

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**ФИЛАТОВА**  
**Лариса Валентиновна**

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ  
РАЗЛИЧНЫХ ПРОГРАММ КОМБИНИРОВАННОЙ  
ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С  
ЭКСТРАНОДАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ**

Специальность – 14.01.12 онкология

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:**

Заслуженный деятель науки РФ

доктор медицинских наук,

профессор М.Л. Гершанович

Санкт-Петербург  
2014

## Оглавление

	стр.
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	7-14
<b>ГЛАВА I. Обзор литературы</b> .....	15-49
<b>ГЛАВА II. Материалы и методы</b> .....	50-81
<b>ГЛАВА III. Эффективность и токсичность терапии первой линии у пациентов лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями</b> .....	82-105
<b>ГЛАВА IV. Неблагоприятные факторы прогноза у первичных пациентов лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями (однофакторный анализ)</b> .....	106-134
<b>ГЛАВА V. Неблагоприятные факторы прогноза у первичных пациентов лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями (многофакторный анализ). Формирование групп риска</b> .....	135-140
<b>ГЛАВА VI. Иммуногистохимические факторы прогноза первично-рефрактерной лимфомы Ходжкина</b> .....	141-148
<b>ГЛАВА VII. Первично-рефрактерная форма лимфомы Ходжкина</b> .....	149-166
<b>ГЛАВА VIII. Рецидивы лимфомы Ходжкина</b> .....	167-185
<b>ГЛАВА IX. Клинические особенности и комбинированная терапия поражения центральной нервной системы при лимфоме Ходжкина</b> ....	186-207
<b>ГЛАВА X. Эффективность дикарбамина в качестве протектора миелодепрессии у пациентов лимфомой Ходжкина при комбинированной химиотерапии</b> ....	208-221

<b>ГЛАВА XI. Обсуждение результатов.....</b>	<b>222-240</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>241-244</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>245</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>246-276</b>

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

А – отсутствие симптомов интоксикации
аутоТСК – аутологичная трансплантация стволовых клеток
Б – наличие симптомов интоксикации
БРВ – безрецидивная выживаемость
БСВ – бессобытийная выживаемость
БШР – клетки Березовского-Штернберга-Рида
ВГН – верхняя граница нормы
ВСНЛ – выживаемость, свободная от неудач второго лечения
ВСП – выживаемость, свободная от прогрессирования
ВДХТ – высокодозная химиотерапия
Гр – Грей
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛНР – летальность, не связанная с рецидивом
ЛТ – лучевая терапия

ЛУ – лимфатические узлы

ЛХ – лимфома Ходжкина

МА аллоТСК – аллогенные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с режимами кондиционирования с классическими миелоаблативными режимами

МАК – моноклональные антитела

МТИ – медиастинально–торакальный индекс

МХТ – монохимиотерапиям

ОВ – общая выживаемость

ОО – объективный ответ

ПИ – прогностический индекс

ПР – полная ремиссия

ПХТ – полихимиотерапия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СОД – суммарная очаговая доза

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СТОТ – субтотальное облучение тела

ФН – фебрильная нейтропения

ФП – факторы прогноза

ХТ – химиотерапия

ЧР – частичная ремиссия

ABVD – адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин

ASHAP – доксорубицин, метилпреднизолон, цитарабин, цисплатин

BEACOPP – блеомицин, этопозид, адриамицин, циклофосфамид, онковин, прокарбазин, преднизолон

BEAM – кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан

BVM – блеомицин, винбластин, метотрексат

CCNU-BV – CCNU, блеомицин, винбластин

CCNU-OPP – CCNU, винкристин, натулан, преднизолон

CEA/ABVD – белустин, этопозид, доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин

CER – карбоплатин, этопозид, цисплатин

ChlVPP/ABVVP – хлорбутин, винбластин, прокарбазин, доксорубицин, блеоцин, винкристин, этопозид

COPP – циклофосфамид, онковин, прокарбазин, преднизолон

COPP/ABVD – циклофосфан, онковин, прокарбазин, преднизолон, адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин

CVB – CCNU, винбластин, блеомицин

CVM – вепезид, метотрексат, CeeNU

CVPP – циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизолон

Dexa-BEAM – дексаметазон, кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан

DHAP – цисплатин, цитарабин, дексаметазон

ELOP – этопозид, лейкеран, онковин, преднизолон

EORTC – Европейская организация онкологов по изучению и лечению рака

ESHAP – этопозид, метилпреднизолон, цитарабин, цисплатин

EVA – этопозид, винкристин, доксорубицин

<sup>67</sup>Ga-цитрат – цитрат галлия-67

GDP – гемцитабин, дексаметазон, цисплатин

GEM-P – гемцитабин, цисплатин, метипреднизолон

GHSG – Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина

GVD – гемцитабин, винорельбин, пегилированный липосомальный доксорубицин

GPP – гемцитабин, цисплатин, преднизолон

HDAC – ингибитор гистоновых деацетилаз

ICE – ифосфамид, карбоплатин, этопозид

IGEV – ифосфамид, гемцитабин, винорельбин, преднизолон

IPP – ифосфамид, цисплатин, преднизолон

IPS – международный прогностический индекс

LOPP – лейкеран, онковин, прокарбазин, преднизолон

LOPP/ABV – лейкеран, онковин, прокарбазин, преднизолон, адриамицин, блеоцин, винбластин

miniBEAM – кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан

MOPP – мустарген, онковин, прокарбазин, преднизолон

MOPP/ABV – мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизолон, адриамицин, блеоцин, винбластин

MOPP/EBV/CAD – мустарген, онковин, прокарбазин, преднизолон/эпирубицин, блеомицин, винбластин/ломустин, доксорубицин, виндезин

NCIC/ECOG – Национальный институт рака Канады и Восточная кооперативная онкологическая группа

NOPP – нитрозометилмочевина, онковин, прокарбазин, преднизолон

NVPP – нитрозометилмочевина, винбластин, прокарбазин, преднизолон

p – достоверность различий

PG – цисплатин, гемцитабин

RIC аллоТСК – аллогенные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью – минитрансплантации

Stanford V – доксорубицин, винбластин, мустарген, винкристин, блеомицин, этопозид, преднизолон

VEBER – этопозид, эпирубицин, блеомицин, циклофосфамид, преднизолон

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) - одна из наиболее курабельных злокачественных опухолей. Показатели заболеваемости составляют 2,4 случая на 100 000 населения в год. Хотя в структуре общей онкологической заболеваемости на долю ЛХ приходится примерно 0,67%, ЛХ составляют около 30% случаев от общего числа лимфом. Важно отметить, что в возрасте от 15 до 24 лет каждый шестой онкологический диагноз – ЛХ [11].

Применение современной химиолучевой терапии в первой линии позволяет индуцировать полную ремиссию (ПР) у более 95% пациентов с ранними стадиями и 85-90% с распространенными стадиями заболевания, при этом 5-летняя общая выживаемость (ОВ) превышает 80-90%. Однако около 5-10% пациентов ЛХ рефрактерны к первичному лечению, и 10-30% с ПР рецидивируют в течение 3-х лет после завершения лечения. При локализованных стадиях ЛХ рецидивы наблюдаются в 10-15% случаев, при распространенных стадиях – в 25-30% [36, 43, 48].

Несмотря на успехи комбинированной терапии лимфомы Ходжкина, экстранодальные поражения относятся к одним из сложных для лечения локализаций. Экстранодальные поражения являются важными прогностическими факторами у больных лимфомой Ходжкина. Частота полных ремиссий определяется локализацией и количеством экстранодальных изменений. Применение стандартной химиотерапии по программе MORP позволяет достичь полной клинической ремиссии у 75% больных с одним экстранодальным поражением и только у 25% с двумя и более экстранодальными локализациями (F.Hagemeister, L. Fuller 1988). Поражения легочной ткани и плевры являются наиболее распространенными формами экстранодальных поражений при лимфоме Ходжкина и наблюдаются в 20-30% всех случаев заболевания и, как правило – при генерализации процесса; отягощая клиническое течение и лекарственное лечение.

Тем не менее, экстранодальные поражения и их влияние на клинику, выбор оптимального метода лечения и его исходы при лимфоме Ходжкина до сих пор не нашли адекватного отражения в обширных исследованиях и практической терапии этого заболевания. Например, исследователи P. Garde (1983), D. Straus (1990), E. Brusamolino (1994) отмечали, что поражения костного мозга при прочих равных условиях ухудшают прогноз у больных лимфомой Ходжкина, другие авторы (M. More, 1973; G. Canellos, 1999) не рассматривают специфические изменения костного мозга как неблагоприятный прогностический фактор.

Специфические изменения в печени у первичных больных лимфомой Ходжкина встречается всего лишь у 10-12%. Поражение центральной нервной системы наблюдается крайне редко и в некоторых случаях это оказывается фатальным. В литературе имеются единичные описания очагового поражения головного мозга.

Проблема клинического течения, лечения, прогноза резистентных форм и рецидивов заболевания, особенно с экстранодальными поражениями сохраняет свою актуальность и в настоящее время. Пациенты с рефрактерным течением и рецидивами ЛХ представляют достаточно разнородную группу с точки зрения прогноза в зависимости от исходной стадии, характера первичного лечения, сроков возникновения, а также от наличия различных неблагоприятных факторов прогноза (В-симптомы, анемия и др.). Имеет значение также распространенность заболевания на момент возникновения рецидива. Отдельную прогностическую группу представляют пациенты, рефрактерные к начальной терапии, с ранними и множественными рецидивами. Из общего числа рецидивов у 50% пациентов возвраты заболевания отмечаются в первый год после окончания лечения. Примерно 70% рецидивов диагностируются в течение 3 лет после завершения лечебной программы; после 5-летней ПР они выявляются реже без какой-либо закономерности. Описаны единичные случаи рецидивов ЛХ даже после 20-летнего срока наблюдения [22, 39].



Режим ABVD, предложенный G. Bonadonna в 1975г., в настоящее время остается «золотым» стандартом в лечении пациентов с первичной ЛХ и отличается оптимальным соотношением эффективности и токсичности от других режимов химиотерапии. Для улучшения результатов лечения были предложены различные программы полихимиотерапии (ПХТ): Stanford V, EVA, MOPP/EBV/CAD, VEBEP, ChlVPP/ABVVP, однако не было показано преимущества ни одной из программ по сравнению с режимом ABVD [44, 67, 68, 74, 93, 134]. В 1992 году Немецкой группой по изучению ЛХ (GHSg) была предложена программа BEACOPP-эскалированный, применение которой позволило снизить частоту возникновения первично-рефрактерных форм до 2-5% с исходными I-II стадиями и 5-10% с исходными III-IV стадиями ЛХ [54]. Однако эскалация доз цитостатиков сопровождается значительным увеличением токсичности [54, 60].

Применение современных режимов комбинированной терапии позволило снизить частоту возникновения первично-рефрактерных форм и рецидивов ЛХ, и их возникновение, в основном, стало зависеть от стадии заболевания [82]. При распространенных (III-IV) стадиях ЛХ частота возникновения рефрактерных форм и рецидивов зависит от международного прогностического индекса (IPS). У пациентов с IPS 0-1 риск неудачи лечения составляет менее 20% и превышает 50% - у пациентов с  $IPS \geq 4$  [71].

Рецидивы ЛХ после проведенной полихимиотерапии чаще всего возникают в зонах первичного поражения. Применение лучевой терапии на зоны исходного поражения в группе пациентов с выраженной частичной ремиссией (ЧР) после полной программы химиотерапии (остаточные периферические лимфатические узлы до 1,5 см и медиастинальные – до 3 см) позволяет получить ПР в 90%, но при большом остаточном объеме опухоли – только в половине случаев.

В исследовании J.D. Brierley с соавт. (1997) показано, что большой объем опухолевых масс в средостении является фактором риска возникновения рецидивов ЛХ [39]. По данным I. Glimelius с соавт. (2003) рецидивы ЛХ

наблюдаются в два раза чаще у пациентов с медиастинально-торакальным индексом (МТИ)  $>0,33$ , чем у пациентов с  $МТИ < 0,33$  (35% и 19%) [66]. Массивное поражение средостения при I-II стадиях ЛХ снижает 10-летнюю ОВ с 82 до 61% [6].

Терапия первично-рефрактерных форм и рецидивов ЛХ – сложная клиническая задача, ее результаты во многом определяются наличием неблагоприятных прогностических факторов на момент рецидива. В зависимости от этих факторов, а также принимая во внимание состояние пациента, для второй линии лечения применяются различные подходы: ВДХТ с аутоТСК, химиотерапия стандартными дозами альтернативных, не входящих в схемы первой линии препаратов, лучевая терапия, монокимиотерапия.

В настоящее время ВДХТ с аутологичной трансплантацией стволовых клеток (аутоТСК) является общепризнанным стандартом для лечения первично-рефрактерных форм и первых рецидивов ЛХ [76]. В двух рандомизированных исследованиях отмечено преимущество ВДХТ с аутоТСК по сравнению со стандартной терапией «спасения» по показателям бессобытийной выживаемости (БСВ; 53% против 10%,  $p=0,025$ ) и выживаемости, свободной от неудач лечения (ВСНЛ; 49% против 32%,  $p=0,02$ ) без улучшения ОВ (7-летняя ОВ составила 57% и 56% соответственно). 15-летняя ОВ у пациентов после ВДХТ с аутоТСК с первым рецидивом ЛХ (67%) значительно превышала ОВ у пациентов с первично-рефрактерными формами (39%) и распространенными стадиями ЛХ (29%),  $p=0,002$  [90, 118]. Безрецидивная выживаемость (БРВ) у пациентов с первично-рефрактерной ЛХ после стандартных режимов ХТ второй линии составляет только 0-10% [72]. Только треть пациентов с рецидивами могут быть кандидатами для ВДХТ с аутоТСК, остальные в связи с невозможностью достичь ремиссии при циторедуктивной терапии, возрастом, низким индексом Карновского и другими причинами не могут быть подвергнуты данному методу лечения. В настоящее время

продолжается поиск факторов прогноза (ФП), с помощью которых был бы возможен выбор наиболее оптимальной тактики лечения.

Частота повторных ПР при поздних рецидивах ЛХ может достигать 75%, а 10-летняя БРВ у этих пациентов – 45%, однако длительная ОВ снижается почти в два раза из-за вторичных миелоидных лейкозов, опухолей и других осложнений, связанных с лечением. Результаты лечения первично-рефрактерных форм и ранних рецидивов ЛХ значительно хуже. Химиотерапия по схемам первой линии малоэффективна – ПР удается достичь лишь у трети пациентов, а медиана ее продолжительности около 9 месяцев с медианой выживаемости в 2,6 года. Химиотерапия второй линии позволяет достичь ПР не более чем у 40-44% пациентов, со столь же короткими БРВ и ОВ. Общая эффективность схем третьей линии не превышает 60%, а частота ПР 20-40%. При этом каждый следующий рецидив снижает шансы на долговременную выживаемость: 10-летняя ОВ менее 10% у пациентов с четвертым рецидивом ЛХ.

С 1990 года активно изучаются неблагоприятные прогностические факторы, ассоциирующиеся с риском неудачи лечения терапии второй линии у пациентов с первично-рефрактерными формами и рецидивами ЛХ, включающие стадию, продолжительность ремиссии, наличие экстранодального поражения, В-симптомов, анемии, лимфопении, пол, эффект химиотерапии второй линии. При этом многие ФП часто не совпадают между исследованиями, что может определяться небольшим числом наблюдений, включением больных с первично-рефрактерным заболеванием и рецидивами ЛХ в одну группу и отсутствием мультивариантного анализа. Среди этих факторов статистически значимо влияют на прогноз: стадия заболевания, продолжительность ремиссии (менее 12 месяцев), симптомы интоксикации, экстранодальное поражение, наличие анемии при рецидиве [37, 79, 92, 103]. Выявленные в последние годы ФП помогают определить подходы к терапии ЛХ [145].

Прогноз ЛХ прежде всего зависит от эффективности терапии первой линии. Выделение пациентов ЛХ с неблагоприятным прогнозом группы высокого риска возникновения первично-рефрактерного течения и рецидивов ЛХ с неблагоприятным прогнозом клинически важно для ранней интенсификации лечения.

**Цель исследования:** Улучшение результатов лечения первичной лимфомы Ходжкина с экстранодальными поражениями, основанное на оптимизации лечебной тактики с учетом неблагоприятных факторов прогноза и выделении групп высокого риска.

## ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить эффективность полихимиотерапии и химиолучевой терапии у первичных пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями.
2. Сравнить эффективность и токсичность программ ПХТ первой линии по схемам MORP, ABVD, BEACOPP-базовый.
3. Выявить факторы, определяющие особенности течения ЛХ с экстранодальными поражениями, влияющие на результаты лечения и прогноз.
4. Изучить прогностическое значение иммуногистохимических факторов классической ЛХ с экстранодальными поражениями.
5. Определить иммуногистохимические маркеры, ассоциированные с первично-рефрактерным течением лимфомы Ходжкина.
6. Проанализировать эффективность стандартной терапии второй линии первично-рефрактерной ЛХ и рецидивов.
7. Выделить группу высокого риска среди первичных пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями для оптимизации лечебной тактики.

8. Определить факторы риска, неблагоприятные факторы прогноза первично-рефрактерного течения и рецидивов лимфомы Ходжкина.

## НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Доказано улучшение непосредственных и отдаленных результатов при комбинированном химиолучевом лечении первичной ЛХ с экстранодальными поражениями по сравнению с химиотерапией независимо от проводимой программы.

2. Показаны преимущества режима ABVD по сравнению с режимами MOPP и BEACOPP-базовый по соотношению эффективности и токсичности (в том числе при исключении терапевтического эффекта ЛТ). Определен оптимальный объем химиотерапевтического лечения (6 курсов), превышение которого, должно быть обосновано, так как может отрицательно влиять на отдаленные результаты лечения, особенно при проведении ЛТ.

3. Установлено отсутствие влияния диагностических иммуногистохимических факторов для классической ЛХ на прогноз ЛХ с экстранодальными поражениями. Выявлен иммуногистохимический маркер (высокая экспрессия P-53, более 80% позитивно окрашенных клеток), ассоциированный с первично-рефрактерным течением ЛХ.

4. На большом отечественном клиническом материале, накопленном в одном лечебном центре, выявлены неблагоприятные факторы прогноза у первичных пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями. Обосновано выделение группы высокого риска с учетом созданной прогностической модели, включающей неблагоприятные факторы прогноза, для оптимизации лечебной тактики у первичных пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями. Проанализированы эффективность стандартной терапии

второй линии, факторы риска, неблагоприятные факторы прогноза и выделены группы высокого риска среди пациентов с первично-рефрактерной лимфомой Ходжкина и рецидивами для выбора адекватной лечебной программы.

## ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

1. У первичных пациентов лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями обосновано применение химиолучевой терапии, особенно при недостаточном эффекте (частичная ремиссия) предшествующей химиотерапии.
2. Терапией выбора для первичной лимфомы Ходжкина с экстранодальными поражениями следует считать программы ABVD и BEACOPP-эскалированный.
3. Проведение 6 курсов по схеме ABVD – оптимальный объем химиотерапевтического лечения, превышение которого должно быть обосновано, особенно при проведении химиолучевой терапии.
4. Применение программы BEACOPP-эскалированный наиболее эффективно и оправдано в группе высокого риска у первичных пациентов лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями.
5. Для выделения группы высокого риска среди первичных пациентов лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями для проведения интенсивной терапии необходимо учитывать выявленные при многофакторном анализе неблагоприятные факторы прогноза (возраст 45 лет и старше, снижение гемоглобина менее 105 г/л, наличие В-симптомов,

повышение фибриногена более 5г/л, поражение 3 и более областей лимфатических узлов, поражение печени, паховых лимфатических узлов).

6. Высокая экспрессия Р-53 (более 80% позитивно окрашенных клеток) ассоциирована с первично-рефрактерным течением, и может учитываться при выборе лечебной тактики ведения первичных пациентов лимфомой Ходжкина.

7. Прогнозирование миелодепрессии с помощью коэффициента чувствительности (S), применение протекторов гемопоэза с целью коррекции гематологической токсичности повышает эффективность проводимой терапии у первичных пациентов лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями, особенно при поражении костного мозга, печени, в том числе у ослабленных, пожилых пациентов.

## **ГЛАВА I**

### **ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – злокачественное лимфопролиферативное заболевание с определенными эпидемиологическими, клиническими, морфологическими и иммунофенотипическими характеристиками.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является одним из наиболее курабельных (излечимых) злокачественных процессов. Применение современной химиолучевой терапии позволяет индуцировать полную ремиссию (ПР) у подавляющего большинства пациентов ЛХ, излечивая от 80 до 95% таких пациентов, при этом 5-летняя выживаемость в развитых странах мира превышает 80-90%. Тем не менее, от 5% до 30% из них имеют первично-рефрактерное течение или рецидивируют после изначально полученной ПР в течение 3-х лет после завершения лечения. При локализованных стадиях ЛХ рецидивы наблюдаются в 10-15% случаев, при распространенных стадиях – в 25-30% [6, 7, 11]. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых

клеток костного мозга у первичных пациентов ЛХ с неблагоприятным прогнозом не решила проблему возникновения рецидивов. Несмотря на достигнутые успехи терапии первичной ЛХ, остаются нерешенными вопросы, касающиеся поздних необратимых осложнений, особенно для пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом. В настоящее время терапия ЛХ направлена на достижение минимальной поздней токсичности, прежде всего снижение риска возникновения индуцированных опухолей, сердечно-легочных осложнений, и высокой частоты полного излечения от заболевания.

Полихимиотерапия (ПХТ) по схеме MOPP, выработанная в 1970г. De Vita V.T. была популярна в лечении ЛХ более чем 30 лет [12]. Однако поздние токсические осложнения, такие как вторичные опухоли, бесплодие, привели к замене режима MOPP на другие [31].

На V Международном симпозиуме по ЛХ в 2001 году ПХТ по схеме ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) была признана приоритетной для первичных пациентов ЛХ. Режим ABVD, предложенный Bonadonna G. в 1975г., в настоящее время остается «золотым» стандартом в лечении пациентов с первичной ЛХ и отличается оптимальным соотношением эффективности и токсичности от других режимов химиотерапии. Однако 14-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с распространенными стадиями ЛХ, леченных программой ABVD, составляет только 59%, что подтверждает необходимость применения более интенсивных режимов лечения. Для улучшения результатов лечения были предложены различные программы ПХТ: Stanford V, EVA, COPP-EBV-CAD, VEBEP, ChlVPP/ABVVP, но не было показано преимущества ни одной из программ по сравнению с режимом ABVD [8, 21, 22, 24, 25, 30]. В 1990 году Немецкой группой по изучению ЛХ (GHSG) была разработана схема, в которой вводились с укороченными интервалами повышенные дозы циклофосфида, доксорубина, этопозиды, прокарбазина, блеомицина, винкристина и преднизолона (BEACOPP-базовый). Поэтапное повышение



доз этих цитостатиков, позволило установить дозы для эскалированного цикла BEACOPP, применение которого позволило снизить частоту возникновения первично-рефрактерных форм до 2-5% с исходными I-II стадиями и 5-10% с исходными III-IV стадиями ЛХ.

Лечение по схемам BEACOPP-эскалированный оказалось более эффективным у пациентов с распространенными стадиями ЛХ высокого риска рецидивирования (IPS - международный прогностический индекс 4-7). В группе пациентов с распространенными стадиями ЛХ при сравнении режимов химиотерапии по схемам ABVD и BEACOPP-эскалированный 5-летняя ОВ составляет 83% и 92%, выживаемость, свободная от неудач лечения (ВСНЛ) – 68% и 88% соответственно. Преимущество схемы BEACOPP-эскалированный перед COPP/ABVD было выявлено как по 10-летней ВСНЛ (22%), и ОВ (11%)  $p=0,0001$ , так и по общему числу умерших пациентов – 2,6% и 9,6% [13]. Однако эскалация доз цитостатиков сопровождается увеличением токсичности в отдаленном периоде наблюдения [13, 18]. В настоящее время продолжаются различные исследования, направленные на снижение токсичности режима BEACOPP-эскалированный при распространенных стадиях ЛХ.

Общепризнанными схемами лечения первичной ЛХ в настоящее время считаются ABVD, BEACOPP. Химиотерапевтический режим BEACOPP-эскалированный является наиболее эффективным в качестве терапии первой линии ЛХ, особенно в группе пациентов с высоким риском рецидивирования, хотя достоверно не изучены отдаленные (20-летние) результаты лечения и осложнения, в том числе частота возникновения вторичных нелимфобластных лейкозов, этого режима. В Европе и России широко применяется базовый вариант программы BEACOPP. По данным зарубежных авторов частота ПР, 5-, 10-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) и ОВ при применении ПХТ по схеме MOPP в первой линии у первичных пациентов ЛХ составляют 67-90%, 65-69%, 69% и 66-72%, 72% [7, 29],

ABVD – 71-82%, 61-63%, 85% и 73-82%, 87% [14, 28], BEACOPP-базовый – 88%, 76%, 70% и 88%, 80% соответственно [13, 15].

Пулмональная токсичность, связанная с проведением комбинированного лечения первичной ЛХ, наблюдается у 37% больных. Наибольшее повреждение легочной ткани из цитостатиков терапии первой линии ЛХ вызывает блеомицин, частота пульмонитов составляет 18%. Проводятся исследования целесообразности использования блеомицина при лечении первичных больных ЛХ. У больных с ранними стадиями ЛХ и благоприятным прогнозом по предварительным данным GHSG (German Hodgkin Lymphoma Study Group) исключение блеомицина из программы ABVD не ухудшает результатов лечения. В связи с этим перспективно изучение эффективности и непосредственной и отдаленной токсичности модифицированных программ первой линии по схемам AVD и EA(50)COPP-14, GEA(50)COPP у больных первичной ЛХ в зависимости от стадии заболевания и групп риска.

Терапия больных благоприятной прогностической группы (ранние I/II стадии без факторов риска).

Стандартная терапия ранних стадий ЛХ с благоприятным прогнозом включает 2-4 цикла ПХТ по схеме ABVD в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) в дозе 20-30Гр на зоны исходного поражения. При минимальных проявлениях болезни может быть достаточно проведения 2 циклов ABVD с последующей ЛТ в СОД 20Гр. Использование комбинированного химиолучевого лечения значительно снижает частоту рецидивов. При достижении ПР после 2 циклов ABVD, особенно у молодых пациентов, допустимо проведение суммарно 4-6 циклов ПХТ по схеме ABVD без ЛТ. Для большинства больных ЛХ с благоприятным прогнозом характерны высокие показатели БРВ и ОВ. 10-летняя ОВ составляет 90%. В данной группе больных активно изучаются возможности снижения частоты поздних осложнений, возможно за счет уменьшения объема ПХТ, снижения доз и

сокращения полей облучения, а также применения риск-адаптированной терапии с учетом результатов позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Исключение из режима ABVD блеомицина и дакарбазина (AV) или дакарбазина (ABV) с целью снижения токсичности (исследование HD13) не привели к ожидаемым результатам. Таким образом, дакарбазин является важной составляющей режима ABVD [4].

#### Терапия больных промежуточной прогностической группы.

Для ранних стадий ЛХ с неблагоприятным прогнозом показано проведение 4-6 циклов ABVD в комбинации с ЛТ в СОД 30 Гр на зоны исходного поражения, при этом 5-летняя ОВ составляет 85-90%. Изучается умеренная интенсификация лечения данной группы больных ЛХ: применение режима BEACOPP-базовый с консолидирующей ЛТ в редуцированных дозах 20Гр не выявило различий ( $p=0.7$ ) в 5-летней ОВ, хотя отмечено значимое улучшение ВЧНЛ ( $p=0.016$ ). Токсичность, связанная с лечением, чаще отмечалась при проведении режима BEACOPP-базовый. Режим BEACOPP-базовый не является стандартом в лечении ЛХ. Сочетание 2 циклов BEACOPP-эскалированный и 2 циклов ABVD с последующей ЛТ в СОД 30Гр выявило статистически значимое улучшение 5-летней выживаемости до прогрессирования ( $p<0.001$ ). Кроме этого, проводятся исследования возможностей использования 2-3-4-6 циклов ПХТ как самостоятельного метода при отрицательных результатах ПЭТ после завершения химиотерапевтического этапа лечения при ранних стадиях ЛХ. Для данной категории больных приоритетным является применение комбинированной химиолучевой терапии.

#### Терапия больных неблагоприятной прогностической группы (распространенные стадии).

В настоящее время продолжают обсуждаться режимы полихимиотерапии при распространенных стадиях ЛХ (III-IV стадии, а также стадия IIB с

массивным поражением средостения или наличием экстранодального поражения в пределах стадии E). Больным в возрасте до 60 лет рекомендуется проведение 6-8 циклов ABVD или 6 циклов BEACOPP-эскалированный (блеомицин, этопозид, адриабластин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон) с последующим облучением ПЭТ-позитивных резидуальных очагов размером более 2.5см в СОД 30-36Гр. Больным старше 60 лет терапией выбора считается режим ABVD, так как сопровождается наименьшей токсичностью. В Германии проведение 6-8 циклов химиотерапии по схеме BEACOPP-эскалированный является стандартом лечения больных распространенными стадиями ЛХ моложе 60 лет, независимо от прогностических факторов. ЛТ проводится в СОД 30-36Гр на остаточные (резидуальные) л/узлы и/или исходно большие опухолевые массы (более 5см). Общая пятилетняя выживаемость пациентов неблагоприятной прогностической группы достигает 80-85%.

Hasenclever D. и Diehl V. [23] выделили 7 неблагоприятных факторов прогноза (возраст  $\geq 45$  лет, мужской пол, IV стадия заболевания, уровень сывороточного альбумина  $< 40$  г/л, гемоглобина  $< 105$  г/л, количество лейкоцитов  $\geq 15 \times 10^9$ /л, лимфоцитов  $< 0,6 \times 10^9$ /л или  $< 8\%$ ) для пациентов ЛХ с распространенными стадиями, каждый из которых снижает показатели выживаемости на 7-8% ежегодно. Международный прогностический индекс (IPS), складывающийся из неблагоприятных факторов прогноза, помогает определить тактику ведения и прогноз пациентов с III-IV стадиями ЛХ. При распространенных стадиях ЛХ с международным прогностическим индексом (IPS) 0-1 риск возникновения рефрактерных форм или рецидивов ЛХ составляет 20% и более 50% - у пациентов с  $IPS \geq 4$ . Поэтому у пациентов с  $IPS \geq 4$  могут быть оправданы более интенсивные программы ПХТ в первой линии – BEACOPP-эскалированный по сравнению с ABVD. В версии 2.2013 NCCN, режим BEACOPP-эскалированный рекомендуется как альтернативный для терапии распространенных стадий ЛХ независимо от IPS. Программа BEACOPP-эскалированный значительно превосходит

BEACOPP-базовый по показателям 10-летней ВЧЛ и ОВ (82%, 70% и 86%, 80%,  $p<0.0001$  и  $p=0.0053$  соответственно) [15].

Исследования GHSg, Israel подтверждают необходимость ранней интенсификации как наиболее эффективной для больных с распространенными стадиями ЛХ, особенно в группе высокого риска рецидивирования, отмечено улучшение выживаемости до прогрессирования на 26% по сравнению с проведением поздней интенсификации. Для снижения токсичности режима BEACOPP-эскалированный изучаются различные варианты деэскалации: уменьшение циклов эскалированного BEACOPP и применение программы BEACOPP-14. Протокол HD12 не выявил статистических различий в результатах лечения при сравнении 8 циклов BEACOPP-эскалированный и сочетания 4 циклов BEACOPP-эскалированного и 4 циклов BEACOPP-базового.

В исследовании S. Viviani с соавт. (2011) при сравнении режимов BEACOPP (4 цикла BEACOPP-эскалированный и 4 цикла BEACOPP-базовый) и ABVD (6-8 циклов) токсичность III-IV степени отмечается значительно чаще при использовании режима BEACOPP: 81% против 43% для гематологической токсичности ( $p<0,001$ ), 19% против 7% для негематологической токсичности ( $p=0,001$ ). Летальность, связанная с химиотерапевтическим лечением, при применении режима ABVD зарегистрирована в 1% случаев ( $n=1$ ), BEACOPP – в 3% случаев ( $n=5$ ). В отдаленном периоде наблюдения при использовании режима ABVD у 1 пациента (0,6%) выявлен острый лейкоз, режима BEACOPP – у 2 пациентов (1,2%). Вторые солидные опухоли индуцированы ПХТ по схеме ABVD у 3 пациентов (1,8%), по схеме BEACOPP – у 1 пациента (0,6%) [32]. Кроме того, по данным двух итальянских рандомизированных исследований (GISL HD2000 и GSM-HD) не выявлено преимуществ режима BEACOPP-эскалированный по сравнению с ABVD по показателям ОВ (92% против 84% и 89% против 86%,  $p<0.05$ ) [17, 20]. Исследование HD15 сравнения эффективности и безопасности 8 циклов BEACOPP-эскалированный, 6

циклов BEACOPP-эскалированный и 8 циклов BEACOPP-14 выявило преимущество 6 циклов BEACOPP-эскалированный с ЛТ, проведенной только при ПЭТ-позитивной остаточной опухоли размерами более 2.5см, после завершения ПХТ. 5-летняя ВСНЛ и ОВ составляют 84.4%, 89.3%, 85.4% и 91.9%, 95.3%, 94.5%,  $p=0.019$ . 6 циклов программы BEACOPP-эскалированный также ассоциируются с более низкой летальностью, связанной с проводимым лечением (7.5%, 4.6% и 5.2%), и меньшей частотой возникновения вторых опухолей (4.7%, 2.4% и 3.1%) [16]. По данным разных исследователей консолидирующая ЛТ может не проводиться при ПЭТ-негативной частичной ремиссии (ЧР) после завершения ПХТ.

