

## РЕЦИДИВЫ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА: ВОЗМОЖНОСТИ ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ БЕЗ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

**Т. Богатырева**, доктор медицинских наук,  
**В. Павлов**, кандидат медицинских наук,  
**С. Шкляев**, кандидат медицинских наук  
Медицинский радиологический научный центр, Обнинск  
**E-mail:** bogatyreva@mrrc.obninsk.ru

*Рассмотрены особенности течения заболевания после неудачи первичной терапии у 195 больных с продвинутыми стадиями лимфомы Ходжкина (III, IV, II<sub>ХЕБ</sub>), получавших химиолучевое лечение рецидива на основе стандартных режимов полихимиотерапии 2–3-й линии. Обсуждены клинические возможности и организационные пути улучшения медицинской помощи пациентам данной категории.*

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, рефрактерная форма, рецидив, «терапия спасения», стандартная химиотерапия, ускоренное гиперфракционирование.

Лимфома Ходжкина – ЛХ (прежнее название – лимфогранулематоз) – злокачественная опухоль лимфоидной ткани, характеризующаяся присутствием в опухолевом субстрате многоядерных гигантских клеток Березовского–Рида–Штернберга. На долю ЛХ приходится 14% всех лимфоидных неоплазий. В отсутствие лечения фатальный исход неизбежен. Современные методы комбинированной – химиолучевой терапии (ХЛТ) – позволяют рассчитывать на излечение приблизительно 80% больных с впервые поставленным диагнозом.

Выбор первичной программы ХЛТ традиционно опирается на данные о распространенности процесса в момент постановки диагноза (ранняя стадия – I–II, продвинутой стадия – III–IV). В настоящее время терапевтические подходы дифференцируют еще и исходя из клинических факторов прогностического значения, которые позволяют обоснованно назначать более или менее агрессивную терапию [1, 2]. Достижение 95% выживаемости при ранней стадии и 75–85% – при продвинутой стимулирует разработку методов лечения, адекватных ожидаемой продолжительности жизни и позволяющих достичь максимального эффекта при минимуме осложнений. Это важно не только для больных в стойкой 1-й ремиссии, но и в случае рецидива.

Хорошо изучены неблагоприятные последствия радикальных доз лучевой терапии (ЛТ) ЛХ для состояния сердца, легких; показана необратимая аплазия кроветворения в участках костного мозга, облученных дозой более 30 Гр [3], которая препятствует сбору стволовых клеток при планировании высокодозной химиотерапии (ВХТ). Различные исследовательские группы активно изучают возможность исключения или ограничения использования ЛТ у больных ЛХ. Вместе с тем известно, что после ВХТ, как и после стандартного химиолечения, повторные рецидивы развиваются в первую очередь в очагах, не подвергнутых облучению [4].

В Медицинском радиологическом научном центре (МРНЦ, Обнинск) на протяжении более 20 лет разрабатываются методики комбинированной терапии первичной и рецидивной ЛХ, предусматривающие альтернативное лучевое лечение – с дневным дроблением укрупненной суточной дозы [1]. Подобный подход обеспечивает должный местный контроль очагов ЛХ сниженной дозой 20–22 Гр, сберегающий эффект для нормальных тканей в отдаленные сроки, и, кроме того, не препятствует восстановлению кроветворения в облученных участках костного мозга [5].

На фоне достигнутого прогресса в лечении больных с впервые выявленной ЛХ и увеличения числа отделений, специализирующихся на проведении ВХТ, очень болезненно воспринимаются случаи неконтролируемого течения ЛХ, несущие угрозу жизни. В МРНЦ десятилетиями ведется консультативный прием больных ЛХ, получавших лечение в специализированных учреждениях по месту жительства, и нельзя сказать, что в настоящее время он стал менее напряженным. Все сказанное стало основанием для сравнительного анализа течения болезни после неудачи первичной терапии у больных с продвинутой стадией ЛХ, получавших программное лечение в МРНЦ в разные исторические периоды.

Работа базируется на материалах 2 последовательных протокольных исследований МРНЦ по лечению первичной ЛХ III, IV и II<sub>ХЕБ</sub> стадий, различающихся схемой индукционной полихимиотерапии (ПХТ).

