также лучевая терапия (ЛТ). При I стадии выполнялось 2 блока MOPP-ABVD (т.е. 2 MOPP и 2 ABVD), затем ЛТ мантиевидным полем, при IIA, IIB и IIIA стадиях – 3 блока MOPP-ABVD и субрадикальная ЛТ, при IIIA, IIIB и IV стадиях – 3 блока MOPP-ABVD и радикальная ЛТ. Пациентам с IV стадией, у которых после 3-го блока MOPP-ABVD оставалась резидуальная опухоль, по окончании ЛТ проводился 4-й консолидирующий блок MOPP-ABVD [66].

Общая выживаемость на программе MOPP-ABVD составила при I, IIA IIIA стадиях 100%, при IIB – 91%, при IIIB – 84% и при IV стадии – 69% (максимальный срок наблюдения (СН) – 84 мес., средний СН – 28.4 мес.). Полные ремиссии были достигнуты при I, IIA и IIIA стадиях у всех больных, при IIB – у 97%, при IIIB – у 96% и при IV стадии – у 85%. Безрецидивная выживаемость составила при I, IIA и IIIA – 100%, при IIB – 87%, при IIIB – 82% и при IV стадии – 68% (максимальный СН – 84 мес., средний СН – 27.3 мес.). Программа MOPP-ABVD высокоэффективна в лечении БХ [67]. Больные получающие, по сравнению со стандартным, объем лучевой терапии и жесткое соблюдение расчетной

дозы препаратов, демонстрируют результаты лечения БХ, сравнимые с лучшими мировыми показателями [68].

ЛТ по субрадикальной программе, т.е. без облучения пахово-подвздошных областей, или радикальной программе оставалась методом выбора лишь при I A – II A патологических стадиях, подтвержденных эксплоративной лапаротомией, спленэктомией и биопсией печени, т.е. в тех случаях, когда поражение ниже диафрагмы было исключено гистологически [69]. Попытки уменьшить объем ЛТ до облучения только вовлеченной области при ранних стадиях привели к снижению пятилетней БРВ с 80 до 40%, а по другим данным – с 83 до 32% [70].

При I-II стадиях БХ во многих центрах проводятся от 2-6 курсов ПХТ перед облучением [69]. В этих случаях результаты оказывались всегда выше, и часто – намного, чем при одной ЛТ по радикальной или субрадикальной программе. Так, в исследовании Стэнфордской группы при IA-IIA стадиях БХ девятилетняя БРВ при использовании МОРР и облучении вовлеченных областей составила 83% против 66% при облучении по субрадикальной программе. По данным Датской национальной исследовательской группы, при I-II стадиях БХ семилетняя БРВ на программе МОРР с последующим облучением мантиевидным полем достигала 90%, а при облучении по радикальной или субрадикальной программе без применения химиотерапии – 67% [71].

В исследовании N5 Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC) девятилетняя БРВ при лечении МОРР с дальнейшим облучением по радикальной или субрадикальной программе составляла 83%, а при одной ЛТ по радикальной программе – 66% [72]. Впрочем, при использовании одной лишь химиотерапии результаты также были ниже, чем при комбинированном лечении. По данным ВОИЦ, семилетняя БРВ у больных с прогностически неблагоприятными I-II стадиями БХ, получавших ПХТ, составила 36%, а при комбинированном лечении – 85% [73]. По сообщению P.J. O'Dwier и соавторов, из больных с IB-IIIА стадиями БХ, которым проводилась комбинированная терапия (6 курсов МОРР + облучение), полная ремиссия (ПР) была достигнута у 94%, а в группе пациентов, получавших только ПХТ (6 курсов МОРР), – у 80% [74].

Результатом анализа этих исследований стало утверждение, что ЛТ как единственный метод лечения является оптимальной лишь при IA стадии без факторов риска (ФР) [24], и только в этих случаях должна применяться эксплоративная лапаротомия со спленэктомией [75].

Так, например, в работах Стэнфордской и Гарвардской групп наличие четырех и более пораженных областей не влияло ни на ОВ, ни на БРВ, тогда как этот признак был определен как существенный ФР в исследовании N5 EORTC [76].