В исследовании Israel H2 больным с распространенными стадиями ЛХ с  $IPS \geq 3$  при адекватном ПЭТ-ответе после проведения 2 циклов BEACOPP-эскалированный лечение продолжается менее токсичным режимом по схеме ABVD; по предварительным результатам 5-летняя ОВ составила 91%, бессобытийная выживаемость – 78%, важно отметить, что при данном режиме не отмечено вторичных лейкозов.

Режим ABVD остается наиболее оптимальным для терапии первой линии ЛХ по соотношению эффективности и токсичности. Режим BEACOPP-эскалированный улучшает показатели ОВ, контроль опухоли, снижает частоту раннего рецидивирования по сравнению с другими режимами ПХТ.

В настоящее время проводятся клинические исследования по изучению возможностей использования ПЭТ для определения необходимости проведения консолидирующей ЛТ после эффективных 6-8 циклов стандартной ПХТ. Кроме того, данные ПЭТ после 2 курсов химиотерапии позволяют корректировать дальнейшую терапию в соответствии с определением прогноза.

Эффективность проведенного лечения определяется непосредственными и отдаленными результатами. Непосредственный лечебный ответ химиотерапии оценивается в соответствии с критериями World Health Organization (WHO), принятыми в 1979 году [26], рекомендациями

International Working Group (IWG) для неходжкинских лимфом, опубликованными в 1999 году [9], и пересмотренными в 2007 году критериями ответа злокачественных лимфом [10]. Непосредственным адекватным результатом проведенной терапии при ЛХ считается ПР и недоказанная/неподтвержденная ПР длительностью не менее 4 мес. после окончания всей программы лечения. Применение ПЭТ до начала лечения и после его окончания исключает недоказанную/неподтвержденную ПР (CRu) из критериев оценки результатов проводимой терапии. ПЭТ имеет важное значение для подтверждения ПР, особенно при наличии резидуальных (остаточных) опухолевых масс при ЛХ. При отрицательных результатах ПЭТ резидуальные очаги допустимы любых размеров. После лечебной программы при ЧР может выявляться как минимум один ПЭТ-положительный очаг из ранее вовлеченных очагов. Чувствительность ПЭТ составляет 84%, а специфичность – 90% [5]. ЧР или стабилизация относятся к неудачам лечения ЛХ. Критерии непосредственной оценки результатов лечения ЛХ несколько различаются в ведущих онкологических центрах [1, 27], несмотря на рекомендованные International Working Group (IWG) стандартизированные критерии ответа злокачественных лимфом [9, 10]. В 2009 году в Довиле предложены новые критерии, сравнивающие накопление РФП в зонах поражения, средостении и печени, для оценки промежуточного ПЭТ-ответа на лечение и после его завершения [2]. В NCCN эти критерии представлены только в версиях 2013 года и еще не применяются в отечественных центрах.

В настоящее время предпринимаются различные попытки усовершенствования тактики ведения пациентов с ЛХ. Положительный результат ПЭТ после 2 курсов химиотерапии первой линии является предиктором неудачи лечения и необходимости коррекции последующей терапии [19]. Перспективные направления терапии ЛХ связаны с проведением риск-адаптированной терапии в соответствии с IPS, применением ПЭТ как фактора прогноза эффективности лечения и возможности адаптации последующей терапии, ранней интенсификацией

лечения в группах пациентов ЛХ с высоким риском рецидивирования, индивидуализацией выбора программ терапии с учетом молекулярно-генетических особенностей заболевания, сочетанием комбинированной химиолучевой терапии с антителами (ритуксимаб, анти-CD30, анти-CD25) или таргетной терапией (бевацизумаб, леналидомид, эверолимус и др.). Применение ритуксимаба в комбинации с ABVD улучшило БРВ у пациентов ЛХ с положительными результатами ПЭТ после 2-3 циклов ПХТ по схеме ABVD. Двухлетняя БРВ составила 0% у пациентов с положительными результатами ПЭТ после 2 циклов ABVD. 5-летняя БРВ составила 93% в группе пациентов с отрицательными результатами ПЭТ после 2-3 циклов R-ABVD и 75% с положительными результатами,  $p=0,05$  [33]. В настоящее время Brentuximab Vedotin активно изучается в комбинации с ABVD в терапии первой линии ЛХ. Немецкая группа по изучению ЛХ (GHSG) проводит оценку роли леналидомида в комбинации со стандартной ПХТ в терапии первой линии ЛХ. Эффективные режимы химиотерапии «спасения» с низкой токсичностью, возможно, могут использоваться в первой линии терапии ЛХ, особенно при необходимости снижения кардиопульмональной токсичности и в случаях проведения ЛТ при массивном поражении медиастинальных лимфатических узлов [3]. Однако преимущества экспериментальных подходов к терапии первичной ЛХ должны быть подтверждены большими рандомизированными исследованиями. Необходимо дальнейшее изучение новых мишеней опухолевых клеток и их сигнальных путей. Современная терапия ЛХ должна быть направлена на излечение в первой линии с максимальной эффективностью и минимальной токсичностью.

Прогностически неблагоприятную группу представляют пациенты с первично-рефрактерными формами ЛХ. При первично-рефрактерном течении ЛХ отмечается прогрессирование заболевания на фоне первой линии химиотерапии или нестабильная ПР/ЧР с прогрессированием основного



процесса в течение трёх месяцев после завершения индукционной терапии [72].

Резистентность опухолевых клеток к химиотерапии – процесс сложный и многофакторный, зависящий как от особенностей циторедуктивного действия препаратов, так и от биологических свойств злокачественных клеток [36].

Врожденная или приобретенная лекарственная резистентность опухолевых клеток, связана с нестабильностью генома и гетерогенностью опухолевых клеток, наличием генов лекарственной резистентности (MDR-гены) и определенных защитных молекул (белки переносчики препаратов, ферменты), нарушение проникновения цитостатиков в опухолевую клетку за счет снижения аффинитета специфических рецепторов, подавление или модуляция активности внутриклеточных мишеней для действия лекарственных средств, нарушение механизма внутриклеточной трансформации препаратов в активную форму, снижение внутриклеточной концентрации цитостатиков за счет выделения их из клетки с помощью специальных транспортных белков, нарушение в опухолевых клетках программы апоптоза [2, 34]. Четко определить понятия врожденной или приобретенной резистентности сложно. В практическом плане к первично-резистентным можно отнести неподдающиеся специфической терапии формы и ранние рецидивы, к вторично резистентным – поздние рецидивы, чаще всего обусловленные ошибками в тактике первичного лечения.

Применение режима BEACOPP–эскалированный, предложенного в 1992 году Немецкой группой по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG), позволило снизить частоту возникновения первично-рефрактерных форм до 2-5% с исходными I-II стадиями и 5-10% случаев с исходными III-IV стадиями ЛХ [54].

Рецидивы заболевания – возобновление заболевания после полной ремиссии, достигнутой в результате первичного лечения.

По времени возникновения рецидивы делятся на ранние и поздние. В группу ранних рецидивов включают случаи возобновления процесса в течение 12 месяцев после достижения полной ремиссии. Рецидивы, возникающие через 12 месяцев после окончания лечения, в результате которого была достигнута полная ремиссия, считают поздними.

Кроме того, различают:

- рецидив истинный – возникновение опухолевого процесса только в первоначально пораженных лимфатических зонах и/или паренхиматозных органах;

- рецидив распространение – появление новых опухолевых очагов только в ранее не вовлеченных в процесс лимфатических узлах и/или лимфатических органов и тканей;

- рецидив диссеминация – поражение любых не лимфатических органов и тканей, в т.ч. костного мозга.

При рецидиве заболевания могут быть различные сочетания этих поражений.

Независимо от сроков возникновения рецидивов они различаются и по характеру поражения. Выделяют две группы:

- 1) в пределах лимфатической системы (70-80%);
- 2) экстранодальные и паренхиматозные поражения (20-30%).

Из общего числа рецидивов у 50% пациентов возвраты заболевания отмечаются в течение года и у 70% - в течение 3 лет после завершения лечебной программы. После 5-летней ПР рецидивы выявляются значительно реже, хотя описаны единичные случаи возникновения рецидивов даже после 20-летнего периода наблюдения [24, 41].

Рецидивы, возникающие после проведенной только лучевой терапии, обычно локализуются в необлученных областях и наблюдаются в 25-30% случаев в течение первых 3 лет после завершения лечения; в более поздние сроки они встречаются значительно реже [41, 75, 110]. Рецидивы после ПХТ первой линии чаще всего возникают в зонах исходного массивного

поражения и до 15% выявляются в течение года после завершения лечения [78]. При распространенных стадиях ЛХ частота возникновения рефрактерных форм и рецидивов зависит от IPS. У пациентов с IPS 0-1 риск возникновения рефрактерных форм и рецидивов ЛХ составляет 20% и более 50% - у пациентов с  $IPS \geq 4$  [71].

В настоящее время предпринимается множество попыток усовершенствования подходов ведения пациентов с ЛХ. Большое значение придается определению неблагоприятных ФП для разделения пациентов на прогностические группы. Первые ФП – стадия, симптомы интоксикации были заложены в классификации принятой в Ann-Arbor (1971). В дополнениях к клинической классификации в Costwald (1989), добавлены как ФП количество пораженных регионов и массивное опухолевое поражение. Выделяют три наиболее часто использующиеся системы клинических ФП. Эти факторы предложены наиболее крупными группами по изучению ЛХ – EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer), GHSG (German Hodgkin's lymphoma Study Group) и NCIC/ECOG (National Cancer Institute of Canada и Eastern Cooperative Oncology Group), они различаются между собой по комплексу ФП, но все позволяют отнести пациента к определенной прогностической группе (табл. 1). На основании знания ФП возможен выбор наиболее оптимальной тактики лечения.

Таблица 1

Распределение первичных пациентов ЛХ по прогностическим группам в соответствии

с критериями различных исследовательских центров  
по Gisselbrecht C., Raemaekers J.M.M. [66, 109]

Прогностическая группа	EORTC	GHSG	NCIC/ECOG
Благоприятная	Благоприятная – I и II стадии без факторов риска	Ранняя – I и II стадии без факторов риска	Низкого риска – IA стадия с поражением одного лимфатического узла
			и

			гистологический вариант лимфоидное преобладание или нодулярный склероз и размеры ЛУ не более 3 см и локализация в верхней трети шеи
Промежуточная	Неблагоприятная – I/II стадии с факторами риска А, Б, С, Д	Промежуточная – I/II А стадии с факторами риска А, Б, С, Д и II Б стадия с факторами риска Б,С	Не специфицирована I/II стадии не входящие в группы низкого и высокого риска
Неблагоприятная	Распространенная – III/IV стадии	Неблагоприятная – II Б стадия с факторами риска А,Д, а также III/IV стадии	Высокого риска – I/II стадии с массивным поражением средостения или периферических ЛУ или интраабдоминальное поражение, а также III/IV стадии
Факторы риска	А. массивное поражение средостения (МТИ $\geq 0,35$ ) В. поражение ЛУ $\geq 4$ областей С. СОЭ $\geq 50$ при стадии А и СОЭ $\geq 30$ при стадии Б Д. возраст $\geq 50$ лет	А. массивное поражение средостения (МТИ $\geq 0,33$ ) В. поражение ЛУ $\geq 3$ областей С. СОЭ $\geq 50$ при стадии А и СОЭ $\geq 30$ при стадии Б Д. экстранодальное поражение (стадия Е)	А. возраст $\geq 40$ лет В. гистологический вариант смешанно- клеточный или лимфоидное истощение С. СОЭ $\geq 50$ Д. поражение ЛУ $\geq 4$ областей

В настоящее время в дополнение к клиническим факторам риска изучаются иммуногистохимические маркеры, которые экспрессируются на клетках Березовского-Штенберга-Рида (БШР) или микроокружением опухоли и коррелируют с результатом лечения ЛХ. По данным различных

исследований к таким иммуногистохимическим маркерам относятся экспрессия Ki-67, bcl-2, bcl-6, P-53, c-kit (CD 117), CD15, CD30.

Ki-67 – ядерный белок, связанный с пролиферацией клетки, кодируется MKI67 геном, локализующимся на 10 хромосоме (10q25–qter), относится к семейству перихромонуклеиновых протеинов, окружающих хромосомы в фазу митоза. Ki-67 впервые описан на клеточной линии, полученной из ЛХ [64]. Так как Ki-67 выявлялся только в делящихся клетках, он стал широко применяться как маркер пролиферации [63]. В исследовании М.М. Morente с соавт. (1997) проанализированы данные 140 пациентов ЛХ и показано, что высокий уровень экспрессии Ki-67 снижает показатели ОВ и относится к неблагоприятному фактору, влияющему на достижение ПР [98].

Bcl-2 принадлежит к классу онкогенов, которые без стимуляции клеточной пролиферации блокируют клеточную гибель [83]. По данным разных исследований высокий уровень экспрессии Bcl-2 коррелирует с неудачей лечения и уменьшает ОВ пациентов ЛХ [5, 40, 45, 122, 123]. В исследовании D.J. van Spriessen с соавт. (2000) показано, что высокий уровень экспрессии Bcl-2 клетками БШР в сочетании с низким уровнем экспрессии Т-клетками ассоциируется с неблагоприятным прогнозом ЛХ [131].

Белок Р-53 жизненно необходим для поддержания целостности генома и контроля клеточного роста [31, 89]. Утрата или подавление функции белка Р-53 приводит к неконтролируемому опухолевому росту. Прогностическая роль Р-53 активно изучается при ЛХ. В ряде исследований высокий уровень экспрессии Р-53 негативно влияет на результаты лечения ЛХ [40, 122, 123]. По данным L. Xerri с соавт. (1994), L. Trumper с соавт. (1994), C. Nieder с соавт (2001) не выявлено прогностической значимости экспрессии Р-53 [105, 129, 140].

CD30 – трансмембранный белок, член семейства рецепторов фактора некроза опухолей – альфа, который представлен преимущественно на клетках БШР, крупноклеточной анапластической лимфомы и на клетках,

пораженных вирусом Эпштейн-Барр. Он практически не экспрессируется в нормальных тканях [95]. В различных исследованиях показана прогностическая значимость CD30 для ответа на лечение и ОВ [30, 104]. В исследовании А.Н. Sarris с соавт. (2001) представлены данные 307 пациентов ЛХ, которые еще раз подчеркивают независимую прогностическую роль этого маркера [116].

CD15 – антиген гранулоцитов, в норме лимфоцитами не экспрессируется; является диагностическим маркером клеток БШР, кроме них экспрессируется в некоторых В- и Т-клеточных лимфомах. По данным R. von Wasielewski с соавт. (1997) высокий уровень экспрессии CD 15 является независимым неблагоприятным ФП для рецидивов ЛХ ( $p=0,022$ ) и ОВ ( $p=0,0035$ ). В работе А.М. Ковригиной (2006) показано, что снижение уровня экспрессии опухолевыми клетками CD15 более чем в два раза по сравнению с CD30 является иммунологическим фактором плохого прогноза при нодулярном склерозе и смешанно-клеточном варианте [5].

Протоонкоген c-kit (CD117) кодирует трансмембранную рецепторную тирозинкиназу типа III для колонистимулирующего фактора роста. В исследовании D. Molin с соавт. (2002) показано, что высокий уровень экспрессии c-kit взаимосвязан с ответом терапии ЛХ и ассоциирован с низкой БРВ [98]. D. Canioni с соавт. (2009) показали, что высокая экспрессия c-kit статистически значимо выше встречается в группах пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ и ранними рецидивами [45].

Bcl-6 – супрессор транскрипции. В настоящее время изучается прогностическая роль Bcl – 6, коррилирующая с ответом на лечение и высоким риском рецидивирования и рефрактерным течением ЛХ [28].

Изучение экспрессии иммуногистохимических маркеров клетками БШР или микроокружением с возможным выявлением новых ФП может способствовать улучшению результатов терапии ЛХ за счёт выделения наиболее неблагоприятной группы пациентов и интенсификации терапии.

Положительный результат позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) после 2 курсов химиотерапии первой линии является предиктором неудачи лечения и необходимости коррекции последующей терапии [62]. Выбор лечебной тактики при рефрактерных формах и рецидивах ЛХ представляет серьезную проблему, несмотря на достигнутые успехи в терапии ЛХ. Исследовательские центры выделяют различные неблагоприятные ФП при рефрактерном течении и рецидивах ЛХ. В настоящее время высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией стволовых клеток (аутоТСК) является стандартом для лечения первично-рефрактерных форм и первых рецидивов ЛХ [76]. Многие исследования определили сохраняющуюся химиочувствительность и статус болезни перед трансплантацией (полная или частичная ремиссия) как предиктивные факторы БРВ и ОВ. Однако ВДХТ с аутоТСК по данным A. Josting с соавт. [82] не может быть проведена у 67% пациентов этой группы в связи с дальнейшим прогрессированием на фоне терапии «спасения» (60%), с выраженной токсичностью терапии второй линии (11%), низким общим статусом (3%), пожилым возрастом (1%), невозможностью получения необходимого для трансплантации количества стволовых кроветворных клеток (1%) и др. Другие современные подходы к терапии лечения рефрактерных форм и рецидивов ЛХ относятся к экспериментальным и их преимущества должны быть подтверждены большими рандомизированными исследованиями.

### **Химиотерапия «спасения»**

Эффективность ХТ «спасения» при рефрактерных формах и рецидивах ЛХ определяет результаты (БРВ, ОВ) ВДХТ с аутоТСК [69, 125]. При отрицательных результатах ПЭТ или сцинтиграфии всего тела с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом перед ВДХТ с аутоТСК 3-летняя ОВ и БРВ составили 87% и 69%,

при положительных – только 58% и 23%,  $p < 0.0001$  [85]. В настоящее время для циторедукции (уменьшения объема опухоли), определения химиочувствительности и мобилизации периферических стволовых клеток используются различные режимы химиотерапии – DHAP, ESHAP, ICE, miniBEAM, IGEV и др., но их эффективность и переносимость не сравнивались в рандомизированных исследованиях. Выбор режима ХТ «спасения» основывается на возможности достижения высокой частоты ответа с одновременным благоприятным токсическим профилем и отсутствием или минимальной токсичностью на гемопоэтические стволовые клетки (для успешного забора).

Многие европейские центры предпочитают агрессивные режимы терапии «спасения» mini-BEAM (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан), Dеха-BEAM (дексаметазон, кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан), которые ассоциируются с выраженными и длительными цитопениями и 2-5% летальностью, связанной с лечением, токсичность этих режимов такая же как при аутоТСК. При применении 2-4 циклов mini-BEAM и Dеха-BEAM частота объективного ответа (ОО) составила 84% и 81% (ПР – 51% и 27%). У 86% пациентов регистрировалась нейтропения IV степени, при этом 61% пациентов были госпитализированы в связи с фебрильной нейтропенией (ФН), а летальность, связанная с лечением, составила 1,8%. У 5,4% пациентов были диагностированы вторые опухоли. Мобилизация периферических стволовых клеток оказалась успешной только в 56% случаев. 7-летняя актуальная ОВ, БРВ и БСВ составили 52-56%, 54% и 36-32%. Полученные результаты лечения были сопоставимы с другими менее токсичными режимами ХТ «спасения» [43, 119].

При одинаковой эффективности с программами mini-BEAM, Dеха-BEAM платиносодержащие режимы ХТ «спасения» отличаются лучшей переносимостью. В настоящее время применение режима ASHAP (доксорубицин, метилпреднизолон, цитарабин, цисплатин), несмотря на свою эффективность (частота ОО – 70%, 4-летняя БСВ – 36%), ограничено



проведением стандартных антрациклин-содержащих программ ХТ в первой линии [112]. При сравнении платиносодержащих режимов ХТ «спасения» для режима ESHAP (этопозид, метилпреднизолон, цитарабин, цисплатин) зарегистрирована наиболее высокая летальность, связанная с лечением, 4,5% – только в одном небольшом проспективном исследовании J. Aparicio с соавт. [29]. 3-летняя актуальная ОВ и БРВ составили 35% и 27%. В многоцентровом немецком исследовании (n=102) программа DHAP (цисплатин, цитарабин, дексаметазон) была представлена как эффективная ХТ «спасения» (частота общих ответов – 89% сопоставима с другими режимами «спасения», ПР – 21%) с низкой токсичностью (лейкопения IV степени и тромбоцитопения IV степени – 43% и 48% соответственно). Этот режим также подходит для успешной мобилизации периферических стволовых клеток (у 96% пациентов) [78].

Из ифосфамид-содержащих режимов наиболее популярен ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) с частотой общих ответов 88% (ПР – 26%), БСВ – 58% с медианой наблюдения 43 мес. и успешной мобилизацией периферических стволовых клеток у 86% пациентов [103]. Отрицательные результаты ПЭТ или сцинтиграфии всего тела с Ga-67 цитратом были получены у 60% пациентов перед ВДХТ. Поражения размером  $\geq 5$  см ( $p < 0,0001$ ), рецидив в ранее облученной зоне ( $p = 0,008$ ), ранний рецидив ( $p = 0,01$ ), наличие симптомов интоксикации при рецидиве ( $p = 0,005$ ) определены при многофакторном анализе как предикторы ответа терапии спасения у пациентов с рефрактерной формой или рецидивом ЛХ [101].

Из новых препаратов гемцитабин и винорельбин в монотерапии показали значительную эффективность (частота общих ответов составила 40-50%) и минимальную токсичность при рецидивах ЛХ [53, 112, 141]. Синергизм активности гемцитабина и цисплатина, подтвержденный *in vitro* и в клинических исследованиях, используется в программах GEM-P (гемцитабин, цисплатин, метилпреднизолон) и GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин).

Ретроспективное сравнение J. Kuruvilla с соавт. [84] режимов химиотерапии «спасения» GDP и mini-BEAM у пациентов с рефрактерной или рецидивирующей ЛХ не выявило преимуществ в частоте ОО и ОВ при медиане периода наблюдения 1,8 лет (62% и 91% против 68% и 82%,  $p=0,61$  и  $p=0,23$ ). Однако в этом исследовании доказано преимущество программы GDP в выживаемости, свободной от прогрессирования (ВСП) (74% и 35%,  $p=0,005$ ) и успешной мобилизации периферических стволовых клеток (97% и 57%,  $p=0,0003$ ). Частота ОО была выше при рецидивах ЛХ (77%) по сравнению с первично-рефрактерными формами ЛХ (58%) [85]. 5-летняя ОВ и БРВ для режима GDP составили 76% и 46% [97].

В проспективном исследовании (CALGB 59804) эффективность предтрансплантационного режима GVD (гемцитабин, винорельбин, пегилированный липосомальный доксорубин) при рефрактерных формах и рецидивах ЛХ была сравнима с другими более токсичными программами терапии спасения. 4-летняя ОВ и БСВ составили 70% и 52% соответственно, а частота ФН – только 7% [33].

Комбинация гемцитабина и винорельбина успешно используется в режиме IGEV (ифосфамид, гемцитабин, винорельбин, преднизолон). При ОО 81% отмечена высокая частота ПР – 54% по сравнению с другими представленными режимами терапии второй линии (табл. 2). Важно отметить, что у 60% пациентов с первично-рефрактерной ЛХ был получен ответ на данную терапию: 3-летняя ОВ и БРВ составили 70% и 53%. Успешная сепарация периферических стволовых клеток была проведена у 99% пациентов этой группы [114]. Результаты ПЭТ значительно влияли на показатели БРВ: при отрицательных результатах (57%) 3-летняя БРВ составила 82%, при положительных (43%) – 39%,  $p=0,03$  [52].

Однако, несмотря на высокую эффективность и благоприятный токсический профиль, гемцитабин-содержащие режимы терапии «спасения» не сравнивались в рандомизированных исследованиях с наиболее часто используемыми режимами при рефрактерных формах и рецидивах ЛХ –

ESHAP, ICE. Эффективные режимы ХТ «спасения» с низкой токсичностью, возможно, могут использоваться в первой линии терапии ЛХ, особенно при необходимости снижения кардиопульмональной токсичности у пожилых пациентов (старше 60 лет) и в случаях проведения лучевой терапии при массивном поражении медиастинальных лимфатических узлов [33].

Таблица 2

Эффективность режимов химиотерапии «спасения» у пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ЛХ

Автор	Режим «спасения»	Пациенты (n)	Общий ответ %	ПР %	ЧР %	Летальность, связанная с лечением %
Aparicio J. et al., 1999	ESHAP	22	73	41	32	4.5
Rodrigues J. et al., 1999	ASHAP	56	70	34	36	0
Moskowitz C.H. et al., 2001	ICE	65	88	26	58	0
Josting A. et al., 2002	DHAP	102	89	21	68	0
Schmitz N. et al., 2002	Dexa-BEAM	144	81	27	54	5
Barlett N.L. et al., 2007	GVD	91	70	19	51	0
Kuruvilla J. et al., 2007	GDP	91	67	14	53	0
Santoro A. et al., 2007	IGEV	91	81	54	27	0
Dalu D. et al., 2010	IGEV	21	86	81	5	0
Mocci A.A. et al., 2010	GDP	82	70	7	63	0

### **Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток**

В настоящее время ВДХТ с аутоТСК является общепризнанным стандартом для лечения первично-рефрактерных форм и первых рецидивов ЛХ [76].

В первом Британском (BNLI) рандомизированном проспективном исследовании сравнения ВДХТ по схеме BEAM с аутоТСК и стандартной

терапии «спасения» по схеме mini-BEAM БСВ при медиане наблюдения 34 мес. была статистически значимо выше у больных, получивших ВДХТ с аутоТСК, и составила 53% против 10%,  $p=0,025$  [90]. Преимущество ВДХТ с аутоТСК при рецидивах ЛХ было подтверждено многоцентровым рандомизированным исследованием, проведенным позднее в Европе (GHSg, EBMT). 7-летняя ВСНЛ составила 49% в группе ВДХТ по схеме BEAM с аутоТСК и 32% в группе стандартной химиотерапии второй линии по схеме Деха-BEAM ( $p=0,02$ ). 7-летняя ВСНЛ существенно отличалась у пациентов с ранними (42% против 12%,  $p<0,01$ ) и поздними рецидивами (63% против 44%,  $p=0,07$ ), но не имела статистически значимых различий для множественных рецидивов (27% против 32%,  $p=0,57$ ) ЛХ [118]. Эти исследования продемонстрировали лучший контроль заболевания при проведении ВДХТ с аутоТСК по сравнению со стандартной терапией «спасения» у пациентов с первично-рефрактерными формами и рецидивами ЛХ без улучшения ОВ. 7-летняя ОВ составила 57% и 56%. Это может объясняться тем, что большинство пациентов группы сравнения в последующем получили ВДХТ с аутоТСК.

По данным других не рандомизированных исследований, ВДХТ с различными режимами кондиционирования с аутоТСК значительно улучшают долговременную выживаемость пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ЛХ. 10-летняя и 15-летняя ОВ составили 60-70% и 59%, 10-летняя ВСНЛ – 61%. Показатели 10-летней ВСНЛ и ОВ были хуже при рефрактерной форме ЛХ – 48% и 52% [69, 130]. В ретроспективном исследовании J. Lavoie с соавт. [87] отдаленных результатов ВДХТ с аутоТСК 15-летняя ОВ у пациентов с первым рецидивом ЛХ (67%) значительно превышала ОВ у пациентов с первично-рефрактерными формами (39%) и распространенными стадиями ЛХ (29%),  $p=0,002$ .

Интенсификация режима кондиционирования в рандомизированном исследовании HDR-2 не повлияла на показатели 3-летней ВСНЛ (67% против 72%,  $p=0,51$ ) и ОВ (80% против 87%,  $p=0,82$ ) по сравнению со стандартным

режимом у пациентов с рецидивами ЛХ, чувствительными к химиотерапии. У пациентов с IV стадиями ЛХ, ранними, множественными рецидивами, анемией, симптомами интоксикации значительно чаще ( $p < 0,001$ ) возникали повторные рецидивы после аутоТСК [80]. S. Horning с соавт. [73] доложили результаты большого клинического анализа ( $n=756$ ) о существенных различиях ОВ в зависимости от времени возникновения рецидива после аутоТСК: особенно низкая ОВ  $\leq 1,5$  лет отмечена при повторном рецидиве ЛХ в течение 6 мес. после аутоТСК по сравнению с ОВ  $\geq 2,4$  года при более позднем рецидивировании ( $p < 0,001$ ).

Химиорезистентность определена как предиктивный фактор неблагоприятного прогноза ( $p < 0,0001$ ). 5-летняя ОВ составила 86-79% при достижении ПР перед началом аутоТСК, 59-37% при достижении ЧР и 13-17% при резистентных ЛХ, 5-летняя ВСП - 69%, 44% и 14% [59, 121]. По данным различных исследователей, к неблагоприятным факторам риска при рефрактерном течении и рецидивах ЛХ относятся: пожилой возраст, мужской пол, гистологический вариант – смешанно-клеточный или лимфоидное истощение, локализация рецидива в ранее облученных областях, III/IV стадия при рецидиве, наличие анемии, больших опухолевых масс, симптомов интоксикации, общее состояние по статусу Карновского  $< 90\%$ , экстранодальные поражения, поражения костного мозга, легких, продолжительность ремиссии после первой линии терапии менее 12 мес., множественные рецидивы и др.

Продолжительность первой ремиссии менее 12 мес. ( $p=0,016$ ), III/IV стадия ЛХ при рецидиве ( $p=0,022$ ), наличие анемии при рецидиве - содержание гемоглобина ниже 105г/л у женщин или ниже 120г/л у мужчин ( $p=0,019$ ) определены многофакторным анализом большой группы пациентов ( $n=422$ ) с рецидивами ЛХ как неблагоприятные факторы, влияющие на ОВ и ВСНЛ. Актуриальная 4-летняя ВСНЛ и ОВ составляли 48% и 83% при отсутствии неблагоприятных факторов (прогностический индекс-ПИ-0) и

значительно снижались – 17% и 27% при наличии 3 факторов риска (ПИ-3) [78].

В большом французском исследовании (n=280) продолжительность первой ремиссии менее 12 мес. и экстранодальное поражение неблагоприятно влияли на ОВ у пациентов ЛХ после аутоТСК. При отсутствии факторов риска, наличии 1 или 2 этих факторов 4-летняя ОВ составляла 93%, 59% и 43% [38]. В работе С.Н. Moskowitz с соавт. [103] симптомы интоксикации, экстранодальное поражение, продолжительность первой ремиссии менее 12 мес. определены как неблагоприятные ФП ВДХТ с аутоТСК. У пациентов ЛХ без или с одним фактором риска 43-мес. БСВ составляла 83%, при наличии 2 или 3 неблагоприятных факторов - только 27% и 10%, ОВ – 90%, 38% и 25%. По данным многофакторного анализа С. Martinez с соавт. [94] (n=462), на ОВ неблагоприятное влияние оказывали: ранний рецидив, IV стадия, большие опухолевые массы, низкий общий статус, возраст более 50 лет при рецидиве. 5-летняя ОВ при отсутствии факторов риска составляла 62% по сравнению с 37% и 12% - при наличии 1 и более 2 факторов ( $p<0,001$ ).

Последовательная ВДХТ с аутоТСК и тандемная аутоТСК изучаются как терапия выбора с целью улучшения результатов аутоТСК при первично-рефрактерных ЛХ и рецидивах с неблагоприятными ФП (симптомы интоксикации, экстранодальное поражение, продолжительность первой ремиссии менее 12 мес.) [47]. При проведении последовательной ВДХТ с аутоТСК актуальная 5-летняя БСВ и ОВ составили 53% и 64%, при рефрактерной ЛХ отмечено снижение данных показателей – 33% и 36% [127]. У пациентов с первично-рефрактерной ЛХ или рецидивом с неблагоприятными ФП результаты после тандемной аутоТСК оказались лучше (5-летняя ОВ, БРВ и ВСНЛ составили 57%, 49% и 55%, чем в группе исторического контроля – 25-35%, 15-32% и 23-25%) [49, 61, 88]. Даже при наличии 2 и более факторов риска (продолжительность первой ремиссии менее 12 мес., III/IV стадия при рецидиве, локализация рецидива в ранее

облученной зоне) 5-летняя ОВ и ВСНЛ после тандемной аутоТСК составили 57% и 46%. Кроме того, отмечены преимущества тандемной аутоТСК по сравнению с ВДХТ с аутоТСК у пациентов ЛХ с резистентностью к циторедуктивной химиотерапии: 5-летняя ОВ составила 46% против 31% и 5-летней БРВ – 17% [70, 100]. Неблагоприятные ФП важно учитывать при выборе оптимального лечения и прогнозировании успеха планируемой терапии.

