

29. Prat A., Perou C. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer // *Mol. Oncol.* – 2011; 5: 5–23.

30. Semiglazov V., Semiglazov V., Dashyan G. et al. Randomized trial of primary endocrine therapy chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer // *Cancer.* – 2007; 110: 244–254.

31. Semiglazov V., Semiglazov V., Ivanov V. et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs postmenopausal women with ER-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2004; 22: 519.

32. Swain S., Jeong J-H., Wolmark N. Amenorrhea from breast cancer therapy – not a matter of dose // *N. Engl. J. Med.* – 2010; 363: 2268–2270.

33. The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial // *Lancet.* – 2008; 371: 1098–1107.

34. Tutt A., Robson M., Garber J. et al. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial // *Lancet.* – 2010; 376: 234–244.

35. Vaidya J., Joseph D., Tobias J. et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial // *Lancet.* – 2010; 376: 91–102.

36. Veronesi U., Orecchia R., Luini A. et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2010; 124: 141–151.

37. Whelan T., Pignol J., Levine M. et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2010; 362: 513–520.

38. Wolff A., Hammond M., Schwartz J. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2007; 25: 118–145.

#### TREATMENT STRATEGY FOR BREAST CANCER, BASED ON IDENTIFICATION OF ITS BIOLOGICAL SUBTYPES

Professor **V.F. Semiglazov**<sup>1</sup>, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences; Professor **V.V. Semiglazov**<sup>2</sup>, MD; **G. Dashyan**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **T. Semiglazova**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **A. Manikhas**<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.N. Petrov Oncology Research Institute, <sup>2</sup>Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg Medical University; <sup>3</sup>City Clinical Cancer Dispensary, Saint-Petersburg  
The 12th International Breast Cancer (BC) Conference in St. Gallen (2011) has adopted the new approach to planning therapy for BC, which is based on the recognition of its biological subtypes. Thus, endocrine therapy is only recommended for the "Luminal A" subtype, which is also part of the treatment of the "Luminal B" subtype. Chemotherapy (CT) (even involving endocrine therapy) is considered to be indicated in the majority of patients with the "Luminal B" subtype and in patients with HER-2-positive or thrice negative ductal BC (trastuzumab is added to CT for HER2-positive BC).

There is progress in the better quality of local options of treatment without loss of its efficiency. Accelerated radiotherapy and refusal to have complete axillary dissection in certain circumstances are open to wider application.

**Key words:** breast cancer, biological subtypes, therapy.

## ЛИМФОМА ХОДЖКИНА: ТРУДНОСТИ НА ПУТИ РЕАЛИЗАЦИИ СТАНДАРТОВ ЛЕЧЕНИЯ И ИХ ПРЕОДОЛЕНИЕ

**Т. Богатырева**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,

**А. Столбовой**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук,

**М. Копп**<sup>3</sup>, доктор медицинских наук,

**И. Королева**<sup>3</sup>, доктор медицинских наук, **Ю. Яннаева**<sup>3</sup>

<sup>1</sup>МРНЦ Минздравсоцразвития России, Обнинск, <sup>2</sup>РМАПО,

Москва, <sup>3</sup>Самарский клинический онкологический диспансер

**E-mail:** bogatyreva@mrrc.obninsk.ru

*Обсуждены проблемы, возникающие при воспроизведении современных программ лечения лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоза) в специализированных учреждениях федерального и регионального уровней и в общей лечебной сети; показана необходимость создания общероссийской программы. Предложены организационные пути улучшения медицинской помощи данной категории пациентов.*

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, стандарты лечения, лекарственная токсичность, коррекция схем лечения.

**П**ереход к использованию системы обязательного медицинского страхования (ОМС) остро ставит проблему соответствия лечения конкретного больного некоему стандарту. Страховыми компаниями обозначаются штрафные санкции для случаев отклонений от него. При этом забывается призыв старых русских врачей – «лечить больного, а не болезнь».

Трактовка термина «стандарт лечения» в России довольно расплывчата и несет на себе отпечаток административно-финансового решения проблемы. При лимфоме Ходжкина (ЛХ) требуется не менее 10 лет наблюдения, чтобы реально оценить возможности и недостатки новой схемы лечения, а именно: соотношение эффективности и нежелательных отдаленных последствий. Поэтому ежегодно крупные медицинские сообщества Европы и Америки утверждают и пересматривают стандартные рекомендации для лечения больных ЛХ вне исследовательских протоколов. Рекомендации составляют эксперты на основе принципов доказательной медицины – приоритет отдается программам, прошедшим рандомизированные исследования с наилучшим соотношением эффективности–переносимость. Эти программы «вчерашнего дня» существенно отличаются от изучаемых протоколов лечения ЛХ, которые обсуждаются на съездах и симпозиумах и могут стать основой новых «стандартов» не ранее чем через 5 лет. России с ее крупными исследовательскими центрами еще предстоит создать национальный стандарт, которого потребует система ОМС.

