

Терапия лимфомы Ходжкина у детей и подростков (обзор литературы)

Кулева С.А., Колыгин Б.А.

*ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздравсоцразвития России
С-Петербург*

19775, С-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 68

Phone: (812).596 65 43

Fax: (812).596 89 47

E-mail: Kulevadoc@yandex.ru

Резюме: Обсуждены основные этапы развития представлений о лечебной тактике лимфомы Ходжкина - от местной паллиативной лучевой терапии до комбинированного химиолучевого лечения. Представлены отдаленные результаты различных вариантов терапии.

Ключевые слова: дети, подростки, лимфома Ходжкина, терапия.

Treatment of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents (a literature review)

Kulyova S.A., Kolygin B.A.

Research Institute of Oncology. NN Petrov, "Health Ministry of Russia, St. Petersburg

Abstract: The basic development periods of representations about therapy of Hodgkin's lymphoma - from local palliative radiation therapy to combined modality treatment - are discussed. The late outcomes of various treatment methods are presented.

Key words: children, adolescents, Hodgkin's lymphoma, treatment.

История лимфогранулематоза началась в 1832 году, когда английский врач Томас Ходжкин (Hodgkin Th., 1832) описал несколько случаев этого заболевания, в последующем названного его именем (лимфома Ходжкина - ЛХ, болезнь Ходжкина). В 1898 году Штернберг (Sternberg C., 1898) и в 1902 году Дороти Рид (Reed D.M., 1902) сделали гистопатологическое описание болезни Ходжкина. Терапия болезни Ходжкина и других лимфом на протяжении XIX века была только симптоматической. В 1902 году доктор Вильям Пусей (Pysei W.A., 1902) впервые для лечения заболевания применил рентгеновское излучение. Период с 1920 по 1950 годы характеризовался тем, что свое право завоевывало хирургическое лечение локализованных форм лимфогранулематоза (Baker C., Mann W.N., 1939; Berkson J., Gage P., 1952; Slaughter D.P., Craver L.F., 1942). Однако в большинстве случаев оперативное лечение сочеталось с облучением, что определяло положительный исход (Minot G.R., Isaacs R., 1926; Shimkin M.B. et al., 1955).

На рис. 1 показаны показатели смертности больных лимфомой Ходжкина за последние 30 лет в США (Ries L.A.G. и соавт., 1997). В 50-х и ранних 60-х гг. этот показатель превышал 1,8 на 100.000 населения, к 1994 году он снизился до 0,47 на 100.000 населения. Данная динамика связана как с улучшением терапевтических стратегий, так и с уменьшением числа и степени выраженности отдаленных последствий.

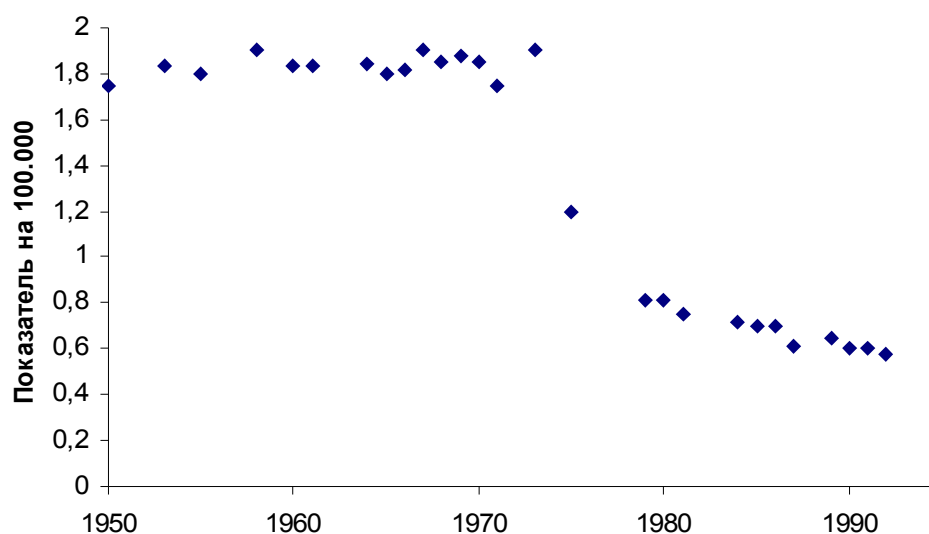


Рис.1: Показатели смертности в 1950-1994 годах (Ries L.A.G. и соавт., 1997)

Поначалу методом выбора в лучевом лечении ЛХ была классическая рентгенотерапия, выполняемая в виде местного паллиативного облучения клинически или рентгенологически определяемых увеличенных лимфатических узлов. Используя этот метод, часто удавалось достичь полную или частичную ремиссию, однако, спустя определенное время возникали местные (при использовании небольших доз излучения) или отдаленные рецидивы заболевания. Начало внедрения гамма-терапевтических и ускорительных установок дало возможность значительного увеличения объема облучаемых тканей и подведения высоких доз к очагу, что послужило предпосылкой для разработки методов радикальной лучевой терапии ЛХ.

Долгое время радикальная программа облучения считалась адекватным методом терапии локальных форм заболевания. Она позволяла достичь положительных результатов у большинства больных. Это лечение было направлено на эрадикацию не только явных очагов поражения, но и на субклинически манифестирующие зоны. Основными задачами данной программы являлись выбор объема облучения; выбор оптимальных очаговых зон на пораженные лимфатические узлы и зоны субклинического поражения; максимальное щажение окружающих органов и тканей, для чего были необходимо было применение фигурных полей, свинцовых блоков и экранов; последовательность облучения первичного

очага и зон с наибольшей вероятностью возобновления опухолевого роста. Применялись две методики радикальной программы облучения. Во-первых, это крупнопольный вариант лучевой терапии (Glatstein E., 1977; Kaplan H.S., 1980); второй вариант – это многопольный (последовательный), при котором сначала воздействию подвергались первичные очаги поражения, а затем смежные.