### **Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток**

В середине 90-х гг. аллогенные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью – минитрансплантации (RIC аллоТСК) стали альтернативой аллоТСК с классическими миелоаблативными режимами (МА аллоТСК). В ретроспективных исследованиях сравнения результатов аллоТСК и аутоТСК при рефрактерных формах и рецидивах ЛХ отмечена тенденция к снижению частоты рецидивов при аллоТСК (34-48% против 51-77%,  $p < 0,05$ ) при отсутствии различий в показателях 5-летней актуальной ОВ и БСВ (20% и 22% против 13% и 14%,  $p = 0,9$ ). Однако снижение частоты рецидивов нивелировалось высокой токсичностью при аллоТСК, ограничивающей применение данного метода лечения. Летальность, не связанная с рецидивом (ЛНР), была значительно выше при аллоТСК (48-58% и 27-41%,  $p = 0,047$ ) по сравнению с аутоТСК [21, 26, 96]. В последние годы увеличилось количество пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ЛХ с выполненными RIC аллоТСК в различных исследовательских центрах. В недавно опубликованном большом ретроспективном исследовании сравнения RIC аллоТСК ( $n=89$ ) и МА аллоТСК ( $n=79$ ) были показаны значительно лучшие результаты 3-летней ЛНР, при проведении RIC аллоТСК (24% против 48%,  $p = 0,003$ ). 5-летняя ОВ и БРВ (28% и 18% против 22% и 20%) не имели статистически значимых различий ( $p = 0,06$  и  $p = 0,6$ ), хотя замечена некоторая тенденция к улучшению ОВ при RIC аллоТСК. Однако частота рецидивов в течение 5 лет после завершения лечения оказалась статистически значимо

выше в RIC аллоТСК группе (57,3% против 30,4% в аллоТСК группе,  $p=0,04$ ) [126]. Аналогичные результаты применения RIC аллоТСК были продемонстрированы S.P. Robinson с соавт. [111] в самом большом ( $n=285$ ) ретроспективном исследовании. Несмотря на относительно низкую 3-летнюю ЛНР (21%), высокая 5-летняя ВСП (59%) оставалась нерешенной проблемой, а 3-летняя ОВ и БРВ составили только 29% и 25%. Снижение частоты рецидивов и улучшение показателей БРВ без увеличения ЛНР наблюдалось при развитии хронической реакции трансплантат против хозяина [108, 126]. Чувствительность к химиотерапии опухоли признана как ФП для БРВ и ОВ. 1-летняя, 2-летняя ОВ и БРВ для химиочувствительной ЛХ составили 80%, 68% и 64%, 50%, для рефрактерной – 56%, 49% и 25%, 12%,  $p=0,01$  [125]. Похожие результаты ОВ, БРВ, ЛНР получены в единственном проспективном исследовании I. Alvarez с соавт. [23]. В этом исследовании наилучшие результаты RIC аллоТСК отмечены при поздних рецидивах ( $\geq 12$  мес.) после аутоТСК: 2-летняя ОВ и БРВ составили  $75\pm 16\%$  и  $70\pm 18\%$ . Таким образом, RIC режимы предполагают улучшение долговременной выживаемости, но их применение ограничено высокой частотой рецидивов при сравнении с МА режимами. Преодоление рефрактерности изучается применением двойных трансплантаций - аутоТСК с последующей RIC аллоТСК [46].

В ретроспективном анализе 245 пациентов, пролеченных в Германии с 1995г., показано улучшение результатов аллоТСК, проведенных за последние 6 лет с увеличением медианы ОВ до 38,5 мес., и в случаях контроля болезни перед трансплантацией. При медиане ОВ для всех пациентов 16,9 мес.: медиана ОВ была 28 мес. для пациентов с ПР до аллоТСК и 8,4 мес. для рефрактерной ЛХ, хотя при этом не было выявлено статистически значимых различий [117].

В недавно опубликованном крупном ретроспективном многоцентровом исследовании сравнения RIC аллоТСК ( $n=122$ ) со стандартной терапией «спасения» ( $n=63$ ) у пациентов с неудачами лечения после аутоТСК



отмечено улучшение 2-летней БРВ и ОВ при достижении ПР после RIC аллоТСК (39% против 14% и 66% против 42%,  $p<0,001$ ), а 2-летняя ЛНР составила 13% [115]. K.J. Thomson с соавт. [128] представили достоверно лучшие результаты 5-летней ОВ при проведении RIC аллоТСК после неудачи аутоТСК по сравнению со стандартной терапией «спасения» (65% против 15%,  $p=0,001$ ) и на основании полученных данных предложили проспективное рандомизированное исследование сравнения RIC аллоТСК и аутоТСК при рецидивах ЛХ в группе неблагоприятного прогноза.

Однако остаются нерешенные вопросы выбора оптимальных режимов кондиционирования с эффективной циторедукцией, исследования новых режимов кондиционирования, например с применением гемцитабина, профилактики реакции трансплантат против хозяина, улучшения результатов аллоТСК, изучения альтернативных источников стволовых клеток, роли инфузий лейкоцитов доноров [25]. RIC аллоТСК могут проводиться при рецидивах ЛХ после аутоТСК с сохраненной химиочувствительностью, предпочтительно в группе молодых пациентов в рамках проспективных клинических исследований [50].

### **Монохимиотерапия**

Монохимиотерапия (МХТ) проводится пациентам с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ, которым не показана ПХТ второй линии, ВДХТ в связи с тяжестью состояния, пожилым возрастом, с множественными рецидивами и получавших ранее несколько линий ПХТ.

В настоящее время гемцитабин является наиболее эффективным препаратом МХТ пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ЛХ, с частотой ОО до 40% [107, 113], у пациентов с ранее проведенной ВДХТ с ауто-ТСК частота ОО составила 22% [132]. При применении гемцитабина в комбинации с другими цитостатиками, такими как цисплатин, винорельбин, доксорубицин, ифосфамид частота ОО составила более 70% [107]. Также в

настоящее время ведутся исследования комбинации гемцитабина с таргетной терапией представляющие большой интерес.

Применение в монорежиме хлорамбуцила, циклофосфида, этопозиды, ломустина, винбластина, винорельбина, паклитаксела у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ЛХ показало эффективность в данной группе пациентов [1, 53, 91, 124, 142, 146].

МХТ проводится пациентам с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ с паллиативной целью, улучшает качество жизни с допустимой токсичностью.

### **Лучевая терапия**

Лучевая терапия (ЛТ) «спасения» при рефрактерных формах и рецидивах ЛХ, протекающих чаще всего с диссеминацией процесса, преимущественно применяется в комбинации с химиотерапией [76].

С.Н. Moskowitz с соавт. (2001) для пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ЛХ проводили различные программы ЛТ «спасения» после 2 циклов химиотерапии «спасения» в зависимости от предшествующей ЛТ, исходных размеров пораженных лимфатических узлов, остающихся (резидуальных) очагов после химиотерапии «спасения». Общий ответ после химиолучевой программы «спасения» был получен у 88%, что позволило этим пациентам провести аутоТСК. БСВ и ОВ с медианой наблюдения 43 мес. составили 68% и 83% [103].

Рациональность включения ЛТ в режимы кондиционирования показана в ряде проспективных исследований, в одном из них с использованием тотального нодального облучения или облучения первично пораженных зон 7-летняя БСВ составила 42% при отсутствии рецидивов в течение 36 мес. после аутоТСК [139]. Тотальное нодальное облучение с ВДХТ улучшило результаты 5-летней БСВ и ОВ с 15-45% до 83% у пациентов с неудачей лечения первой линии терапии [57]. При применении тотального облучения тела с ВДХТ у пациентов с высоким риском рецидивирования ЛХ, ранее не подвергавшихся ЛТ, 5-летняя БСВ достигла 60% [36]. Химиолучевой режим

кондиционирования нивелирует различия БСВ между химиорезистентными и химиочувствительными пациентами и неудачу первой линии терапии как неблагоприятный ФП [57].

Повторная ЛТ различных лимфатических областей, костей, легких, печени была успешно проведена и не связана с риском возникновения лучевых осложнений в составе химиолучевой терапии при рецидивах ЛХ на ранее облучавшиеся зоны (66%) или по поводу диссеминированных рецидивов (41%). Наибольший терапевтический эффект (80-70%) наблюдался при повторном облучении периферических, а также парааортальных и подвздошных лимфатических узлов: 5-летняя и 10-летняя ВСНЛ составили 58% и 32%, ОВ – 80% и 48% [10, 20].

Непосредственный противоопухолевый эффект субтотального облучения тела (СТОТ) у пациентов ЛХ с рефрактерными к химиотерапии рецидивами и первичным прогрессированием определялся у 74% с исчезновением симптомов интоксикации (77%), уменьшением периферических (31%), средостенных (11%), забрюшинных (8%) лимфатических узлов [10].

ЛТ «спасения» как альтернативный вариант лечения может использоваться при прогрессировании/рецидивах ЛХ с локальными стадиями без симптомов интоксикации у пациентов, ранее не получавших ЛТ, или с рецидивами, возникшими вне зон предшествующего облучения. В самом крупном ретроспективном исследовании Немецкой группы по изучению ЛХ (GHSg) применение только ЛТ спасения у пациентов с первично-рефрактерным течением или первым рецидивом ЛХ было эффективно у 81% (77% - частота ПР). ПР регистрировались чаще у пациентов с локальными (I-II) и значительно реже с распространенными (III-IV) стадиями ЛХ: 88% и 12%. 5-летняя ВСНЛ и ОВ составили 28% и 51%; 5-летняя ОВ составила 68% для пациентов с локальными стадиями и только 27% для распространенных стадий [80]. Похожие результаты 5-летней ВСНЛ и ОВ (26% и 57%) ранее были представлены в исследовании А. Wirth с соавт. (1997). При проведении

ЛТ спасения пациентам с первично-рефрактерными формами ЛХ было получено меньше общих ответов (62% - ПР, 4% - ЧР); при этом 4-летняя ВСНЛ и ОВ составили 22% и 52% [82].

Высокая частота (75%) ПР была достигнута при проведении ЛТ «спасения» пациентам ЛХ с неудачами лечения первой линии химиотерапии; из них 81% с исходными I-II стадиями, 74% без симптомов интоксикации. 10-летняя ВСНЛ и ОВ составили 33% и 46% [42]. Такие же отдаленные результаты ЛТ «спасения» ранее были получены в исследовании M. Brada с соавт. [35]: 5-летняя и 10-летняя ВСНЛ составили 38% и 23%, ОВ – 46% и 40%.

По результатам многофакторного анализа в проведенных исследованиях, статистически значимое влияние на ВСНЛ оказывали: симптомы интоксикации ( $p=0,003$ ), статус Карновского ( $p=0,0001$ , анализ A. Josting с соавт. (2000) определил статус Карновского как предиктивный фактор для ВСНЛ, возраст старше 50 лет ( $p<0,001$ ), экстранодальные поражения ( $p=0,012$ ), неудачи лечения предшествующей терапии ( $p=0,001$ ), продолжительность первой ремиссии менее 1 года ( $p=0,04$ ). На ОВ – симптомы интоксикации ( $p=0,018$ ), возраст старше 50 лет ( $p<0,001$ ), мужской пол ( $p=0,034$ ), стадия при прогрессировании/рецидиве ЛХ ( $p=0,014$ ), неудачи лечения предшествующей терапии ( $p=0,002$ ), продолжительность первой ремиссии менее 1 года ( $p=0,004$ ) [35, 42, 81, 139]. 5-летняя ВСНЛ и ОВ при проведении ЛТ «спасения» у пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ЛХ с поражением выше диафрагмы, без симптомов интоксикации и экстранодальных поражений оказались выше (36% и 75%) по сравнению с общей группой (26% и 57%) [139].

У пациентов с неудачей лечения после аутоТСК ЛТ «спасения» может локально (в облученных зонах) контролировать заболевание приблизительно в 70% случаев в течение 2 лет с меньшей токсичностью и без потери потенциальной выгоды от дальнейшей системной терапии [130].

Несмотря на большой интерес к изучению лучевой терапии «спасения», проводимые клинические исследования ограничены небольшим набором пациентов, учитывая показания к лучевой терапией во второй линии, частотой диссеминации заболевания при рефрактерном течении и рецидивах ЛХ. Представленные данные подтверждают наибольшую эффективность лучевой терапии «спасения» у пациентов с локальными стадиями рефрактерных форм и рецидивов ЛХ при отсутствии неблагоприятных ФП (Б симптомы, экстранодальные поражения, поражения ниже диафрагмы, ранние рецидивы). Однако эти данные должны быть подтверждены большими проспективными исследованиями.

### **Таргетная терапия, новые препараты**

Новые подходы в лечении рефрактерных форм и рецидивов ЛХ включают моноклональные антитела (МАК) к CD30, CD20 и малые молекулы (табл. 3). CD30 относится к семейству рецепторов фактора некроза опухолей и экспрессируется клетками БШР. Передача сигналов через этот рецептор влияет на выживание и пролиферацию клеток БШР. Наибольшая активность из изучаемых моноклональных антител к CD30 выявлена у конъюгированных антител с токсином монометил ауристатином Е (MMAE) (синтетические ингибиторы тубулина) – SGN-35, Brentuximab Vedotin. По результатам исследований I-II фазы, при использовании SGN-35 был достигнут клинический ответ у 47-75% ранее леченных пациентов ЛХ [32, 140]. В настоящее время Brentuximab Vedotin активно изучается при резидуальных изменениях ЛХ после аутоТСК (III фаза), при повторном применении, если был ответ на предыдущее лечение (II фаза), в комбинации с ABVD в первой линии терапии ЛХ (I фаза).

Ритуксимаб – моноклональное антитело к CD20, эффективен у 22% пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ЛХ с медианой продолжительности ответа 7,8 мес. и у 48% в комбинации с гемцитабином [106, 144]. В этих исследованиях терапевтический эффект ритуксимаба

наблюдался у пациентов с наличием только нодальных поражений ЛХ. В-лимфоциты микроокружения клеток БШР, поддерживающие их выживание, и стволовые клетки, экспрессирующие антиген CD20, являются мишенью для ритуксимаба. Применение ритуксимаба в комбинации с ABVD улучшило БСВ у пациентов ЛХ с положительными результатами ПЭТ после 2-3 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD. 2-летняя БРВ составила 0% у пациентов с положительными результатами ПЭТ после 2 циклов ABVD. 5-летняя БСВ составила 93% в группе пациентов с отрицательными результатами ПЭТ после 2-3 циклов R-ABVD и 75% с положительными результатами,  $p=0,05$  [138].

Другой многообещающий подход в терапии рефрактерных форм и рецидивов ЛХ связан с изучением ингибиторов гистоновых деацетилаз (HDAC), участвующих в реконструкции хроматина и регуляции генной экспрессии при ЛХ. MGCD0103 (ингибитор HDAC) показал значительную противоопухолевую активность (40% клинических ответов) с приемлемой токсичностью у пациентов ЛХ, ранее леченных ВДХТ с аутоТСК [143]. В двух больших клинических исследованиях эффективность панобиностата (ингибитора HDAC I и II классов) составила около 13-26% [126, 141]. Изучается (II фаза) комбинация панобиностата и программы ICE терапии спасения.

В настоящее время продолжается изучение леналидомида – иммуномодулятора с антиангиогенными свойствами. При резистентных формах ЛХ, в том числе при неудачах лечения ВДХТ с аутоТСК частота ОО составила около 13-33% [58]. Группа GHSG проводит оценку роли леналидомида в комбинации со стандартной химиотерапией в первой линии у пожилых (старше 60 лет) пациентов ЛХ. При комбинации талидомида и винбластина частота ответа составила 36% в небольшом исследовании II фазы у пациентов, ранее леченных ВДХТ с аутоТСК [84].

При применении эверолимуса – ингибитора пролиферативного сигнала (mTOR) частичные ответы получены в 34%, хотя в небольшой группе

пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ЛХ [77]. В последнее время изучается (I/II фаза) комбинация эверолимуса и панобиностата у пациентов с ЛХ и неходжкинскими лимфомами.

МАК и малые молекулы станут неотъемлемой частью терапии ЛХ, особенно при рецидивах в комбинации с терапией «спасения». Необходимо дальнейшее изучение новых мишеней опухолевых клеток и их сигнальных путей. Наиболее перспективно изучение комбинаций таргетной терапии с различными цитостатиками (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин, гемцитабин), учитывая потенциальный синергизм этих препаратов.

Таблица 3

Исследования I-II фазы у пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ЛХ

Автор	Препарат	Тип	Пациенты (n)	Ответ (%)
Younes A. et al., 2003	Rituximab	IT (anti-CD20)	22	22
Bartlett N.L. et al., 2009	SGN35	IT (anti-CD30)	17	47
Younes A. et al., 2010	Brentuximab vedotin	IT (anti-CD30)	102	75
Younes A. et al., 2007	MGCD0103	HDAC-inhibitor	20	40
Younes A. et al., 2010	Panobinostat	HDAC-inhibitor	129	26
Sureda A. et al., 2010	Panobinostat	HDAC-inhibitor	127	13
Johnston P.B. et al., 2012	Everolimus	m-TOR-inhibitor	55	34
Fehniger T.A. et al., 2008	Lenalidomide	IMiD	12	33

Таким образом, основные терапевтические подходы при рефрактерных формах и рецидивах ЛХ включают химиотерапию и лучевую терапию «спасения», ВДХТ с последующей аутоТСК, аллоТСК, таргетную терапию.

Химиотерапия «спасения» позволяет достичь максимальной регрессии опухоли до начала ВДХТ с минимальной токсичностью и эффективно мобилизовать гемопоэтические стволовые клетки для забора. Кроме этого химиотерапия «спасения» проводится пациентам, которым не показана

ВДХТ с аутоТСК. Оптимальный режим химиотерапии «спасения» не определен рандомизированными исследованиями, эффективные режимы - DHAP, ICE, IGEV. Результаты ПЭТ позволяют оценить статус болезни перед ВДХТ с аутоТСК как важный ФП в отношении исхода ЛХ. Необходим полный метаболический ответ для всех пациентов перед трансплантацией.

В связи со снижением летальности с 10-15% до 4%, связанной с лечением, ВДХТ с аутоТКС в настоящее время стала стандартом терапии первично-рефрактерных форм и первых рецидивов ЛХ. По данным исследований результаты лечения при рецидивах значительно лучше по сравнению с первично-резистентными формами ЛХ. ВДХТ с аутоТКС излечивает около 50-60% пациентов при первом химиочувствительном позднем рецидиве. Вторичная резистентность отмечена у 57% пациентов с первично-рефрактерными формами ЛХ. Резистентность к первой линии терапии ассоциируется с низкой эффективностью 2-3 линий терапии «спасения», предполагаемая медиана выживаемости у этих пациентов составляет менее 3 лет. Даже после ВДХТ с аутоТКС или аллоТСК длительные ремиссии достигаются только у 20-30% пациентов с первично-рефрактерной ЛХ. У пациентов с высоким риском рецидивирования оправдано использование более агрессивных режимов кондиционирования.

Все еще не определено место аллоТСК в алгоритме терапии рецидивов ЛХ, несмотря на реакцию трансплантат против лимфомы. Необходимо выделение групп для проведения ранней аллоТСК, так как исследования ограничены пациентами с неудачами лечения после ВДХТ с аутоТКС. Для преодоления рефрактерности изучается эффективность применения аутоТСК с последующей RIC аллоТСК. RIC аллоТСК возможно рассматривать как терапию выбора в рамках клинических исследований у молодых химиочувствительных пациентов с множественными рецидивами ЛХ.

Лучевая терапия «спасения» может обсуждаться при локальных, особенно поздних, рецидивах у пациентов с хорошим прогнозом.



Из экспериментальных методов терапии рефрактерных форм и рецидивов ЛХ наиболее перспективно изучение МАК. Перспективные направления связаны с применением новых препаратов (МАК, ингибиторы HDAC, mTOR, леналидомид) в комбинации со стандартной химиолучевой терапией первой линии с учетом молекулярно-генетических особенностей ЛХ. Очевидно, индивидуальный подход может улучшить результаты лечения ЛХ. Новые ФП и молекулярные маркеры помогут стратифицировать терапию ЛХ, согласно индивидуальному профилю риска. Современная терапия ЛХ должна быть направлена на излечение в первой линии.

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное клиническое исследование в группе из 559 пациентов с гистологически верифицированной ЛХ с первичными экстранодальными поражениями, пролеченных в отделении химиотерапии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1988г. по 2007г.

В общей группе за прошедший период выявлено 93 пациента (17%) с рецидивами и 107 пациент (40%) с первично-рефрактерными формами ЛХ.

#### МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

С целью верификации и стадирования патологического процесса выполнялся следующий диагностический комплекс, включающий обязательные и дополнительные методы исследования.

##### Обязательные методы исследования

- сбор анамнеза (обращалось внимание на первое проявление и длительность заболевания, наличие симптомов интоксикации);
- физикальный осмотр с целью выявления клинически пораженных зон лимфатических узлов (ЛУ), измерения диаметра наибольшего конгломерата пораженных ЛУ;
- биопсия увеличенных ЛУ с последующим определением гистологического типа;
- лабораторный этап (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи);
- электрокардиограмма;
- ЭхоКГ;

- рентгенография органов грудной клетки с определением медиастинально-торакального индекса; носоглотки, томографическое исследование мягких тканей носоглотки;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, указание размеров пораженных периферических ЛУ;
- осмотр ЛОР-врача;
- исследование костного мозга (пункционная и трепанобиопсия задней ости подвздошной кости);
- компьютерная томография с контрастированием грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства и малого таза (с 2003 года обязательный метод обследования);
- скенирование печени, селезенки, костного мозга, лимфосцинтиграфия;
- остеосцинтиграфия (скенирование костей скелета).

#### Дополнительные методы исследования

- прицельная рентгенография костей скелета;
- магнитно-резонансная томография при костных поражениях;
- радиоизотопное исследование с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом;
- ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография).

Проведен ретроспективный анализ у пациентов ЛХ с выявленными изменениями костного мозга с помощью сцинтиграфии на эмиссионном компьютерном томографе «Арех SP-6» с использованием отечественного коллоидного радиофармпрепарата (РФП) «Корен», меченного  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , у которых обнаружена очаговая, многоочаговая и диффузная гипофиксация коллоида. Ретроспективно исследованы пациенты ЛХ с очаговыми или многоочаговыми гипо- и гиперфиксациями, а также выраженными регионарными или диффузными неоднородными накоплениями РФП на

остеосцинтиграммах. Полученные находки подтверждены данными трепанобиопсии костного мозга, магнитно-резонансной томографии, рентгенографии, компьютерной томографии.

Анализ особенностей клинического течения и эффективности лечения в аспекте частоты выявления поражения костного мозга, костей скелета при различных исходных стадиях, распределении по возрасту, полу, гистологическому типу ЛХ, отклонений в первичной гематологической картине, медиане времени возникновения данных изменений с момента первых симптомов заболевания проведен отдельно для первичных случаев и при рецидивах-диссеминации. Оценен терапевтический эффект специфической терапии в зависимости от различных программ химиотерапии и особенностей побочных явлений. На основе ретроспективного анализа клинических материалов выделены групп риска в отношении возможного специфического поражения костного мозга и костей скелета.

По тем же принципам проведено ретроспективное изучение особенностей клинического течения и эффективности комбинированной химиотерапии у пациентов ЛХ с поражением легких/плевры, печени, центральной нервной системы. Диагностику поражений легких/плевры, оценку размеров, формы, локализации, распространенности патологических очагов и контроль за их динамикой проводили на основании результатов рентгенологических методов обследования и данных компьютерной томографии. Специфическое поражение печени ЛХ подтверждали двумя методами: радионуклидный и ультразвуковое исследование/компьютерная томография. Наш опыт сопоставления результатов гепатосцинтиграфии с данными морфологической верификации, полученный во время диагностической лапаротомии путем прицельной биопсии, показал, что точность сцинтиграфии печени коллоидными РФП для положительных результатов составляет порядка 75-80%, а для отрицательных – приближается к 95%. При поражении центральной нервной системы учитывались данные спинномозговой

пункции, радионуклидной миелографии, сцинтиграфического и рентгенологического исследований позвонков с прилежащими мягкими тканями. Наиболее информативным методом диагностики сдавления спинного мозга оказалась МРТ (магнитно-резонансная томография). В комплекс диагностических мероприятий поражения головного мозга обязательно входили компьютерная томография и/или МРТ, предпочтительно с внутривенным контрастированием.

После завершения обследования стадирование проводилось с использованием клинической классификации предложенной в Ann Arbor (1971). Признаки интоксикации считались: лихорадка выше  $38^{\circ}\text{C}$  в течение трех дней, ночные профузные поты, потеря веса более, чем на 10% за 6 мес. до обращения к врачу по поводу данного заболевания.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА

Характеристика первичных пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями представлена в табл. 4.

В исследуемой группе женщин было 304 (54%), мужчин – 255 (46%; рис. 1). Соотношение по полу составило 1,2:1. Средний возраст первичных пациентов ЛХ составил 34 года (15-79 года; рис. 2). Диагноз ЛХ у всех пациентов подтвержден гистологическим исследованием с преобладанием нодулярного склероза (81%) и смешанноклеточного варианта (9%; рис. 3).

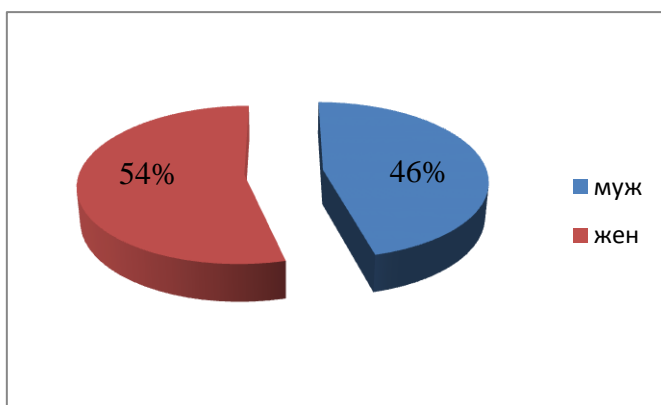


Рис. 1. Распределение первичных пациентов ЛХ (n=559) по полу.

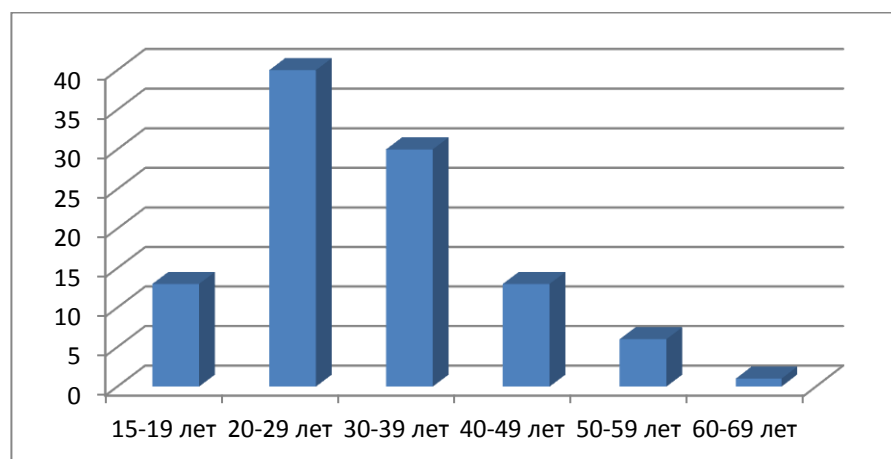


Рис. 2. Распределение первичных пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями (n=559) по возрасту.

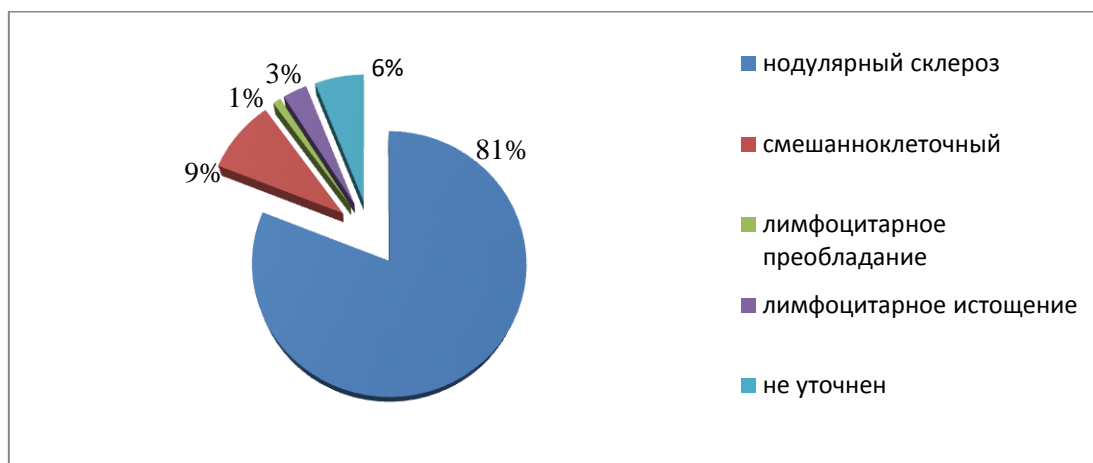


Рис. 3. Распределение первичных пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями (n=559) по гистологическому варианту.

У первичных пациентов ЛХ (n=559) с экстранодальными поражениями I-IIIABE стадии диагностированы у 106 пациентов (19%), IVAB стадии – у 453 пациентов (81%), симптомы интоксикации – у 324 пациентов (58%), наличие более 1 экстранодальной локализации – у 250 пациентов (45%). Химиолучевое лечение проведено 305 пациентам (55%), химиотерапия – 254 пациентам (45%). ПХТ по схеме MOPP применялась у 90 пациентов, ABVD –

у 104 пациентов, по схеме BEACOPP-базовый – у 35 пациентов и BEACOPP-эскалированный – у 25 пациентов (табл. 5).

При комбинированном лечении использовались режимы MOPP у 117 пациентов, ABVD – у 125 пациентов, BEACOPP-базовый – у 63 пациентов (табл. 5). Учитывая неблагоприятный прогноз пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями, проводилось облучение всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы ± облучение забрюшинных лимфатических коллекторов ( пациентов), облучение зон исходного поражения ( пациентов) или облучение остаточных лимфатических узлов и зон исходно массивного поражения ( пациентов).

Таблица 4

Характеристика пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559).

Клиническая характеристика	Пациенты (n)	%
Возраст в годах	15-79 (ср. 34)	
<u>Всего пациентов:</u>	559	100
мужчин	255	46
женщин	304	54
<u>Гистологический вариант:</u>		
нодулярный склероз	453	81
Grade 1	139	25
Grade 2	263	47
смешанноклеточный	52	9
лимфоцитарное преобладание	4	1
лимфоцитарное истощение	16	3
не уточнен	34	6
ИГХ	172	31
<u>Стадии:</u>		
IAB	3	1
IIAB	80	14
IIIAB	23	4
IVAB	453	81
<u>Симптомы интоксикации</u>	324	58
температура тела выше 38°C	267	48
ночные профузные поты	201	36
похудание на 10% за последние 6 мес	103	18
Биологическая активность	431	77
Фибриноген $\geq 5,0$ г/л	243	43
Кожный зуд	152	27
<u>Нодальные поражения</u>		

Периферические лимфатические узлы	502	90
Периферические л/узлы >50мм	46	8
Средостение	479	86
БП лимфатические узлы	209	37
Забрюшинные лимфатические узлы	247	44
Селезенка	132	24
Забрюшинные л/узлы + селезенка	92	16
Паховые лимфатические узлы	93	17
Носоглотка	35	6
<u>Экстранодальные поражения</u>		
Легкие	244	44
Кости	187	33
Плевра	158	28
Костный мозг	111	20
Мягкие ткани	91	16
Печень	76	14
Перикард	45	8
<u>Е стадия</u>	134	24
Мягкие ткани	64	11
Легкие	59	10
Плевра	10	2
Кости	1	Менее 0,5%
<u>1 экстранодальная локализация</u>		
Легкие	309	55
Кости	82	15
Плевра	55	10
Печень	42	8
Костный мозг	42	8
Мягкие ткани	12	2
Перикард	4	1
<u>Е стадия</u>	3	0,5
Легкие	69	12
Мягкие ткани	41	7
Плевра	25	4
	3	0,5
<u>Сочетанные экстранодальные поражения</u>		
Костный мозг + кости	250	45
Легкие + плевра	83	15
Плевра + перикард	67	12
Легкие + кости/костный мозг	32	6
Печень + кости/костный мозг	21	4
Легкие + кости	18	3
Легкие + печень	16	3
Легкие + плевра + перикард	10	2
Печень + легкие + кости/костный мозг	8	1
Легкие + костный мозг	8	1
Печень + костный мозг	3	0,5
<u>&gt; 1 экстранодальной локализации</u>		
2 экстранодальной локализации	250	45
3 экстранодальной локализации	172	31
4 экстранодальной локализации	56	10
5 экстранодальной локализации	16	3
	6	1
МТИ >0,45	65	12



Поражение $\geq 4$ областей лимфоузлов	295	53
Поражение $\geq 5$ областей лимфоузлов	189	34
Возраст >40лет	131	23
Возраст >50лет	75	13
Гемоглобин <100 г/л	94	17
Гемоглобин <90 г/л	33	6
Щелочная фосфатаза $\geq 1,5$ ВГН	63	11
Щелочная фосфатаза $\geq 2$ ВГН	31	6
Щелочная фосфатаза $\geq 2,5$ ВГН	21	4
ЛДГ $\geq 1,5$ ВГН	29	5
ЛДГ $\geq 2$ ВГН	7	1
<u>Повышение эозинофилов</u>	50	1
Эозинофилы $\geq 10\%$	16	3
Эозинофилы $\geq 20\%$	10	2
Тромбоциты $>320 \times 10^9/\text{л}$	110	20
Тромбоциты $<180 \times 10^9/\text{л}$	8	1
<u>Факторы риска</u>		
МТИ >0,33	254	45
Е стадия	134	24
поражение $\geq 3$ областей лимфоузлов	406	73
СОЭ >30мм/час Вст. и >50мм/час Аст.	251	45
<u>Прогностические факторы для распространенных стадий ЛХ:</u>		
IV стадия	453	81
мужской пол	255	46
возраст $\geq 45$ лет	98	18
гемоглобин <105 г/л	113	20
лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$	147	26
лимфопения $<0,6 \times 10^9/\text{л}$ или <8%	55	10
альбумин <40 г/л	51	9
<u>IPS</u>		
0	40	7
1	141	25
2	185	33
3	141	25
4	37	7
5	9	2
6	6	1
7	0	0

Таблица 5

Терапия первой линии у пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями (n=559)

Схема ПХТ	Программа лечения	
	Полихимиотерапия	Химиолучевая терапия
МОРР	90 (16%)	117 (21%)
ABVD	104 (19%)	125 (23%)
BEACOPP-базовый	35 (6%)	63 (11%)
BEACOPP-эскалированный	25 (4%)	-
Всего	254 (45%)	305 (55%)

Проведено ретроспективное клиническое исследование пациентов с первично-рефрактерной формой ЛХ с медианой наблюдения 57 мес. (2-179 мес.). В исследуемой группе мужчин было 60 человека (56%), женщин – 47 (44%; рис. 4); соотношение по полу равнялось 1,3:1. Средний возраст пациентов составил 33 года (17-74 года; рис. 5). У всех пациентов имелось гистологическое подтверждение ЛХ с преобладанием нодулярного склероза (80%) и смешанно-клеточного варианта (15%; рис. 6). Общая характеристика пациентов с первично-рефрактерными формами ЛХ представлена в табл. 7.