МРНЦ располагает многолетним опытом разработок в области лечения ЛХ (лимфогранулематоз). На его базе в Обнинске с 1971 г. функционировал Всесоюзный центр по диагностике и лечению лимфогранулематоза. Стратегия раз-

работок МРНЦ всегда строилась на принципах достижения максимального эффекта при минимуме осложнений, пожизненного наблюдения и, при необходимости, лечения наблюдаемых больных по поводу рецидивов. До распада СССР МРНЦ поддерживал связь с 49 областными онкологическими диспансерами и республиканскими центрами страны. Эффективное сотрудничество позволяло обеспечивать адекватным лечением тысячи больных, давать консультации сотням врачей. В настоящее время МРНЦ поддерживает связь с 24 онкодиспансерами центра России. Совместно разрабатываются новые программы лечения; при их создании, как и раньше, происходит критическое осмысление достижений и опыта мирового научного сообщества с адаптацией его к реальным условиям отечественной практики.

Продолжительность лечения больного с впервые выявленным диагнозом ЛХ составляет от 0,5 до 1 года. Значительная часть времени уходит на перерывы в цитостатической химиотерапии, необходимые для восстановления показателей крови. «Золотой стандарт» Европы и США для ЛХ – схема ABVD, при которой за однократным введением следует 2-недельный перерыв; в это время больной находится дома. В большинстве своем это молодые люди, которые продолжают учиться, растить детей. В России, чтобы воспользоваться помощью даже не федерального центра, а собственного областного онкодиспансера, приходится преодолевать большие расстояния, причем затраты на проезд (в отличие от времен СССР) больным никто не оплачивает. Отсюда «домашние» модификации – введение схемы ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, доксорубин) 1 раз в 3 нед (вместо 2) либо увеличение перерыва из-за ожидания госпитализации. То и другое отрицательно сказывается на результатах лечения.

Существуют и другие проблемы, способные помешать достижению стойкой ремиссии. Остановимся на сложных вопросах лечебной тактики у больных ЛХ, которые не в состоянии выполнить запланированную программу лечения вследствие индивидуальных особенностей организма или реакции на те или иные составляющие комбинированной (химиолучевой) терапии.

### ОСОБЕННОСТИ ЛХ

Заболевание описано Т. Ходжкиным в начале XIX века, но до сих пор остается интригующим для специалистов, занимающихся его диагностикой и лечением. Об этом свидетельствует тот факт, что обширную группу болезней, относящихся к классу злокачественных лимфом, прежде всего подразделяют на неходжкинские лимфомы (ранее именовавшиеся лимфосаркомами) и лимфому Ходжкина (устаревшее – лимфогранулематоз).

В отличие от большинства опухолей, происходящих из лимфоидной ткани, в очагах ЛХ собственно опухолевых клеток немного (менее 1%), а в основном образования сформированы клетками реактивного окружения. Считается, что субстрат опухоли (клетки Ходжкина и Штернберга–Рид) появляется в результате моноклональной пролиферации из В-лимфоцитов зародышевого центра лимфатического узла (ЛУ) [3]. Изучается возможность связи заболевания с латентным инфицированием вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) [2]. Однако частота распространения ВЭБ, способного трансформировать лимфоциты, у населения высока, а ЛХ развивается у 2–3 из 100 тыс. человек [6]. Для проявления онкогенного действия ВЭБ, вероятно, необходимо снижение иммунного контроля. Этим можно объяснить наличие двух пиков заболе-

вания ЛХ. Большинство пациентов находятся в 3-м десятилетии жизни, когда идет активный рост организма с иммунными перестройками (в частности, под влиянием беременности). Второй, менее выраженный, пик заболеваемости относится к возрасту старше 55 лет; этот период также характеризуется снижением иммунитета. Мужчины и женщины заболевают в соотношении 1,2:1. Семейные случаи ЛХ, скорее всего, связаны с унаследованной неполноценностью иммунитета.

Клетка-субстрат ЛХ способна секретировать разнообразные цитокины, результатом действия которых могут быть В-симптомы (лихорадка, проливной пот, потеря массы тела), появление тромбоцитоза, эозинофилии, раздражение гранулоцитарного ростка костного мозга с повышением клеточности стерильных пунктатов (иногда до сотен тысяч в 1 мкл) и выраженного лейкоцитоза [4]. От индивидуального набора цитокинов зависит состав реактивного клеточного окружения, наблюдаемого в гистологических препаратах (например, формирование склероза). Мозаичность сочетания цитокинов проявляется и в разнообразии клинической картины заболевания ЛХ, которая у одних больных похожа на инфекционное заболевание, а у других протекает бессимптомно.

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

Диагноз ЛХ устанавливают на основании биопсии ЛУ, реже – при биопсии из экстранодального очага заболевания. Для постановки диагноза цитологическое исследование пунктата неприемлемо. У больных с медиастинальной формой ЛХ обязательно иммуногистохимическое исследование для дифференцирования с неходжкинской лимфомой. При выделении морфологических вариантов классической ЛХ опираются на такие отличительные особенности, как выраженность и характер фиброза, особенности реактивного клеточного фона, количество и морфология опухолевых клеток.

На основании молекулярных и иммунологических методов в классификации ВОЗ [8] выделен вариант «нодулярной ЛХ с лимфоцитарным преобладанием» (до 5% всех случаев ЛХ), отличающийся по клиническому, генетическому и иммунологическому характеристикам, от классической ЛХ (95% случаев) с единым иммунофенотипом опухолевых клеток (табл. 1).