Дистанционная гамма-терапия проводилась через встречные поля, формирование которых осуществлялось в соответствии с топографией опухолевого процесса. Суммарная очаговая зона на пораженные лимфатические узлы составляла у детей, как и у взрослых, от 3000 до 5000 рад, а на зоны субклинического поражения – 3500 рад.

В табл. 1 приведены результаты использования лучевой терапии в качестве монолечения у пациентов с I-II стадиями заболевания.

Таблица 1

Результаты лучевой терапии пациентов с лимфомой Ходжкина I-II стадий

Автор	5-летняя OS (%)
Mintz U. и соавт., 1979	91
Hoppe R.T. и соавт., 1982	96
Liew K.H. и соавт., 1983	90
Maity A. и соавт., 1992	100

*OS – overall survival – общая выживаемость

Только лучевая терапия (облучение в СОД 35 Гр выявленных зон поражения - IF) применялась английской группой UKCCSG для лечения детей с IA стадией (Barret A. et al., 1990). Выяснилось, что 10-летнее бессобытийное течение отмечено лишь у 70% больных, однако применение ПХТ при рецидивах позволило достичь 92% выживаемости, что чуть ниже отмечающейся при комбинированном лечении. Более поздний анализ результатов этого исследования (Capra M. et al., 2007) подтвердил полученные ранее данные, при этом для I стадии 10-летняя OS составила 92,6%, а EFS – 65,4%. Подобная же тактика (облучение по методике IF в дозе 35 Гр) была использована S.Donaldson с соавт. (1990) в группе из 12 детей, у которых диагностирована I стадия при типе лимфоидного преобладания. К 15-летнему сроку живы все пациенты, а безрецидивное течение отмечено у 86% леченных.

В настоящее время выделяют несколько вариантов облучения:

- тотальное облучение лимфатических узлов (рис. 2b);
- субтотальное облучение – облучение всех лимфатических узлов, за исключением пахово-подвздошных (рис. 2a);

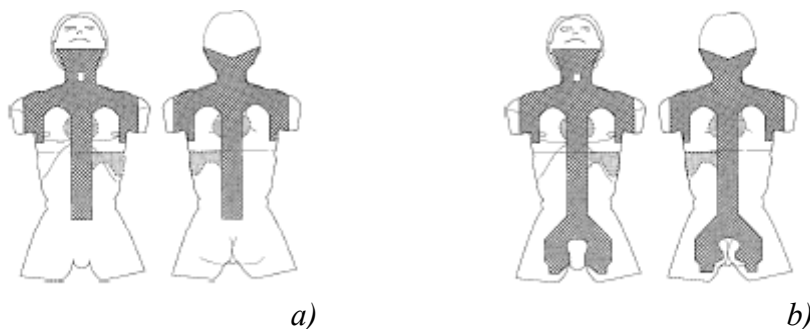


Рисунок 2. Изображение полей облучения по радикальной программе (а – субтотальное облучение; b – тотальное облучение)

- расширенные поля - облучение пораженных и смежных с ними лимфатических узлов, в которых высок риск субклинического метастазирования (рис. 3a, b);

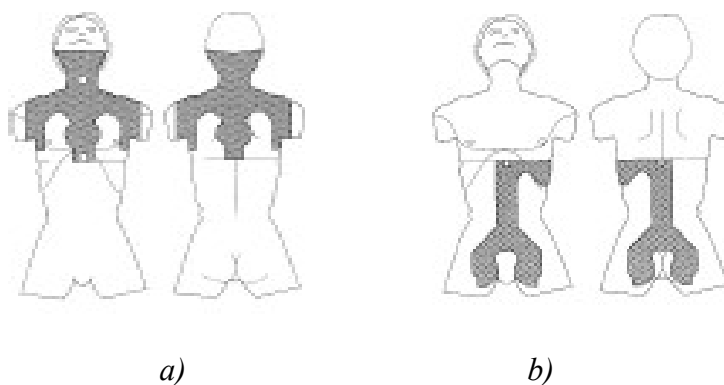


Рисунок 3. Расширенное облучение лимфатических узлов (а - «мантиевидное»; b – в виде перевернутой буквы «Y»)

- вовлеченные поля – облучение только пораженных областей лимфатических узлов (рис. 4).

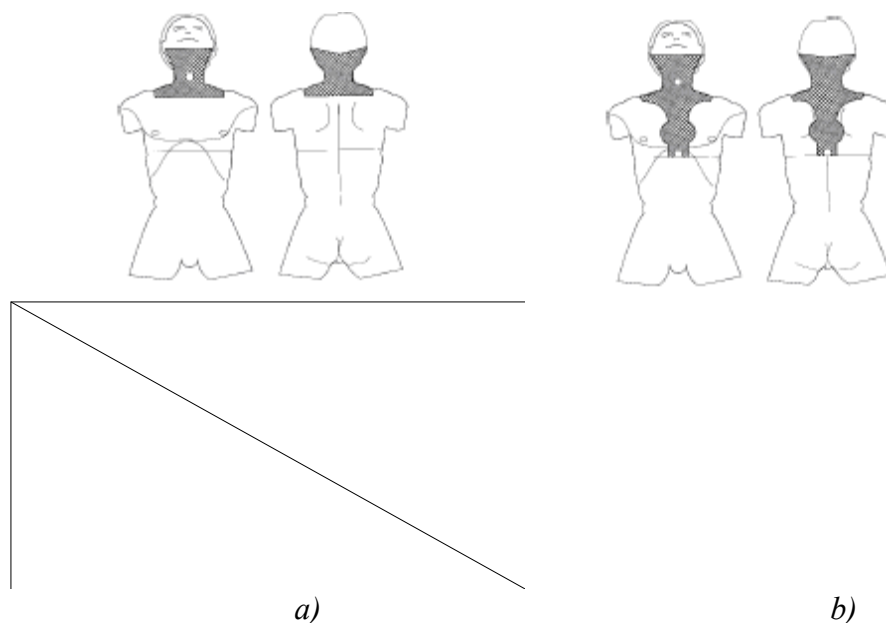


Рисунок 4. Вовлеченные поля (а – поражение шейно-надключичных лимфатических узлов; b – поражение парааортальных лимфатических узлов)