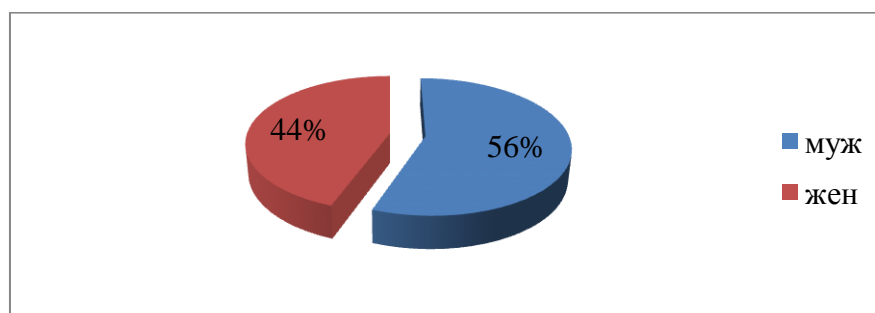


Рис.4. Распределение пациентов с первично-рефрактерной формой ЛХ (n=107) по полу.

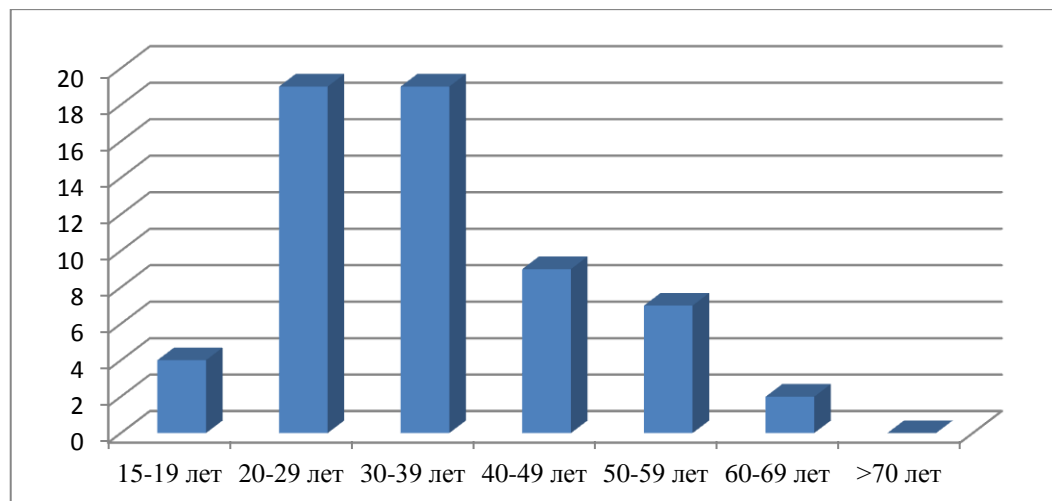


Рис. 6. Распределение пациентов с первично-рефрактерной формой ЛХ (n=107) по возрасту.

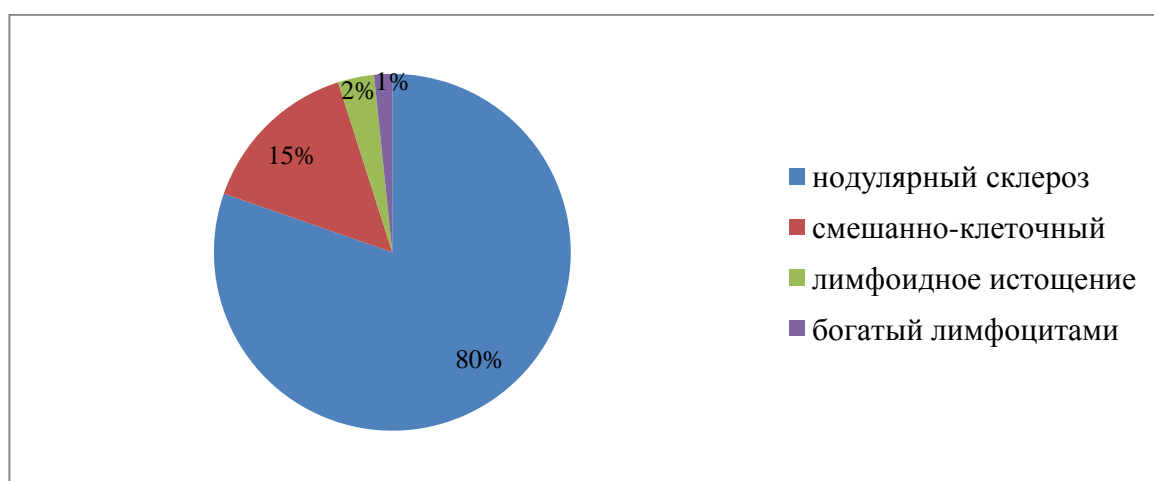


Рис. 7. Распределение пациентов с первично-рефрактерной формой ЛХ (n=107) по гистологическому варианту.

При первичной постановке диагноза в группе пациентов с первично-рефрактерной ЛХ II АВ стадии с неблагоприятным прогнозом ( $MTI > 0,33$ ) отмечены у 33 пациентов (31%), IV АВ стадии – у 74 пациентов (69%). Симптомы интоксикации выявлены у 79 пациентов (74%).

В первой линии терапии лечебная программа представляла собой проведение ПХТ по схемам МОРР, АВВД и ВЕАСОРР-базовый (табл. 6) или комбинацию этих режимов ПХТ и ЛТ.

Таблица 6

Режим введения и дозы цитостатиков

Схема ПХТ	дозы и режим введения цитостатиков
<u>МОРР:</u>	
Эмбихин	6 мг/м <sup>2</sup> 1-й и 8-й дни
Винкристин	1,4 мг/м <sup>2</sup> 1-й и 8-й дни
Натулан	100 мг/м <sup>2</sup> 1-й – 14-й дни
Преднизолон	30-40 мг/м <sup>2</sup> 1-й – 14-й дни
<u>АВВД:</u>	
Доксорубицин	25 мг/м <sup>2</sup> 1-й и 14-й дни
Блеомицин	10 мг/м <sup>2</sup> 1-й и 14-й дни
Винбластин	6 мг/м <sup>2</sup> 1-й и 14-й дни
Дакарбазин	375 мг/м <sup>2</sup> 1-й и 14-й дни
<u>ВЕАСОРР-базовый:</u>	
Циклофосфан	650 мг/м <sup>2</sup> 1-й день
Доксорубицин	25 мг/м <sup>2</sup> 1-й день
Этопозид	100 мг/м <sup>2</sup> 1-й – 3-й дни
Натулан	100 мг/м <sup>2</sup> 1-й – 7-й дни
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> 1-й – 14-й дни
Винкристин	1,4 мг/м <sup>2</sup> 8-й день

Блеомицин	10 мг/м <sup>2</sup> 8-й день
-----------	-------------------------------

Химиолучевое лечение проведено 31% пациентов, из них ПХТ по схемам: МОРР использована у 39% пациентов АВВД – у 33%, ВЕАСОРР-базовый – у 28%. ЛТ проводилась при II АВЕ стадии с неблагоприятным прогнозом на области исходного поражения, при распространенной IV АВ стадии на исходно большие опухолевые массы (СОД 40-42 Гр). ПХТ проведена 69% пациентам.

У пациентов с первично-рефрактерной формой ЛХ прогрессирование заболевания возникало чаще (62%) на фоне проводимой терапии: на фоне проведения химиотерапии у 56 пациентов (52%), химиолучевой терапии – у 11 пациентов (10%); в течение трех месяцев после окончания лечения – у 41 пациентов (38%). Прогрессирование ЛХ на фоне проведения 2-х циклов химиотерапии выявлено у 57 пациентов (53%), 4-х циклов – у 36 пациентов (34%), 6-ти циклов – у 9 пациентов (8%), 8-ми циклов – у 5 пациентов (5%).

При первичном прогрессировании ЛХ II АВЕ стадии отмечены у 24 пациентов (22%), IV АВ стадии – у 83 (78%), симптомы интоксикации - у 30 пациентов (28%). При первично-рефрактерных формах ЛХ нодальные поражения выявлены у 88 пациентов (82%), экстранодальные локализации – у 85 (79%): поражения костей у 82 пациентов (77%), легких/плевры – у 47 (44%), костного мозга – у 22 (21%), селезенки – у 21 (20%), печени – у 5 (5%), пациентов у 44 (41%) – наличие более 1 экстранодальной локализации. Прогрессирование ЛХ только в исходно пораженных зонах выявлено у 55 пациента (51%), в исходно пораженных и ранее непораженных зонах – у 30 (28%) и только в ранее непораженных зонах – у 22 пациентов (21%).

Таблица 7

Характеристика пациентов с первично-рефрактерной ЛХ (n=107)

Клиническая характеристика	Пациенты (n)	%
Возраст, лет	17-74 (ср. 33)	

<u>Всего пациентов:</u>	107	100
мужчин	60	56
женщин	47	44
<u>Гистологический вариант:</u>		
нодулярный склероз	86	80
смешанно-клеточный	16	15
богатый лимфоцитами	2	2
лимфоцитарное истощение	3	3
<u>Первичные стадии:</u>		
II ABE	33	31
IV AB	74	69
<u>Экстранодальные поражения:</u>	85	79
легкие/плевра	47	44
печень	5	5
селезенка	21	20
кости	82	77
костный мозг	22	21
>1 экстранодальной локализации	44	41
Симптомы интоксикации	79	74
МТИ >0,33	60	56
Поражение $\geq 5$ областей лимфоузлов	68	64
ЛДГ >1,5xВГН	33	31
Лейкоциты >15x10 <sup>9</sup> /л	39	36
СОЭ>30 при B стадии	41	38
СОЭ>50 при A стадии	47	44
Факторы риска $\geq 2$	33	31
<u>Прогностические факторы для распространенных стадий ЛХ:</u>		
IV стадия заболевания	83	78
мужской пол	72	67
возраст $\geq 45$ лет	28	26
гемоглобин <105 г/л	26	24
лейкоцитоз >15x10 <sup>9</sup> /л	39	36
лимфопения <0,6x10 <sup>9</sup> /л или <8%	2	2
альбумин <40 г/л	13	12
IPS $\geq 3$	54	50
<u>Стадии ЛХ при прогрессировании:</u>		
II ABE	22	21
IVAB	83	79
Симптомы интоксикации	30	28
ЛДГ >1,5xВГН	44	41
Нодальные поражения	88	82
Новые нодальные поражения	33	31
<u>Экстранодальные поражения</u>	85	79
легкие/плевра	47	44
печень	5	5
селезенка	21	20
кости	82	77
костный мозг	22	21
>1 экстранодальной локализации	22	21
<u>Терапия первой линии:</u>		

химиолучевое лечение	33	31
химиотерапия:	74	69
МОРР	42	39
ABVD	35	33
BEACOPP-базовый	30	28
Прогрессирование на фоне терапии	66	62
Прогрессирование в течение 3 месяцев после завершения терапии	41	38
<u>Локализация поражения:</u>		
в исходно пораженных зонах	55	51
в исходно пораженных и ранее непораженных зонах	30	28
в ранее непораженных зонах	22	21
<u>Терапия второй линии (n=94):</u>		
химиолучевое лечение	28	30
химиотерапия	66	70
Проведение более 2 линий терапии	70	74

Во второй линии химиотерапии первично-рефрактерных форм ЛХ использовались различные программы (n=94; 1 пациент умер от тромбоэмболии легочных артерий до начала проведения терапии второй линии): МОРР-подобные режимы (МОРР, LOPP, ELOP, COPP, CVPP, NOPP, NVPP) у 21 пациента (22%), с метотрексатом (BVM, CVM) – у 14 пациентов (15%), производными нитрозомочевина (CCNU-OPP, CCNU-BV, CVB) – у 16 пациентов (17%), антрациклиновыми антибиотиками (ABVD, CEA/ABVD, BEACOPP-базовый, COPP/ABVD) – у 31 пациентов (33%), цитарабином (mini-BEAM, Деха-BEAM) – у 3 пациентов (3%), цисплатином (DHAP, GPP) – у 6 пациентов (7%), ифосфамидом (IPP) – у 1 пациента (1,5%), винкристином и блеоцином - только у 1 пациента (1,5%). Химиотерапевтическое лечение проведено 66 пациентам (70%), химиолучевая терапия – 28 пациентам (30%), учитывая диссеминацию процесса при прогрессировании и проведенную ЛТ в первой линии. ЛТ «спасения» на ранее необлученные области проводилась в комбинации с ПХТ на большие опухолевые массы или резидуальные очаги.

Терапия «спасения» использовалась у 7 пациентов (12%): с препаратами платины (DHAP, GPP) у 4 пациентов, цитарабином (mini-

BEAM, dеха-BEAM) у 2 пациентов, ифосфамидом (IPP) у 1 пациента. В первой линии этим пациентам применялись режимы BEACOPP-базовый (6 пациентам) и MOPP (1 пациенту). Прогрессирование на фоне проведения терапии первой линии выявлено у 4 пациентов, в течение трех месяцев после завершения терапии первой линии – у 3 пациентов. При прогрессировании ЛХ IV стадии отмечены у 6 пациентов, ПИ  $\geq 3$  – у 6 пациентов, симптомы интоксикации – у 2 пациентов, наличие более 1 экстранодальной локализации – у 1 пациента.

Химиотерапии третьей линии пациентам с первично-рефрактерной ЛХ (n=45) проводилась по схемам: MOPP-подобные режимы (MOPP, LOPP, NVPP, NOPP, MOPP/ABV) 15 пациентам (33%), с производными нитрозомочевины (CCNU-OPP, CVB) 8 пациентам (18%), метотрексатом (BVM) 6 пациентам (13%), антрациклиновыми антибиотиками (BEACOPP-базовый) 4 пациентам (9%), цисплатином (GPP) 3 пациентам (7%), винкристином и блеоцином 3 пациентам (7%), сегидрином 4 пациентам (9%), винбластином 2 пациентам (4%).

В проведенном исследовании проанализированы данные о 93 (17%) пациенте с рецидивами ЛХ с медианой наблюдения 106 мес. (24-237 мес.). В исследуемой группе женщин было 50 человек (54%), мужчин – 43 (46%; рис. 8); соотношение по полу составило 1,2:1. Средний возраст пациентов при рецидивах ЛХ составил 34 года (20-74 года; рис. 9). Диагноз ЛХ у всех пациентов подтвержден гистологическим исследованием с преобладанием нодулярного склероза (84%) и смешанно-клеточного варианта (16%; рис. 10). Общая характеристика пациентов с рецидивами ЛХ представлена в табл. 8.

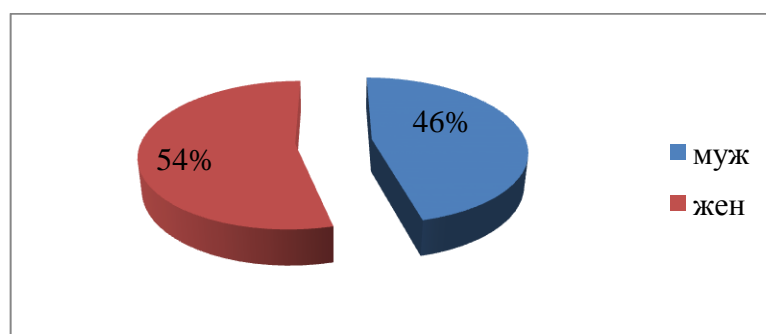




Рис. 8. Распределение пациентов с рецидивами ЛХ (n=93) по полу.

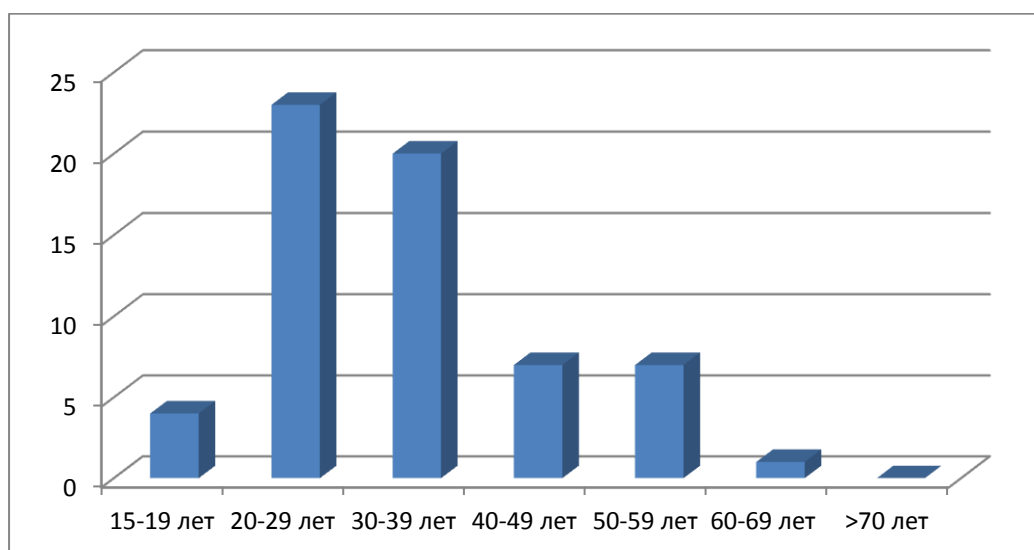


Рис. 9. Распределение пациентов с рецидивами ЛХ (n=93) по возрасту.

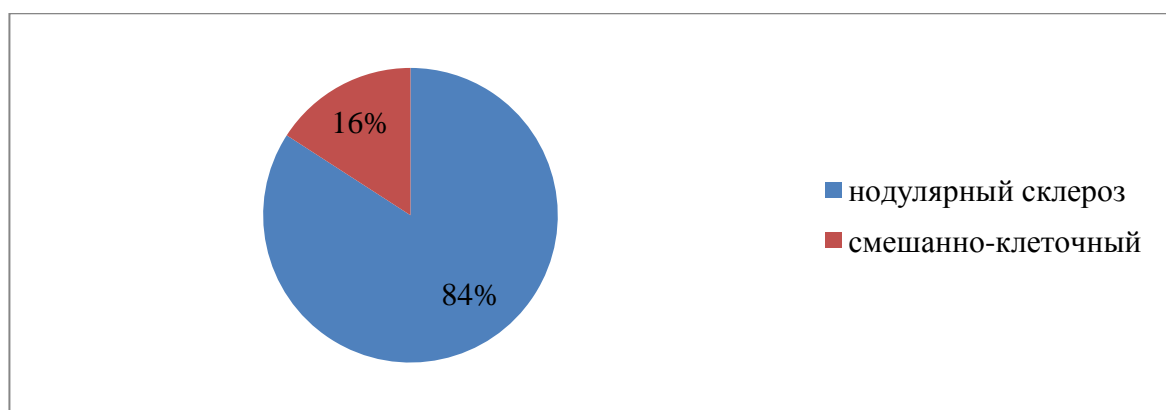


Рис. 10. Распределение пациентов с рецидивами ЛХ (n=93) по гистологическому варианту.

При первичной постановке диагноза II АВЕ стадии с неблагоприятным прогнозом ( $MTI > 0,33$ ) отмечены у 45 пациентов (48%), IV АВ стадии – у 48 пациентов (52%). Симптомы интоксикации выявлены у 50 пациентов (54%). Химиолучевое лечение проведено 62 пациентам (67%), из них ПХТ по схемам: МОРР использована у 38 пациентов (41%), АВВД – у 40 (43%), ВЕАСОРР-базовый – у 15 (16%). ЛТ проводилась при II АВ стадии с неблагоприятным прогнозом на области исходного поражения, при

распространенной IV АВ стадии на исходно большие опухолевые массы (СОД 40-42 Гр). ПХТ проведена 31 пациенту (33%).

При первых рецидивах I стадия диагностирована у 2 пациентов(2%), II стадия – у 29 (31%), III стадия – у 6 (6%), IV стадия – у 57 (61%). Первые ранние рецидивы выявлены у 28 пациентов (30%), поздние – у 65 (70%), из них множественные – у 9 (10%). В течение 3 лет после завершения лечения рецидивы отмечены у 62 пациентов (67%), в интервале от 3 до 5 лет – у 16 пациентов (17%), в более поздние сроки (>5 лет) – у 15 пациентов (16%). Самый поздний рецидив возник через 9,8 лет после завершения первичного лечения. Рецидивы в исходно пораженных и необлученных зонах выявлены у 45 (48%) пациентов, в исходно пораженных и облученных зонах – у 30 (32%) пациентов (из них ранние рецидивы в зонах облучения - у 5 пациентов), в новых нодальных зонах – у 20 (22%) пациентов и в новых экстранодальных зонах – у 27 (29%) пациентов. Рецидивы в исходно пораженном средостении возникли у 56 пациентов (52%), из них у 26 пациентов эти рецидивы были поздними. 5-летняя и актуриальная (прогнозируемая) 10-летняя ОВ этих пациентов не отличалась от общей группы (76% и 31% против 84% и 35%,  $p=0,484$ ). Симптомы интоксикации при рецидивах отмечены у 33 пациентов (35%), статус Карновского <80 – у 30 пациентов (32%). При рецидивах ЛХ нодальные поражения отмечены у 83 пациентов (89%), экстранодальные очаги – у 56 (60%): поражение костей у 27 пациентов (29%), легких - у 18 (19%), костного мозга – у 16 (17%), селезенки – у 15 (16%), печени – у 2 (2%) пациента.

Таблица 8

Характеристика пациентов с рецидивами ЛХ (n=93)

Клиническая характеристика	Пациенты (n)	%
Возраст в годах	20-74 (ср. 34)	
<u>Всего пациентов:</u>	93	100
мужчин	43	46
женщин	50	54
<u>Гистологический вариант:</u>		
нодулярный склероз	78	84
смешанно-клеточный	15	16
<u>Первичные стадии:</u>		

II ABE	45	48
IV AB	48	52
<u>Экстранодальные поражения:</u>	48	52
легкие/плевра	22	24
печень	3	3
селезенка	10	11
кости	18	19
костный мозг	16	17
>1 экстранодального поражения	28	30
Симптомы интоксикации	50	54
МТИ >0.33	63	68
Поражение $\geq 5$ областей лимфоузлов	40	43
Фибриноген $\geq 4.5$ г/л	62	67
СОЭ >30 при Б стадии	35	38
СОЭ >50 при А стадии	10	11
Факторы риска $\geq 2$	72	67
<u>Прогностические факторы для распространенных стадий ЛХ:</u>		
IV стадия	48	52
мужской пол	51	55
возраст $\geq 45$ лет	20	21
гемоглобин <105 г/л	14	15
лейкоцитоз $>15 \times 10^9/\text{л}$	36	39
лимфопения < $0,6 \times 10^9/\text{л}$ или <8%	6	6
альбумин <40 г/л	14	15
IPS $\geq 3$	42	45
<u>Стадии ЛХ при рецидивах:</u>		
I/II AB	31	33
III/IVAB	62	67
Симптомы интоксикации	33	35
Общее состояние по шкале Карновского <80%	30	32
Альбумин < 40 г/л	20	21
Нодальные поражения	83	89
Новые нодальные поражения	22	24
<u>Экстранодальные поражения:</u>	56	60
легкие	18	19
печень	2	2
селезенка	15	16
кости	27	29
костный мозг	16	17
>1 экстранодального поражения	38	41
<u>Терапия первой линии:</u>		
химиолучевое лечение	62	67
химиотерапия:	31	33
МОРР	38	41
ABVD	31	43
BEACOPP-базовый	15	16
Ранний рецидив	28	30
Поздний рецидив	65	70
<u>Сроки возникновения:</u>		
от 3 мес. до 1 года	28	30
от 1 до 3 лет	34	37

от 3 до 5 лет	16	17
>5 лет	15	16
<u>Локализация рецидивов:</u>		
в ранее пораженных и облученных зонах	30	32
в ранее пораженных и необлученных зонах	45	48
в ранее непораженных, но облученных зонах с профилактической целью	2	2
в новых нодальных зонах	20	22
в новых экстранодальных зонах	27	29
в новых нодальных и экстранодальных зонах	23	25
<u>Терапия второй линии:</u>		
химиолучевое лечение	12	13
химиотерапия	81	87

Во второй линии терапии рецидивов ЛХ использовались различные стандартные программы: МОРР-подобные режимы (МОРР, ЛОРР, ЛОРР/ABV) у 27 пациента (33%), с метотрексатом (BVM) – у 4 пациентов (5%), производными нитрозомочевина (CCNU-OPP, CEP, CVB) – у 6 пациентов (8%), антрациклиновыми антибиотиками (ABVD, CEA/ABVD, BEACOPP-базовый) – у 36 пациентов (44%), цитарабином (mini-BEAM) – у 2 пациента (2%), цисплатином и гемзаром (PG) – у 4 пациентов (6%), монокимиотерапия винбластином - только у 2 пациента (2%). Химиотерапевтическое лечение проведено 70 пациентам (87%), химиолучевая терапия – только 10 пациентам (13%), учитывая диссеминацию процесса при рецидивах и проведенную ЛТ в первой линии. ЛТ «спасения» на ранее необлученные области проводилась в комбинации с ПХТ на большие рецидивные опухолевые массы или резидуальные (остающиеся) очаги.

Проводился однофакторный и многофакторный анализ влияния различных (всего 112) неблагоприятных ФП, использующихся ведущими международными исследовательскими центрами и клинического опыта НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, в том числе при локализованных стадиях (МТИ >0,33, поражение трех и более областей лимфатических узлов, СОЭ>30 мм/ч при стадии Б, СОЭ>50 мм/ч при стадии А, экстранодальное поражение в

пределах стадии «Е») и распространенных стадиях ЛХ (мужской пол, возраст  $\geq 45$  лет, IV стадия заболевания, гемоглобин  $< 105$  г/л, лейкоцитоз  $\geq 15 \times 10^9$ /л, лимфопения  $< 0,6 \times 10^9$ /л, альбумин  $< 40$  г/л), иммуногистохимических маркеров на ОВ, БРВ, ВСНЛ.

С целью выявления иммуногистохимических маркеров, ассоциированных с первично-рефрактерным течением ЛХ, 20 пациентам с первично-рефрактерной формой ЛХ и 20 первичным пациентам ЛХ с ПАБ стадиями, находящимся в ПР проведено рутинное гистологическое исследование и иммуногистохимическое определение Bcl-6, Bcl-2, c-kit (CD117), CD15, CD30, Ki-67.

Выполнение рутинного окрашивания микропрепаратов окраской гематоксилином и эозином.

Все опухоли исследованы макроскопически с соблюдением всех правил проведения макроскопической диагностики опухолей [3, 4, 7, 8, 9, 12, 14-19]. Для гистологического исследования были взяты кусочки опухоли, макроскопически лишенные признаков некроза. Исследуемый материал погружали в 10 % раствор формалина с целью фиксации на 1 сутки при температуре 18–20<sup>0</sup>С. После чего образцы в течение 2 часов промывались дистиллированной водой. Далее они подвергались обезвоживанию в абсолютизированном изопропиловом спирте в течение 20 часов, и далее образцы были заключены в парафин, время экспозиции 6 часов. Затем были приготовлены срезы толщиной 3 мкм на санном микротоме Leica и нанесены на предметные стёкла с белком при помощи методики наклеивания парафиновых срезов с подогретым крепким спиртом. Окраска парафиновых срезов проводилась по следующей методике: депарафинизация при помощи ксилола, который наливают прямо на срез и выдерживают в течение 1–2 минут. После растворения ксилол смывают с препарата при помощи 96 % этилового спирта, затем препарат промывают дистиллированной водой.

Далее опускают срез в раствор профильтрованного гематоксилина. Окрашивание происходит в течение 5–10 минут, в зависимости от «зрелости» гематоксилина. Препарат погружается в большую чашку с водой и промывается в воде 3–10 минут, ожидая «посинения» среза. Только что окрашенные гематоксилином срезы имеют красновато-фиолетовый тон, который при промывании в подщелоченной воде переходит в синий. Синие ядра клеток будут более контрастными при сочетании с эозином. Хорошо промытый и «посиневший» срез извлекаем из воды и опускаем в раствор эозина. Окрашиваем в течение 0,5–1 мин. Далее промываем в большой чашке с дистиллированной водой 0,5–1 мин. После осушения препарата его осторожно опускают в 96 % этиловый спирт с выдержкой от 0,5 до 3–5 минут, так как помимо обезвоживающего, спирт имеет и дифференцирующее действие в отношении эозина. Затем препарат извлекается из спирта, быстро удаляются его остатки вокруг среза и, не давая ему подсохнуть, опускаются в «просветляющее» вещество (ксилол) примерно на 1–3 минуты и быстро (0,5–1 мин) препараты промываются ксилолом. После чего удаляются остатки ксилола вокруг среза, кладётся капля канадского бальзама и препараты покрываются покровным стеклом.

#### Выполнение иммуногистохимического исследования.

С каждого парафинового блока с помощью микротом Leica SM 2000R (Sliding Microtome for Routine Applications) были получены срезы толщиной 4 микрона (Dabbs D., 2002). Парафиновые срезы были расправлены на водяной бане Гистобат Leica HP210. После этого срез помещается на стекло покрытое L-полилизинном и высушены в термостате при температуре 37°C в течение 2 часов. Затем срезы подвергались депарафинизированию в двух о-ксилолах по пять минут в каждом, отмыты и обезвожены в четырёх 96 % спиртах по 5 мин в каждом. В дальнейшем проведено блокирование эндогенной пероксидазы в 3 % перекиси водорода на воде в течение 5 минут. После этого стёкла промывались в дистиллированной воде в течение 3 минут. Далее произведена демаскировка антигенов путем кипячения в цитратном буфере с

pH 6,0 или в ЭДТА с pH 9,0 в водяной бане при температуре буфера 95–99 °C в течение 20 мин, затем еще 20 мин при комнатной температуре стекла остужают в контейнерах. После чего стекла переносят в дистиллированную воду на 1–2 мин с последующим промыванием TBS – промывочным буфером (DAKO, Denmark Дания) дважды с экспозицией по 5 минут. Затем срезы обводились парафиновым карандашом (DakoCytomation Pen, код S200230–2) в контейнере с плоским дном во влажной среде.

Первые антитела разводились при помощи специального буфера (Antibody Diluent with Background Reducing Components фирмы DakoCytomation, code S3022) для разведения антител с компонентом, препятствующим неспецифическому связыванию антител. Разведение, специфичность и производители первых антител указаны в табл. 9.

Таблица 9

Характеристика первых антител

Антитело	Клон	Специфичность	Рабочее разведение	Фирма–производитель
Ki–67	MIB–1	Ядерная реакция	1:50	Dako
Bcl–2	124	Цитоплазматическое окрашивание	1:100	Dako
Bcl–6	PG-B6p	Ядерная реакция	1:50	Dako
P–53	Do–7	Ядерная реакция	1:100	Novocastra
CD117	c-kit	Цитоплазматическое окрашивание	1:300	Dako
CD15	Ab-3	Мембранно-цитоплазматическое Окрашивание	1:50	Neo Markers
CD30	Ber-H2	Мембранно-цитоплазматическое Окрашивание	1:150	Dako

Экспозиция антител составляла один час при постоянной температуре 20°C, затем стекла со срезами промывались в TBS–буфере дважды по 5 минут. Связывание вторых антител с клетками опухоли определялось при помощи стандартного биотин–стрептавидин–пероксидазного метода с диаминобензидином в качестве хромогена. После реакции с диаминобензидином срезы промывались в дистиллированной воде в течение 3 минут и подвергались дополнительной окраске при помощи гематоксилина Майера в течение 1–2 мин, далее они отмывались в воде в течение 15 мин,

дегидрировались в 96 % спиртах, изопропиловых спиртах, осветлялись в ксилоле в течение 5 минут. Срезы заключались в канадский бальзам.

## МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Непосредственные и отдаленные результаты лечения оценивались в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ (1979):

- Полная ремиссия – полная ремиссия всех признаков заболевания (клинических, гематологических и других проявлений болезни) по данным визуализирующих методов обследования, продолжительностью не менее 4 мес после окончания лечебной программы.
- Частичная ремиссия – уменьшение размеров опухолевых образований не менее, чем на 50% на срок не менее 4 недель при отсутствии новых очагов поражения или прогрессирования ранее существовавших.
- Прогрессирование – появление в процессе лечения новых очагов поражения или увеличение ранее имевшихся, а также появление симптомов интоксикации.

- Рецидив – появление новых очагов поражения после достижения полной ремиссии.

Продолжительность жизни определялась как срок от начала специфической терапии до даты последнего обследования (или смерти).

Длительность безрецидивного течения процесса соответствовала периоду времени от наступления полной ремиссии до даты первого рецидива.

Бессобытийная выживаемость – период времени от начала лечения до любого «отрицательного» события (рецидив/прогрессирование, отсутствие полной ремиссии после окончания всей программы лечения, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, смерть от любой причины, вторая опухоль).



Выживаемость, свободная от неудач лечения – период времени от начала лечения до любой «неудачи» лечения (прогрессирование в процессе лечения, отсутствие полной ремиссии после окончания всей программы лечения, рецидив, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, смерть от любой причины) или до даты последней явки пациента.

Побочные эффекты проведенной терапии регистрировались соответственно шкале токсичности CTC-NCIC [13].

Интерпретация результатов иммуногистохимического исследования.

Уровень пролиферации Ki-67 и уровень экспрессии P-53 оценивался при помощи подсчёта позитивно окрашенных ядер в 100 опухолевых клетках. Ядерная реакция любой интенсивности фиксировалась как позитивная.

Уровень экспрессии Bcl-2 расценивался как позитивный, если более 5% опухолевых клеток имели цитоплазматическое окрашивание любой степени интенсивности.

Уровень экспрессии Bcl-6 оценивался при помощи подсчёта позитивно окрашенных ядер в 100 опухолевых клетках. Ядерная реакция любой интенсивности фиксировалась как позитивная.

Уровень экспрессии c-kit (CD 117) оценивался при помощи подсчёта количества клеток в одном большом поле зрения (увеличение микроскопа 40), цитоплазматического мембранного окрашивания.

Уровень экспрессии CD15 и CD30 оценивался при помощи оценки мембранно-цитоплазматического окрашивания и окрашивания комплекса Гольджи в 100 опухолевых клетках.

На 10-летнем опыте изучения лимфомы Ходжкина с экстранодальными поражениями обобщены данные о частоте возникновения экстранодальных поражений, их локализации, форме и распространению, зависимости особенностей клинического течения от исходной стадии, гистологического варианта, прогностических факторов, международного прогностического

индекса, эффективности и переносимости проводимой химиотерапии. Показатели общей и безрецидивной выживаемости оценены методом Каплана-Майера, сравнение кривых выживаемости проведено при помощи log-rank теста. Статистическая значимость прогностических факторов, международного прогностического индекса, их влияние на общую выживаемость проверено методом однофакторного и многофакторного анализа. Анализируемые данные внесены в оригинальную базу и статистически обработаны по программе STATISTICA 6.0. Различия считались статистически достоверными при значении «р» менее 0,05.

### **ГЛАВА III**

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У ПАЦИЕНТОВ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С ЭКСТРАНОДАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ**

Результаты терапии первой линии оценены у 559 пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями. Медиана прослеженности составила 88 мес (12 мес – 260 мес). Только полихимиотерапия проведена 254 пациентам, комбинированное химиолучевое лечение – 305 пациентам. ПХТ по схеме МОРР применялась у 90 пациентов, АВВД – у 104 пациентов, по схеме ВЕАСОРР-базовый – у 35 пациентов и ВЕАСОРР-эскалированный – у 25 пациентов.

При комбинированном лечении использовались режимы МОРР у 117 пациентов, АВВД – у 125 пациентов, ВЕАСОРР-базовый – у 63 пациентов. Учитывая неблагоприятный прогноз пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями, проводилось облучение всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы ± облучение забрюшинных лимфатических коллекторов ( пациентов), облучение зон исходного поражения ( пациентов) или облучение остаточных лимфатических узлов и зон исходно массивного поражения ( пациентов). Общая и безрецидивная выживаемость 5-летняя, 10-летняя в общей группе (n=559) составила 84%, 78% и 82%, 76% соответственно (рис. 11). В данной группе неблагоприятного прогноза отмечается тенденция, хотя и незначительная, к снижению безрецидивной и общей выживаемости на протяжении всего периода наблюдения. После 10 лет наблюдения общая выживаемость снижается как от прогрессирования заболевания, так и от разных отрицательных событий (вторые опухоли, сердечно-сосудистые и другие заболевания).

При сравнении эффективности полихимиотерапии и химиолучевой терапии очевидны преимущества непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения.

Частота ПР при химиолучевом лечении составила 84% (255 пациентов), при самостоятельном режиме ПХТ – только 49% (124 пациента). Кроме того, при комбинированном лечении отмечены более продолжительные ПР – 83 мес (6-252 мес) против 48 мес (6-203мес). Наиболее высокие показатели 5-летней, 10-летней БРВ и ОВ выявлены при проведении химиотерапии с комбинации с лучевой терапией – 88%, 83% и 90%, 86% по сравнению с химиотерапией – 73%, 66% и 72%, 68%, все различия статистически высокозначимые,  $p < 0,001$  (рис. 12, 13). После 10 лет наблюдения отмечено значительное снижение ОВ при применении только ХТ в первой линии, что также подтверждает более высокую эффективность комбинированной терапии.

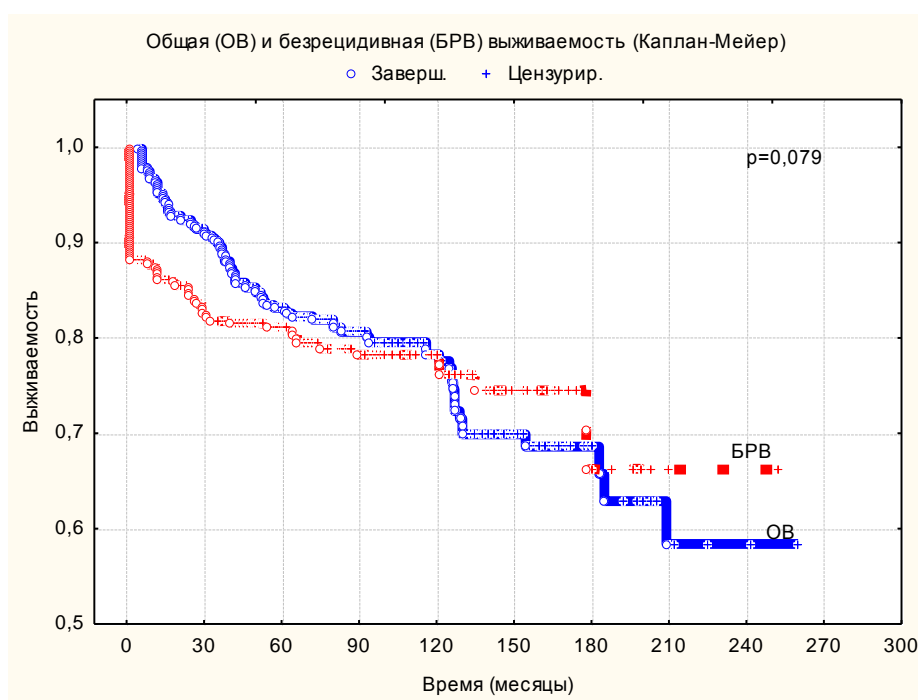


Рис. 11. Общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559)

Таблица 10

Непосредственные и отдаленные результаты терапии первой линии у пациентов  
ЛХ с экстранодальными поражениями (n=559)

Результаты лечения	Программа лечения		p
	Полихимиотерапия (n=254)	Химиолучевая терапия (n=305)	
Полная ремиссия (ПР)	124 (49%)	255 (84%)	p<0,001
Продолжительность ПР	48мес 6-203мес	83мес 6-252мес	
Неудачи лечения	130 (51%)	50 (16%)	p<0,001
Частичная ремиссия (ЧР)	75 (30%)	47 (15%)	p=0,001
Продолжительность ЧР	9мес 4-26мес	13мес 6-29мес	
Стабилизация	16 (6%)	3 (1%)	p<0,001
Прогрессирование	39 (15%)	-	p<0,001
<u>Первично-рефрактерная ЛХ:</u> прогрессирование на фоне терапии первой линии прогрессирование в течение 3 мес после завершения			
<u>Рецидивы:</u> Ранние Поздние			
<u>Безрецидивная выживаемость</u> 5-летняя БРВ 10-летняя БРВ	73% 66%	88% 83%	p<0,001
<u>Общая выживаемость</u> 5-летняя ОВ 10-летняя ОВ	72% 68%	90% 86%	p<0,001

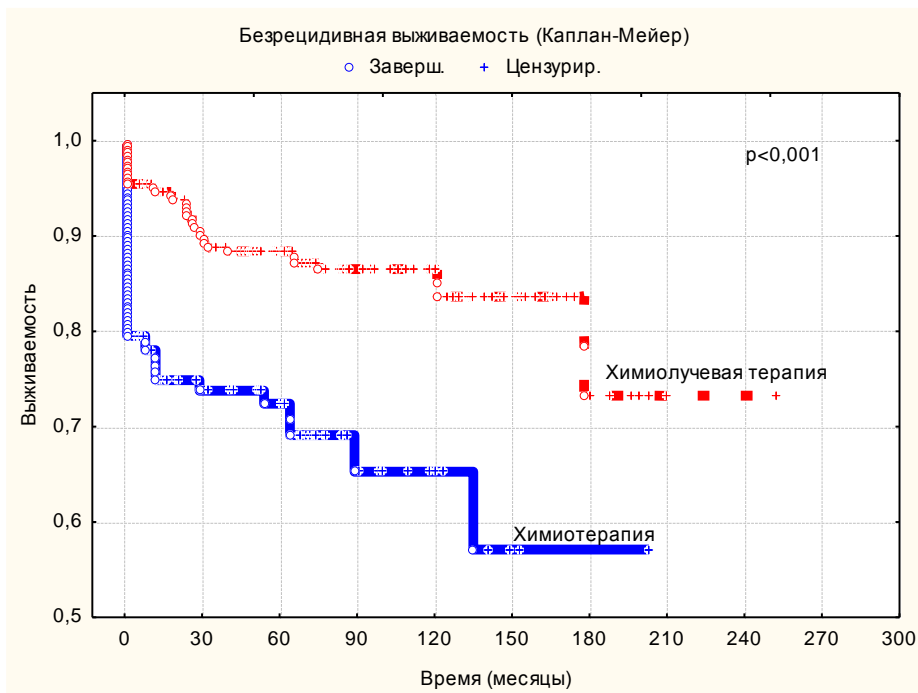


Рис. 12. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559), получивших химиолучевую терапию (n=305) и химиотерапию (n=254)

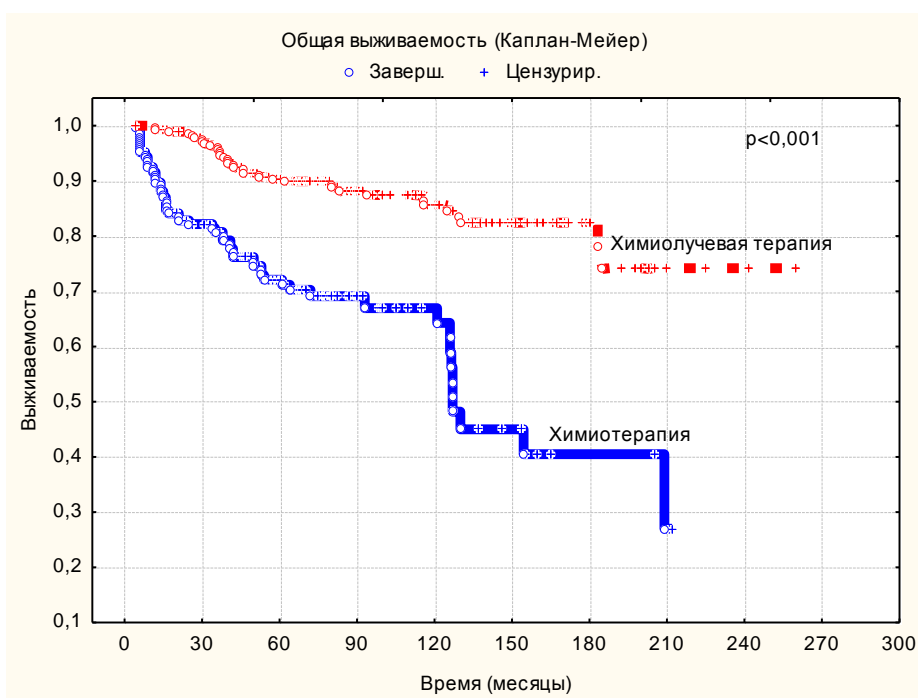


Рис. 13. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559), получивших химиолучевую терапию (n=305) и химиотерапию (n=254)

Из 254 проанализированных пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями (неблагоприятный прогноз) ПХТ (без ЛТ) по схеме МОРР проведена 90 пациентам, АВВД – 104 пациентам, ВЕАСОРР-базовый – 35 пациентам, ВЕАСОРР-эскалированный – 25 пациентам (табл. 11).

На момент окончания лечения эффективность программы МОРР, АВВД, ВЕАСОРР-базовый и ВЕАСОРР-эскалированный была одинаково низкой. Частота ПР при проведении ПХТ по схеме МОРР составила только 49% (44 пациента), АВВД – 48% (50 пациентов), ВЕАСОРР-базовый – 46% (16 пациентов), ВЕАСОРР-эскалированный – 56% (14 пациентов) и не имела статистически значимых различий ( $p>0,05$ ). Медиана продолжительности ПР для режима МОРР составила 74+ мес (7-205+ мес), АВВД – 34+ мес (6-66+ мес), ВЕАСОРР-базовый – 54+ мес (6-84+ мес), ВЕАСОРР-эскалированный – 25+ мес (25-34+ мес). Режим АВВД применяется в отделении химиотерапии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1999 года, ВЕАСОРР-базовый – с 2000 года, режим МОРР не используется с 1999 года. На V Международном симпозиуме по ЛХ в 2001 году ПХТ по схеме АВВД была признана приоритетной для первичных пациентов ЛХ. Кроме того, поздние токсические осложнения, такие как вторичные опухоли, бесплодие, привели к замене режима МОРР на другие. Пациенты ЛХ, пролеченные схемой МОРР, имеют самый длительный период наблюдения с медианой 146+мес (15-254+ мес), чем и объясняются более продолжительные ПР.

При проведении режима МОРР 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ составила 54% и 46%, 62% и 58%, АВВД – 84%, 75% и 74%, ВЕАСОРР-базовый - 83%, 82% и 81% соответственно (табл. 12). Показатели БРВ были статистически значимо выше при использовании режимов АВВД и ВЕАСОРР-базовый по сравнению с МОРР ( $p<0,001$ ;  $p=0,02$ ). Режимы АВВД и ВЕАСОРР-базовый не имели различий по показателям БРВ,  $p=0,86$  (рис. 14). В течение 10 лет наблюдения отмечено неуклонное снижение БРВ при проведении ПХТ по

схеме МОРР. Так же при проведении программ АВВД, ВЕАСОРР-базовый выявлены более высокие показатели ОВ по сравнению с МОРР ( $p=0,03$ ;  $p=0,04$ ), при этом режимы АВВД и ВЕАСОРР-базовый не имели различий по показателям ОВ,  $p=0,38$  (рис. 15). При проведении ПХТ по программе ВЕАСОРР-базовый снижение ОВ до 81% отмечено только в первые 2 года наблюдения.

Влияния объема проведенной химиотерапии на показатели БРВ и ОВ проанализировано у 104 пациентов, получавших лечение по программе АВВД, как наиболее многочисленной группе для сравнения, кроме того, режим АВВД остается стандартным в лечении первичной ЛХ, независимо от прогноза. Неудовлетворительные отдаленные результаты отмечены при проведении ПХТ пациентам первичной ЛХ с неблагоприятным прогнозом (экстранодальные поражения) в объеме менее 6 курсов по схеме АВВД. 5-летняя и 10-летняя БРВ составила 55% и 42%, ОВ – 51% и 40% (табл. 13). При проведении программы ПХТ в объеме 6-8 курсов АВВД выявлены более высокие показатели БРВ и ОВ ( $p<0,001$ ). При проведении 6 курсов или 7-8 курсов по схеме АВВД показатели БРВ и ОВ не имели различий, хотя кривые выживаемости чуть доминировали при большем объеме химиотерапевтической нагрузки ( $p<0,001$ ). 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ при применении 6 курсов АВВД составила 79% и 72%, 80% и 77%, при 7-8 курсах – 88% и 90% соответственно (рис. 16, 17). Полученные данные особенно важны, так как в проведенном анализе исключен дополнительный терапевтический эффект ЛТ. При сопоставимой эффективности обычно выбор проводится в пользу менее токсичного лечения, как наиболее оптимального.



Таблица 11

Эффективность программ MOPP, ABVD, BEACOPP-базовый, BEACOPP-эскалированный у пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=254)

Результаты лечения и отрицательные события	Режимы полихимиотерапии							
	MOPP n=90		ABVD n=104		BEACOPPбаз n=35		BEACOPPэск n=25	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Полная ремиссия (ПР)	44	49	50	48	16	46	14	56
Неудачи лечения	46	51	54	52	19	54	11	44
Частичная ремиссия (ЧР)	19	21	34	32	11	31	11	44
Стабилизация	6	7	10	10	-	-	-	-
Прогрессирование	21	23	10	10	8	23	-	-

Примечание.  $p > 0,05$  при сравнении между группами.

Таблица 12

Отдаленные результаты лечения у пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=254)

Режимы лечения	ПР (%)	Отдаленные результаты			
		5-летняя БРВ	10-летняя БРВ	5-летняя ОВ	10-летняя ОВ
МОРР	49	54	46	62	58
МОРР+ЛТ	82	78	72	84	76
МОРР vs МОРР+ЛТ		p<0,001			p<0,001
ABVD	48	84	-	75	74
ABVD+ЛТ	81	93	91	93	91
ABVD vs ABVD+ЛТ	p=0,016	p=0,005			p<0,001
BEACOPPбаз	46	83	-	82	81
BEACOPPбазовый+ЛТ	92	100	100	100	100
Вбаз vs Вбаз+ЛТ	p=0,045	p<0,001			p<0,001
Вбаз+ЛТ vs ABVD+ЛТ		p=0,039			p=0,029
Вбаз+ЛТ vs МОРР+ЛТ		p<0,001			p<0,001
ABVD+ЛТ vs МОРР+ЛТ		p=0,001			p=0,011

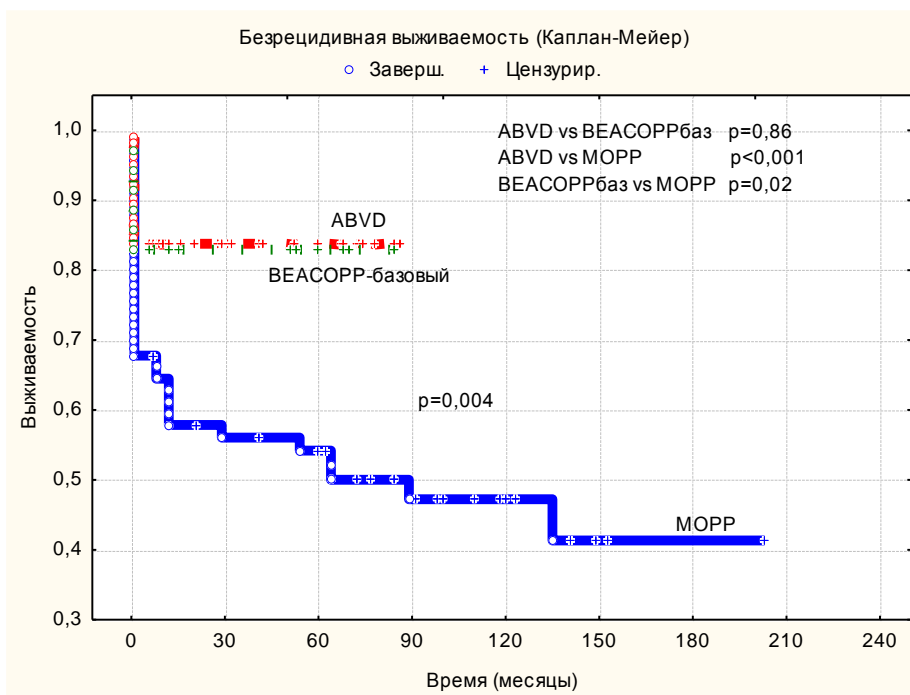


Рис. 14. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=254) в зависимости от проведенных режимов полихимиотерапии (ПХТ)

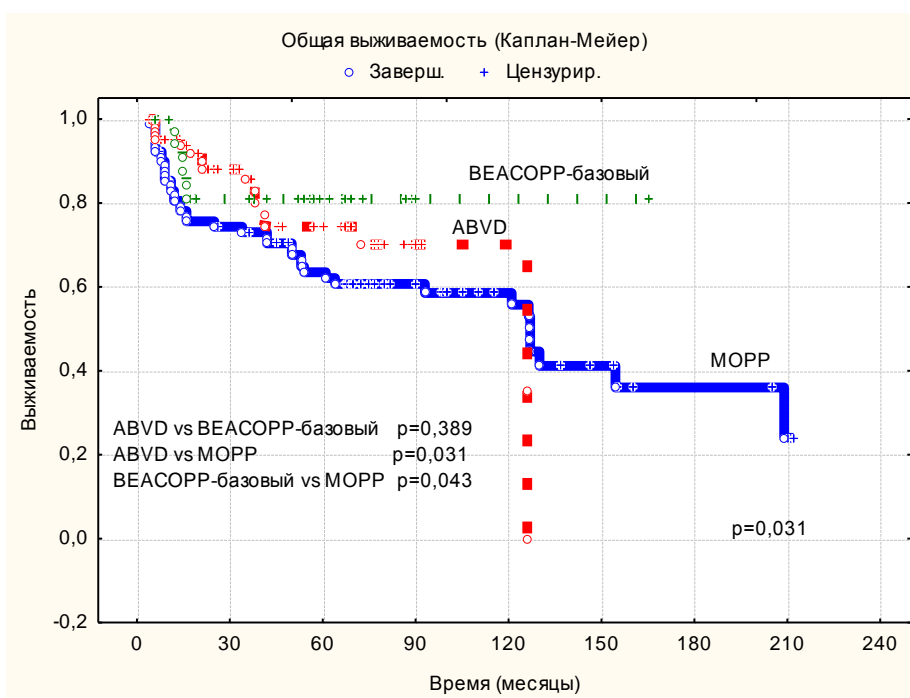


Рис. 15. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=254) в зависимости от проведенных режимов полихимиотерапии (ПХТ)

Таблица 13

Отдаленные результаты лечения у пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями при различных химиотерапевтических нагрузках

Режимы лечения	ПР (%)	Отдаленные результаты			
		5-летняя БРВ	10-летняя БРВ	5-летняя ОВ	10-летняя ОВ
ABVD (n=104)	48	84	-	75	74
менее 6 курсов (n=40)		55	42	51	40
6 курсов (n=43)		79	72	80	77
более 6 курсов (n=21)		88	88	90	90
<6 vs 6 6 vs >6 >6 vs <6			p<0,001 p=0,198 p<0,001		p<0,001 p=0,831 p<0,001
ABVD+ЛТ (n=125)	81	93	91	93	91
менее 6 курсов (n=23)		100	100	100	100
6 курсов (n=78)		94	94	94	94
более 6 курсов (n=24)		83	55	85	72
<6 vs 6 6 vs >6 >6 vs <6			p=0,263 p=0,038 p=0,015		p=0,292 p=0,627 p=0,032

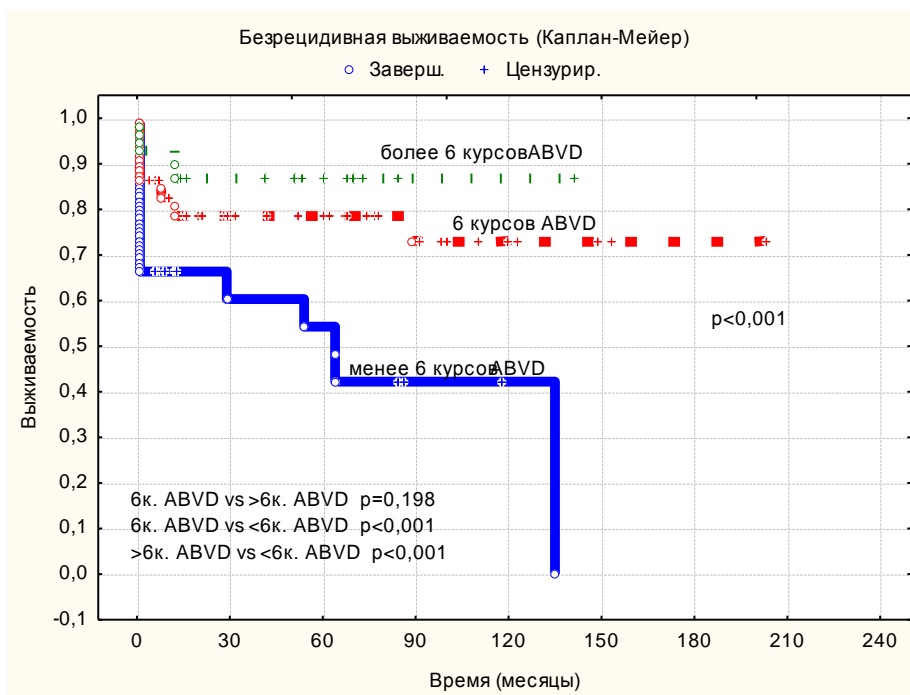


Рис. 16. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями ( $n=104$ ) в зависимости от числа проведенных курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме АВВД

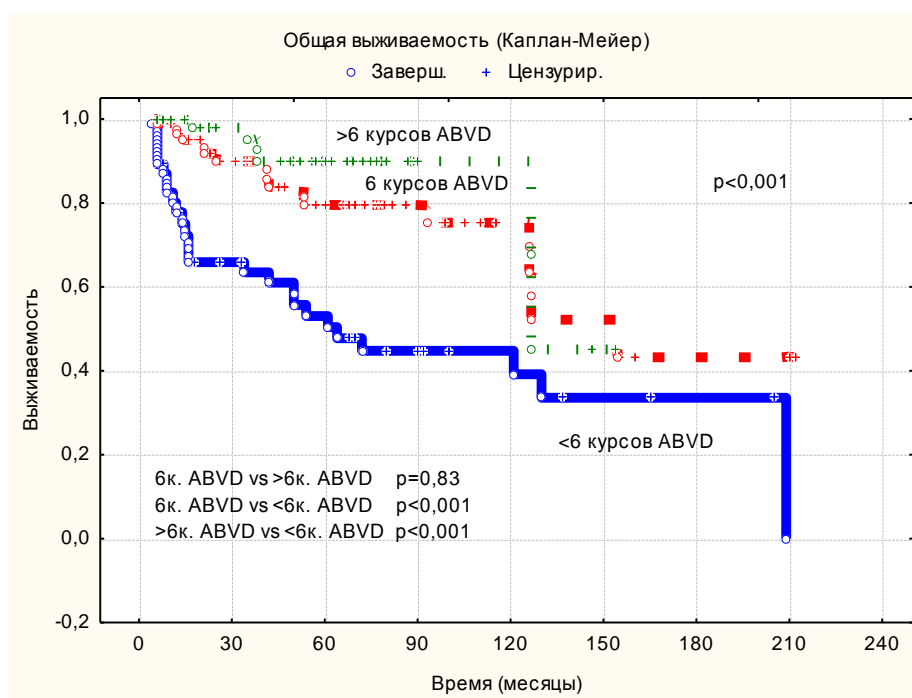


Рис. 17. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями ( $n=104$ ) в зависимости от числа проведенных курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме АВВД

При комбинированном химиолучевом лечении у первичных пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями (n=305) использовались режимы МОРР у 117 пациентов, АВВД – у 125 пациентов, ВЕАСОРР-базовый – у 63 пациентов. Комбинированное лечение более эффективно по непосредственным и отдаленным результатам у первичных пациентов ЛХ с неблагоприятным прогнозом по сравнению с ПХТ по тем же режимами (МОРР, АВВД, ВЕАСОРР-базовый).

В результате проведенного химиолучевого лечения с ПХТ по схеме МОРР ПР получены у 82% (96 пациентов), по схеме АВВД – у 81% (101 пациента), по схеме ВЕАСОРР-базовый – у 92% (58 пациентов). При применении режимов МОРР, АВВД, ВЕАСОРР-базовый частота ПР была одинаковой ( $p>0,05$ , табл. 8).

Таблица 14

Эффективность программ МОРР, АВВД, ВЕАСОРР-базовый при проведении химиолучевой терапии у пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=305)

Результаты лечения и отрицательные события	Режимы полихимиотерапии					
	МОРР n=117		АВВД n=125		ВЕАСОРРбаз n=63	
	n	%	n	%	n	%
Полная ремиссия (ПР)	96	82	101	81	58	92
Неудачи лечения	21	18	24	19	5	8
Частичная ремиссия (ЧР)	18	15	24	19	5	8
Стабилизация	3	3	-	-	-	-
Прогрессирование	-	-	-	-	-	-

Примечание.  $p>0,05$  при сравнении между группами.

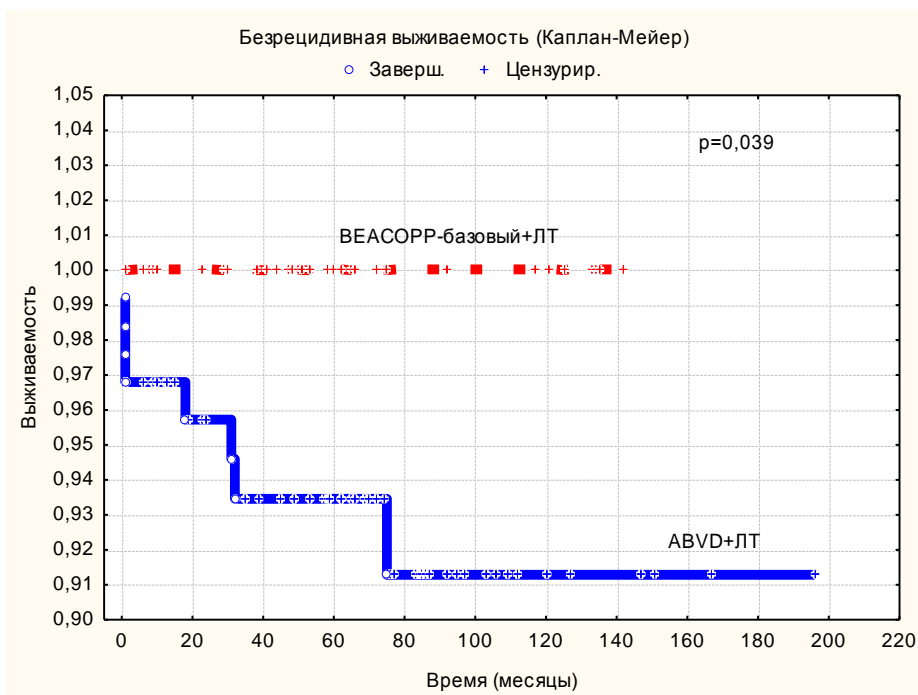


Рис. 18. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=188) в зависимости от проведенной химиолучевой терапии с полихимиотерапией (ПХТ) по схеме ABVD (n=125) и BEACOPP-базовый (n=63)

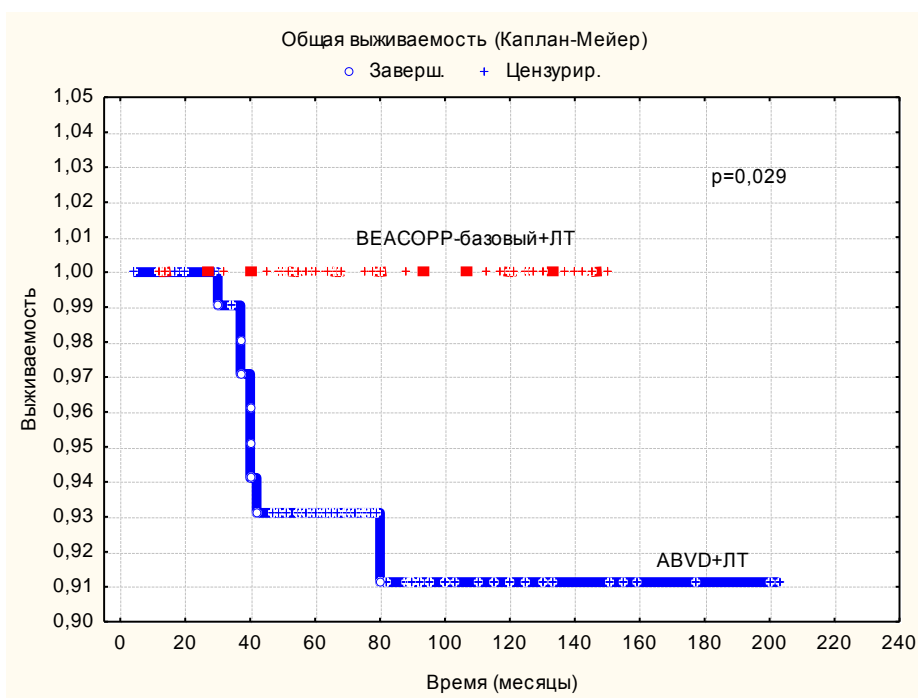


Рис. 19. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=188) в зависимости от проведенной химиолучевой терапии с полихимиотерапией (ПХТ) по схеме ABVD (n=125) и BEACOPP-базовый (n=63)

Медиана продолжительности ПР для режима МОРР составила 108+ мес (11-252+ мес), АВВД – 67+ мес (6-196+ мес), ВЕАСОРР-базовый – 71+ мес (6-142+ мес), более продолжительные ПР при проведении ПХТ по схеме МОРР связаны с более длительной медианой наблюдения этих пациентов.