С 1974 г. и вплоть до 1997 г. общедоступным режимом химиотерапии (ХТ) 1-й линии в нашей стране была схема СОРР (циклофосфан, винкристин, натулан, преднизолон). Ввиду ее ограниченного лечебного потенциала для больных с продвинутой стадией ЛХ с 1989 по 1997 г. в МРНЦ изучалась возможность повышения эффективности комбинированного лечения путем использования ЛТ между циклами индукционной ХТ [6]. Из 317 пациентов с продвинутой стадией ЛХ, зарегистрированных в базе данных МРНЦ в указанный период, 275 человек были прослежены в срок от 12 до 192 мес после завершения лечения (медиана – 84 мес) и вошли в данный анализ. Неудачи первичной терапии имели место в 125 (45%) случаях. По итогам исследования были установлены 3 независимых фактора риска (ФР), ассоциировавшихся с высокой частотой раннего прогрессирования [1]: морфологический вариант «лимфоидное истощение»; экссудативный перикардит; вовлечение в процесс костей/костного мозга в сочетании с массивным поражением селезенки.

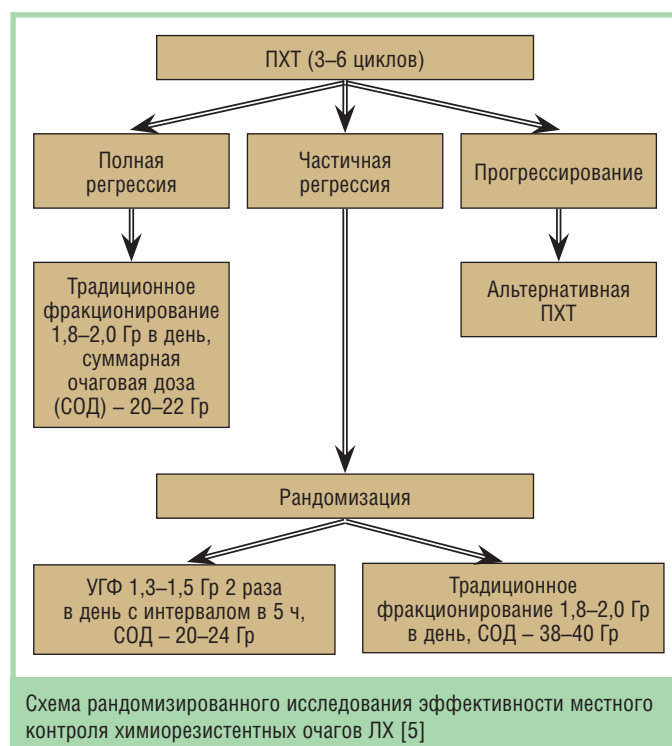
В протокольном исследовании 1998–2010 гг. выявленные нами ФР были использованы для подразделения больных с продвинутой стадией ЛХ на группу благоприятного прогноза, в которой лечение проводили на основе схемы АВВД (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), и группу неблагоприятного прогноза, в которой назначали базовый ВЕАСОРР-21 (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфан, винкристин, натулан, преднизолон). С 2006 г. в качестве дополнительных ФР были приняты также высокое количество баллов по Международному прогностическому индексу ( $\geq 4$ ) и абсолютная лимфоцитопения в анализе периферической крови до начала лечения [7]. Подобным больным лечение проводится на основе схемы ВЕАСОРР-14. Более детально программное лечение, принятое в МРНЦ, отражено в журнале «Врач» в 2011 г. [2]. Из 402 пациентов с продвинутой стадией ЛХ, зарегистрированных в базе данных МРНЦ в период 1998–2012 гг., 337 были прослежены в срок от 12 до 156 мес после лечения (медиана – 60 мес) и включены в данный ана-

лиз. Неудачи первичной терапии зарегистрированы в 70 (21%) случаях.

Повторное лечение больных осуществлялось в отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ. Применяли стандартные режимы ПХТ 2–3-й линии (СЕР, ABDIC, CCVPP, DVIP, ЕРОСН, ESHAP, MIZE), а с 2006 г. – более интенсивные режимы: ICE, IGEV, DHAP, ViGePP, DехаBEAM. На рисунке представлена схема комбинированной терапии больных с неудачами первичной терапии. В период 1999–2004 гг. на ее основе проведено рандомизированное исследование, в котором сравнивали эффективность местного контроля химиорезистентных очагов дозой 20–24 Гр в режиме ускоренного гиперфракционирования (УГФ) и дозой 36–40 Гр в традиционном режиме фракционирования, доказавшее возможность уменьшения лучевой нагрузки [5].