Внедрение лекарственного лечения также имеет свою историю. Использование иприта в качестве химического оружия в Первую, а затем во Вторую мировые войны привлекло внимание ученых как средство, подавляющее гемопоэз и вызывающее лимфоцитолитический эффект. Это было начальным этапом химиотерапии лимфом и лейкозов. Мустарген – первый препарат алкилирующего действия, созданный учеными-химиками на основе иприта.

Монохимиотерапия лимфомы Ходжкина начала использоваться 60 лет назад. Применение винбластина в дозе 6 мг/м^2 1 раз в неделю в течение 8-10 недель позволяло достигать ремиссии у 50 % больных. Использование комбинаций винбластина и винкристина, винбластина и хлорбутина показало не только более высокую эффективность комбинированного лечения, но и его хорошую переносимость.

Режимы монохимиотерапии показаны в табл. 2.

Таблица 2

Монохимиотерапия лимфомы Ходжкина

Препарат	Режим введения	Разовая доза	Суммарная доза
Циклофосфан	р.о., в/в, в/м	20-40 мг/м ²	2500-3000 мг
Эмбихин (мустарген)	в/в	6 мг/м ²	24-36 мг/м ²
Хлорамбуцил (лейкеран)	р.о.	0,3-0,5 мг/м ²	70 мг
Винбластин	в/в	6 мг/м ²	48 мг/м ²
Натулан (прокарбазин)	р.о.	100 мг/м ²	2800-3500 мг/м ²
Блеомицин	в/в, в/м	5-10 мг	10-20 мг
N-нитрозометилмочевина	в/в	8-10 мг/кг	300-500мг
Преднизолон	р.о., в/в, в/м	80-120 мг/м ²	1600-4800 мг/м ²

Первые же сенсационные сообщения о высоких результатах использования четырехкомпонентной схемы полихимиотерапии МОРР (табл. 3) появились 20 лет спустя после начала использования монохимиотерапии (De Vita V. et al., 1967, 1970).

Таблица 3

Схема МОРР

Препараты	Доза препаратов (мг/м ²)	Пути введения	Дни введения
Мустарген	6	в/в	1 и 8 дни
Онковин	1,4	в/в	1 и 8 дни
Прокарбазин	100	р.о.	1-14 дни
Преднизолон	40	р.о.	1-14 дни

В табл. 4 представлены некоторые сведения о 5-летних результатах лечения больных с применением МОРР и МОРР-подобных схем.

Таблица 4

Пятилетние результаты лечения больных с лимфомой Ходжкина

Автор	Результаты	
	OS (%)	DFS (%)
I-II стадии		
Teilett F. и соавт., 1979	90	87
Hoppe R.T. и соавт., 1982	92	87
Nissen N.I., Nordentoft A.M., 1982	93	92
Anderson H. и соавт., 1984	93	91
IIIА стадия		
Wiernik P.H. и соавт., 1979	100	90
Fuller L.M. и соавт., 1980	85	68
Hoppe R.T. и соавт., 1980	89	86
Rodgers R.W. и соавт., 1981	85	76
IIIВ стадия		
Mauch P. и соавт., 1979	91	74
Fuller L.M. и соавт., 1980	74	68
Rodgers R.W. и соавт., 1981	80	73

*DFS – disease-free survival – выживаемость, свободная от заболевания (без прогрессии и рецидива)

Показатели выживаемости превышали 80% при безрецидивной выживаемости более 70%. Однако с увеличением числа леченных и удлинением сроков наблюдения за ними стали выявляться и серьезные последствия применения МОРР (особенно у детей и подростков): снижение фертильности, в большей степени наблюдающаяся у мужчин; увеличение риска вторых опухолей и лейкозов и т.д. В дальнейшем было выяснено, что эти осложнения обусловлены использованием алкилирующих препаратов и натулана, но попытки их замены приводили к ухудшению результатов лечения. За 40 лет было испытано огромное количество различных схем полихимиотерапии, но лишь ABVD (адрибластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), предложенная G.Bonadonna с соавт. (1975), оказалась способной конкурировать с МОРР по эффективности, а ее применение сопровождалось меньшим числом отдаленных последствий. В настоящее время ABVD считается «золотым» стандартом в терапии лимфомы Ходжкина у взрослых несмотря на то, что использование больших суммарных доз блеомицина может в ряде случаев обусловить развитие пневмосклероза, а применение антрациклинов – кардиомиопатий.

В табл. 5 приведены сведения о рандомизированных исследованиях, результаты которых позволили перейти от экстенсивной радиотерапии в полных дозах (нередко в сочетании с ПХТ типа МОРР) к ПХТ с использованием 2-4 циклов АВВД и облучению по методике «вовлеченных» полей более низкими дозами.