Несмотря на отсутствие различий по частоте достигнутых ПР, показатели БРВ и ОВ существенно отличались, особенно при сравнении отдаленных результатов режимов АВВД и ВЕАСОРР-базовый с режимом МОРР ( $p<0,001$ ), отличия режимов АВВД и ВЕАСОРР-базовый не были высокозначимыми ( $p=0,039$  и  $p=0,029$ ) – табл. 12. Показатели БРВ и ОВ были статистически значимо выше при использовании программы ВЕАСОРР-базовый по сравнению с программами АВВД и МОРР (рис. 18, 19). 5-летняя и 10-летняя БРВ у первичных пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями, получивших ПХТ по программе МОРР при комбинированном лечении, составила 78% и 72%, АВВД – 93% и 91%, ВЕАСОРР-базовый – 100%. При проведении программы ВЕАСОРР-базовый выявлены более высокие показатели БРВ по сравнению с АВВД и МОРР ( $p=0,039$ ;  $p<0,001$ ). 5-летняя и 10-летняя ОВ при использовании режима МОРР, АВВД, ВЕАСОРР-базовый составила 84% и 76%, 93% и 91%, 100%. Показателям БРВ и ОВ режима АВВД выше режима МОРР ( $p=0,001$ ;  $p=0,011$ ). Самые низкие показатели БРВ и ОВ отмечены при режиме МОРР, несмотря на проведение ЛТ.



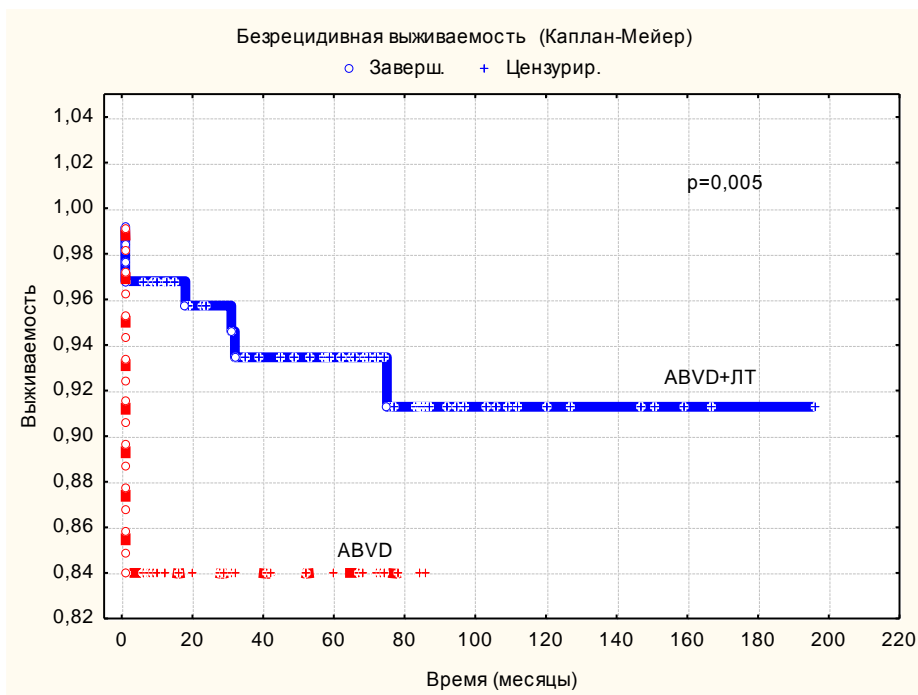


Рис. 20. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями, получивших химиолучевую терапию с полихимиотерапией по схеме ABVD (n=125) и химиотерапию по схеме ABVD (n=104)

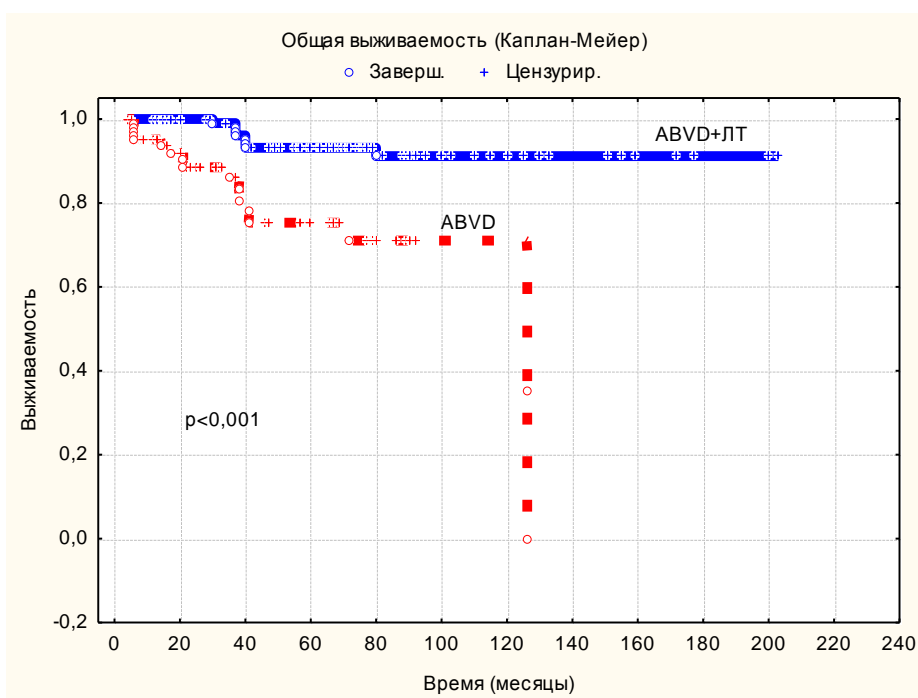


Рис. 21. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями, получивших химиолучевую терапию с полихимиотерапией по схеме ABVD (n=125) и химиотерапию по схеме ABVD (n=104)

Анализ эффективности ПХТ по схеме ABVD (n=104) в первой линии и химиолучевой терапии с режимом ABVD (n=125) так же показал более высокую эффективность комбинированного лечения.

Частота ПР при химиолучевом лечении значительно выше ( $p=0,016$ ) и составила 81% (101 пациент), при самостоятельном режиме ABVD – только 48% (93 пациента). Наиболее высокие показатели 5-летней, 10-летней БРВ и ОВ выявлены при проведении комбинированной терапии – 93%, 91% и 93%, 91% по сравнению с ПХТ – 84% и 75%, 74%,  $p=0,005$  и  $p<0,001$  (рис. 20, 21).

При комбинированном лечении 6 курсов ABVD проведено 78 пациентам, менее 6 курсов ABVD – 23 пациентам и 7-8 курсов ABVD – 24 пациентам. Показатели БРВ и ОВ существенно снижались при большей химиотерапевтической нагрузке. Наибольшее снижение БРВ и ОВ отмечено при проведении 7-8 курсов по схеме ABVD. 5-летняя и 10-летняя БРВ составила 83% и 55%, ОВ – 85% и 72% (рис. 22, 23). При проведении ПХТ в объеме менее 6 курсов ABVD у пациентов первичной ЛХ с неблагоприятным прогнозом выявлены самые высокие показатели 5-летней, 10-летней БРВ – 100% и ОВ – 100% ( $p=0,015$ ;  $p=0,032$ ). При проведении 6 курсов и менее 6 курсов по схеме ABVD показатели БРВ и ОВ не имели различий ( $p=0,263$ ;  $p=0,292$ ). 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ при применении 6 курсов ABVD составила 94%. Полученные результаты важны для обоснования нецелесообразности большой химиотерапевтической нагрузки при планировании ЛТ.

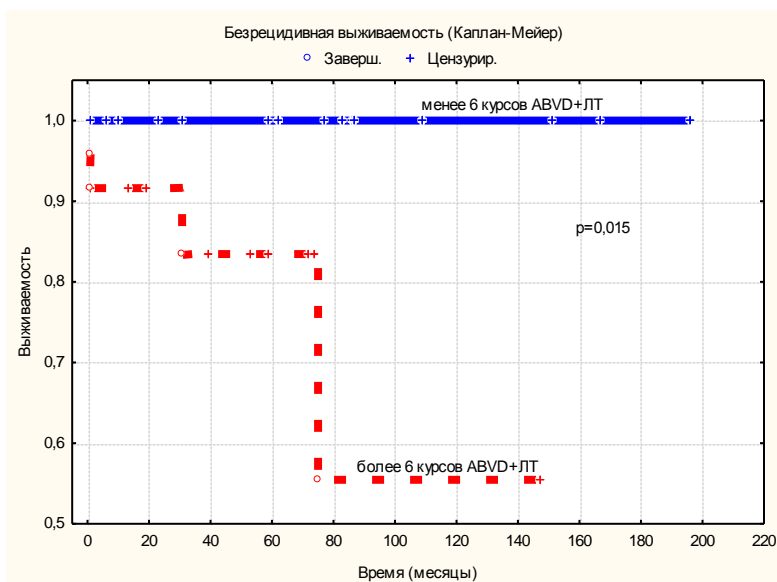


Рис. 22. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=47) в зависимости от числа проведенных курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме АВВД при проведении химиолучевой терапии

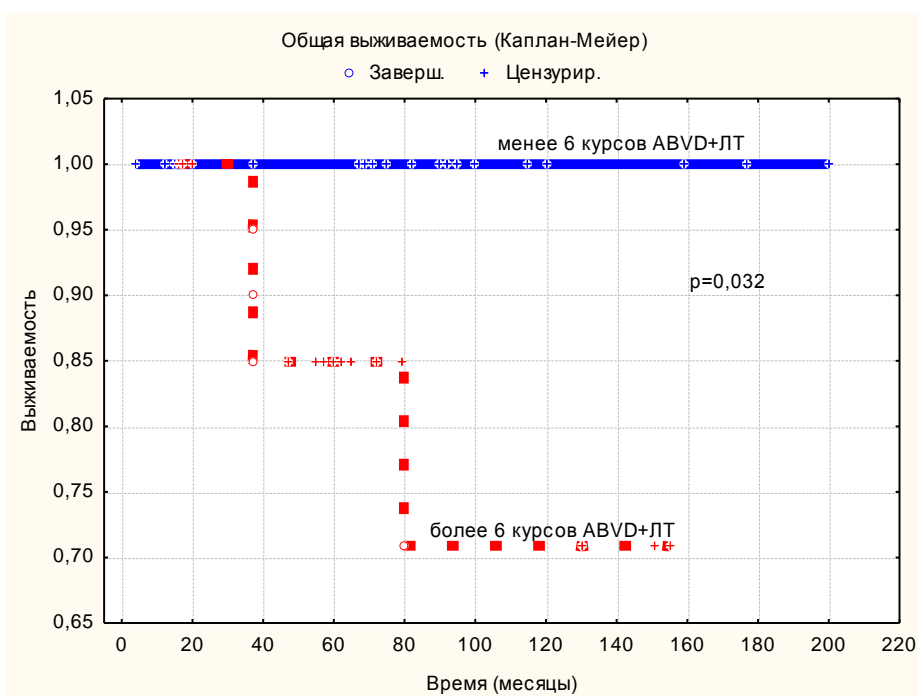


Рис. 23. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=47) в зависимости от числа проведенных курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме АВВД при проведении химиолучевой терапии

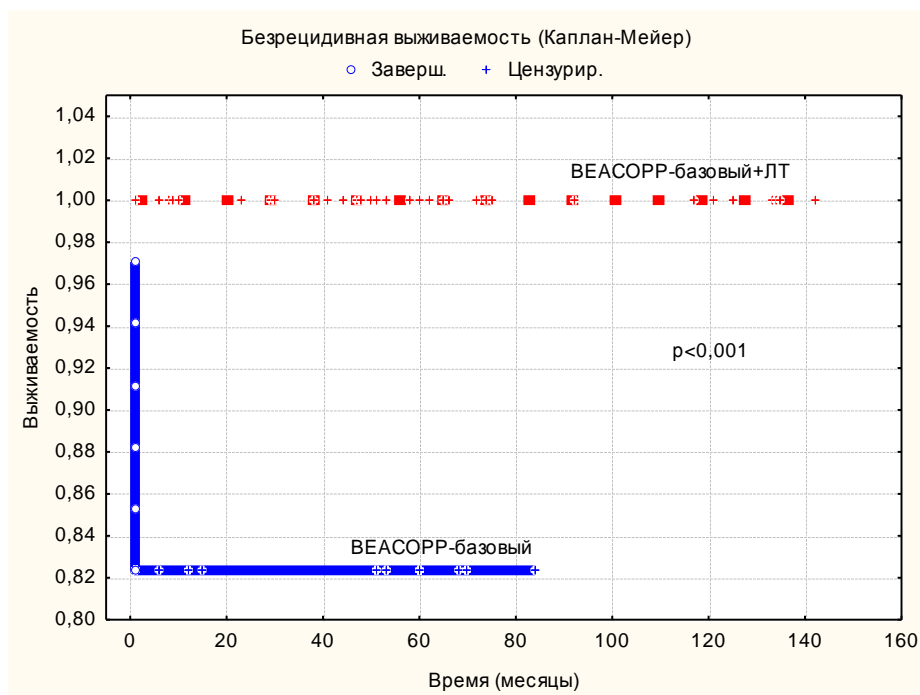


Рис. 24. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями, получивших химиолучевую терапию с полихимиотерапией по схеме BEACOPP-базовый (n=63) и химиотерапию по схеме BEACOPP-базовый (n=35)

Сопоставление частоты ПР, показателей БРВ и ОВ при проведении только ПХТ по схеме BEACOPP-базовый (n=35) и комбинированной терапии с режимом BEACOPP-базовый (n=63) у пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями еще раз подтвердило преимущества химиолучевой терапии независимо от проводимой программы ПХТ (табл. 12).

Частота ПР при химиолучевом лечении с режимом BEACOPP-базовый составила 92% (58 пациентов), при самостоятельном режиме ПХТ – только 46% (16 пациентов),  $p=0,045$ . Наиболее высокие показатели 5-летней, 10-летней БРВ и ОВ выявлены при проведении комбинированной терапии – 100% по сравнению с ПХТ по схеме BEACOPP-базовый – 83% и 82%, 81%,  $p < 0,001$  (рис. 24, 25).

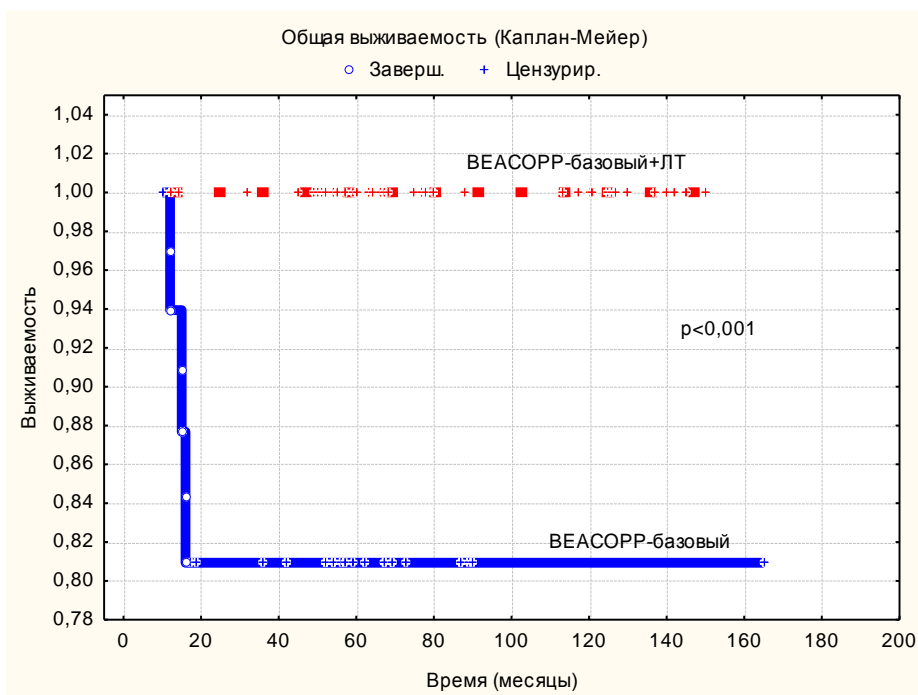


Рис. 25. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями, получивших химиолучевую терапию с полихимиотерапией по схеме BEACOPP-базовый (n=63) и химиотерапию по схеме BEACOPP-базовый (n=35)

Подводя итоги следует отметить прямую взаимосвязь эффективности терапии первой линии у пациентов ЛХ и отдаленными результатами (показатели 5-летней, 10-летней выживаемости ОБ). Высокие показатели ОБ отмечены у первичных пациентов ЛХ при достижении ПР по сравнению неудачами лечения (рис. 26, 27). 5-летняя и 10-летняя ОБ у пациентов ЛХ, находящихся в длительной ПР, составила 95% и 90%, у пациентов с неудачами терапии первой линии – 50% и 42%, при первично-рефрактерной ЛХ – 22% ( $p<0,001$ ). Даже при достижении ЧР показатели 5-летней и 10-летней ОБ остаются крайне низкими – 61% и 47%. ОБ неуклонно снижается, несмотря на проводимую терапию 2-й линии (хотя и стандартную).

Таблица 15

Показатели 5-летней и 10-летней общей выживаемости у пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) при достижении полной ремиссии (ПР) и неудачи лечения

Результаты лечения	5-летняя общая выживаемость (ОВ)	10-летняя общая выживаемость (ОВ)
Полная ремиссия (ПР)	95%	90%
Неудачи лечения	50%	42%
Частичная ремиссия (ЧР)	61%	47%
Стабилизация	50%	50%
Прогрессирование	22%	22%

Примечание.  $p < 0,001$  при сравнении между группами.

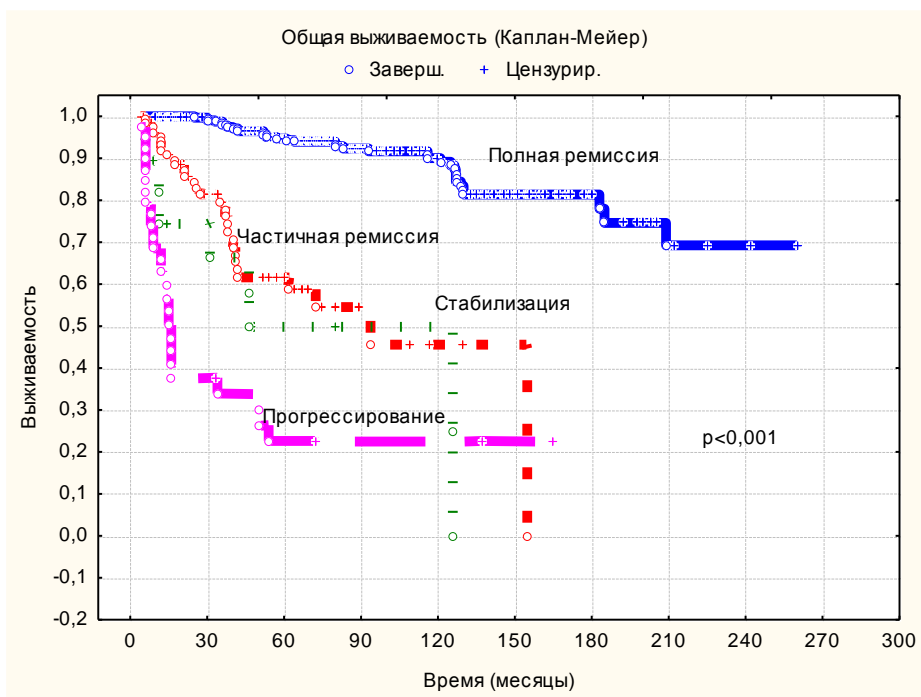


Рис. 26. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от эффекта проведенной терапии первой линии

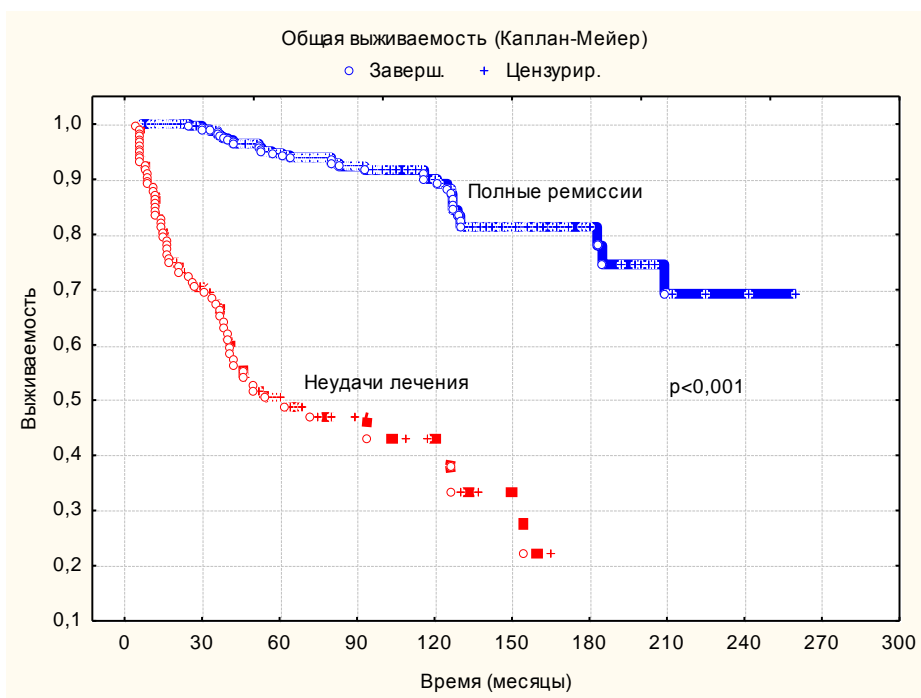


Рис. 27. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от эффекта терапии первой линии (полные ремиссии и неудачи лечения)

По результатам проведенного исследования эффективность программ МОРР, АВВД, ВЕАСОРР-базовый в комбинации с ЛТ у первичных пациентов ЛХ с неблагоприятным прогнозом сопоставима с зарубежными данными по частоте ПР, показателям 5-летней и 10-летней БРВ и ОВ. При проведении режима МОРР частота ПР, 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ составила 82%, 78% и 72%, 84% и 76%, АВВД – 81%, 93% и 91%, 93% и 91%, ВЕАСОРР-базовый - 92%, 100% соответственно. По данным зарубежных авторов частота ПР, 5-летняя, 10-летняя БРВ и ОВ при применении ПХТ по схеме МОРР в первой линии у первичных пациентов ЛХ составляет 67-90%, 65-69%, 69% и 66-72%, 72% [4, 21], АВВД – 71-82%, 61-63%, 85% и 73-82%, 87% [10, 19], ВЕАСОРР-базовый – 88%, 76%, 70% и 88%, 80% соответственно [9, 11].

При сравнении осложнений проведенных режимов ПХТ по схемам МОРР (919 курсов), АВВД (1300 курсов), ВЕАСОРР-базовый (584 курса), ВЕАСОРР-эскалированный (140 курсов), программа ВЕАСОРР-эскалированный сопровождалась большей гематологической токсичностью и частотой инфекционных осложнений (табл. 16). При проведении режима ВЕАСОРР-эскалированный нейтропении, лейкопении III-IV степени выявлены у 22% (n=31), 24% (n=34) и были статистически значимо выше ( $p<0,05$ ) по сравнению с МОРР – 10% (n=94), 9% (n=92), АВВД – 11% (n=140), 6% (n=83), ВЕАСОРР-базовый – 8% (n=46), 7% (n=39). Фебрильная нейтропения (ФН), инфекционные осложнения были отмечены при использовании программы ВЕАСОРР-эскалированный с одинаковой частотой – в 11% (n=16), несмотря на профилактическое применение колониестимулирующих факторов и антибактериальной терапии. Фебрильная нейтропения (ФН), инфекционные осложнения при проведении режима ВЕАСОРР-базовый не превышала 2%. С минимальной токсичностью III-IV степени проведены программы АВВД. Гематологическая токсичность была кратковременной и ни в одном случае не послужила основанием для прекращения химиотерапии. Отсутствие побочных эффектов при ПХТ по



схеме МОРР выявлено в 21% случаев (96 циклов), АВВД – в 24% случаев (116 циклов), ВЕАСОРР-базовый – в 11% случаев (40 циклов),  $p=0,6$ . Нарушения режимов ПХТ при проведении программы МОРР отмечено у 37 пациентов (47%), АВВД – у 30 пациентов (35%), ВЕАСОРР-базовый – у 24 пациентов (38%),  $p>0,05$ . Нарушение режимов ПХТ не было связано с токсичностью и проводимой программой лекарственного лечения. При проведении режимов МОРР и ВЕАСОРР-базовый у первичных пациентов ЛХ вторые опухоли регистрировались с одинаковой частотой. При использовании режима МОРР у 2 (0,2%) пациентов через 11 и 9 лет после завершения лечения развилась вторая опухоль (рак легкого и рак желудка), ВЕАСОРР-базовый – у 1 (0,2%) пациента через 4 года после завершения терапии (рак левого яичника), но без статистически значимых различий ( $p=0,9$ ). При проведении режима АВВД у первичных пациентов ЛХ с медианой наблюдения 124 мес. (4-229 мес.) вторые опухоли не были выявлены. В исследовании S. Viviani с соавт. (2011) при сравнении режимов ВЕАСОРР (4 цикла ВЕАСОРР-эскалированный и 4 цикла ВЕАСОРР-базовый) и АВВД (6-8 циклов) токсичность III-IV степени отмечается значительно чаще при использовании режима ВЕАСОРР: 81% против 43% для гематологической токсичности ( $p<0,001$ ), 19% против 7% для негематологической токсичности ( $p=0,001$ ). Летальность, связанная с химиотерапевтическим лечением, при применении режима АВВД зарегистрирована в 1% случаев ( $n=1$ ), ВЕАСОРР – в 3% случаев ( $n=5$ ). В отдаленном периоде наблюдения при использовании режима АВВД у 1 пациента (0,6%) выявлен острый лейкоз, режима ВЕАСОРР – у 2 пациентов (1,2%). Вторые солидные опухоли индуцированы ПХТ по схеме АВВД у 3 пациентов (1,8%), по схеме ВЕАСОРР – у 1 пациента (0,6%) [23].

Таблица 16

Оценка токсичности III-IV степени (критерии CTC NCIC) химиотерапии по схемам  
MOPP, ABVD, BEACOPP-базовый, BEACOPP-эскалированный

Токсичность	MOPP (n=919)	ABVD (n=1300)	BEACOPP базовый (n=584)	BEACOPP эскалиров (n=140)	p
<u>Гематологическая:</u> лейкопения	92 /9	83/6	39/7	34/24	$p_{1,2}=0,004$ $p_{1,3}=0,040$ $p_{1,4}<0,001$ $p_{2,4}<0,001$ $p_{3,4}<0,001$
нейтропения	94/10	140/11	46/8	31/22	$p_{1,4}<0,001$ $p_{2,4}<0,001$ $p_{3,4}<0,001$
тромбоцитопения	-	-	-	7/5	$p_{1,4}<0,001$ $p_{2,4}<0,001$ $p_{3,4}<0,001$
анемия	8/1	1/0,1	4/0,7	-	$p_{1,2}=0,004$ $p_{2,3}=0,018$
Инфекции	2/0,2	2/0,2	10/2	16/11	$p_{1,3}=0,002$ $p_{1,4}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$ $p_{2,4}<0,001$ $p_{3,4}<0,001$
Фебрильная нейтропения	3/0,3	6/0,6	6/1	16/11	$p_{1,4}<0,001$ $p_{2,4}<0,001$ $p_{3,4}<0,001$
Повышение АЛТ/АСТ	1/0,1	2/0,2	1/0,2	-	

Примечание. При сравнении между другими группами  $p>0,05$

Полученные результаты показывают преимущества комбинированного химиолучевого у пациентов ЛТ экстранодальными поражениями (неблагоприятный прогноз). Увеличение объема химиотерапевтической нагрузки (проведение более 6 курсов ПХТ) должно быть обосновано, так как может отрицательно влиять на отдаленные результаты лечения. Проведение 6 курсов ПХТ по схеме ABVD в комбинации с ЛТ у пациентов ЛХ с неблагоприятным прогнозом является высокоэффективным. 5-летняя, 10-летняя БРВ и ОВ составила 94%, при этом режим ABVD обладает наименьшей токсичностью по сравнению с режимами BEACOPP-базовый и BEACOPP-эскалированный ( $p<0,001$ ).

#### **ГЛАВА IV**

### **НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У ПЕРВИЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С ЭКСТРАНОДАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ (однофакторный анализ)**

Проведен однофакторный анализ влияния (всего 112) неблагоприятных ФП, использующихся ведущими международными, отечественными исследовательскими центрами, химиотерапевтическим отделением НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, в том числе при локализованных стадиях (МТИ  $>0,33$ , поражение трех и более областей лимфатических узлов, СОЭ  $>30$  мм/ч при стадии В, СОЭ  $>50$  мм/ч при стадии А, экстранодальное поражение в пределах стадии «Е») и распространенных стадиях ЛХ (мужской пол, возраст  $\geq 45$  лет, IV стадия заболевания, гемоглобин  $<105$  г/л, лейкоцитоз  $\geq 15 \times 10^9$ /л, лимфопения  $<0,6 \times 10^9$ /л, альбумин  $<40$  г/л), иммуногистохимических маркеров на показатели БРВ и ОВ (табл. 17).

Из 7 прогностических факторов для распространенных стадий ЛХ, составляющих IPS, неблагоприятное влияние на БРВ, ОВ оказывали IV стадия ЛХ ( $p=0,023$ ,  $p=0,065$ ), возраст старше 45 лет ( $p \leq 0,001$ ), уровень гемоглобина ниже 105 г/л ( $p \leq 0,001$ ).

У первичных пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями ( $n=559$ ) I-IIIABE стадии выявлены у 106 (19%) пациентов, IVAB стадии – у 453 (81%) пациентов. 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ при I-IIIABE стадии составила 89% и 85%, 93% и 78%, при IVAB стадии – 88% и 74%, 81% и 77% ( $p=0,023$ ;  $p=0,065$ , рис. 28, 29). Показатели ОВ у пациентов ЛХ не имели статистически высокосignификантных различий в зависимости от стадии заболевания, но после 10 лет наблюдения отмечалось более быстрое и неуклонное снижение выживаемости при IV стадии.

В исследуемой группе мужчин было 255 (46%), женщин – 304 (54%). Показатели БРВ, ОВ среди мужчин и женщин не имели отличий – 78% и 77%, 79% и 75% против 83% и 78%, 86% и 80% ( $p=0,442$ ;  $p=0,415$ , рис. 30, 31).

Возраст старше 45 лет выявлен у 98 (18%) первичных пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями. В этой возрастной группе было отмечено существенное снижение выживаемости ( $p \leq 0,001$ ): 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ составила 70% и 64%, 75% и 65%, у пациентов младшего возраста – 83% и 78%, 85% и 80% (рис. 32, 33).

Даже умеренное снижение уровня гемоглобина ( $<105$  г/л) негативно отражалось на БРВ, ОВ (рис. 34, 35). Исходное снижение гемоглобина менее 105г/л наблюдалось у 113 (20%) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями. Показатели 5-летней и 10-летней БРВ, ОВ при данном уровне гемоглобина составили 61%, 64% и 61%, при отсутствии анемии – 83% и 81% , 85% и 80% ( $p \leq 0,001$ ).

По лабораторным данным повышение лейкоцитов  $\geq 15 \times 10^9$ /л выявлено у 147 (26%) пациентов, снижение лимфоцитов  $<0,6 \times 10^9$ /л или  $<8\%$  – у 55 (10%) пациентов, альбумина  $<40$ г/л – у 51 (9%) пациентов. Проведенный однофакторный анализ не выявил влияния уровня лейкоцитов (рис. 36, 37), лимфоцитов (рис. 38, 39), сывороточного альбумина (рис. 30, 31) на БРВ, ОВ в исследуемой группе ( $p > 0,05$ ).