На 1-м этапе больным подбирается альтернативная схема ПХТ с цитостатиками, не обладающими перекрестной резистентностью к ранее использованным химиопрепаратам и/или не увеличивающим кумулятивную токсичность какого-либо из компонентов первичной терапии. До решения вопроса о целесообразности проведения ЛТ проводятся 3–6 циклов с оценкой степени регрессии очагов поражения. Если до завершения ХТ констатировано прогрессирование заболевания (увеличение размеров хотя бы 1 измеряемого опухолевого образования на 25% и более, либо появление нового очага поражения, либо возврат общих симптомов), подбирается альтернативная схема. Пациентам, имеющим устойчивые очаги поражения в проекции лимфатических зон, проводится ЛТ дозой 20–24 Гр в режиме УГФ. Области с полной регрессией очагов (у всех больных) и смежные непораженные зоны (при первично-резистентной форме) облучаются в режиме классического фракционирования (СОД до 20–22 Гр).

ВХТ была использована у 6 из 70 больных 2-й группы. Этим пациентам направляли для проведения ВХТ в федеральные центры Москвы.



Распределение больных с неудачами лечения в зависимости от исторического периода представлено в табл. 1. Выделяли первичную рефрактерность (возвратный рост на фоне индукционной ХТ или в срок до 3 мес от окончания лечения), ранний рецидив (3–12 мес после окончания лечения) и поздний рецидив.

Из данных табл. 1 видно, что современные, более агрессивные программы лечения продвинутой стадии ЛХ вдвое уменьшили частоту неудач лечения – с 45 до 21% – но не изменили дальнейшее течение заболевания.

Интересна динамика гендерных различий – доля мужчин с неудачей лечения в последнее десятилетие сократилась. Мужской пол традиционно считают прогностически неблагоприятным по сравнению с женским, но мы уже писали о том, что первопричиной неудач являются, скорее, различия конституции 2 полов, косвенно влияющие на дозировку противоопухолевых препаратов и определяющие разную интенсивность ХТ, а следовательно, ее результат [1]. Эффективность схемы СОРР крайне страдает от минимального (5–8%) недобора дозы, ранее нередко встречавшегося у мужчин, а в случае протокола 1990–1997 гг. провоцирующим фактором в ветви с традиционным фракционированием было еще и увеличение перерывов между циклами на время ЛТ.

Обращает на себя внимание (см. табл. 1) изменение соотношения рецидивов, относящихся к исходным стадиям ШБ и IVБ. В новой программе лечения доля рецидивов стадии ШБ сократилась с 22 до 4% при одновременном увеличении доли рецидивов стадии IVБ с 49 до 61%. За этим стоит то, что современные методы диагностики позволяют точнее определить стадию заболевания; это подтверждает наши давние догадки о том, что стадия ШБ во многих случаях является скрытой стадией IV, в связи с чем больные с кажущейся стадией ШБ нуждаются в особенно углубленном обследовании.

Несмотря на более агрессивную терапию последнего десятилетия, случаи первичной рефрактерности (возвратного роста на фоне ПХТ 1-й линии) по-прежнему составили 60% всех неудач лечения. Столь стойкое соотношение в условиях разных программ лечения, возможно, имеет какие-то общие биологические предпосылки. Нами уже было показано неблагоприятное прогностическое значение абсолютной лимфоцитопении в исходном анализе крови не только для результатов лечения по схеме СОРР, но и при использовании более современных схем лечения [7]. Интересно, что у таких больных в большей степени страдает выживаемость без прогрессирования (35%), при том что общая выживаемость составила 65%. В анализируемом материале лимфоцитопения изначально присутствовала в 8 из 19 (42%) случаев неудачи АВВД и в 15 из 51 (29%) случаев неудачи ВЕАСОРР.

При медиане прослеженности 50 мес в состоянии повторной ремиссии находились около 1/3 пациентов в каждой из сравниваемых групп. У остальных число новых возвратов заболевания колебалось от 2 до 5–6 (медиана – 3). Около 40% больных каждой исторической группы умерли, основная причина – прогрессирование процесса.