Ускорение СОЭ свыше 40 мм/ч не влияло на ОБ и БРВ в работе Датской национальной исследовательской группы, а в работе N5 EORTC оно увеличивало вероятность возникновения рецидива, но не влияло на ОБ. По одним данным, возраст свыше 40 лет не является фактором риска развития рецидива, а по другим – значительно увеличивает его вероятность. Вероятно, общая точка зрения будет найдена лишь в будущих массовых многоцентровых исследованиях [77].

Как и при локальных формах БХ, при лечении промежуточных стадий (IIВ-IIIА) нет единой терапевтической стратегии. Почти все авторы считают необходимым проведение комбинированного лечения: 6 курсов ПХТ, затем – облучение, дозы и объем которого также остаются спорными. В случае проведения комбинированной терапии эксплоративная лапаротомия со спленэктомией признана нецелесообразной практически всеми авторами, как при локальных, так и при генерализованных стадиях БХ [78].

В противоположность ранним стадиям, лечение развернутых стадий БХ (IIIВ-IV) является комбинированным и начинается всегда с ХТ. После достижения полной или частичной ремиссии как консолидирующее лечение проводится ЛТ. К настоящему времени разработано несколько десятков схем ПХТ БХ, и большинство из них сравнимы по эффективности [79].

Тем не менее, альтернирующая программа MOPP-ABVD до сих пор остается стандартом химиотерапии БХ и является основным режимом ПХТ в большинстве клиник мира.

В Германии и некоторых других странах в этой схеме вместо мустаргена используется циклофосфан. В начале 80-х годов Р. Климо и соавторы предложили модифицированный вариант этого режима, т.е. MOPP/ABVD гибрид, в котором все восемь препаратов вводились в течение одного курса. В последующих исследованиях при использовании этого варианта не было выявлено увеличения ОБ и БРВ в сравнении с обычным MOPP-ABVD [80].

Побочные эффекты и осложнения

Среди пациентов, получавших антрациклин-содержащие режимы, лишь в 10% случаев развивается рецидив после достигнутой полной ремиссии, поэтому группа больных, нуждающихся в высокодозной консолидации, очень мала и неопределенна. S.M. Lee и соавт. специально проследили пациентов моложе 60 лет, которые были в стадии ремиссии более 6 мес. В наихудшей прогностической группе у 43% пациентов возник рецидив в течение 5 лет. Следует отметить, что проведение высокодозной ПХТ всем пациентам из неблагоприятной прогностической группы было бы слишком дорогой стратегией.

А.М. Carella и соавт. выделили крайне неблагоприятную группу больных, у которых была достигнута ремиссия с помощью MOPP-ABVD и проведения высокодозной консолидирующей терапии; 17 из 22 больных живы без признаков болезни в среднем 86 мес.

После того как стало возможным полное излечение БХ, пристальное внимание клиницистов стала привлекать проблема осложнений проведенного лечения.

Другие продолжительные всесторонние испытания эффективности сдвоенных режимов показали, что сдвоенные режимы MOPP/ABVD были одинаково эффективны, как и чередование режимов MOPP/ABVD, но обладали большей эффективностью по отношению последовательных режимов MOPP и ABVD [15,16]. Одно главное преимущество режима AVVD – это низкая частота продолжительных побочных эффектов по сравнению с другими режимами. MOPP, например, провоцирует бесплодие у большинства мужчин и женщин в возрасте больше 30 лет [18]. Кроме того, больные, получающие режим MOPP в сочетании с облучением, имеют 3% риск развития острого лейкоза в дальнейшем [9]. Отличительный момент, режим AVVD имеет преимущества за счет меньшей частоты побочных эффектов, особенно таких как бесплодие и вторичная лейкемия или миелодиспластический синдром. Однако наблюдаются кардио- и пульмо-токсичные эффекты при проведении от 6 до 8 курсов AVVD, которые также проявляются и в комбинации с облучением. AVVD – стандартный режим химиотерапии, используемый в комбинации с другими режимами, и все другие комбинации должны быть проверены в будущих исследованиях [20].

Приблизительно 80% больных, леченных режимом BEACOPP с повышенными дозами, будут страдать бесплодием в конце курса химиотерапии, принимая во внимание то, что больные с режимом AVVD не имеют проблем в репродуктивной системе. Однако современные методы репродуктивной медицины позволяют большинству мужчин зачать здоровых детей, и большинство молодых людей соглашаются на криопрезервацию их спермы перед началом лечения [81].