IPS-0 определен у 40 (7%) пациентов, IPS-1 – у 141 (25%) пациентов, IPS-2 – у 185 (33%) пациентов, IPS-3 – у 141 (25%) пациента, IPS-4 – у 37 (7%) пациентов и IPS-5-6 – у 15 (3%) пациентов (IPS-5 и IPS-6 были объединены с учетом малочисленности групп).

При IPS-0-1 выявлены более высокие показатели 5-летней и 10-летней БРВ, ОВ – 91-86% и 83-81%, 91-90% и 74-73% при IPS-4-6 – 81-68% и 72-68%, 85-61% и 78% (рис. 42, 43). Однако кривые выживаемости не отразили обратной взаимосвязи между значением IPS и выживаемостью, так как в исследуемой группе пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями из 7 факторов прогноза, только 3 оказывали неблагоприятное влияние на показатели БРВ и ОВ. Как видно из данного примера IPS не может быть универсальной моделью для всех пациентов ЛХ в

распространенными стадиями, тем более, что она разрабатывалась на пациентах ЛХ с III-IV стадиями.

Если же в IPS (МПИ) включить только 3 фактора прогноза, оказывающих влияние по данным проведенного однофакторного анализа на БРВ и ОВ, сразу же становится очевидным соотношение между МПИ и уровнем выживаемости (рис. 44, 45). При этом более весомое значение для БРВ и ОВ имело 2 и более ФП. Показатели 5-летней и 10-летней БРВ, ОВ при МПИ-0 составили 89% и 83%, 90% и 86%, при МПИ-1 – 87% и 83%, 88% и 85%, при МПИ-2 – 66% и 62%, 68% и 64% и самые низкие показатели при МПИ-3 – 49% и 54% ( $p<0,001$ ).

Продолжается изучение влияния гистологических вариантов ЛХ на прогноз. На основе большой интернациональной базы данных было установлено ухудшение прогноза при лимфоцитарном истощении. Вопрос о прогностическом значении гистологических типов ЛХ остается открытым. Несмотря на низкую частоту встречаемости смешанноклеточного варианта ЛХ – у 52 пациентов (9%) и, особенно, лимфоцитарного истощения – у 16 (3%), однофакторный анализ выявил их выраженное отрицательное влияние на выживаемость (рис. 46, 47, 48, 4). 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ при лимфоцитарном истощении составила 46%, 62 и 47% ( $p=0,002$ ;  $p=0,013$ ), несколько выше отмечены данные показатели при смешанноклеточном варианте ЛХ – 61%, 61% и 54% ( $p=0,001$ ). Подтип Grage 2 нодулярного склероза, выявленный у 263 (47%) пациентов, не подтвердил прогностического значения у пациентов данной клинической группы. Показатели 5-летней и 10-летней БРВ, ОВ составили 87% и 86%, 88% и 87% ( $p=0,211$ ;  $p=0,285$ ).

Симптомы интоксикации (В-симптомы) при неблагоприятном прогнозе выявлены у 324 (58%) пациентов. В-симптомы статистически значимо ухудшали 5-летнюю и 10-летнюю БРВ, ОВ до 75% и 66%, 78% и 69% ( $p<0,001$ ; рис. 50, 51).

Признаки биологической активности (431 пациент – 77%), наличие кожного зуда (152 пациента – 27%) не влияли на отдаленные результаты при первичном экстранодальном поражении ЛХ ( $p>0,05$ ). Биологическая активность не учитывается при стадировании ЛХ, но долгое время использовалась как «б» стадия в отечественных центрах, а в последние годы при применении современных подходов к терапии ЛТ, утратила свое прогностическое значение. Кожный зуд часто проявляется в дебюте ЛХ или при возврате болезни, клинически ассоциируется с агрессивным течением, и поэтому в некоторых отечественных центрах трактуется как В-симптом.

Повышение уровня фибриногена  $>5\text{г/л}$ , отмеченное у 243 пациентов (43%), ухудшало прогноз ЛХ с экстранодальными поражениями в среднем на 10% (рис. 52, 53).

Течение ЛХ тесно связано с объемом опухолевого поражения (количество областей лимфатических узлов, их размеры, размеры средостения), особенно при неудачах лечения. Для ранних стадий ЛХ прогностическое значение имеют МТИ  $>0,33$  или размеры средостения по данным КТ более 10см. Негативное влияние массивного поражения средостения было отмечено, прежде всего, при проведении только ЛТ или только ПХТ в первой линии ЛХ I-II стадий (Г.А. Паньшин и соавторы, 1991; Anderson et al., 1984; Crnkovich et al., 1987; Leslie et al., 1985). Влияние количества пораженных областей и размеров лимфатических узлов широко обсуждается для всех стадий ЛХ, количество областей в разных центрах варьирует от  $>3$  до  $>5$  областей, размеры от 50мм до 100мм, но чаще значимыми для прогноза определяют 50мм. Проведенный однофакторный анализ определил поражение  $\geq 3$  областей лимфатических узлов и размеры более 5см как неблагоприятные факторы для БРВ и ОВ (рис. 54-57). Поражение  $\geq 3$  областей лимфатических узлов диагностировано у 406 пациентов (73%), размеры периферических лимфатических узлов более 5см – у 46 пациентов (8%). Показатели 5- и 10-летней БРВ, ОВ составили 77% и 71% ( $p<0,001$ ), 78% и 73% ( $p<0,001$ ), 76% и 69% ( $p=0,013$ ), 78% и 73% ( $p=0,018$ ) соответственно, более выражено

влияние на выживаемость оказывало распространение заболевания по сравнению объемом поражения.

Несмотря на значимые различия в показателях выживаемости ( $p < 0,001$ ) при поражении средостения, отрицательного влияния на БРВ и ОВ не выявлено, в том числе при поражении БП лимфатических узлов, МТИ  $> 0,33$  и даже при МТИ  $> 0,45$  ( $p < 0,05$ ). Поражение средостения обнаружено у 479 пациентов (86%), БП лимфатических узлов – у 209 пациентов (37%), МТИ  $> 0,33$  – у 254 пациентов (45%), МТИ  $> 0,45$  – у 65 пациентов (12%). При поражении средостения 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ составила 84% и 80%, 86% и 82%, которые связаны, прежде всего, с применением химиолучевой терапии с облучением средостения.

При значимых отличиях Е-поражение, поражение мягких тканей не снижали показатели БРВ и ОВ. Е-поражение диагностировано у 134 пациентов (24%), поражение мягких тканей – у 91 пациента (16%).

Однофакторный анализ не выявил достоверного снижения выживаемости при повышении СОЭ  $> 30$  мм/ч при В стадии или  $> 50$  мм/ч при А стадии, щелочной фосфатазы  $\geq 1,5$  ВГН,  $\geq 2$  ВГН,  $\geq 2,5$  ВГН, ЛДГ  $\geq 1,5$  ВГН,  $\geq 2$  ВГН ( $p < 0,05$ ). Хотя повышение СОЭ рассматривается многими зарубежными центрами как ФП при ранних стадиях, а ЛДГ – ФП как при лимфопролиферативных, так и при солидных заболеваниях. Отсутствие влияния на прогноз этих факторов в исследуемой группе связано с низкой частотой встречаемости и невысоким уровнем повышения ЛДГ (до 500 Е/л). Повышение щелочной фосфатазы  $\geq 1,5$  ВГН отмечено у 63 пациентов (11%), ЛДГ  $\geq 1,5$  ВГН – у 29 пациентов (5%).

Ухудшение прогноза ЛХ с экстранодальными поражениями наблюдалось при поражении ниже диафрагмы (рис. 63-66): забрюшинных – 247 пациентов (44%), паховых лимфатических узлов – 93 пациента (17%), селезенки – 132 пациента (24%), при этом наиболее низкие показатели выживаемости связаны с поражением паховых лимфатических узлов

( $p < 0,001$ , рис. 67, 68). Показатели 5-летней и 10-летней БРВ, ОВ при поражении паховых лимфатических узлов 63% и 57%, 65% и 58%, при отсутствии поражения – 85% и 83%, 86% и 83%. Вероятнее всего такое существенно снижение выживаемости при поражении паховых лимфатических узлов связано в большинстве случаев с отказом пациентов от облучения пахово-подвздошных лимфатических узлов с целью сохранения фертильности с учетом молодого возраста.

Прогностическое значение экстранодального поражения (печени, костного мозга, костей, легких, плевры) остается спорным (Zander et al., 2002). Неблагоприятное влияние на прогноз поражения костного мозга было показано в более ранних исследованиях (Bartl et al., 1982; Selby et al., 1990), и не подтверждено позднее (М.Л. Гершанович и соавторы, 2002; Wagstaff et al., 1986). Из анализируемых экстранодальных поражений, только первичное поражение печени (76 пациентов – 14%) существенно влияло на прогноз ( $p < 0,001$ ). 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ составила 64% и 53%, 69% и 51% (рис. 59, 60). Поражение костного мозга (111 пациентов – 20%) не ухудшало прогноз. Отсутствие значимой неблагоприятной связи экстранодальных поражений и прогноза подтвердили отдаленные результаты при наличии  $>1$  (250 пациентов – 45%) и  $>2$  (172 пациента – 31%) экстранодальных локализаций ( $p > 0,05$ ). При сочетанных экстранодальных поражениях 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ составила 77% и 73%, 79% и 77%, при 1 экстранодальной локализации – 84% и 78%, 85% и 79% (рис. 61, 62).

Экстранодальное поражение, кроме поражения печени, хотя, и учитывается в классификации Ann Arbor не оказывает значимого влияния на прогноз при оптимально проведенной терапии с учетом неблагоприятного прогноза.

На показатели БРВ и ОВ при однофакторном анализе статистически значимое неблагоприятное влияние оказывали: IV стадия, возраст  $\geq 45$  лет, уровень гемоглобина  $< 105$  г/л, смешанноклеточный гистологический вариант, лимфоцитарное истощение, В-симптомы, уровень фибриногена  $> 5$  г/л,



поражение  $\geq 3$  областей лимфатических узлов, лимфатические узлы размером  $> 5$  см, поражение печени, поражение селезенки, забрюшинных, паховых лимфатических узлов (всего 13 факторов). Кроме этого отмечено совпадение этих факторов по влиянию на БРВ и ОВ. Нужно отметить, что более важное клиническое значение имеет сочетание прогностических признаков, отражающее неоднородность популяции пациентов, которая позволяет сформировать группы риска для определения оптимальной тактики лечения.

Таблица 17

Неблагоприятные факторы прогноза у первичных пациентов лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями (однофакторный анализ)

Факторы прогноза	Безрецидивная выживаемость (%)		p	Общая выживаемость (%)		p
	5-лет	10-лет		5-лет	10-лет	
Прогностические факторы для распространенных стадий ЛХ (III-IV стадии)						
IV стадия	88	74	0,023	81	77	0,065
мужской пол	78	77	0,442	79	75	0,415
возраст ≥45 лет	70	64	0,001	75	65	<0,001
гемоглобин <105 г/л	61	61	0,001	64	61	<0,001
лейкоцитоз ≥15х10 <sup>9</sup> /л	80	77	0,509	82	77	0,592
лимфопения <0,6х10 <sup>9</sup> /л или <8%	87	87	0,660	82	82	0,685
альбумин <40 г/л	78	67	0,379	86	74	0,635
IPS						
0	91	81		91	73	
1	86	83		90	74	
2	84	77		86	86	
3	68	68		71	68	
4	81	72		85	78	
5-6	-	-		61	-	
			0,002			0,008
p 0 vs 1			0,826			0,858
p 0 vs 2			0,500			0,486
p 0 vs 3			<b>0,033</b>			<b>0,043</b>
p 0 vs 4			0,601			0,665
p 0 vs 5-6			<b>0,019</b>			<b>0,019</b>
p 1 vs 2			0,535			0,495
p 1 vs 3			<b>0,003</b>			<b>0,002</b>
p 1 vs 4			0,711			0,725

p 1 vs 5-6			<b>0,017</b>			<b>0,013</b>
p 2 vs 3			<b>0,015</b>			<b>0,012</b>
p 2 vs 4			0,818			0,863
p 2 vs 5-6			<b>0,046</b>			<b>0,044</b>
p 3 vs 4			0,102			0,091
p 3 vs 5-6			0,355			0,339
p 4 vs 5-6			<b>0,026</b>			<b>0,043</b>
МТИ						
0	89	83		90	86	
1	87	83		88	85	
2	66	62		68	64	
3	49	-		54	-	
			<0,001			<0,001
p 0 vs 1			0,666			0,719
p 0 vs 2			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>
p 0 vs 3			0,005			<b>0,002</b>
p 1 vs 2			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>
p 1 vs 3			0,003			<b>0,001</b>
p 2 vs 3			0,664			0,323
Возраст >40 лет	77	73	0,155	81	73	0,076
<b>Смешанноклеточный вариант</b>	61	61	0,001	61	54	0,001
<b>Лимфоцитарное истощение</b>	46	46	0,002	62	47	0,013
Нодулярный склероз Grade 2	87	86	0,211	88	87	0,285
<b>В симптомы</b>	75	66	<0,001	78	69	<0,001
Биологическая активность	82	75	0,752	82	76	0,709
СОЭ>30мм/ч Вст.,>50мм/ч Аст.	76	70	0,245	80	73	0,175
<b>Фибриноген &gt;5г/л</b>	78	71	0,001	80	75	0,004
Кожный зуд	80	78	0,700	84	81	0,613
<b>Поражение ≥3обл. л/узлов</b>	77	71	<0,001	78	73	<0,001
Поражение ≥4обл. л/узлов	77	69	0,045	80	75	0,053
Поражение ≥5обл. л/узлов	75	67	0,170	80	74	0,216
<b>Л/узлы размером &gt;5см</b>	76	69	0,013	78	73	0,018
МТИ >0,33	82	76	0,380	84	80	0,275
МТИ >0,45	81	75	0,262	82	78	0,416
Щелочная фосфатаза ≥1,5 ВГН	73	68	0,249	86	71	0,422
Щелочная фосфатаза ≥2 ВГН	64	64	0,214	84	61	0,320
Щелочная фосфатаза ≥2,5 ВГН	64	63	0,356	82	66	0,415
ЛДГ ≥1,5 ВГН	63	63	0,365	82	67	0,415
ЛДГ ≥2 ВГН	81	-	0,605	76	76	0,563
<i>Е стадия</i>	82	82	0,038	90	83	0,046
<b>Поражение печени</b>	64	53	<0,001	69	51	<0,001
Поражение костей	80	77	0,726	82	79	0,820
Поражение костного мозга	77	77	0,434	80	78	0,589
Поражение легких	77	77	0,871	80	80	0,543
Поражение плевры	78	78	0,466	79	79	0,435
<i>Поражение мягких тканей</i>	93	93	0,015	95	95	0,017
Кости+костный мозг	75	75	0,242	78	76	0,324
Легкие+плевра	71	71	0,362	72	72	0,247

Плевра+перикард	80	-	0,523	90	-	0,880
<i>Поражение средостения</i>	84	80	<i>&lt;0,001</i>	86	82	<i>&lt;0,001</i>
БП л/узлы	82	78	0,184	83	76	0,254
<b>Поражение селезенки</b>	72	70	0,022	77	72	0,025
<b>Забрюшинные л/узлы</b>	73	67	0,005	77	73	0,004
Селезенка+забрюшинных л/у	76	73	0,285	81	77	0,403
<b>Паховые л/узлы</b>	63	57	<i>&lt;0,001</i>	65	58	<i>&lt;0,001</i>
>1 э/нодальной локализации	77	73	0,098	79	77	0,065
>2 э/нодальной локализации	81	81	0,627	82	82	0,532

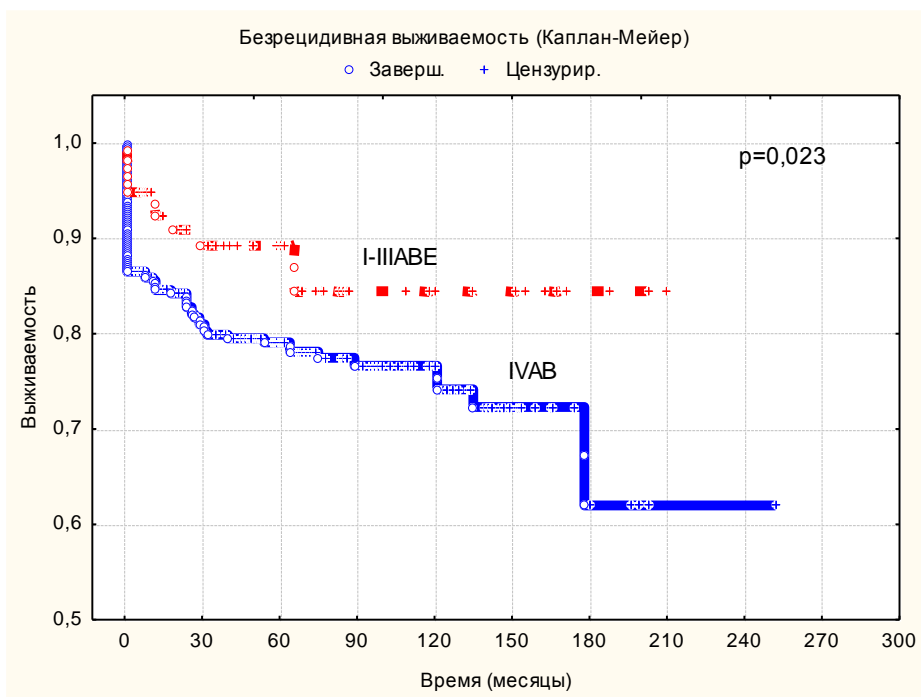


Рис. 28. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями ( $n=559$ ) в зависимости от стадии

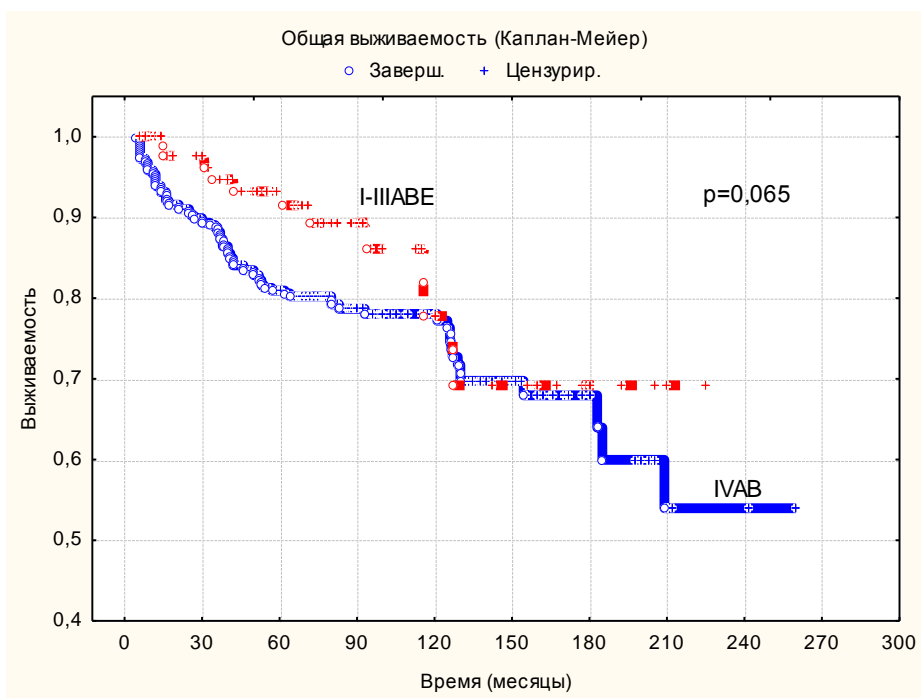


Рис. 29. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями ( $n=559$ ) в зависимости от стадии

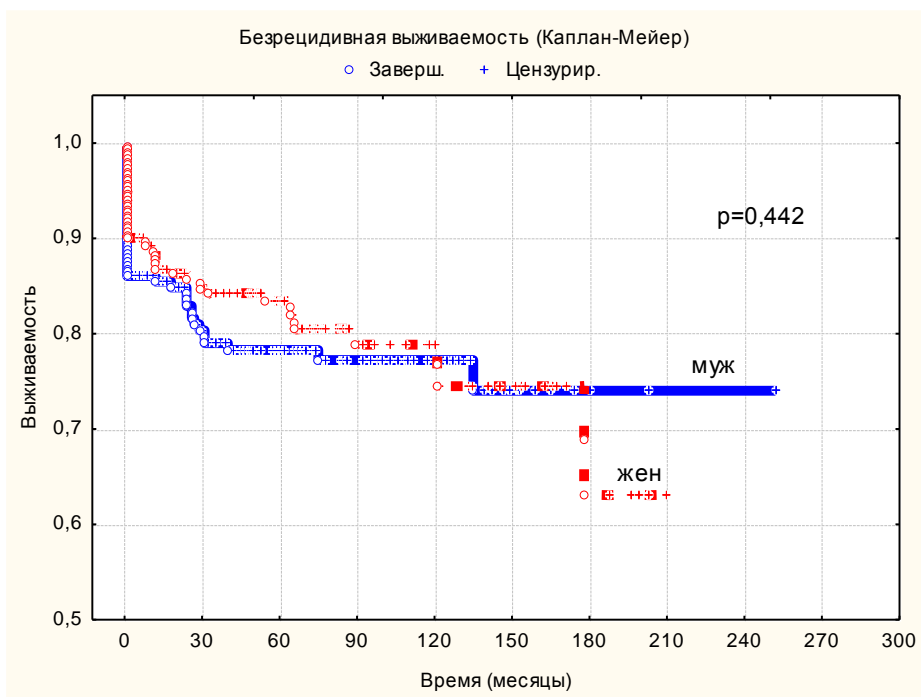


Рис. 30. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости от пола

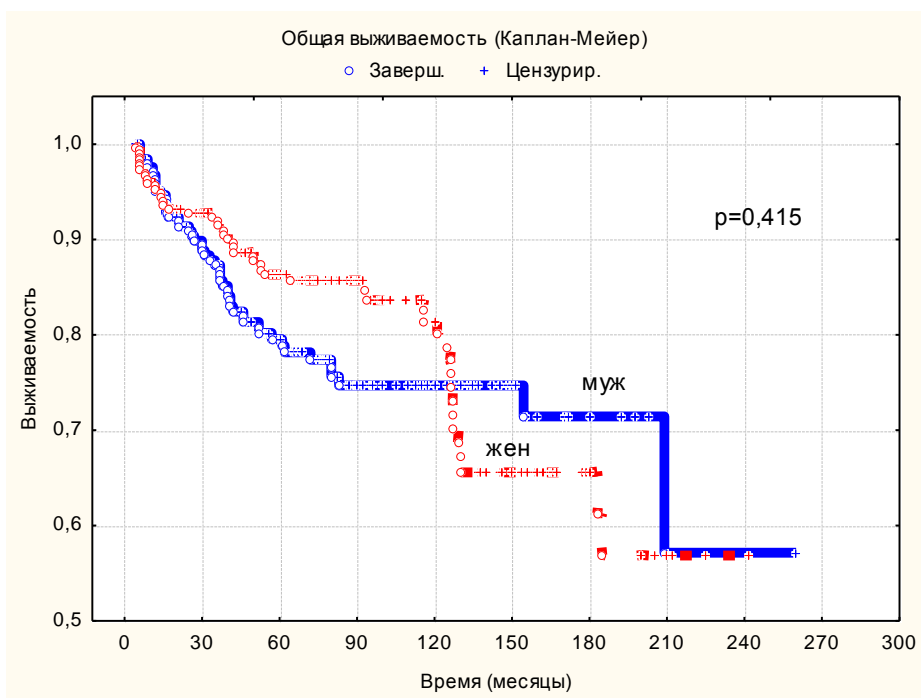


Рис 31. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости от пола

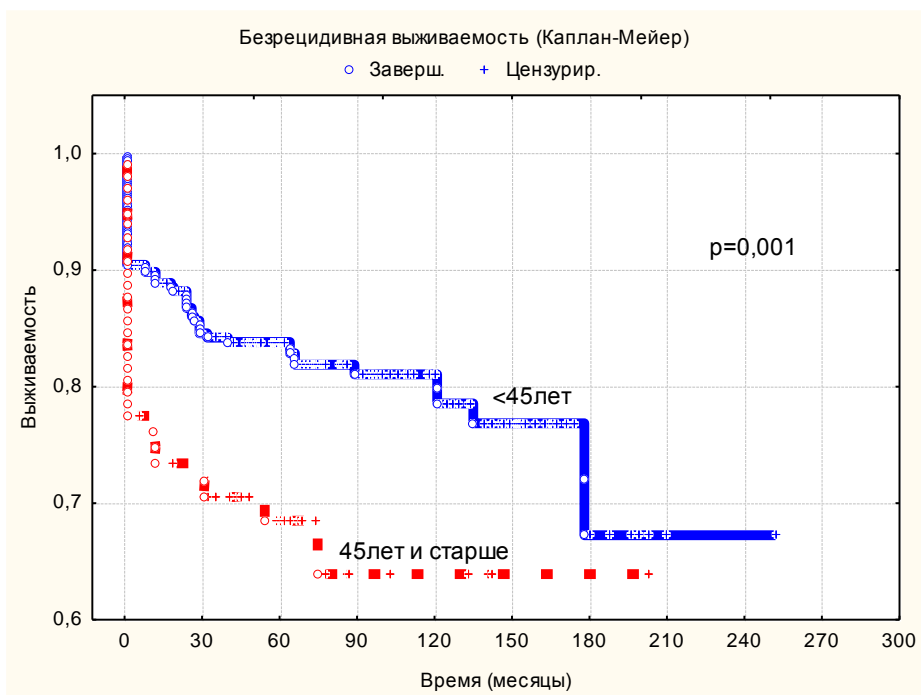


Рис. 32. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от возраста

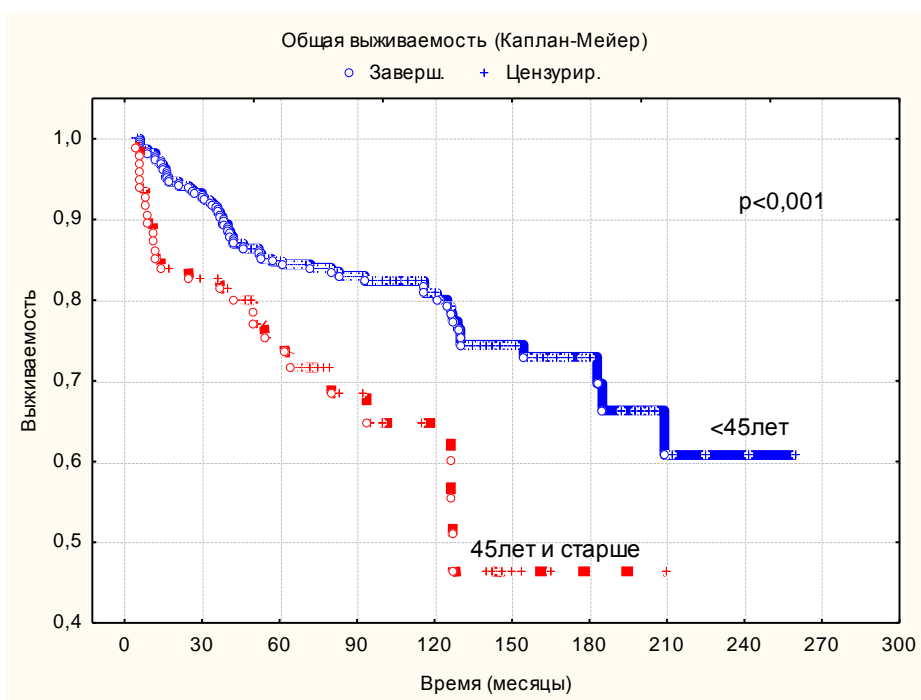


Рис 33. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от возраста

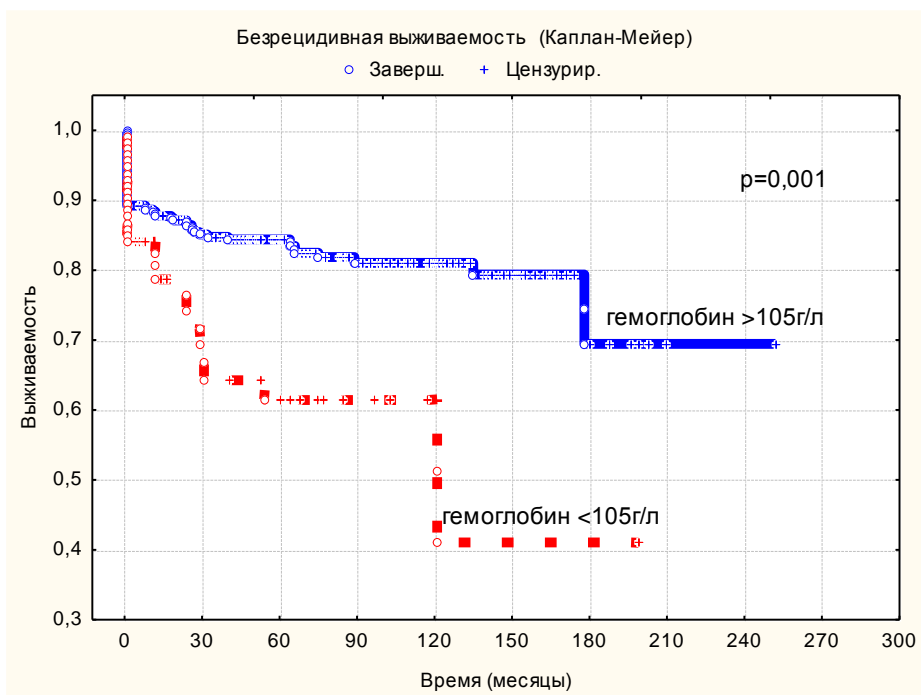


Рис. 34. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями ( $n=559$ ) в зависимости от содержания гемоглобина

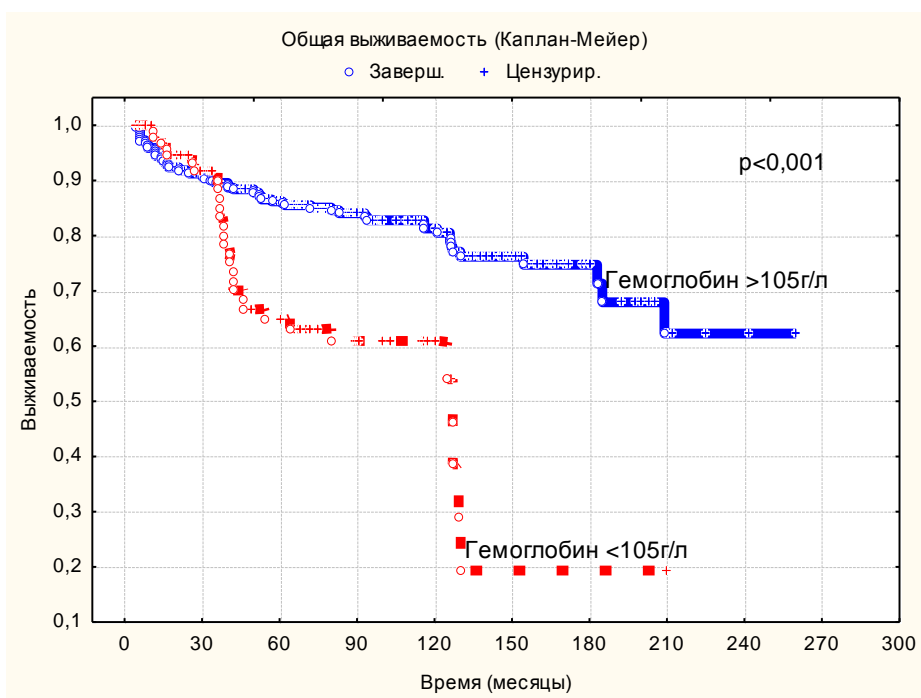


Рис 35. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями ( $n=559$ ) в зависимости от содержания гемоглобина

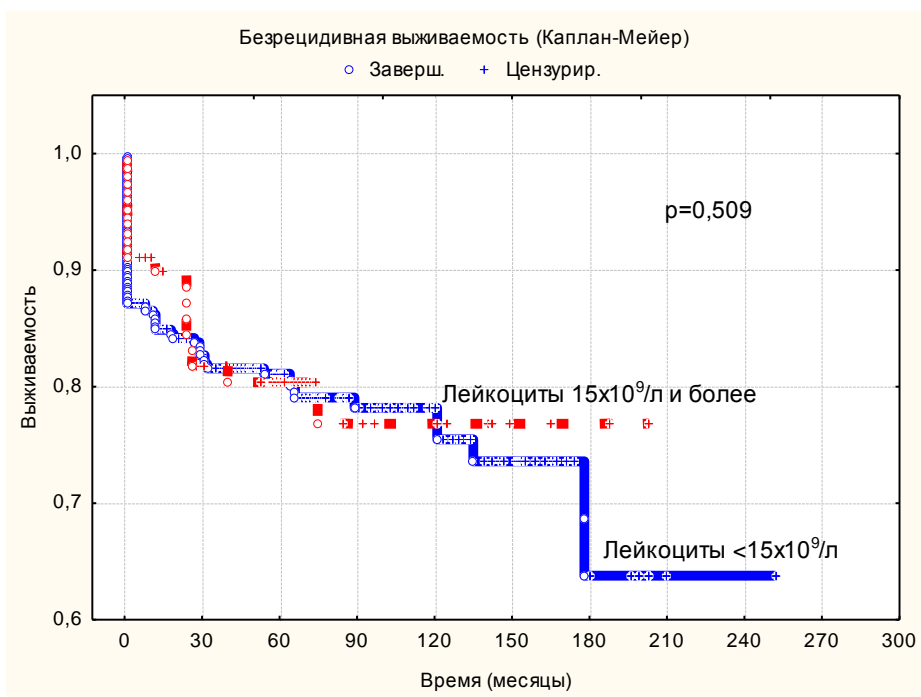


Рис. 36. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от содержания лейкоцитов