В табл. 2 представлены результаты сравнения продолжительности жизни после 1-й неудачи лечения в разные исторические периоды. Все больные получали в МРНЦ первичную терапию, а затем – «терапию спасения». Схема первичной ХТ не повлияла на общую выживаемость, которая составила 50% для всех 125 случаев рецидива после СОРР и 54% – для 70 пациентов, изначально пролеченных на основе схемы АВВД (n=19) и ВЕАСОРР (n=51). Медиана выживаемости после 1-го рецидива составила соответственно 69 и 100 мес. Сход-

ной была и выживаемость без повторного прогрессирования – соответственно 22 и 20%.

Достоверных различий выживаемости в зависимости от срока развития рецидива нами также не выявлено, хотя стоит отметить тенденцию к повышению общей выживаемости у больных с первично-рефрактерной формой ЛХ (63 против 44%;  $p=0,164$ ), по-видимому, благодаря использованию в последнее время интенсифицированных схем ПХТ (ICE, IGEV, DHAP, ViGePP).

Наихудшие показатели выживаемости – как общей, так и свободной от 2-го прогрессирования – получены в группе пациентов, у которых возврат заболевания сопровождался Б-симптомами (лихорадка, проливной пот, снижение массы тела). Подобные проявления наблюдались в среднем у 1/3 больных с первично-рефрактерной формой ЛХ и ранним рецидивом и лишь изредка – при поздних рецидивах. В период 1989–1997 гг. общая выживаемость у пациентов с Б-симптомами практически совпала с выживаемостью без повторного прогрессирования (соответственно 10 и 8%). К успехам последнего десятилетия можно отнести то, что общая выживаемость этой категории больных достоверно возросла до 34% ( $p=0,049$ ), хотя свобода от повторного прогрессирования осталась на прежнем уровне – 8%. К сожалению, наличие Б-симптомов остается фактором неблагоприятного прогноза и для ВХТ. Тем не менее в первую очередь именно этим пациентам мы предлагали после циторедуктивного этапа индукционной терапии далее проводить ВХТ. Одна больная умерла на этапе проведения кондиционирования, 2 – от прогрессирования заболевания через 3 и 5 мес после ВХТ (обе – с исходной лимфоцитопенией), еще 2 больных прошли ВХТ с эффектом и наблюдаются без рецидива в течение 10+ и 21+ мес.

У больных с бессимптомным течением заболевания общая выживаемость после 1-й неудачи лечения достаточно высока (64–65%), чего нельзя сказать о выживаемости без повторного прогрессирования. Небольшое, хотя и недостоверное, повышение выживаемости без прогрессирования в последнюю декаду (26 против 17%), возможно, отражает внедрение в практику отделения более интенсивных схем «ХТ спасения» (ICE, IGEV, DHAP, ViGePP). В анализируемой группе ВХТ была предложена 3 больным этой категории, 2 отказались, 1 согласился; у всех 3 развилось повторное прогрессирование, с которым они наблюдаются в течение 24+, 27+ и 49+ мес.

При прогрессировании без общих симптомов самочувствие больного, как правило, не страдает, и ему труднее согласиться на испытания, ко-

торые ему предстоит при проведении ВХТ, а врачу труднее его убедить. Важно отметить, что общая выживаемость таких больных после нашей ХЛТ в обеих сериях исследований составила 64 и 65% (см. табл. 2). Отсутствие исторических различий можно связать с тем, что с 1989 г. мы активно дополняли «ХТ спасения» ЛТ по разработанным в МРНЦ оригинальным методикам (разнообъемная ЛТ при местнораспространенном процессе, облучение очагов возвратного роста в интервалах между циклами ХТ) [1, 6]. Многолетний опыт МРНЦ показывает, что судьба пациентов с Б-симптомами зависит исключительно от успешности лекарственной терапии, тогда как больным с бессимптомным прогрессированием способна длительно помочь ЛТ в сочетании с минимальной лекарственной нагрузкой.