Режим BEACOPP также связан с более высоким уровнем гематологических осложнений. Кроме того, имеется более высокая частота возникновения острого миелолейкоза (AML) и миелодиспластического синдрома (MDA): сообщается, что при режиме BEACOPP с повышенными дозами выявлены 9 случаев AML/MDS, при основном режиме BEACOPP – 4 случая AML/MDS и при режиме COPP/ABVD – 1 случай AML/MDS. Однако частота вторичных новообразований, включая развитие другой лимфомы, была самой высокой у больных, получавших режим COPP/ABVD. Показатель смертности за 5 лет, включая все острые и другие причины смерти, был 8-18% для COPP/ABVD, 13% для основного режима BEACOPP и 5-8% для режима BEACOPP с повышенными дозами. Так, медиана

находится на уровне 5 лет, 10 из 100 больных получающих лечение в режиме COPP/ABVD умирают. Это свидетельство выдвигает на первый план важность полной выживаемости как окончательный знаменатель для определения эффективной стратегии в лечении прогрессирующей лимфомы Ходжкина.

Все осложнения можно разделить на две большие группы. В первую входят осложнения, непосредственно связанные с токсическим воздействием ПХТ и ЛТ на организм: лучевые пульмониты и пневмосклероз, миокардиодистрофия, гипофункция желез внутренней секреции (щитовидной железы, надпочечников, гонад и тимуса), иммунодефицитные состояния и инфекционные осложнения, нарушения костеобразования и др. Другую составляют вторично индуцированные злокачественные опухоли.

Облучение легочной ткани часто осложняется развитием лучевого пульмонита, а через 6-12 месяцев после окончания лечения – лучевым фиброзом, который также наблюдается после применения блеомицина. Гипофункция щитовидной железы – частое осложнение, так как она попадает в поле облучения при ЛТ на шейно-надключичную область и средостение. Если в поле облучения попадает сердце, то частота лучевого повреждения миокарда и перикарда достигает 50%. Доксорубицин при превышении суммарной дозы 300 мг/м² также может вызвать повреждение миокарда. Впрочем, при стандартной терапии БХ антрациклиновые кардиомиопатии встречаются редко, т.к. суммарная доза доксорубицина после шести курсов MOPP-ABVD составляет 150 мг/м². При длительном наблюдении больных с I-III стадиями БХ смертность от любой сердечно-сосудистой патологии составляет 16%, в развитии которой не последнюю роль играют осложнения от проведенного лечения. Относительный риск (RR) смерти от любой сердечно-сосудистой патологии и смерти вследствие любой патологии коронарных артерий у больных, получавших лечение по поводу БХ, составляет 3.1 и 1.87 соответственно.

Подавляющее большинство химиопрепаратов вызывает стойкое повреждение гонад. Степень токсичности прямо пропорциональна дозе цитостатика. Большую гонадотоксичность демонстрируют натулан, мустарген, антрациклины. Мужчинам детородного возраста перед началом лечения после достоверной спермограммы проводится криоконсервирование спермы. Женщинам детородного возраста с целью подавления овуляции и тем самым повышения резистентности гонад к токсическому воздействию во время химиотерапии назначают гормональные контрацептивы (марвелон и др.) по стандартной схеме. Впервые гонадопротекция при ПХТ была осуществлена Nigano в 1963 г. В течение последующего времени по этой теме был проведен ряд исследований, однако до сих пор в мировой клинической практике гонадопротекция у женщин не получила широкого распространения.

При ЛТ на пахово-подвздошную область женщинам выполняется операция овариопексии – вывод яичников из поля облучения и фиксация их к дну матки. Танталовые скобки служат маркерами расположения яичников при разметке полей облучения [82].