Формы ЛХ по МКБ-10: лимфоцитарное преобладание (С 81.0), нодулярный склероз (С 81.1), смешанно-клеточный вариант (С 81.2), лимфоидное истощение (С 81.3), другие формы (С 81.7), ЛХ БДУ (С 81.9).

Морфологическим вариантам классической ЛХ придается прогностическая значимость. Неблагоприятными считают нодулярный склероз II типа и вариант с лимфоидным истощением. Имеются сведения о неблагоприятной роли экспрессии CD20+, выраженной эозинофилии [3]. Знание морфологического варианта важно для правильной оценки ответа опухолевых образований на проводимую химиотерапию. Если вариант не установлен в лаборатории по месту жительства, лучше дополнительно проконсультировать препараты в специализированной патоморфологической лаборатории (ГНЦ, МРНЦ, РОНЦ).

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ

При естественном течении ЛХ способность патологического клеточного клона ускользать от апоптоза приводит к постепенному увеличению числа вовлеченных групп

ЛУ, прежде всего соседних. Начальные проявления ЛХ, как правило, привязаны к одной из групп ЛУ (табл. 2).

Прогрессирование ЛХ, в отличие от неходжкинской лимфомы, отличается предсказуемостью. На смену классической концепции [Rosenberg, Kaplan, 1966] последовательного вовлечения смежных групп лимфатических узлов (I–II–III стадия) пришло представление о функционально-смежном распространении заболевания – соответственно путям миграции лимфоцитов [11]. Распространению на органы (IV стадия) обычно предшествует манифестация процесса в соответствующих регионарных группах лимфатических узлов.

Период от первых проявлений заболевания до окончательного установления диагноза ЛХ может длиться до 1,5 лет и более, особенно при бессимптомном течении. В России ежегодно регистрируют более 3000 новых случаев ЛХ. У больных с начальным поражением лимфатических узлов ниже диафрагмы диагноз нередко устанавливают только после появления опухолевых образований на шее или в подмышечных областях. Часть больных попадают к врачу после плановой флюорографии, причем выясняется, что опухоль средостения была видна на снимках годичной давности. В соответствии с особенностями исходной локализации больных ЛХ обследуют фтизиатры, торакальные хирурги, гематологи, онкологи.

После установления и морфологического подтверждения диагноза больной поступает под наблюдение онкогематолога, на которого ложится ответственность за организацию дальнейшего обследования. Первичное обследование больного ЛХ направлено на получение данных о распространении процесса по лимфатическим коллекторам (стадии I–II – по одну сторону диафрагмы, III стадия – по обе стороны) и в орга-

нах (IV стадия). В каждой из 4 стадий выделяют подстадию А (отсутствие общих симптомов заболевания) и подстадию В (проливной ночной пот, температура свыше 38°C, потеря более 10% массы тела за 6 мес). Массивное поражение лимфатических узлов обозначают индексом «Х», поражение селезенки – индексом «S», локализованное экстранодальное поражение – индексом «Е» (например, стадия II<sub>ХЕ</sub>А; стадия III<sub>S</sub>).

Набор методов обследования достаточно стандартизован, и различий между российскими и международными центрами в этой части нет. Возможности отечественного здравоохранения в основном позволяют провести полноценное обследование больного ЛХ. Лишь радионуклидные методики (сцинтиграфия костей, костного мозга, позитронная эмиссионная томография – ПЭТ) требуют специальных условий и доступны центрам федерального или регионального уровня. При наличии показаний к их применению должны быть использованы все возможности для направления больного в соответствующее учреждение.

Большим достижением стала повсеместная доступность компьютерной томографии. Однако проблемой цифровых радиологических технологий являются архивирование и сохранение данных. В МРНЦ на протяжении 40 лет сохраняется архив рентгенограмм, позволяющий анализировать данные при обращении больных, получавших лечение еще в 1970-е годы. Поскольку большинство больных ЛХ ожидает выздоровление, а после развития рецидива продолжительность жизни в среднем не менее 5 лет, крайне важно на протяжении десятилетий хранить результаты визуализирующих методик, а также гистологические препараты удаленного лимфатического узла. После надлежащего разъяснения эти материалы надежнее передавать для хранения больным.

Необходимость детального обследования пациента с впервые установленным диагнозом ЛХ ведет к неизбежной отсрочке лечения на 10 дней и более, и только угроза для жизни (синдром сдавления верхней полой вены и т.п.) может стать достаточным основанием для начала химиотерапии до завершения обследования. Неполющенное обследование способно повлиять на дальнейшую судьбу больного. Но еще опаснее (как это иногда бывает) посылать больного на дообследование в специализированный центр после одного или нескольких введений цитостатических препаратов: мелкие очаги заболевания могут к этому моменту регрессировать, а удлинение интервала между курсами химиотерапии способствует селекции химиорезистентных клеток и может ухудшить общий результат лечения. Как за рубежом, так и в российских центрах по итогам обследования больного относят к одной из прогностических групп, для каждой из которых предлагается соответствующая тактика лечения. Подобное деление общепринято, хотя факторы риска могут варьировать в зависимости от предпочтения исследовательской группы.