Ежегодно в России регистрируют около 3 тыс. новых случаев ЛХ. С учетом базы данных МРНЦ за период с 1998 по 2012 г., включившей 735 случаев первичной ЛХ, у больных, обращающихся в специализированный центр, частота ранних и поздних стадий составляет соответственно 45 и 55%. Следует отметить, что направлять в федеральные центры онкогематологи часто предпочитают более сохранных пациентов, способных выдержать многомесячный график лечения вне дома. Можно полагать, что доля больных с продвинутой стадией, получающих лечение по месту жительства, еще больше. Потребность в повторном лечении только у этой категории больных составляет не менее 20%, хотя существуют противопоказания и ограничения к проведению ВХТ. Тем не менее

Таблица 1  
Распределение больных с продвинутой стадией ЛХ и неудачами первичной терапии в зависимости от исторического периода

Показатель	1989–1997 гг.	1998–2010 гг.
1-я линия ПХТ	COPP	ABVD, BEACOPP
Число пролеченных больных	275	337
Число больных с неудачей лечения, абс. (%)	125 (45)	70 (21)
Возраст при постановке диагноза, медиана, годы	28 (16–60)	25 (14–64)
Пол, абс. (%): мужской женский	73 (58) 52 (42)	29 (41) 41 (59)
Исходная стадия, абс. (%)		
IIIА	18 (14)	5 (7)
IIIБ	28 (22)	3 (4)
IVА	22 (17)	13 (19)
IVБ	49 (39)	43 (61)
II <sub>хс</sub> Б	9 (7)	6 (9)
Фаза болезни, абс. (%): первичная рефрактерность ранний рецидив поздний рецидив	70 (56) 31 (25) 24 (19)	41 (59) 20 (29) 9 (13)
Прослежены после неудачи лечения в срок, медиана, мес	50 (4–180)	50 (4–136)
Не достигли 2-й ремиссии, абс. (%)	78 (62)	20 (71)
Число повторных прогрессий, медиана	3 (2–6)	3 (2–5)
Умерли, всего, абс. (%)	59 (47)	28 (40)
Причина: прогрессирование процесса 2-я опухоль  другое	54 3 (2 – миелодиспластический синдром, 1 – рак), 2 (1 – панкреатит, 1 – герпес зостер)	27 1 (меланома) –



Таблица 2

**5-летняя выживаемость (%) после неудачи первичной терапии у больных с продвинутой (III, IV, II<sub>хБ</sub>) стадией ЛХ в зависимости от исторического периода**

Прогностическая группа	1989–1997 гг.			1998–2010 гг.		
	число больных	общая выживаемость	без повторного прогрессирования	число больных	общая выживаемость	без повторного прогрессирования
Все больные	125	50	22	70	54	20
Первичная рефрактерность (возвратный рост)	70	44 <sup>5</sup>	23	41	63 <sup>5</sup>	23
Ранний рецидив	31	43	13	20	41	20
Поздний рецидив	24	57	25	9	49	16
Б-симптомы						
есть	37	10 <sup>1,6</sup>	8 <sup>2</sup>	25	34 <sup>3,6</sup>	8 <sup>4</sup>
нет	88	64 <sup>1</sup>	17 <sup>2</sup>	45	65 <sup>3</sup>	26 <sup>4</sup>

**Примечание.** Достоверность различий между одинаково поименованными показателями выживаемости по критерию logrank: <sup>1,2</sup> – p=0,000; <sup>3</sup> – p=0,003; <sup>4</sup> – p=0,064; <sup>5</sup> – p=0,164; <sup>6</sup> – p=0,049.

пропускной способности отделений, специализирующихся на проведении ВХТ, недостаточно, чтобы все больные с неудачей первичной терапии получали этот вид лечения, который сейчас за рубежом обозначен как стандарт.

Больных, не получивших ВХТ, с вероятностью в 60% ожидает неоднократное повторное лечение, как и 1/2 больных, подвергнутых ВХТ. Ее эффект реализуется в основном при химиочувствительном рецидиве, тогда как первично-рефрактерные формы и ранние рецидивы заведомо относят к химиорезистентным. Следовательно, с учетом средней 5-летней выживаемости после рецидива, составляющей 50%, число больных ЛХ, нуждающихся в обеспечении современными противоопухолевыми препаратами, возрастает на 1000–1500 человек в год и может достигать 5–8 тыс. Большинство больных ЛХ – молодые, социально активные люди, которым необходимо материально поддерживать свои семьи. Важная задача органов здравоохранения состоит в надлежащем учете потребностей этих пациентов. Цитостатические препараты, входящие в схемы 2, 3-й и последующих линий терапии ЛХ, должны быть доступны в достаточном количестве и внесены в список жизненно важных лекарственных препаратов. Требуется также увеличить число специализированных подразделений, способных осуществлять ВХТ.