У больных, получавших лечение по поводу БХ, через несколько лет после окончания терапии повышается риск развития вторых злокачественных опухолей, среди которых чаще всего наблюдаются острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛЛ), лимфопролиферативные и солидные опухоли. В динамике развития вторично индуцированных опухолей имеется закономерность: ОНЛЛ развиваются только в первые 10 лет после окончания лечения, пик их наблюдается на 5-7 годы; солидные опухоли развиваются через 5 и более лет после окончания лечения; лимфосаркомы – позже 10 лет, а рак молочной железы – позже 20 лет. Для каждой опухоли имеется своя корреляция с проведенным лечением. Так, установлена связь между развитием ОНЛЛ и алкилирующими агентами – циклофосфаном, хлорбутином, мустаргеном, другими химиопрепаратами – винкристином, винбластином, прокарбазином и белюстином [83].

Облучение грудной клетки связано с повышенным риском развития рака легких и других органов грудной клетки. Риск развития опухолей костей, суставов, суставного хряща и мягких тканей повышен после назначения прокарбазина, блеомицина и доксорубицина. Вероятность развития вторичной опухоли наиболее высока при одновременном сочетанном применении ПХТ и ЛТ. Это было показано А.И. Воробьевым в 1972 г., когда при облучении и проводимой одновременно с ним ПХТ по схемам СОРР и МОРР количество вторичных ОНЛЛ, особенно эритромиелозов, среди больных БХ достигала 6%. Этот феномен был объяснен сочетанным воздействием на организм двух мощных мутагенных факторов – ионизирующей радиации и цитостатических препаратов. Для того чтобы исключить эффект их наложения, было предложено увеличивать перерывы между ПХТ и ЛТ как минимум до месяца. Такая терапевтическая стратегия сейчас принята в ГНЦ РАМН и в некоторых других клиниках страны. В клиниках США и Европы перерыв между ПХТ и облучением не превышает 2-3 недель и определяется показателями гемограммы [84].

По данным J. Kaldor, риск развития ОНЛЛ у больных, которым проводилось комбинированное лечение, и у больных, получавших только ПХТ без ЛТ, примерно одинаков и превышает показатели по популяции более чем в 100 раз, тогда как после одного облучения он повышен лишь в 5 раз. В противоположность этим данным, P.L. Zinzani и соавторы сообщили о 15-летнем наблюдении 552 пациентов с БХ, 109 из которых проводилась только ПХТ, 115 – только ЛТ и 328 – комбинированное лечение (МОРР + ЛТ). В группах, где проводилась или ЛТ, или ПХТ, не было зарегистрировано ни одного случая ОНЛЛ. В группе, где проводилось комбинированное лечение, у 14 больных

развились ОНЛЛ, причем всем больным в ходе лечения проводилась спленэктомия. По данным, полученным Р. Valagussa и соавторами при анализе результатов лечения 1329 больных БХ, вероятность развития ОНЛЛ при ПХТ составляла $1.4\% \pm 2.3\%$, после облучения и терапии МОРР – $10.2\% \pm 5.2\%$, после облучения и терапии АВВД – 0, после облучения и ПХТ по другим программам – $4.8\% \pm 1.6\%$. Вероятность развития вторичного ОНЛЛ была наибольшей у больных, получавших терапию МОРР после не приведшего к ремиссии облучения ($15.5\% \pm 7.4$). Е. Brusamolino и соавторы сообщили о многоцентровом анализе 75 случаев вторично индуцированных ОНЛЛ после лечения БХ. Из них комбинированную терапию получали 88%, только ПХТ – 9% и одну ЛТ – 3%. Среди 322 больных БХ, наблюдавшихся в ГНЦ РАМН, у которых перерыв между ПХТ и ЛТ был не менее месяца, не было зарегистрировано ни одного случая ОНЛЛ (максимальный срок наблюдения – 20 лет). Однако из тех немногих пациентов, у которых этот промежуток по разным причинам был сокращен до 2-3 недель, у одной больной развился острый миеломонобластный лейкоз. В другом наблюдении одному больному вне нашей клиники одновременно с облучением проводилась ПХТ по программе СОРР (не приведшая к ПР). Через 3.5 года после этого и через 1 год после достижения ПР на программе dexa-ВЕАМ были выявлены метастазы в шейные и подмышечные лимфатические узлы резко анаплазированного железистого рака из неустановленного первичного очага (при этом ПР БХ сохранялась). Нужно сказать, что, по данным отечественных авторов, число вторично индуцированных опухолей у больных БХ значительно ниже, чем на Западе [100]. Реально онкологические диспансеры на местах не сталкиваются с этими осложнениями. Это может быть связано с тем, что в большинстве онкодиспансеров России при любых стадиях БХ основным методом лечения до сих пор является ЛТ, а химиотерапии уделяется лишь вспомогательная роль. Малая вероятность развития вторичной опухоли при низком уровне излечения БХ – это сомнительное достижение. Почти во всех онкологических клиниках страны курсы СОРР и СВРР остаются единственными режимами, применяемыми в качестве ПХТ 1-й линии, а их общее количество нередко не превышает трех. Частота Вторичных опухолей повышается с увеличением числа курсов ПХТ и дозы химиопрепаратов, а в российских клиниках как раз типичен недобор дозы: натулан редко назначается выше 150 мг на прием (тогда как расчетная доза часто бывает 200 мг и выше), преднизолон, независимо от показателей площади поверхности тела, часто дается в стандартной дозе 60 мг [85]. Вероятно, с изменением терапевтической стратегии и повышения качества лечения БХ проблема вторичных опухолей в России станет более актуальной.