### ЛЕЧЕНИЕ ЛХ

Современные стандарты предусматривают проведение (в зависимости от прогностической группы) от 2–4 до 6–8 циклов доксорубицинсодержащей полихимиотерапии (ПХТ) с целью достижения ремиссии. Для закрепления достигнутого эффекта при меньшем количестве циклов облучают все вовлеченные зоны, при большем – только остаточные образования. Важно отметить, что согласие по стандартам химиотерапии при III–IV стадиях ЛХ на международном уровне не достигнуто. Базовой схемой для лечения поздних стадий в США и отдельных странах Европы

Таблица 1

#### Классификация ЛХ (WHO, 2008) [8]

|   |   |
|---|---|
| Нодулярная ЛХ с лимфоцитарным преобладанием: иммунофенотип L&N CD20+ CD15- CD30- CD45RB± CD79a+ MA+ 50-90% EBV- |   |
| Классическая ЛХ: иммунофенотип CD15+75% CD20±40% CD30+ CD45RB- bcl 2- bcl 6+ EMA- EBV+                          | Классический вариант, богатый лимфоцитами |
|   | Нодулярный склероз                        |
|   | Смешанно-клеточный вариант                |
|   | Лимфоидное истощение                      |

Таблица 2

#### Частота выявления ЛХ при поражении единственной группы лимфатических узлов (I стадия) [11]

| Зоны лимфатических узлов | Частота первичного вовлечения, % |
|--------------------------|----------------------------------|
| Шейно-надключичные:      |                                  |
| слева                    | 38                               |
| справа                   | 32                               |
| Медиастинальные          | 14                               |
| Подмышечные:             |                                  |
| слева                    | 5,5                              |
| справа                   | 1,5                              |
| Паховые:                 |                                  |
| слева                    | 3                                |
| справа                   | 3                                |
| Абдоминальные            | 1                                |

остается АВВД (доксорубин, блеомицин, винбластин, преднизолон). Немецкая группа лимфом строит программы на схеме ВЕАСОРР (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфан, винкристин, натулан, преднизолон) в различных вариантах (базовый-21, эскалированный и 14-дневный).

ЛХ характеризуется многообразием скорости развития процесса, морфологических вариантов, клинических проявлений, что частично учитывается при выделении прогностических групп. Однако чувствительность к лекарственному и лучевому воздействиям в каждом конкретном случае предсказать невозможно. По опыту МРНЦ, даже при изначально поздней (III–IV) стадии и рецидивах около 1/3 больных хорошо отвечают на минимальное лечение. За счет более агрессивной химиотерапии вероятность излечения первичных больных увеличилась до 80–95%, а 5-летняя продолжительность жизни после развития рецидива – до 50%. В выигрыше оказались 10–15% больных с возможностью раннего прогрессирования, но 30% пациентов получают заведомо более токсичное лечение. Большие надежды возлагаются на коррекцию программы лечения по данным промежуточного ПЭТ-КТ – в сторону деэскалации (у получавших ВЕАСОРР) или, наоборот, ее усиления (у начинавших с АВВД) [10]. Стоит отметить, что ПЭТ не применяют у больных сахарным диабетом. При планировании исследования необходимо предварительно проверять уровень глюкозы в крови, особенно у больных, получавших большие дозы глюкокортикоидов.

В ожидании прогресса в указанном направлении по-прежнему актуально обеспечение должного качества жизни больных ЛХ после агрессивного лечения, ценой которого дости-

гается выздоровление. В табл. 3 представлены схематически лечебные стандарты, принятые в Европе (ESMO, 2010)[5] и США (NCCN, 2011)[10]. Для сравнения приведена программа химиолучевого лечения больных ЛХ, разработанная в МРНЦ и использованная в период с 1998 по 2008 г. в лечении более чем 500 больных [1].

При разработке в 1998 г. новой программы в МРНЦ была поставлена задача оптимальным образом использовать возможности общепризнанных схем ПХТ (АВВД, ВЕАСОРР-21, СОРР/СVРР) в достижении ремиссии, прибегая к функционально-сберегающим приемам. Для ее решения всех первичных больных подразделяют не на 3, а на 4 прогностические группы (за счет выделения III–IV стадий с благоприятным прогнозом).

Как показали 10-летние наблюдения, максимального эффекта при минимальном риске осложнений лечения можно добиться следующими способами (см. табл. 3):

- выбор схемы ПХТ в соответствии с факторами прогностического значения;
- обеспечение максимальной резорбции опухолевых образований путем проведения не менее 6 циклов при поражении выше диафрагмы и 8 циклов – при поражении по обе стороны;
- уменьшение кумулятивной токсичности лучевого и лекарственного компонентов для сердца и легких путем сокращения числа циклов с адриабластином и блеомицином во 2-й половине курса ПХТ;
- лучевая консолидация пониженными дозами 20–22 Гр: при полной регрессии фракционирование традиционное, при неполной – ускоренное гиперфракционирование.