Таблица 5

Результаты терапии (полихимиотерапии с/без облучения) лимфомы Ходжкина у детей

Исследовательская группа	Число пациентов	Стадия	Полихимиотерапия	Лучевая терапия	Период наблюдени я (годы)	OS (%)	DFS (%) или EFS (%)	Локализация и стадии
Комбинированная терапия								
Stanford/St.Jude/ Boston Consortium (Hudson M.M. et al., 2004)	15 62	I II	3 VAMP/3COP 3 VAMP/3COP	15-25,5 Гр, IF 15-25,5 Гр, IF	5,8	-	100 78	
Немецкое мультицентровое исследование (Dorffel W. et al., 2003)	281 212	I-IIA II _E A, IIB, IIIA	2OPPA/OEPA 2OPPA/OEPA+2COPP	20-35 Гр, IF	5	-	94 93	

Stanford/St.Jude/ Boston Consortium (Donaldson, 2002)	110	I/II	4VAMP	15-25,5 Гр, IF	5	99	93	
U.S.CCG (Nachman J.B. et al., 2002)	294	IA/B, IIA	4COP/ABV	21 Гр, IF	3	100	97	
SFOP (Landman-Parker J. et al., 2000)	171	I-II	4VBVP (ПР, ЧР)	20 Гр, IF	5	97,5	91	
	27	I-II	4VBVP+1-2OPPA	20 Гр, IF	5		78	
Royal Marsden (Shankar A.G. et al., 1998)	46	I-III	8VEEP	30-35 Гр, IF	5	93	82	
Royal Marsden (Shankar A.G. et al., 1997)	125	I-II	6-10ChLVPP	35 Гр, IF	10	92	85	
Stanford (Hunger S.P. et al., 1994)	44	I-III	3MOPP/3ABVD	15-25,5 Гр, IF	10	100	100	
St.Jude (Hudson M.M. et al., 1993)	58	II/III	4-5COP(P)/3-4ABVD	20 Гр, IF	5	96/100	96/97	
SFOP (Oberlin O. et al., 1992)	79	I-IIA	4AVBD	20-40 ГР, IF	6	-	90	
	67	I-IIA	2MOPP/2ABVD	20-40 ГР, IF	6	-	87	
	31	IB-IIIB	3MOPP/3ABVD	20-40 ГР, IF	6	92	-	
Stanford (Donaldson S. et al., 1987)	27	I-II	6MOPP	15-25 Гр, IF	5	100	96	
Только полихимиотерапия								
Немецкое мультицентровое исследование (Dorffel W. et al., 2003)	113 52	I-IIA II _E A, IIIB, IIIA	2OPPA/OEPA 2OPPA/OEPA+2COPP	-	5	-	97 78	
U.S.CCG (Nachman J.B. et al., 2002)	106	IA/B, IIA	4COP/ABV	-	3	100	91	
Никарагуа (Baez F. et al., 1997)	14	I, IIA	6COPP	-	3	100	100	
Аргентина (Sackmann-Mureiel F. et al., 1997)	10	IA, IIA	3CVPP	-	6,7	-	86	
	16	IB, IIIB	6CVPP	-			87	
Коста-Рика (Lobo-Sanahuja F., 1994)	52	IA-IIA	6CVPP	-	5	100	90	

Таблица 5 (продолжение)

Исследовательская группа	Число пациентов	Стадия	Полихимиотерапия	Лучевая терапия	Период наблюдения (годы)	OS (%)	DFS (%) или EFS (%)	Р а
--------------------------	-----------------	--------	------------------	-----------------	--------------------------	--------	---------------------	-----

								с п р о с т р а н е н н ы е с т а д и и
Комбинированная терапия								
Немецкое мультицентровое исследование (Schellong G. et al., 1996)	179	II _E B, III _E A/B, IIIB, IVA/B	2OEPА/OPPA+4COPP	20 Гр, IF	5	98/89	83/91	
Немецкое мультицентровое исследование (Dorffel W. et al., 2003)	265	II _E B, III _E A/B, IIIB, IVA/B	2OPPA/OEPА+4COPP	20-35 Гр, IF	5	90	90	
St.Jude (Hudson M.M., 1993)	27	IV	4-5COP(P)/3-4ABVD	20 Гр, IF	5	86	85	
Stanford (Donaldson S. et al., 1987)	28	III-IV	6MOPP	15-25,5 Гр, IF	7,5	78	84	

Stanford (Hunger S.P. et al., 1994)	13	III-IV	3MOPP/3ABVD	15-25,5 Гр, IF	10	85	69	
Stanford/St.Jude/ Boston Consortium (Friedmann A.M. et al., 2002)	56	I/II* (n=26) III/IV (n=30)	6VEPA	15-25,5 Гр, IF	5	81,9	67,8	
Stanford/St.Jude/ Boston Consortium (Hudson M.M. et al., 2004)	82	III IV	3 VAMP/3COP 3 VAMP/3COP	15-25,5 Гр, IF	5,8	92,7	68,9 68,5	
Торонто (Jenkin D et al., 1990)	57	IIA-IV	6MOPP	25-30 Гр, EF	10	85	80	
U.S.CCG (Fryer C.J. et al., 1990)	54	III-IV	6ABVD	21 Гр, EF	4	90	87	
POG (Weiner M.A. et al., 1997)	80	IIБ, IIIА-IV	4MOPP/4ABVD	21 Гр, EF	5	87	80	
U.S.CCG (Nachman J.B. et al., 2002)	394	I/II**, IIБ, III	6COPP/ABV	21 Гр, EF	3	95	87	
U.S.CCG (Nachman J.B. et al., 2002)	141	IV	COPP/ABV+CHOP+ Ara-C/VP-16	21 Гр, EF	3	100	90	
Только полихимиотерапия								
Немецкое мультицентровое исследование (Dorffel W. et al., 2003)	57	II _Е Б, III _Е А/В, IIIБ, IVА/В	2OPPA/OEPA+4COPP	-	5	90	80	
U.K.CCSG (Atra A. et al., 2002)	67	IV	6-8ChLVPP	-	5	80,8	55,2	
U.S.CCG (Nachman J.B. et al., 2002)	394	I/II**, IIБ, III	6COPP/ABV	-	3	100	83	
U.S.CCG (Nachman J.B. et al., 2002)	141	IV	COPP/ABV+CHOP+ Ara-C/VP-16	-	3	94	81	
Австралия/Новая Зеландия (Ekert H. et al., 1999)	53	I-IV	5-6VEEP	-	5	92	78	
U.S.CCG (Hutchinson R.J. et al., 1998)	57	III/IV	6MOPP/6ABVD	-	4	84	77	
Никарагуа (Baez F. et al., 1997)	23	IIIБ, IV	8-10COPP-ABV	-	3	-	75	