Следует отметить и повсеместную разобщенность лекарственного и лучевого этапов лечения. Центров, в которых эти этапы сосредоточены в одних руках, на территории единого отделения химиолучевого лечения лимфом, – единицы. В большинстве случаев лекарственное и лучевое лечение проводится разными врачами в разных отделениях и приобретает черты лечения в разных больницах. Но даже там, где все организовано патогенетически правильно, возникает вопрос административного характера – о необходимости 1 врачу иметь сертификаты и онколога, и радиолога (документы с непонятным юридическим статусом и сомнительной формальной ценностью), что препятствует лечению [8].

Некоторые онкологи начали кампанию по вытеснению радиотерапии из лечебных программ и при ЛХ, и при неходжкинских лимфомах. Однако рандомизированные исследования в основном опровергают эту тенденцию. Более того, они вновь доказали, что ХЛТ лимфом на сегодня остается самой эффективной схемой, а оба компонента лишь совершенствуют друг друга [8, 9]

### Литература

1. Богатырева Т.И. Комбинированное и лучевое лечение первичной и рецидивной лимфомы Ходжкина на основе интенсивных режимов фракционирования дозы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 2006; 40 с.
2. Богатырева Т.И., Столбовой А.В., Копп М.Ю. и др. Лимфома Ходжкина: трудности на пути реализации стандартов лечения и их преодоление // Врач. – 2011; 12: 34–40.
3. Павлов В.В. Кроветворение при дистанционной гамматерапии в условиях ежедневного ритма облучения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1973; 18 с.
4. Shamash J., Lee S., Radford J. et al. Patterns of relapse and subsequent management following high dose chemotherapy with autologous haematopoietic support in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: A two center study // Ann. Oncol. – 2000; 11: 715–9.
5. Богатырева Т.И., Кравченко Т.В. и др. Снижение суммарной дозы при облучении химиорезистентных очагов лимфомы Ходжкина в режиме ускоренного гиперфракционирования. Проспективное рандомизированное исследование // Вопросы онкол. – 2006; 52 (5): 544–9.
6. Павлов В.В., Богатырева Т.И., Шахтарина С.В. и др. Оптимизация лучевого компонента в программах комбинированного химиолучевого лечения больных лимфомой Ходжкина. В кн.: Терапевтическая радиология. Рук-во для врачей. Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского / М.: ООО «МК», 2010; с. 461–505.
7. Богатырева Т.И., Павлов В.В., Конова О.А., и др. Абсолютная лимфоцитопения: фактор неблагоприятного прогноза при всех стадиях первичной лимфомы Ходжкина. Мат-лы Конгресса гематологов России. 2–4 июля 2012, Москва // Гематол. и трансфузиол. – 2012; 3: 32.
8. Столбовой А.В. Радиотерапевтический компонент при лимфомах. Ч. 1. Обоснование на фоне лекарственных успехов // Гематол. и трансфузиол. – 2011; 52 (2): 21–7.
9. Столбовой А.В. Радиотерапевтический компонент при лимфомах. Ч. 2. Клинико-патогенетические и методические особенности // Гематол. и трансфузиол. – 2011; 56 (3): 27–35.

### RECURRENT HODGKIN'S LYMPHOMA: POSSIBILITIES FOR PROLONGING LIFE WITHOUT HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY

**T. Bogatyreva, MD; V. Pavlov, Candidate of Medical Sciences; S. Shklyayev, Candidate of Medical Sciences**  
 Medical Radiology Research Center, Obninsk

*The paper considers the specific features of the disease after failed primary therapy in 195 patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (III, IV, IIB) who have received chemoradiation therapy based on standard second-to-third-line polychemotherapy regimens. It discusses the clinical possibilities and organizational ways of improving medical care to this category of patients.*

**Key words:** Hodgkin's lymphoma, refractory form, recurrence, rescue therapy, standard chemotherapy, accelerated hyperfractionation.