Таблица 3

## Программы лечения ЛХ I–IV стадий в МРНЦ (1998–2008 гг.) в сравнении со стандартами ESMO (2010) и NCCN (2011)

| Прогностическая группа                       | Программа лечения   |   |  |
|--|---|---|--|
|  | МРНЦ РАМН   | ESMO [5]  | NCCN [10]  |
| I–II стадия без факторов риска               | 1 цикл СОРР +облучение вовлеченных зон 20 Гр(УГФ или СФ), смежных зон и селезенки 20 СФ+5 циклов СОРР   | 2–3 цикла АВВД +облучение вовлеченных зон 30 Гр   | 6 циклов АВВД±облучение вовлеченных зон 20–30 Гр   |
| I–II стадия с общепринятыми факторами риска* | 5 циклов АВВД+1 цикл СОРР +облучение вовлеченных зон: исходно массивные 20–22 УГФ; с частичным ответом 20–22 УГФ; с полным ответом 20 СФ  | 4 цикла АВВД +облучение вовлеченных зон в дозе 30 Гр  | 6 циклов АВВД +облучение вовлеченных зон в дозе 30 Гр, исходно массивных до 36 Гр  |
| III–IV стадия с благоприятным прогнозом      | 5–7 циклов АВВД+1 цикл СОРР** +облучение вовлеченных зон: исходно массивные 20–22 УГФ; с частичным ответом 20–22 УГФ; с полным ответом 20 СФ  | (стандарт не установлен) 6–8 циклов АВВД или (у лиц <60 лет) 8 циклов ВЕАСОРР esc +облучение до 30 Гр зон с остаточной опухолью >1,5 см | 6–8 циклов АВВД +облучение до 30–36 Гр вовлеченных зон или зон исходно массивного поражения или (при IPS ≥4) 8 циклов ВЕАСОРР esc+облучение вовлеченных зон >5 см или зон с остаточной ПЭТ(+) опухолью >2,5 см |
| III–IV стадия с неблагоприятным прогнозом*** | 4–6 циклов ВЕАСОРР 21+2 цикла СVРР** или (при IPS = 4) 2–4 цикла ВЕАСОРР-14 +2 цикла ВЕАСОРР 21+2 цикла СVРР* +облучение до 20–22 Гр УГФ зон исходно массивного поражения и зон с остаточной опухолью |   |  |

**Примечание.** УГФ – ускоренное гиперфракционирование; СФ – стандартное фракционирование; СОРР (циклофосфан, винкристин, натулан, преднизолон); СVРР (циклофосфан, винбластин, натулан, преднизолон). \* Общепринятые факторы риска для I–II стадий: большая медиастинальная масса, повышенное СОЭ, поражение >3 зон ЛУ. \*\* При поражении по одну сторону диафрагмы суммарно 6 циклов ПХТ, при поражении по обе стороны – 8 циклов. \*\*\* Наличие одного из факторов риска, принятых в МРНЦ: а) неблагоприятный гистологический вариант (нодулярный склероз 2-го типа или лимфоидное истощение), б) выпотной перикардит, в) диффузное поражение костного мозга или сочетание очагового поражения костей и селезенки; IPS >4 – наличие у больного 4 и более факторов риска по Международному прогностическому индексу IPS [9].

При выборе лечения больных с III–IV стадией ЛХ оценке риска неблагоприятного исхода может помочь использование Международного прогностического индекса (IPS) [7], учитывающего независимые факторы, снижающие показатели выживаемости общей и без прогрессирования (табл. 4). IPS у конкретного пациента определяют, суммируя имеющиеся у него факторы риска и получая результат от 0 до 7 баллов. При одной и той же программе лечения поздних (III–IV) стадий ЛХ у больных с IPS  $\geq 4$  отмечен худший результат лечения, в связи с чем теперь в программе МРНЦ для них предусмотрена более агрессивная индукция ремиссии (BEACOPP-14), чем для лиц с IPS 0–3. Европейские исследователи полагают, что IPS имеет значение только при проведении лечения по схемам COPP или ABVD. В США, как показывают последние рекомендации NCCN (2011) [10], считают возможным использовать показатель IPS  $\geq 4$  для выделения из числа больных с поздней стадией пациентов, которым показана более агрессивная химиотерапия (эскалированный BEACOPP вместо ABVD). Факторы риска при ЛХ III–IV стадий [9] следующие:

- концентрация альбумина  $< 40$  г/л;
- концентрация гемоглобина  $< 10^5$  г/л;
- мужской пол;
- возраст старше 45 лет;
- IV стадия;
- число лейкоцитов  $> 15 \cdot 10^9$ /л;
- число лимфоцитов  $< 8\%$  или  $< 0,6 \cdot 10^9$ /л.

По данным МРНЦ РАМН, в период 1998–2008 гг. IPS  $\geq 4$  был только у 38 (14%) из 270 больных ЛХ III–IV стадий (см. табл. 4). Различия в результатах лечения в зависимости от величины IPS подтверждают аналогичные наблюдения Немецкой группы лимфом, полученные при использовании BEACOPP-21. Однако все специализированные центры как за рубежом, так и в России получают больных, чья ранняя стадия и соответствующий ей соматический статус позволили преодолеть необходимое расстояние до центра (больше это касается нашей страны) и(или) которые соответствуют критериям включения в текущее рандомизированное исследование. Протоколом обычно разрешен возраст не старше 60 лет, статус по ECOG до 2; не допускаются сопутствующие соматические

заболевания, влияющие на стартовые биохимические показатели и т.п. Отсюда можно полагать, что онкогематологи по месту жительства изначально имеют дело с намного более сложными случаями заболевания, поэтому результаты их лечения заведомо не могут сравниваться с полученными в специализированных центрах. Ответ на этот вопрос могут дать только региональные популяционные онкологические регистры. Несомненно и то, что врачи сети практического здравоохранения могут испытывать стресс, не получая блестящих результатов, обещанных разработчиками программ.