Таблица 5 (окончание)

Исследовательская группа	Число пациент ов	Стадия	Полихимиотерапия	Лучевая терапия	Период наблюдения (годы)	OS (%)	DFS (%) или EFS (%)	
Только полихимиотерапия								
Нидерланды (Van den Berg H. et al., 1997)	21 17 21	I-IV (<4 cm) I-IV I-IV	6MOPP 6AVBD 3MOPP/3ABVD	-	5	100 94 91	91 70 91	
POG (Weiner M.A. et al., 1997)	81	IIБ, IIIА-IV	4MOPP/4ABVD	-	3	96	79	
Коста-Рика (Lobo-Sanahuja F. et al., 1994)	24	IIIБ, IV	6CVPP/6EBO	-	5	81	60	
Мадрас, Индия (Sripada P.V. et al., 1995)	43	IIБ-IVБ	6COPP/AVB	-	5	-	90	

* "Bulky disease" (МТИ $\geq$ 0,33 или размер конгломерата $\geq$ 6 см);

** наличие неблагоприятных факторов (более 4 зон поражения, МТИ $\geq$ 0,33, размер конгломерата $\geq$ 10 см);

OPPA – онковин/винкристин, прокарбазин/натулан, преднизолон, адрибластин/доксорубицин

OEPa – онковин/винкристин, VP-16/этопозид, преднизолон, адрибластин/доксорубицин

COPP – циклофосфамид, онковин/винкристин, прокарбазин, преднизолон

VBVP – винбластин, блеомицин, VP-16/вепезид, преднизолон

ABVD – адрибластин/доксорубицин, винбластин, VP-16/вепезид, ДТИК/дакарбазин

MOPP – мустарген/эмбихин, онковин/винкристин, преднизолон, прокарбазин/натулан

ChLVPP – хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизолон

CVPP – циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизолон

COPP/ABV – циклофосфамид, онковин/винкристин, прокарбазин, преднизолон/ адрибластин/доксорубицин, блеомицин, винбластин

VAMP – винбластин, адрибластин/доксорубицин, метотрексат, преднизолон

VEEP – винкристин/онковин, этопозид/VP-16, эпирубицин, преднизолон

CHOP – циклофосфамид, адрибластин/доксорубицин, онковин/винкристин, преднизолон

EBO – эпирубицин, блеомицин, онковин/винкристин

IF – involved-field radiotherapy – лучевая терапия по методике «вовлеченных» полей

EF – extend-field radiotherapy – лучевая терапия по расширенной программе

Комбинированное использование лучевой и химиотерапии позволило существенно увеличить эффективность лечения больных ЛХ, обеспечило условия для последовательного уменьшения объемов облучения и величины СОД и, вследствие этого, значительного снижения частоты серьезных осложнений ЛТ. Логичным следствием движения, направленного к уменьшению объема ЛТ, стали попытки полного отказа от облучения и перехода к только цитостатическому лечению ЛХ. Лечение ЛХ только цитостатиками известно с 70-х годов прошлого столетия. Так, J.Ziegler с соавт. (1972), применив схему MOPP у детей с I-II стадиями, достигли сравнительно высоких для тех лет показателей (65%) 5-летней выживаемости. Позднее, C.Olweny с соавт. (1978) сообщили, что при ранних стадиях заболевания цифры выживаемости составляют 75%, а при распространенных формах – 60%. Начиная с 1984 г., детские онкологи из Нидерландов (Behrendt H. et al., 1996; Berg H. et al., 1997) практически отказались от использования лучевой терапии при ЛХ у детей и подростков. Позднее в рандомизированных исследованиях (Weiner M.A. et al., 1997; Hutchinson R.J. et al., 1998), было показано, что адекватным следует считать назначение не менее 8 циклов ПХТ. Правомочность этого утверждения доказывают и результаты GPOH – 95 (Ruhl U. et al., 2001), когда была предпринята попытка отказаться от лучевой терапии в случаях полной ремиссии после ПХТ. Выяснилось, что число рецидивов было выше при распространенных стадиях (проводилось 6 циклов ПХТ), если по достижении полной ремиссии ЛТ не назначалась.

Однако ряд крупных многоцентровых исследований показал, что отказ от ЛТ

приводит к достоверному снижению показателей безрецидивной выживаемости, в первую очередь, за счет увеличения числа рецидивов в первично пораженных лимфатических узлах (Nachman J. et al., 2002; Atra A. et al., 2002; Hutchinson R.J. et al., 1998; Baez F. et al., 1997; Lobo-Sanahuja F. et al., 1994).

Серьезным аргументом против попыток перехода от комбинированного к химиотерапевтическому лечению больных ЛХ, по мнению французских исследователей, служит то, что использование одной ПХТ неизбежно повлечет за собой увеличение количества циклов и суммарных доз противоопухолевых препаратов, а это может привести к значительному увеличению числа ранних и поздних осложнений от потенциально токсичной системной терапии.