Большое внимание уделяется снижению токсичности лечения и проблеме вторично индуцированных опухолей.

Литература

1. Клиническая онкогематология.// Ред. Волкова М.А. М.: Медицина, 2001.
2. Hodgkin's disease.// Ed. by Mauch PV, Armitage JO, Diehl V et al. Philadelphia, 1999.
3. Ruffer J-U, Sieber M, Pfistner B et al.// Leukemia & Lymphoma, 2001, V.42 (Suppl.2).
4. Duggan DB, Petroni GR, Jonson JL et al.// J. Clin. Oncol., 2003, V.21, P.607-614.
5. Sieber M, Engert A, Diehl V.// Ann. Oncol., 2000, 11 (Suppl.1), P.81-85.
6. Кондратьева Н.Н., Демина Е.А., Нивинская М.М. и др.// Терапевтический архив, №8, 2000, С.45-49.
7. Franklin J & Diehl V.// Ann. Oncol., 2002, 13(Suppl.1), P.98-101.
8. Sieber M, Franklin J, Bredenfeld H et al.// Blood, 2001, V.98, 2848a (abstr).
9. Расстригин Н.А.// Альтернирующая полихимиотерапия лимфогранулематоза. Автореф. канд. дисс., М., 1999.
10. Hasenclever D, Diehl V.// A prognostic score for advanced Hodgkin's disease International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N. Engl. J. Med., 1998, 339, 1506.
11. Stein H, Diehl V et al.// Hodgkin's Disease. In: Mauch P et al (eds) Hodgkin's Disease. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999, 121.
12. Пивник А.В., Расстригин Н.А., Кременецкая А.М., Капланская И.Б., Мирзоян Э.Э., Готман Л.Н., Сотников В.М., Панышин Г.А., Скидан Н.И.// Анализ четырехлетнего опыта диагностики и лечения болезни Ходжкина. Пробл. гематол., 1995; 1, 27-32.
13. Пивник А.В., Расстригин Н.А., Франк Г.А., Луценко И.Н.// Болезнь Ходжкина у пожилых людей. Материалы конф. «Пожилкой больной. Качество жизни». 1996, С.102.
14. Расстригин Н.А., Пивник А.В.// Лечение болезни Ходжкина – достижения и проблемы. Пробл. гематол. и перелив. крови. 1997, №3, С.18-28.
15. Расстригин Н.А., Пивник А.В., Марголин О.В., Кременецкая А.М., Сотников В.М., Цыба Н.Н.// Программа MOPP-ABVD в лечении болезни Ходжкина (БХ). В сб. «Успехи теоретической и клинической медицины», 1998, вып.2, раздел VIII, С.220.
16. Строяковский Д.Л., Моисеева Т.Н., Медведев П.В., Харазишвили Д.В., Расстригин Н.А., Пивник А.В.// Интенсивная программа полихимиотерапии (ПХТ) deха-ВЕАМ у пациентов с лимфогранулематозом (ЛГМ) и лимфосаркомами. Материалы конф. «Проблемы трансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови». 19-21 янв. 1999 г., С.47.
18. Connors J, Klimo P, Adams G et al.// Treatment of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy – comparison of MOPP/ABVD hybrid regimen with alternating courses of MOPP and ABVD: a report from the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. J. Clin. Oncol., 1997, I, 1638.
19. Hoppe RT, Cosset JM, Santoro A et al.// Treatment of unfavorable stage I-II Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM, eds. Hodgkin's disease. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999:475.
20. Glick J, Young M, Harrington D et al.// MOPP/ABV hybrid chemotherapy for advanced Hodgkin's disease significantly improves failure-free and overall survival: the 8-year results of the intergroup trial. J. Clin. Oncol., 1998; 16:19.
21. Somers R, Carde P, Henry-Amar M et al.// A randomized study in stage IIIB and IV Hodgkin's disease comparing eight courses of MOPP versus an alteration of MOPP with ABVD: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group and Groupe Pierre-et-Marie-Curie controlled clinical trial. J. Clin. Oncol., 1994; 12:279.

22. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D et al.// BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 1998; 16:3810.
23. Ferme C, Bastion Y, Lepage E et al.// The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 1995; 6:543.
24. Schmitz N, Sextro M, Pfistner B.// HDR-1: high-dose therapy (HDT) followed by hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease (HD): final results of a randomized GHSG and EBMT trial (HD-R1). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1999; 18[Suppl.5]:18.
25. Diehl V, Mauch PM, Harris NL.// Chapter 45: Lymphomas, 45.6: Hodgkin's Disease in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th Edition; ed. DeVita TD, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott Williams&Wilkins, 2001.
26. Mauch PM, Weiss L, Armitage JO.// Hodgkin's disease in *Cancer Medicine*, 6th Edition; ed Holland J, Frei E. BC Decker Inc, Hamilton, London, 2003: 2182.
27. Ptushkin VV, Uss AL, Afanasyev BV, Karamanesht EE, Zhukov NV, Milanovich NF, Mikhaylova NB, Korenkova IS, Demina EA, Zmachinski VA, Pugachev AA, Borodkin SV.// High dose chemotherapy (HDC) with autologous stem cell rescue (ASCR) in patients with poor prognosis Hodgkin's disease: results from 4 centers in Belarus, Russia and Ukraine. Abstracts of Russian-Norwegian conference in hematology, September 4-7, 2003, Saint-Petersburg, P.94.
28. Демина Е.А., Юрьева Т.В., Тумян Г.С., Кондратьева Н.Е., Пирогова Н.А.// *Тер. арх.*, 1998; 7:49-53.
29. Diehl V, Franklin J, Hansenclever D et al.// *Ann. Oncol.*, 1998; 9(Suppl.5):68-71.
30. Hodgkin's disease.// Ed. by Mauch PV, Armitage JO, Diehl V et al.//Philadelphia, 1999.
31. Henry-Amar M, Ferme C, Thomas J et al.// *Leukemia & Lymphoma*, 2001; 42(Suppl.2):Abstr., P.174-P.84.
32. Carde P.// *Leukemia & Lymphoma*, 2001; 42(Suppl.2):Abstr., I.40, P.14.
33. Sarris AH, Kliche AO, Nadali G et al.// *Leukemia & Lymphoma*, 2001; 42(Suppl.2):Abstr., I.27, P.10.
34. Ильин Н.В.// Современная лучевая терапия злокачественных лимфом. *Радиология* 2002. Материалы 3-го Росс. научн. форума. М., 2002.
35. Кондратьева Н.Е.// Особенности течения I-II стадий лимфогранулематоза с поражением средостения. Дисс. канд. мед. наук. М., 2001.
36. Панышин Г.А., Сотников В.М., Пивник А.В. и соавт.// Лучевая терапия в комплексном лечении больных лимфогранулематозом IV стадии заболевания. *Вопр. Онкологии*, 1999, №2, т.45, С.158-161.
37. Argiris A, Seropian S, Cooper DL.// High-dose BEAM chemotherapy with auto-logous peripheral blood progenitor-cell transplantation for unselected patients with primary refractory or relapsed Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 2000, 11(6):665-72.
38. Barton MB, Rose A, Lonergan D et al.// Mantle planning: report of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group film survey and consensus guidelines. *Australas Radiol.*, 2000, Nov; 44(4):433-8.
39. Brusamolino E, Lunghi F, Orlandi E et al.// Treatment of early-stage Hodgkin's disease with four cycles of ABVD followed by adjuvant radiotherapy: analysis of efficacy and long-term toxicity. *Haematologica*, 2000; 85(10):1032-9.