Отдельного внимания заслуживают проблемы, возникающие на пути реализации предусмотренных стандартами программ лечения. К ним относятся:

- непереносимость препаратов;
- развитие интеркуррентного заболевания;
- отсутствие терапевтического эффекта или прогрессирование;
- другие причины.

На рисунке представлена кумулятивная частота негематологической токсичности программ лечения с использованием ABVD и BEACOPP (опыт МРНЦ), приведшая к заменам в схеме лечения.

В каждом случае решение по изменению схемы индукционной химиотерапии или лечению сопутствующих заболеваний должно приниматься по возможности без нарушения графика введения химиопрепаратов. Однажды начатая ПХТ не может быть прервана без риска утраты контроля над заболеванием, особенно при подстадии В. Любая отсрочка в лечении сама по себе способна спровоцировать прогрессирование. Далее приведены примеры из опыта МРНЦ тактики замены в схеме ПХТ при непереносимости отдельных препаратов.

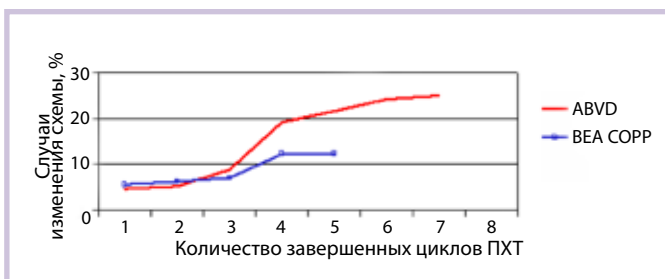
**Непереносимость этопозиды (вепезиды)** в виде гиперергической реакции с анафилаксией встречается у 3% больных. Возможна замена схемы BEACOPP на схему ABVD, но у больных с неблагоприятным прогнозом лучше схема GeACOPP. В последнем случае вместо этопозиды в последующих циклах вводят гемцитабин однократно в дозе 800 мг/м<sup>2</sup> в 3-й день цикла; при этом во избежание кумуляции легочной токсичности необходимо исключить из схемы блеомицин и ограничить использование КСФ.

**Непереносимость блеомицина** в виде гиперергической реакции встречается редко (0,4%) и является основанием для отказа от дальнейшего использования этого препарата. Более распространенным осложнением является блеомициновый пневмонит. Факторами риска считают возраст, заболевания легких в анамнезе, курение, предшествовавшую лучевую терапию, достижение пороговой дозы 120 мг. Ранние признаки легочной реакции на блеомицин могут быть зарегистрированы при плановом обследовании уже после 4 циклов ПХТ по схеме ABVD или BEACOPP (соответственно у 7 и 5% больных), чаще без клинических проявлений. Необходимо особо внимательно оценивать рентгенограммы у больных с признаками реакции на блеомицин в виде характерной пигментации кожи. Отмена блеомицина и продолжение лечения по схеме AVD или EACOPP позволяют предотвратить усугубление токсичности и не влияют на конечный результат терапии. Продолжение использования блеомицина может закончиться лечением в реанимационном отделении.

**Плохая переносимость доксорубина** проявляется кардиальными симптомами в виде нарушения ритма, боли в области сердца, гипотонии на достаточно раннем этапе лечения (1–3-й циклы), преимущественно при использовании

Таблица 4  
Показатели 5-летней выживаемости больных ЛХ III–IV стадии в зависимости от числа баллов по шкале Международного прогностического индекса (IPS); данные МРНЦ

| Выживаемость, %      | IPS 0-1 (n=82) | IPS 2-3 (n=150) | IPS $\geq 4$ (n=38) |
|----------------------|----------------|-----------------|---------------------|
| Общая                | 100            | 96              | 83                  |
| Без прогрессирования | 93             | 78              | 61                  |



Кумулятивная токсичность ПХТ по схемам ABVD и BEA COOP

схемы ABVD у больных с неблагоприятным кардиальным анамнезом либо при наличии факторов риска кардиальной патологии, а также у лиц старшего возраста. Если просто исключить этот высокоэффективный препарат из схемы, повысится вероятность рецидива. Средством выбора для больных группы риска может быть использование кардиопротекторов и(или) замена доксорубина на эпирубицин (EBVD, ВЕЕСОРР). Использование митоксантрона вместо доксорубина сопровождается высокой частотой рецидивов и кардиальных осложнений [7]. Как альтернатива у больных с I–II стадиями (кроме II<sub>ХЕ</sub> В) возможно продолжение лечения с использованием схемы СОРР или СВРР.

**Аллергия на натулан (прокарбазин)** встречается у 3–4% больных, получающих лечение по схеме ВЕАСОРР или СОРР, и проявляется кожными высыпаниями, чаще в период проведения 2-го цикла химиотерапии. При невозможности получать натулан для поддержания адекватной интенсивности химиотерапии у больных с факторами неблагоприятного прогноза можно увеличить дозу циклофосфана вдвое, как при ВЕАСОРР esc. В таких случаях циклофосфан вводят в дозе 650 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 3-й дни цикла. Назначение дакарбазина представляется неадекватной заменой.

При появлении аллергии на натулан у больных, получающих лечение по схеме СОРР или СВРР, возможна его замена на хлорбутин (10 дней в дозе 10–12 мг/сут).