Подтверждением высказанным опасениям явилось сообщение о 4-6-кратном увеличении числа индуцированных лейкозов и миелодисплазий при переходе от стандартной комбинированной терапии к более агрессивным лечебным протоколам.

При локализованном заболевании большинство центров проводят 4 цикла ПХТ (однако, по результатам рандомизированных исследований последних лет становится ясным, что в ряде случаев можно ограничиться 2-мя циклами) и облучение в режиме IF только первично пораженных зон в дозах 30-35 Гр. Пятилетняя выживаемость и FFP в этой группе превышают 90%. В настоящее время у взрослых или закончены (GHSB HD 10) или ведутся (GHSB HD 13) рандомизированные исследования, целью которых является попытка уменьшить дозы облучения (до 20 Гр) и размеры полей, найти возможно более эффективный режим ПХТ и определить оптимальное число циклов (вероятно, достаточно 2-х циклов).

При распространенном заболевании больные традиционно подвергались ПХТ с использованием сначала МОРР и его аналогов, позднее – АВВД и их гибридных сочетаний (МОРР/ABV, МОРР/ABVD). Несмотря на высокий процент первичных полных ремиссий (более 80%), число неудач первичного лечения и рецидивов достигало 30-40%, которые при этом достаточно плохо реагировали на «терапию спасения». Поиски более эффективных режимов привели к созданию схемы Stanford V и трех вариантов BEACOPP. Последняя схема была испытана в нескольких рандомизированных исследованиях, выявивших ее преимущество перед стандартными схемами типа АВВД. Следует, однако, помнить, что

сроки наблюдения за больными еще невелики и при длительном наблюдении эти преимущества уменьшатся за счет поздних осложнений.

Тем не менее, в настоящее время при лечении этой группы больных, как правило, используются (Hutchinson R.J. et al., 1998):

ABVD – 6-8 циклов. После 4-6 циклов проводится оценка полноты ремиссии. В случаях полной ремиссии назначается еще 2 цикла ПХТ. Зоны первично массивного поражения подлежат консолидирующей лучевой терапии в дозах 20-36 Гр.

BEACOPP – 8 циклов, после чего проводится консолидирующее облучение первичных очагов, имевших размеры более 5 см в дозах 30-36 Гр.

В настоящее время большинство исследователей считает, что несмотря на отдаленные последствия ЛТ, облучение должно быть обязательным компонентом комбинированной терапии ЛХ у детей и подростков в случаях с массивным поражением средостения и у больных с распространенными стадиями при частичной ремиссии после индуктивной ПХТ.

Понятно, что результаты, достигаемые в ведущих клиниках, не могут быть улучшены дальше, поэтому основное внимание направлено на поиск оптимального баланса между максимальной эффективностью и минимальными последствиями лечения. В этом плане наиболее целенаправленные поиски подобного равновесия между объемом лечебных нагрузок и высокой эффективностью лечения ведет немецкая группа DAL-GPOH-HD. В опубликованных (Dorffel W. et al., 2003) результатах протокола GPOH-HD-95, в который за 1995-2001 гг. было включено 1018 детей и подростков из 7 стран Европы. Отмечено, что только в 1 группе риска при условии достижения полной ремиссии после 2-х циклов ПХТ, отказ от облучения не приводил к ухудшению результатов лечения. Во 2-й и 3-ей группах риска результаты лечения зависели от дополнительного к химиотерапии облучения: если цифры выживаемости были одинаковыми, то цифры DFS существенно различались (92% в группе с облучением и 78% у необлученных пациентов). По-видимому, результаты данного исследования в большей степени отражают истинную картину, чем метаанализ, выполненный на очень серьезном уровне, но с привлечением сведений о группах больных, леченных с разным подходом.

В настоящее время в онкопедиатрии большое внимание уделяется двум направлениям оптимизации лечебной тактики при лимфоме Ходжкина: применение схем в

альтернирующем режиме с тем, чтобы суммарные дозы наиболее «опасных» цитостатиков не превышали пороговых, и исключение этих препаратов из используемых схем. Перспективным путем уменьшения суммарных доз препаратов представляется использование принципов так называемой риск-адаптированной терапии, т.е. зависимость числа циклов полихимиотерапии от группы риска (уменьшение лечебных нагрузок (лучевых и цитостатических) при ранних стадиях лимфомы Ходжкина и интенсификация терапии при распространенных формах заболевания). В основе риск-адаптированной терапии заложен принцип ранжирования больных на группы риска, при котором присваиваемый ранг (группа риска) зависит от количества прогностически значимых неблагоприятных факторов.

Список литературы

1. Колыгин Б.А, Кобиков С.Х. Лимфогранулематоз у детей и подростков / СПб.: Гиппократ, 2008. – 264 с.
2. Anderson H., Deakin D.-P., Wagstaff Y. et al. A randomized study of adjuvant chemotherapy after mantle radiotherapy in supradiaphragmatic Hodgkin's disease PS IA-IIb: a report from the Manchester Lymphoma Group // Br. J. Cancer. – 1984. – No. 6. – P. 695-702.
3. Atra A., Higgs E., Capra M. et al. ChIVPP chemotherapy in children with stage IV Hodgkin's disease: results of the UKCCSG HD 8201 and HD 9201 studies // Br. J. Haematol. – 2002. – Vol. 119. – No. 3. – P. 647-651.
4. Baez F., Ocampo E. Treatment of childhood Hodgkin's disease with COPP-ABV (hybrid) without radiotherapy in Nicaragua // Ann. Oncol. – 1997. – Vol. 8. – No. 3. – P. 247-250.
5. Baker M.C. and Mann W.N. Hodgkin's disease: a study of sixty-five cases // Guy's Hosp. Rep. – 1939. – Vol. 89. – P. 83-107.
6. Berkson J. and Gage P. Survival cures for cancer patients following treatment // J. Am. Stat. Assoc. – 1952. – Vol. 47. – P. 501-515.
7. Boiron M., Teillet F., Bernard J. et al. A reappraisal of clinical and biological signs in staging of Hodgkin's disease // Cancer Res. – 1971. – Vol. 31. – P. 1723-1729.
8. 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. – Vol. 36. – P. 252-259.
9. Canellos G.P., Anderson J.R., Propert K.J. et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with AVBD // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 1478-1484.
10. Carde P. The chemotherapy/radiation balance in advanced Hodgkin's lymphoma: overweight which side? // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – No. 36. – P. 9058-9062.
11. De Vita V., Serpick A. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease [abstract] // Proc.Am.Assoc.Cancer Res. - 1967. – V.8. – P.13.