40. Coleman M, Kaufmann T, Nisce LZ, Leonard JP.// Treatment of nonlaparotomized (clinical) stage I and II Hodgkin's disease patients by extended field and splenic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000; 46(5):1235-8.
41. Cellai E, Magrini SM, Masala G et al.// The risk of second malignant tumors and its consequences for the overall survival of Hodgkin's disease patients and for the choice of their treatment at presentation: analysis of a series of 1524 cases consecutively treated at the Florence University Hospital. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001 Apr 1; 49(5):1327-37.
42. Diehl V.// From the tumor cell to the cure of Hodgkin's Disease. *Ann. Oncol.*, 2002, V.13, S.2, P.1.
43. Hoskin PJ, Smith P, Linch DC.// Late morbidity and survival in early stage Hodgkin's disease treated with involved field or wide field radiotherapy alone *Ann. Oncol.*, 2002, V.13, S.2, P.1.
44. Josting A, Rueffer U, Franklin J et al.// Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*, 2000, 96(4):1280-6.
45. MacKenzie RG, Franssen E, Wong R et al.// Risk-adapted therapy for clinical stage I-II Hodgkin's disease: 7-years results of radiotherapy alone for low-risk disease, and ABVD and radiotherapy for high-risk disease: *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*, 2000; 12(5):278-88.
46. Moskowitz C, Zelenetz A, Yahalom J.// Risk-Adapted therapy for patients with relapsed or primary refractory Hodgkin's Disease. *Ann. Oncol.*, 2002, V.13, S.2, P.201.
47. Bjorkholm M, Axdorph U, Grimfors G et al.// Fixed versus response-adapted MOPP/ABVD chemotherapy in Hodgkin's disease. A prospective randomized trial. *Ann. Oncol.*, 1995, V.6 (Suppl.9), P.895-899.
48. Canellos GP, Petroni GR, Wasserman T et al.// EVA Chemotherapy (etoposide, vinblastine, doxorubicin) plus subtotal nodal irradiation as primary therapy for unfavorable localized Hodgkin's disease. *Ibid.*, 1996, V.7 (Suppl.3), P.50.
49. Connors JM. // Evaluation and treatment of early stage Hodgkin's disease. *ASCO Educational Book*, 1997, P.240-243.
50. Forman SJ.// The role of high-dose therapy and stem-cell transplantation in the management of Hodgkin's disease. *ASCO Educational Book*, 1997, P.244-247.
51. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D et al.// Combined modality treatment vs chemotherapy alone in Hodgkin's disease: an overview on randomized trials. *Ann. Oncol.*, 1996, V.7 (Suppl.3), P.22.
52. Raemaekers J, Burgers M, Henre-Amar M et al.// Patients with stage III/IV Hodgkin's disease in partial remission after MOPP/ABV chemotherapy have excellent prognosis after additional involved-field radiotherapy: Interim results from the ongoing EORTC LCG and GPMC Phase III Trial. *Ann. Oncol.*, 1996, V.7 (Suppl.3), P.22.
53. Tesch H, Brosteanu O, Hasenclever D et al.// Comparison of COPP/ABVD and COPP/ABV/IMEP in the treatment of Hodgkin's disease results of HD5 and HD6 studies of the German Hodgkin Study Group. *Ann. Oncol.*, 1996, V.7 (Suppl.3), P.50.
54. Hasenclever D, Diehl V.// A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N. Engl. J. Med.*, 1998; 339:1506-14.
55. Sieber M, Franklin J, Tesch H et al.// Two cycles ABVD plus extended field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early stage Hodgkin's disease: Results of the German Hodgkin's Lymphoma study group (GHSH) trial HD7. *Blood*, 2002; 100:341 (abstr).