Проблема **гематологической токсичности** в современных условиях неплохо контролируется. Возможность снижения риска инфекционных осложнений, обусловленных глубокой нейтропенией, стала общедоступной благодаря разработке отечественного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) Лейкостим (ЗАО БИОКАД). Доступность и эффективность препарата Лейкостим позволяет поддерживать должную интенсивность ПХТ при использовании схемы ВЕАСОРР-14. Для стандартных схем существуют таблицы редукции доз препаратов в зависимости от лабораторных показателей на момент введения цитостатиков. Однако проблема гематологической токсичности нередко закладывается на этапе назначения химиопрепаратов.

Завышение стартовой дозы (чаще у женщин) возникает в результате формального подхода к определению площади тела при избыточной массе тела. Как следствие, может развиваться неожиданно глубокая цитопения и(или) удлиниться период восстановления показателей крови. Этого можно избежать путем расчета дозы химиопрепаратов с учетом идеальной массы тела. Площадь тела больного для расчета доз противоопухолевых препаратов определяют с помощью номограммы DuBois.

Общий результат ПХТ и ее переносимость во многом зависят от адекватного выбора стартовых доз препаратов. Занижению стартовой дозы (чаще у мужчин) могут способствовать ориентация на стандартную расфасовку ввиду неудобства (капсулы), нежелания выбрасывать большой остаток лекарственного средства в условиях ограниченного запаса или экономических трудностей. Более правильно рассчитывать суммарную дозу за курс (или за месяц) в соответствии с площадью поверхности тела, а затем расписывать ее в виде неравных порций по дням введения с округлением (увеличением или уменьшением) в сторону ближайшей удобной дозы. Этим можно избежать уменьшения интенсивности проводимой химиотерапии, способствующего прогрессированию или рецидиву заболевания.

Перечень проблем, возникающих на пути реализации программы лечения ЛХ, велик, однако вознаграждением становятся сообщения от излеченных пациентов о появлении на свет детей и внуков. К сожалению, приезжают они нередко по поводу осложнений лучевого лечения, проводившегося 30–40 лет назад. В современные программы лечения ЛХ заложен риск отдаленных кардиальных осложнений, обусловленных доксорубином. Поэтому больные по-прежнему нуждаются в пожизненном наблюдении и решении возникающих проблем специалистами, понимающими патогенез осложнений.

Отдельного рассмотрения требуют вопросы адекватного планирования лучевой терапии, в которой по-прежнему нуждаются не менее половины больных, завершивших этап лекарственного лечения. Большой переход от врача-химиотерапевта, видевшего исходную клиническую картину и ответ опухолевых образований на этапах лечения, к врачу-радиологу, который должен реконструировать события полугодовой и большей давности. Решается задача выбора прежде всего необходимого и достаточного объема облучения и суммарных доз облучения. Техническая сторона вопроса определяется оснащенностью конкретного подразделения и стоит на 2-м месте.

Пропускная способность специализированных центров невысока; располагаются они, как правило, в крупных городах, а помощью немногочисленных федеральных центров большинство больных ЛХ не в состоянии воспользоваться из-за необходимости преодолевать большие расстояния, бытовой неустроенности на местах и финансовых затрат. В этой связи актуальна организация отделений химиолучевого лечения гемобластозов. Уместно упомянуть исторически сложившийся и оправдавший себя 40-летний опыт работы отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ, в котором лечащий врач проводит и химиотерапию, и лучевую терапию, что обеспечивает преемственность в лечении больного. С учетом отдельных сторон этого опыта научным сотрудникам отделений необходимо платить за лечебную работу (которая должна быть отражена в соответствующих должностных документах), за вредность и выдавать сертификаты химиотерапевта и радиолога.

Там, где сегодня нет отделений химиолучевого лечения, главным врачам и региональным руководителям здравоохранения необходимо административно организовать сотрудничество химиотерапевтов (гематологов) и радиологов для совместной оценки первичных больных до начала лечения и на его этапах, для совместного промежуточного рестадирования, для планового резервирования койки при переводе больных, для исключения необоснованных перерывов в лекарственном и лучевом лечении, для возможности одновременно составить план лучевого лечения. К примеру, в соответствии с текущим протоколом Европейской группы лечения лимфом для больных ЛХ I–II стадий, до начала химиотерапии диагностическая СКТ проводится пациенту в лечебном положении, которое определяет присутствующий радиолог.

Переезд больного в центр должен подпадать под конституционное понятие о бесплатности здравоохранения. В статьях расходов на здравоохранение должны быть предусмотрены траты на дорогу и проживание. Аналогично должна быть предусмотрена оплата плановых командировок консультантов из центров в периферийное звено здравоохранения. Внедрение телемедицины позволит существенно помочь в решении этих проблем.

Необходим пересмотр карательной политики ОМС. Уместно упомянуть, что на 16-м Европейском конгрессе по лечению рака в Стокгольме (сентябрь 2011 г.) ключевыми словами были «мультидисциплинарность» и «индивидуализация» лечебных подходов.