12. De Vita V., Serpick A., Carbone P.P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease // *Ann. Intern. Med.* – 1970. – Vol. 73. – P. 881-895.
13. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M. et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 2386-2395.
14. Donaldson S.S. Pediatric Hodgkin's disease – up, up, and beyond // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 54. – P. 1-8.
15. Donaldson S.S., Link M.P. Combined modality treatment with low-dose radiation and MOPP chemotherapy for children with Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.* – 1987. – Vol. 5. – No. 5. – P. 742-749.
16. Dorff W., Luders H., Ruhl U. et al. Preliminary results of the multicenter trial GPON-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook // *Clin. Pediatr.* – 2003. – Vol. 215. – P. 139-145.
17. Duggan D.B., Petroni G.R., Johnson J.L. et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an Intergroup Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – No. 4. – P. 607-614.
18. Ekert H., Toogood I. High incidence of treatment failure with vincristine, etoposide, epirubicin, and prednisolone chemotherapy with successful salvage in childhood Hodgkin disease // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1999. – Vol. 32. – No. 4. – P. 255-258.
19. Friedmann A.M., Hudson M.M., Weinstein H.J. et al. Treatment of unfavorable childhood Hodgkin's disease with VEPA and low-dose, involved-field radiation // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – No. 14. – P. 3088-3094.
20. Fryer C.J., Hutchinson R.J., Krailo M. et al. Efficacy and toxicity of 12 courses of ABVD chemotherapy followed by low-dose regional radiation in advanced Hodgkin's disease in children: a report from the Children's Cancer Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 1990. – Vol. 8. – No. 12. – P. 1971-1980.
21. Fuller L.M., Gamble Y.F., Velasquez W.G. et al. Evaluation of the significance of prognostic factors in stage III Hodgkin's disease treated with MOPP and radiotherapy // *Cancer.* – 1980. – Vol. 45. – P. 1352-1364.
22. Gobbi P.G., Broglia C., Berte R. et al. Lomustine and melphalan cannot be replaced by

- cyclophosphamide and etoposide without reducing efficacy in MOPPEBVCAD chemotherapy for advanced Hodgkin's disease // *Haematologica*. – 2000. – Vol. 85. – No. 7. – P. 722-728.
23. Gobbi P.G., Broglia C., Levis A. et al., MOPPEBVCAD chemotherapy with limited and conditioned radiotherapy in advanced Hodgkin's lymphoma: 10-year results, late toxicity and second tumors // *Clin. Cancr. Res.* – 2006. – Vol. 12. – No. 2. – P. 529-535.
24. Gobbi P., Levis A., Chisesi T. et al. ABVD versus modified Stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linformi // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – No. 36. – P. 9198-9207.
25. Hodgkin Th. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen // *Med. Chir. Trans.* – 1832. – Vol. 17. – P. 68-114.
26. Hoppe R.T. The contemporary management of Hodgkin's disease // *Radiology*. – 1988. – Vol. 169. – P. 297-304.
27. Hoppe R.T., Coleman C.N., Cox P.S. et al. The management of stage I-II Hodgkin's disease with irradiation alone or combined modality therapy: the Stanford experience // *Blood*. – 1982. – Vol. 59. – P. 455-465.
28. Hoppe R.T., Rosenberg S.A., Kaplan H.S. et al. Prognostic factors in pathological stage IIIA Hodgkin's disease // *Cancer*. – 1980. – Vol. 46. – P. 1240-1246.
29. Hudson M.M., Greenwald C., Thompson E. et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – No. 1. – P. 100-108.
30. Hudson M.M., Krasin M., Link M.P. et al. Risk-adapted, combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – No. 22. – P. 4541-4550.
31. Hunger S.P., Link M.P., Donaldson S.S. ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 12. – No. 10. – P. 2160-2166.
32. Hutchinson R.J., Fryer C.J., Davis P.C. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the