56. Canellos GP, Niedzwiecki D.// Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346:1417-18.
57. Glick JH, Young ML, Harrington D et al.// MOPP/ABV hybrid chemotherapy for advanced Hodgkin's disease significantly improves failure-free and overall survival: the 8-year results of the intergroup trial. *J. Clin. Oncol.*, 1998; 16:19-26.
58. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL et al.// A randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *Clin. Oncol.*, 2003; 21:607-14.
59. Bartlett NL, Rosenberg SA, Hoppe RT et al.// Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report. *J. Clin. Oncol.*, 1995; 13:1080-88.
60. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S et al.// Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J. Clin. Oncol.*, 2002; 20:630-37.
61. Radford JA, Rohatiner AZS, Dunlop DJ.// Preliminary results of a four-centre randomised trial paring weekly VAPEC-B chemotherapy with the ChlVPP/EVA hybrid regimen in previously untreated patients. *ProcAm Soc. Clin. Oncol.*, 1997; 16:12.
62. Radford JA, Rohatiner AZ, Ryder WD et al.// ChlVPP/EVA hybrid versus the weekly VAPEC-B regimen for previously untreated Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, 2002; 20:2988-94.
63. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al.// German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 348:2386-95.
64. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M et al.// Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 2003; 95:971-80.
65. Josting A, Rueffer U, Franklin J et al.// Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin`s lymphoma – a report from the German Hodgkin`s Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood*, 2000; 96:1280-86.
66. Josting A, Franklin J, May M et al.// New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J. Clin. Oncol.*, 2002; 20:221-30.
67. Canellos GP.// Treatment of relapsed Hodgkin's disease: strategies and prognostic factors. *Ann. Oncol.*, 1998; 9 (suppl.5): 91-96.
68. Josting A, Katay I, Rueffer U et al.// Favorable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue at the time of maximal response to conventional salvage therapy (Dex-BEAM). *Ann. Oncol.*, 1998; 9:289-95.
69. Brice P, Divine M, Simon D et al.// Feasibility of tandem autologous stem-cell transplantation (ASCT) in induction failure or very unfavorable (UF) relapse from Hodgkin's disease (HD). SFGM/GELA Study Group. *Ann. Oncol.*, 1999; 10: 1485-88.
70. Khouri IF, Keating M, Korbling M et al.// Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J. Clin. Oncol.*, 1998; 16:2817-24.
71. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al.// German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*, 2002; 359:2065-71.

72. Josting A, Rudolph C, Mapara M et al.// Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma – results of a large multicenter study for the prospective randomized HDR-2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSB). *Blood*, 2002; 100:812 (abstr).
73. Diehl V, Sextro M, Franklin J et al.// Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J. Clin. Oncol.*, 1999; 17:776-83.
74. Andre M et al.// *Blood*, 1998, 92:1933-1940.
75. Bonfante V et al.// *J. Clin. Oncol.*, 1997; 15:528-534.
76. Carrella AM et al.// *Leukemia and Lymphoma*, 1996; 21:63-70.
77. de Witt M et al.// *Ann. Oncol.*, 1997; 8:57-60.
78. Hoppe RT.// *J. Clin. Oncol.*, 1998; 9:87-90.
79. Joaiing A et al.// *Ann. Oncol.*, 1998; 9:289-295.
80. Игнашина Е.В.// Эндокринная регуляция репродуктивной системы и ее сохранение у женщин с болезнью Ходжкина в процессе комбинированной терапии. Автореф. канд. дисс., М., 1998.
81. Насибов О.М.// Фиброз легких, кардиопатии и вторичные опухоли у лиц и длительной ремиссии лимфогранулематоза. Автореф. канд. дисс., М., 2000.
82. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB et al.// Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J. Clin. Oncol.*, 2000;18:487-97.
83. Строяковский Д.Л., Пивник А.В., Шаплов В.С. и др.// Первые результаты комбинированной терапии рецидивных и рефрактерных форм лимфогранулематоза (полихимиотерапия, лучевая терапия, удаление остаточного медиастинально новообразования). Тер архив, 2000, 7, С.42-47.
84. Пустовойт Л.А.// Пути сохранения репродуктивной функции в процессе полихимиотерапии у женщин, страдающих болезнью Ходжкина. Материалы V Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 21-25 апр. 1998 г., С.490.
85. Schneider U, Lomax A, Lombriser N.// Comparative risk assessment of secondary cancer incidence after treatment of Hodgkin's disease with photon and proton radiation. *Radiat. Res.*, 2000 Oct; 154(4):382-8.