Организация лечебного процесса должна строиться с учетом только патогенетических соображений и социально-экономического статуса населения

## Литература

1. Богатырева Т.И. Комбинированное и лучевое лечение первичной и рецидивной лимфомы Ходжкина на основе интенсивных режимов фракционирования дозы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Обнинск, 2006. – 40 с.
2. Гурцевич В.Э. Роль вируса Эпштейн–Барр в онкогематологических заболеваниях человека // Клиническая онкогематология. – 2010; 3 (3): 222–234.
3. Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 216 с.
4. Лорие Ю.Ю. Опухолевая прогрессия и вопросы биологии лимфогранулематоза // Тер. архив. – 2000; 7: 76–80.
5. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2010, С. 237-242
6. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. / под ред. акад. М.И.Давыдова и д.б.н. Аксель Е.М. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009; 20 (3). Приложение 1: 58.
7. Avilés A., Neri N., Nambo J. et al. Late cardiac toxicity secondary to treatment in Hodgkin's disease. A study comparing doxorubicin, epirubicin and mitoxantrone in combined therapy // Leuk Lymphoma. – 2005; 46 (7): 1023–1028.
8. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting - Airlie House, Virginia November 1997. J Clin Oncol 1999; 17(12): 3835-49.
9. Hasenclever D., Diehl V. for the International Prognostic Factors Project on advanced Hodgkin's disease. A prognostic score to predict tumor control in advanced Hodgkin's disease // N. Engl. J. Med. – 1998; 339: 1506–1515.
10. Referenced with permission from The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology® for Hodgkin Lymphoma V.3.2011. © National Comprehensive Cancer Network, Inc 2011. All rights reserved. Accessed 10/6, 2011. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to [www.nccn.org](http://www.nccn.org). NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.
11. Roth S., Sack H., Havemann K. et al. Contiguous pattern spreading in patients with Hodgkin's disease // Radiother. Oncology. – 1998; 47: 7–16.

### HODGKIN'S LYMPHOMA: DIFFICULTIES ENCOUNTERED IN REALIZING THE TREATMENT STANDARDS AND THEIR OVERCOMING

**T. Bogatyreva<sup>1</sup>, MD; A. Stolbovov<sup>2</sup>, MD; M. Copp<sup>3</sup>, MD; I. Koroleva<sup>3</sup>, MD; Yu. Yannayeva<sup>3</sup>**

*1Medical Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of Russia, Obninsk; 2Russian Medical Academy of Postgraduate Training, Moscow; 3Samara Clinical Oncology Dispensary*

*The paper discusses problems arising from the reproduction of current treatment programs for Hodgkin's lymphoma (lymphogranulomatosis) in specialized federal and regional facilities and in the general practice network; it shows that it is necessary to elaborate an All-Russian program. Organizational ways are proposed to improve medical care to this category of patients.*

**Key words:** Hodgkin's lymphoma, treatment standards, drug toxicity, correction of treatment regimens.

## ГОТОВНОСТЬ ВРАЧА К ОКАЗАНИЮ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТУ В ОТКАЗЕ ОТ КУРЕНИЯ

**В. Левшин<sup>1</sup>**, доктор медицинских наук, профессор, **Б. Ладан<sup>1</sup>**, **О. Кутушев<sup>2</sup>**, **В. Лыков<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН,

<sup>2</sup>Наркологический диспансер № 9 УЗ ЦАО, Москва

**E-mail:** lev@crc.umos.ru

*Врач располагает уникальными возможностями в мотивации пациентов на отказ от курения и оказании эффективной помощи в избавлении от табачной зависимости, однако используются эти возможности далеко не в полной мере. Изучены курительное поведение медицинских работников, знание ими последствий табакокурения и их готовности помочь пациентам в отказе от курения. Обсуждаются пути профессиональной подготовки врачей в отношении проблемы табакокурения.*

**Ключевые слова:** табакокурение, табачная зависимость, табачная интоксикация, отказ от курения.

В настоящее время общепризнано, что табакокурение (ТК) и последствия табачной интоксикации являются одной из ведущих причин заболеваемости, инвалидизации и смертности в странах с высоким уровнем распространения ТК. Россия, по результатам последнего обследования взрослого населения в отношении потребления табака, осуществленного Госкомстатом в 2009 г., относится к странам с наиболее высоким уровнем распространения ТК: в стране курят 61% взрослых мужчин и 22% женщин. При этом если в большинстве западных стран распространение ТК в последние десятилетия заметно снижается, то в России сохраняются негативные тенденции. Так, в последние десятилетия отмечается выраженная тенденция к увеличению доли курящих среди молодых женщин, снижается возраст начала регулярного ТК, потребление табачных изделий ежегодно увеличивается на 1,5–2% [1]. Эпидемия ТК приводит к огромным невосполнимым потерям для здоровья населения. Табак является сегодня причиной 17% всех смертей в России [1].

Врач располагает уникальными возможностями в отношении мотивации курящих лиц на отказ от ТК, оказания эффективной помощи в избавлении от табачной зависимости и снижения распространения ТК в популяции, однако эти возможности используются далеко не всегда [2]. Основным препятствиям к внедрению квалифицированной медицинской помощи в отказе от ТК может быть низкий уровень профессиональной подготовленности медицинских работников в отношении медицинских последствий табачной интоксикации, патогенеза табакизма и методов помощи в профилактике и лечении табачной зависимости.

В этой ситуации необходимы исследования, объективно оценивающие знания врачей по вопросам ТК и их