- Children's Cancer Group. Phase III trial // J. Clin. Oncol. –1998. – Vol. 16. – P. 897-906.
33. Jenkin D., Doyle J., Berry M. et al. Hodgkin's disease in children: treatment with MOPP and low-dose, extended field irradiation without laparotomy: late results and toxicity // Med. Ped. Oncol. – 1990. – Vol. 18. – P. 265-272.
34. Johnson P.W., Radford J.A., Cullen M.H. et al. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 trial (ISRCTN97144519) // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 9208-9218.
35. Landman-Parker J., Pacquement H., Leblanc T. et al. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with Etoposide, Bleomycin, Vinblastine, and Prednisone before low-dose radiation therapy – results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90.//J.Clin.Oncol.- 2000. – Vol. 18. – No. 7.- P.1500-1507.
36. Leiw K.H. Ding J.C., Cruickshank D. et al. Prognostic factors in patients with subdiaphragmatic Hodgkin's disease // Hematol. Oncol. – 1983. – Vol. 1. – P. 205-214.
37. Lobo-Sanahuya F., Garsia I., Barrantes J. Pediatric Hodgkin's disease in Costa Rica: twelve years' experience of primary treatment by chemotherapy alone, without laparotomy // Med. Pediatr. Oncol. – 1994. – Vol. 22. – P. 398-403.
38. Mauch P., Goodman R., Rosenthal D.S. et al. An evaluation of total nodal irradiation as treatment for stage IIIA Hodgkin's disease // Cancer. – 1979. – Vol. 43. – P. 1255-1261.
39. Minot G.R. and Isaacs R. Lymphoblastoma (malignant lymphoma); age and sex incidence, duration of disease, and the effects of roentgen-ray and radium irradiation and surgery // J. A. M. A. – 1926. – Vol. 86. – P. 1185-1189.
40. Mintz U., Miller J.B., Golomb H.M. et al. Pathologic stage I and II Hodgkin's disease // Cancer. – 1979. – Vol. 44. – P.1101.
41. Nachman J.B., Sposto R., Herzog P. et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieved a complete response to chemotherapy. // J. Clin. Oncol. - 2002. - Vol. 20. - № 18. - P. 3765-3771.
42. Nissen N.I., Nordentoft A.M. Radiotherapy versus combined modality treatment of stage I and II Hodgkin's disease // Cancer/ Treatm. Repts. – 1982. – Vol. 66. – P. 799-803.

43. Oberlin O., Lewerger G., Paquement H. et al. Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease. The experience of the French Society of Pediatric Oncology // J. Clin. Oncol. – 1992. – Vol. 10. – No. 10. – P. 1602 – 1608.
44. Pusey W.A. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays: a preliminary report // JAMA. – 1902. – Vol. 38. – P. 166-169.
45. Reed D.M. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis // Johns Hopkins Hosp. Rep. – 1902. – Vol. 10. – P. 133-196.
46. Rodgers R.W., Fuller L.M., Hagemester F.B. et al. Reassessment of prognostic factors in stage IIIA and IIIB Hodgkin's disease treated with MOPP and radiotherapy // Cancer. – 1981. – Vol. 47. – P. 2196-2203.
47. Sackmann-Muriel F., Zubizarreta P., Gallo G. et al. Hodgkin's disease in children: results of a prospective randomized trial in a single institute in Argentina // Med. Pediatr. Oncol. – 1997. – Vol. 29. – P. 544-552.
48. Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian Study-Group since 1978. // Ann. Oncol. - 1996. - Vol. 7. - № 4. - P. 67-72.
49. Schellong G., Brämswig J.H., Hörnig-Franz I. Treatment of children with Hodgkin's disease - results of the German Pediatric Oncology Group. // Ann. Oncol. - 1992. - Vol. 3. - № 4. - P. 73-76.
50. Schellong G., Brämswig J., Hörnig-Franz I. Hodgkin's disease in children: combined modality treatment for stages IA, IB and IIA // Ann. Oncol. – 1994. – Vol. 5 (Suppl. 2). – P. 113-115.
51. Schellong G., Hornig-Franz I., Riepenhausen M. et al. Hodgkin's disease Stage IV Study (SIOP-HD-IV/87) // SIOP News. – 1993. – No. 7. – P. 5.
52. Shankar A.G., Ashley S., Atra A. et al. A limited role for VEEP (vincristine, etoposide, epirubicin, prednisolone) chemotherapy in childhood Hodgkin's disease // Eur. J. Cancer. – 1998. – Vol. 34. – No. 13. – P. 2058-2063.
53. Shankar A.G., Ashley S., Radford N. et al. Does histology influence outcome in childhood Hodgkin's disease? Results from the United Kingdom Children's Cancer Study Group // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 15. – No. 7. – P. 2622-2630.

54. Shimkin M.B., Opperman K.C., Bostick W.L. and Low-Beer B.V.A. Hodgkin's disease: an analysis of frequency distribution and mortality at the University of California Hospital, 1914-1951 // *Ann. Int. Med.* – 1955. – Vol. 42. – P. 136-153.
55. Slaughter D.P. and Craver L.F. Hodgkin's disease; 5 year survival rate; value of early surgical treatment; notes on 4 cases of long duration // *Am. J. Roentgenol.* – 1942. – Vol. 47. – P. 596-606.
56. Sripada S.S., Tenali S.G., Vasudevan M., Viswanadhan S. Hybrid (COPP/ABV) therapy in childhood Hodgkin's disease: a study of 53 cases during 1989-1993 at the Cancer Institute, Madras // *Pediatr. Hematol. Oncol.* – 1995. – Vol. 12. – P. 333-341.
57. Sternberg C. Über eine eigenartige unter dem bilde der pseudoleukemie verlaufende tuberkulose des lymphatischen apparates // *Z. Heilk.* – 1898. – Bd. 19. – S. 21-90.
58. Teillet F., Delbrück H., Bayle-Weisgerber Ch. Et al. Möglichkeiten einer therapiereduction beim morbus Hodgkin. II. Ermöglicht eine primäre polychemotherapie der verzicht auf eine exlorative splenektomie bei klinisch lokalisiertem krankheitsbefall? // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1979. – Bd. 104. – S. 1405-1409.
59. Van den Berg H., Stuve W., Behrendt H. Treatment of Hodgkin's disease in children with alternating mechlorethamine, vincristine, procarbazine, and prednisone (MOPP) and adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) courses without radiotherapy // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 23-27.
60. Weiner M.A., Leventhal B., Brecher M.L. et al. Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total-nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – No. 8. – P. 2769-2779.
61. Wiernik P.H., Gustafson J., Schimpff S.C. et al. Combined modality treatment of Hodgkin's disease confined to lymph nodes. Results eight years later // *Am. J. Med.* – 1979. – Vol. 67. – P. 183-193.