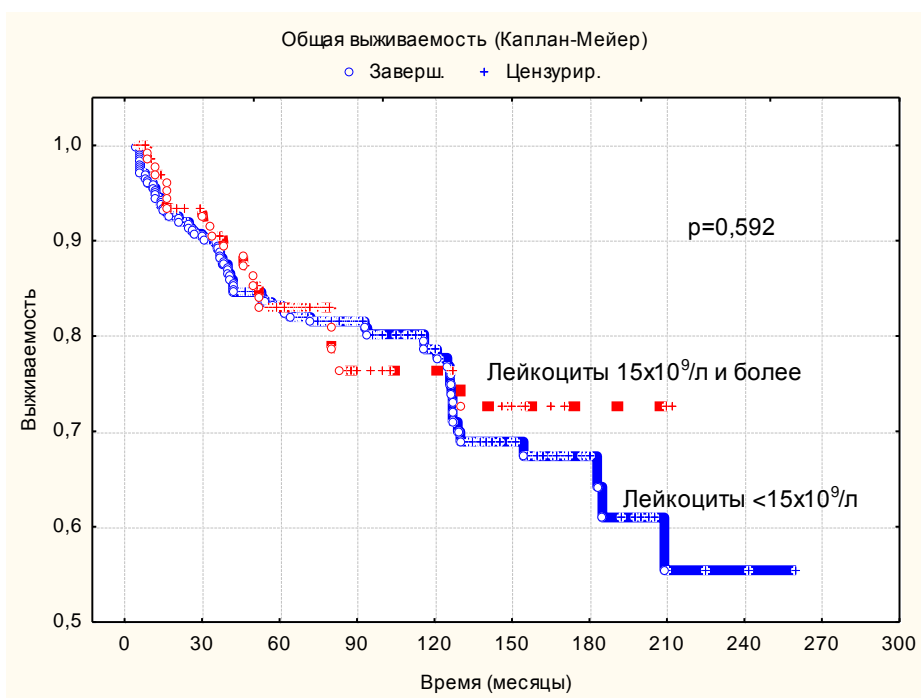


Рис 37. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от содержания лейкоцитов



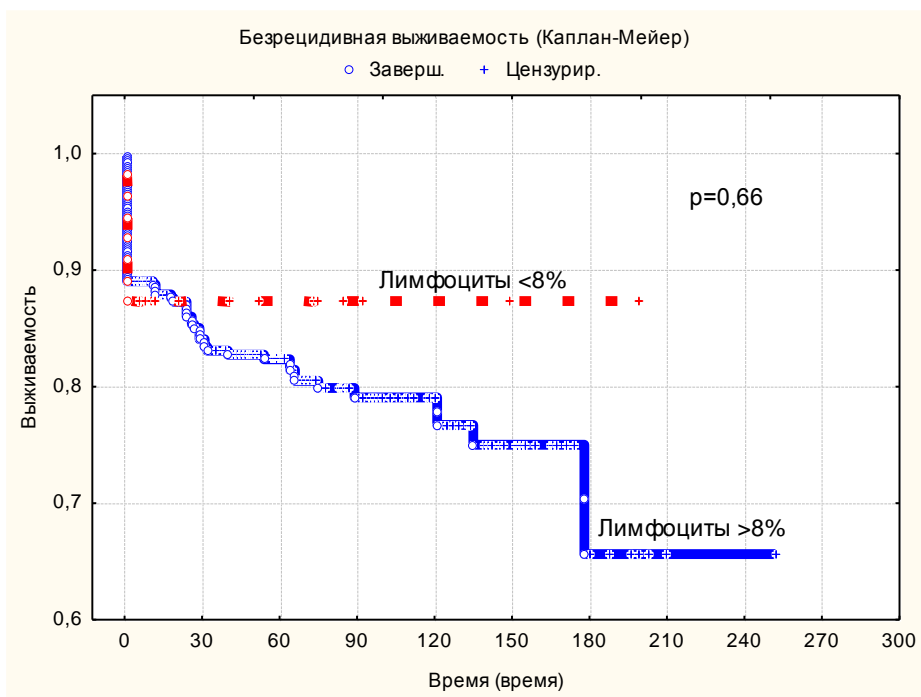


Рис. 38. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от содержания лимфоцитов

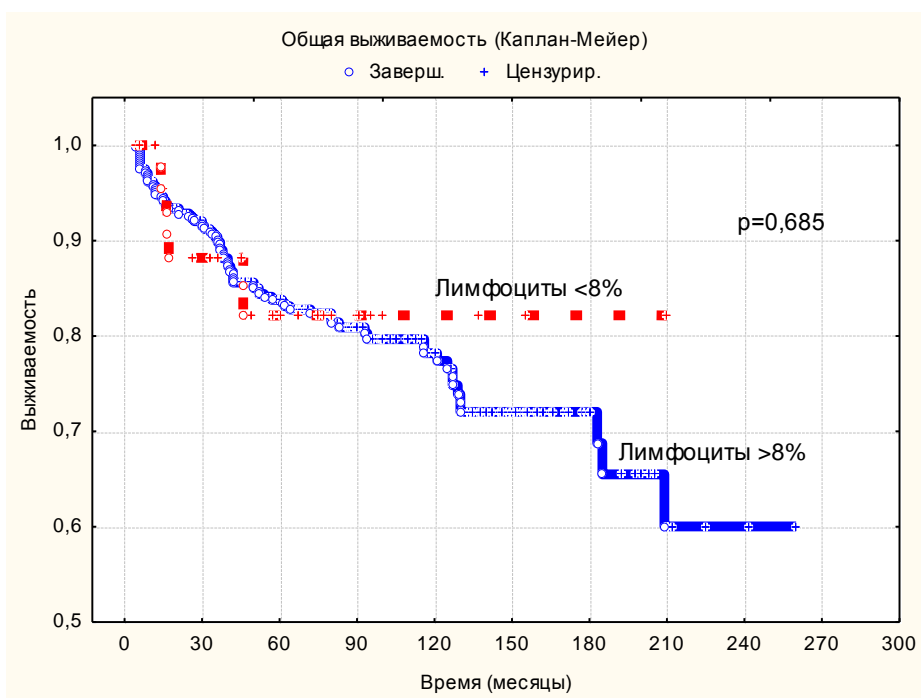


Рис 39. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от содержания лимфоцитов

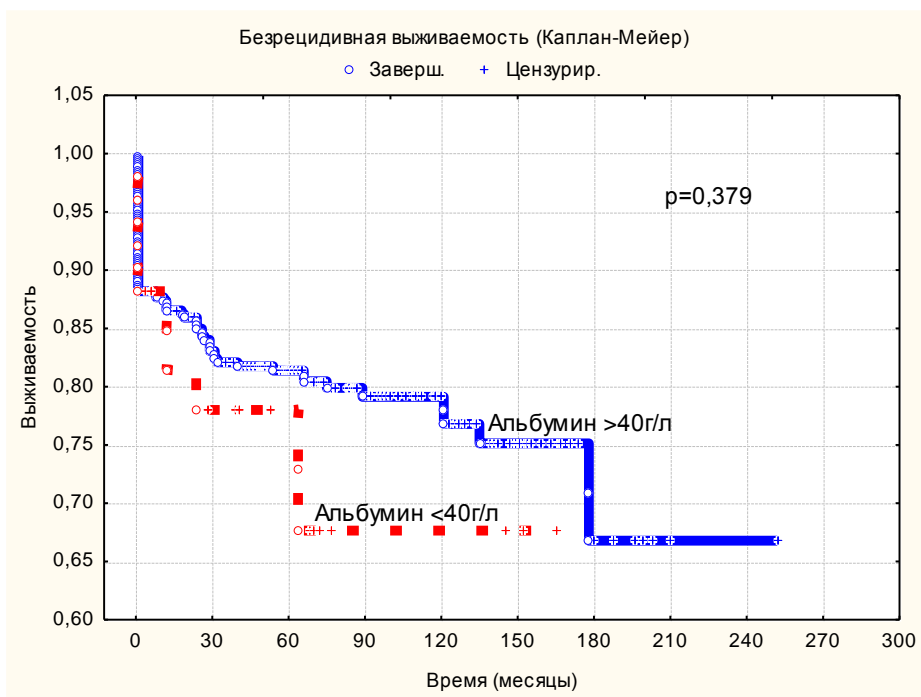


Рис. 40. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости от содержания альбумина

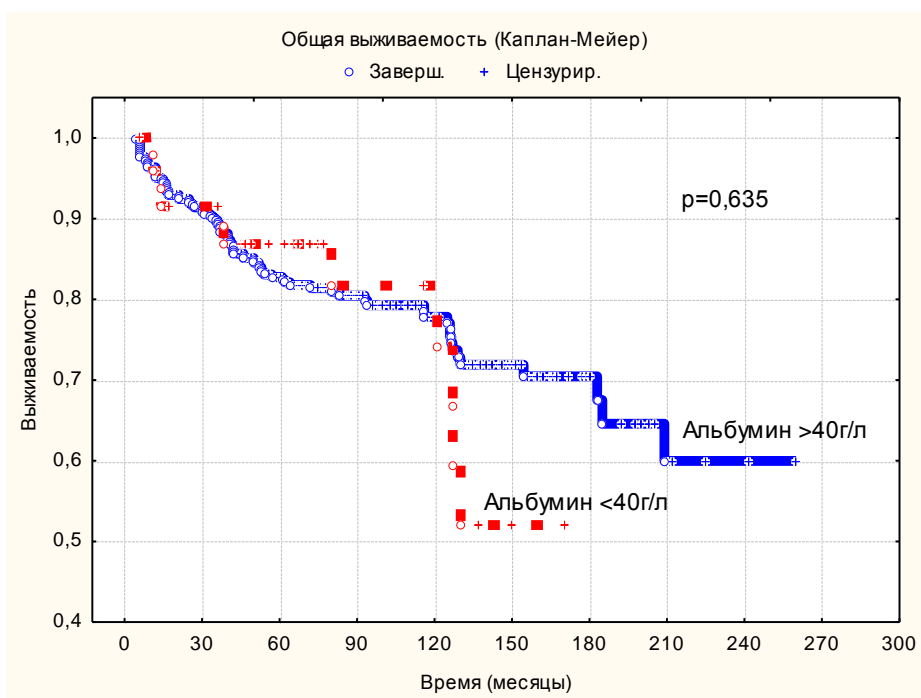


Рис 41. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости от содержания альбумина

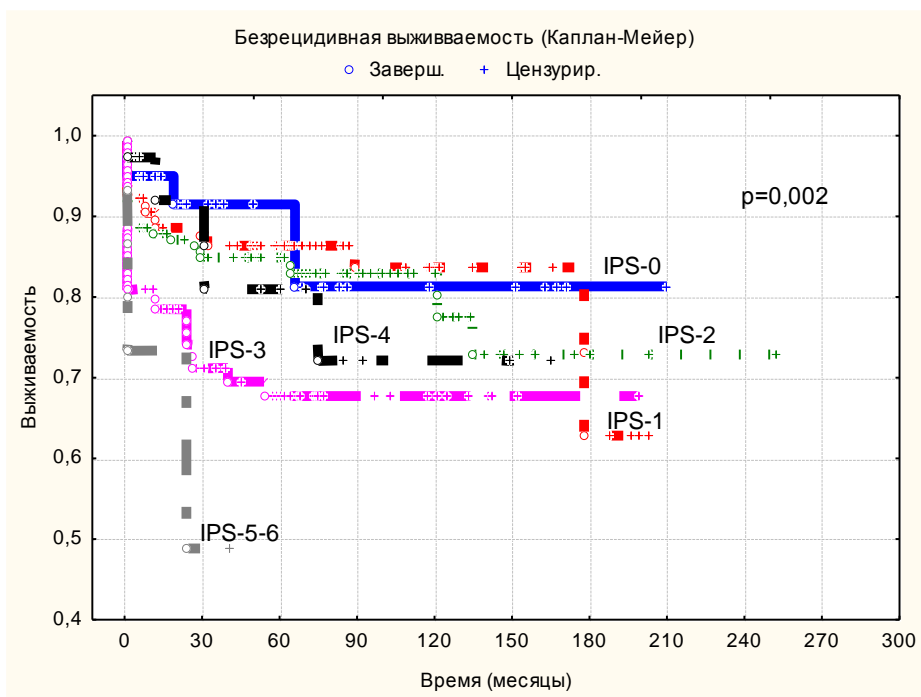


Рис. 42. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости от IPS

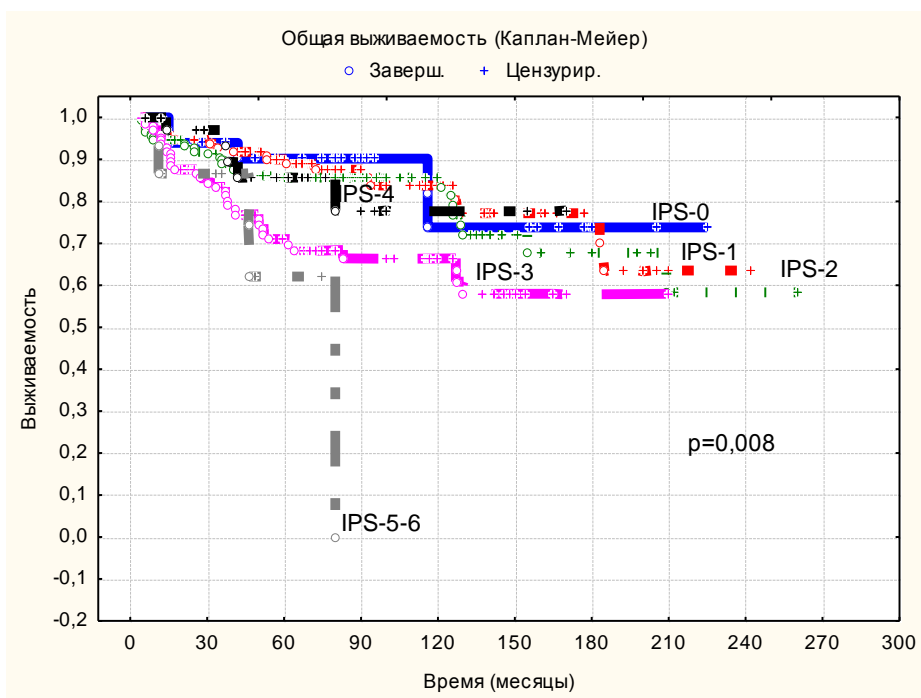


Рис 43. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости от IPS

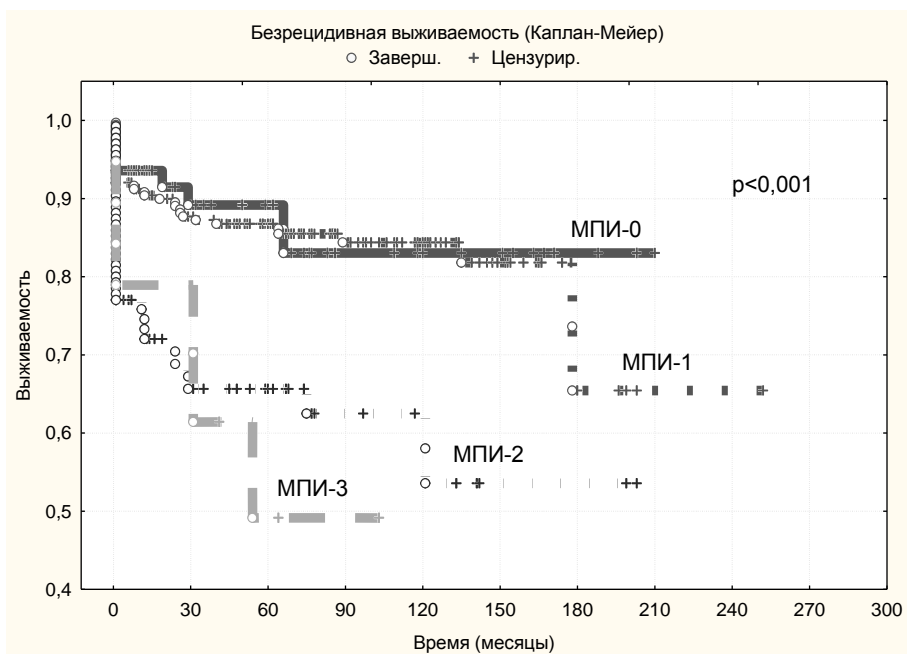


Рис. 44. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости от МПИ

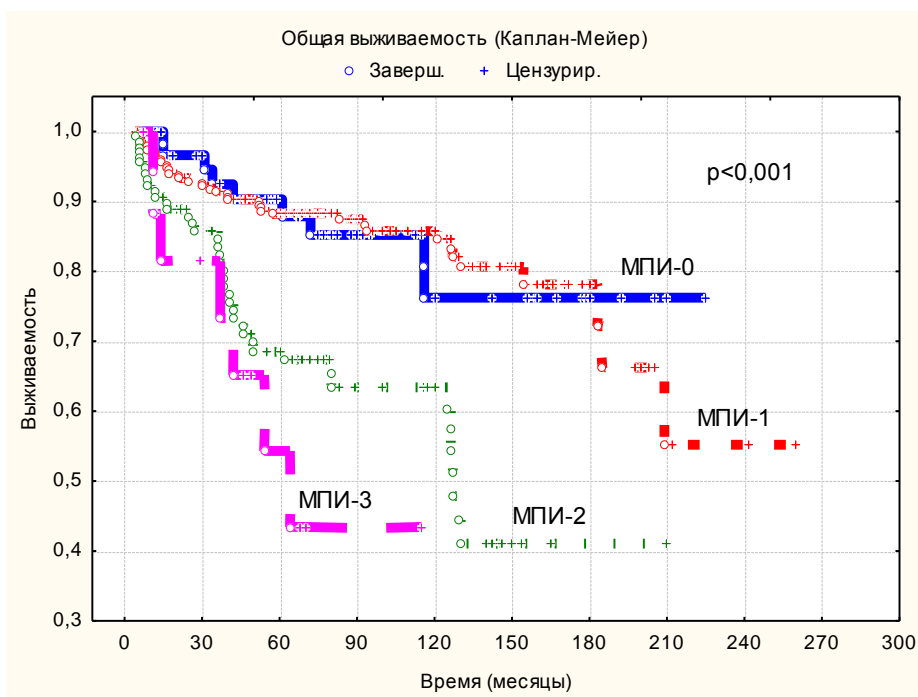


Рис 45. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости от МПИ

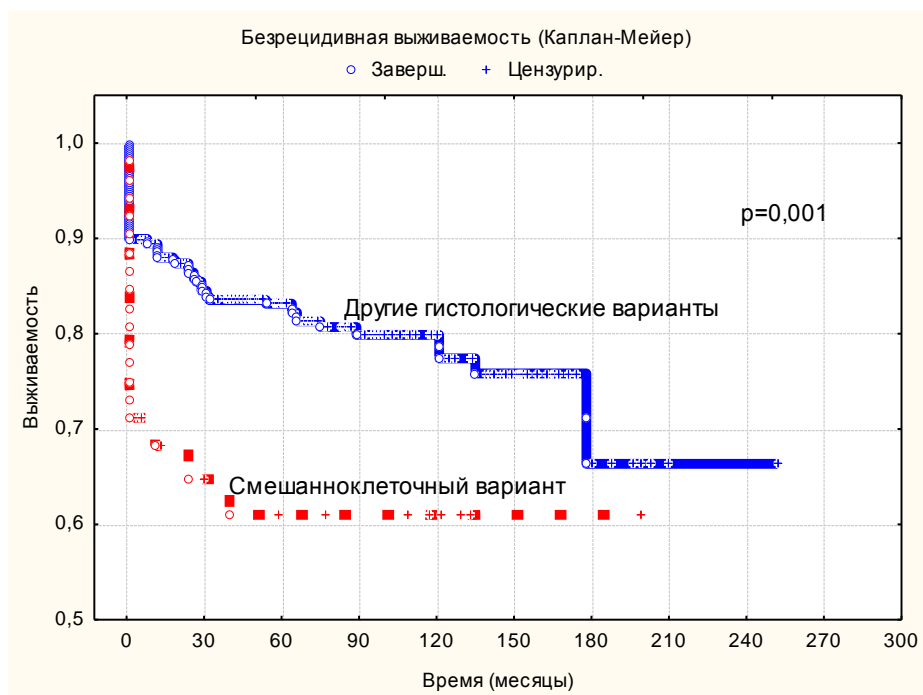


Рис. 46. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости от гистологического варианта

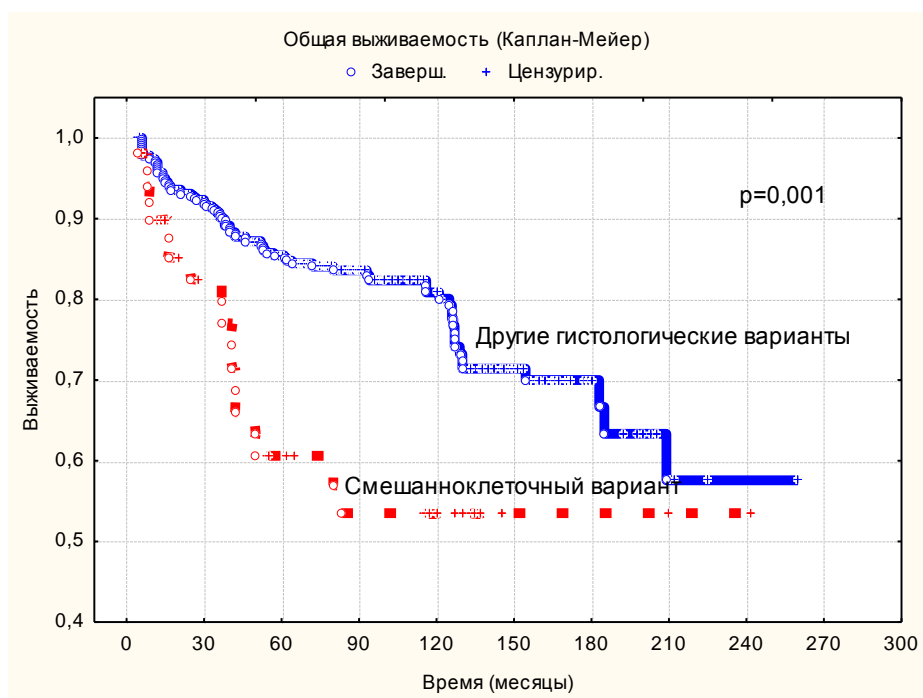


Рис 47. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости от гистологического варианта

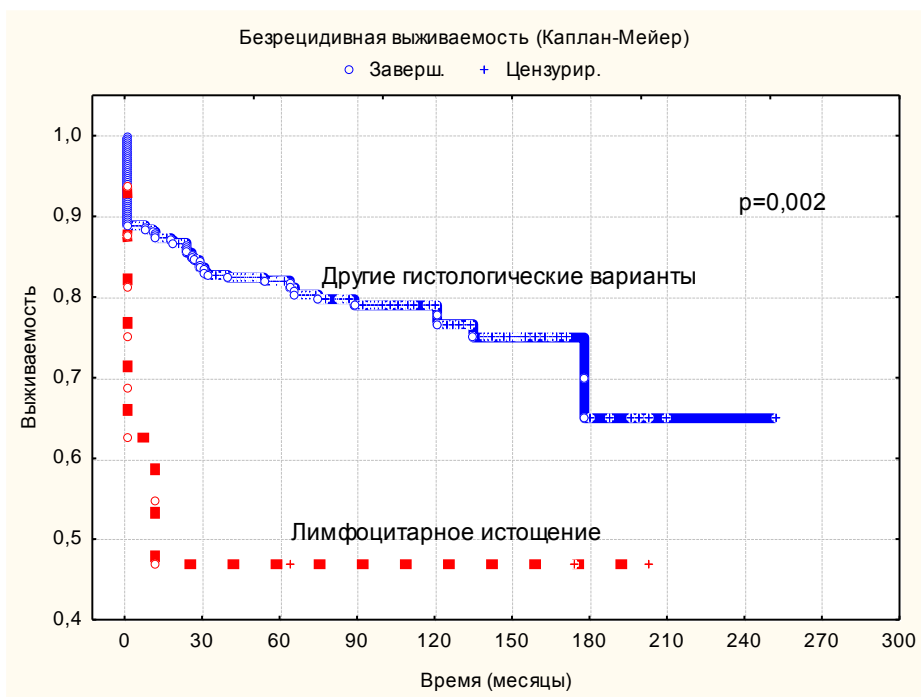


Рис. 48. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от гистологического варианта

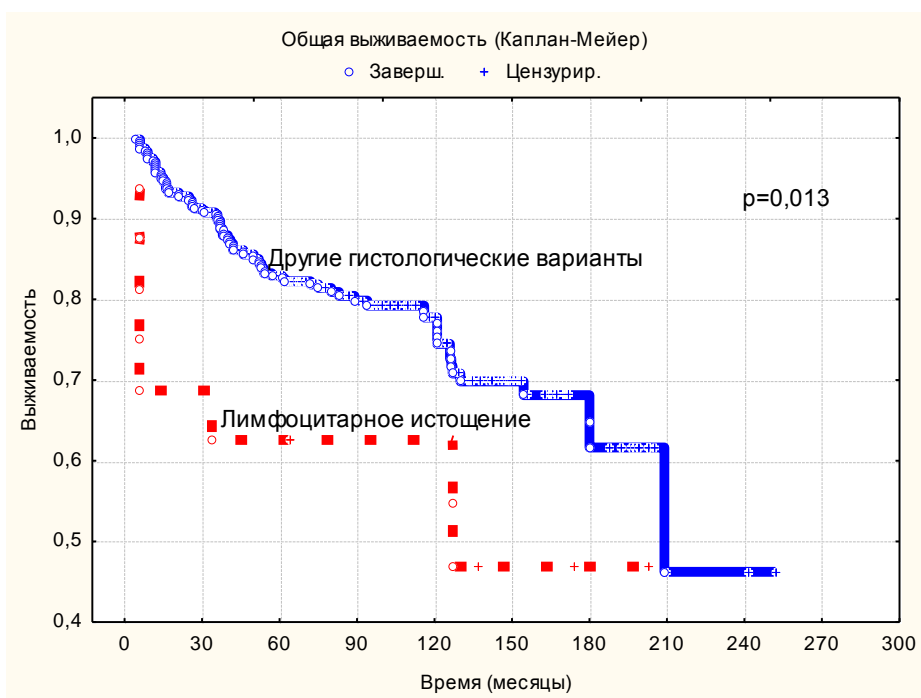


Рис 49. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от гистологического варианта

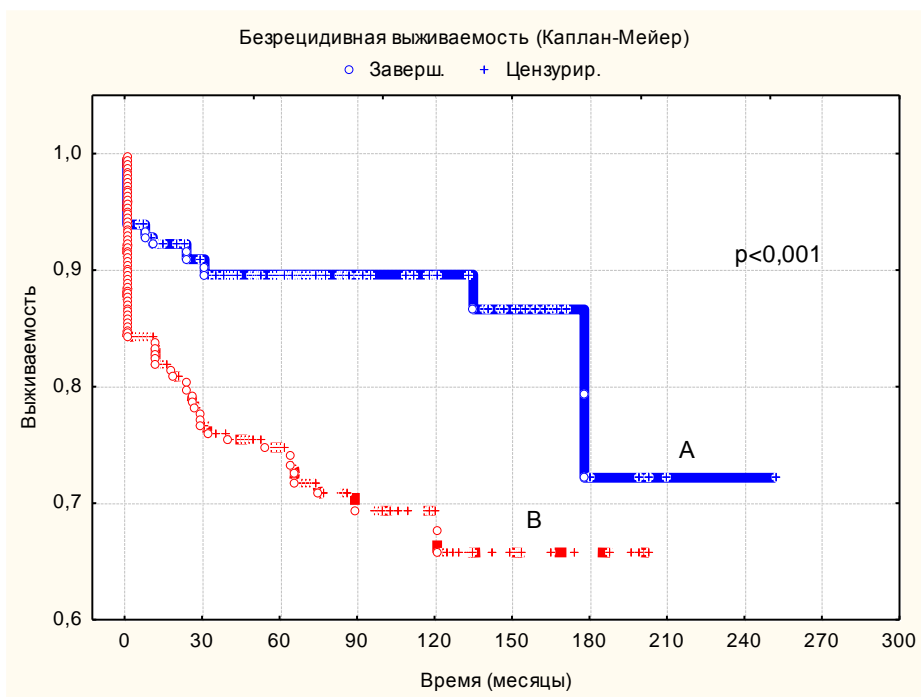


Рис. 50. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости от В-симптомов

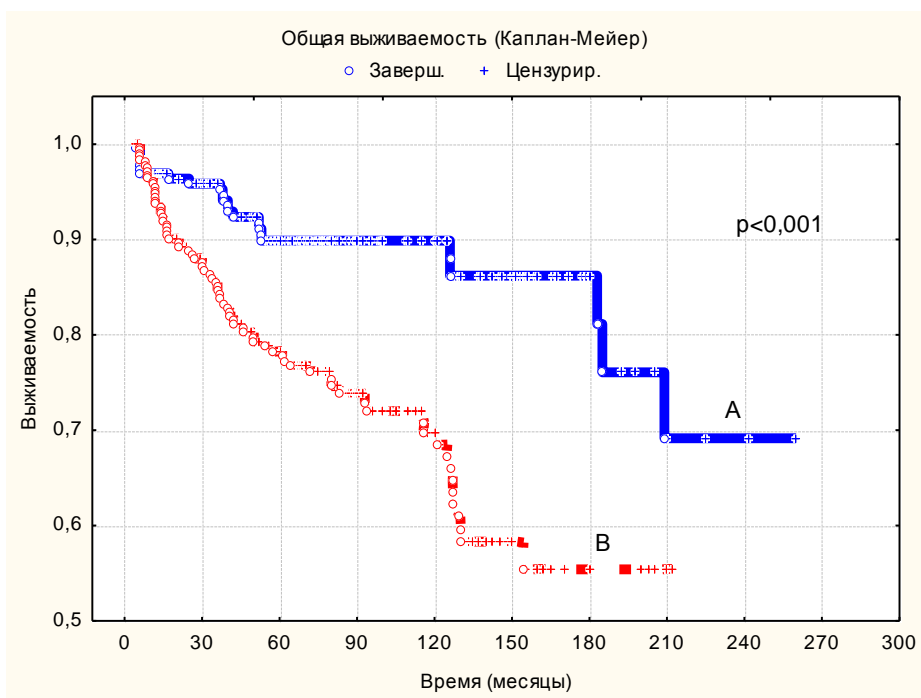


Рис 51. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости от В-симптомов

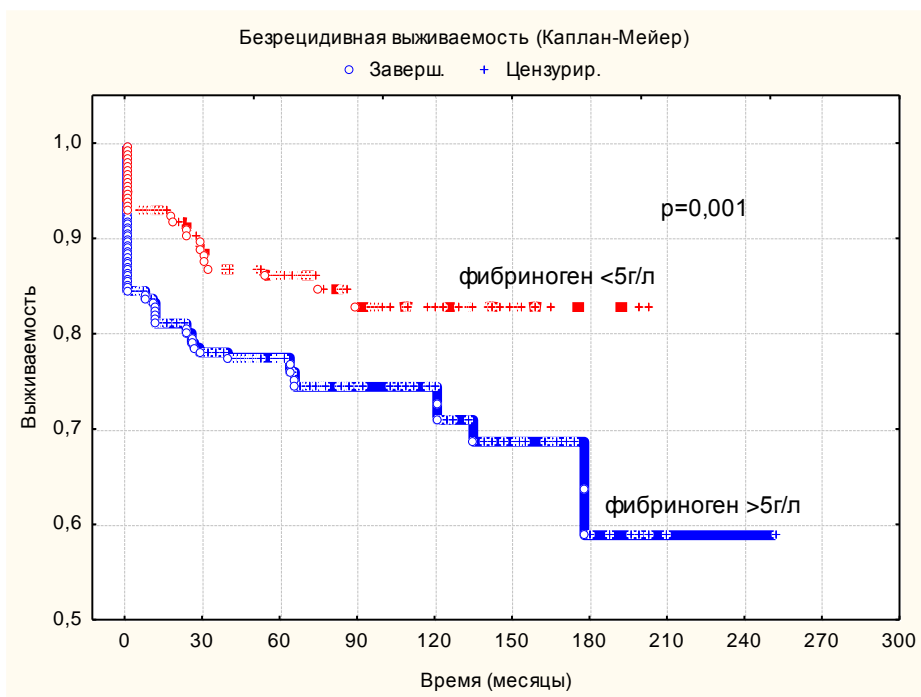


Рис. 52. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости от уровня фибриногена

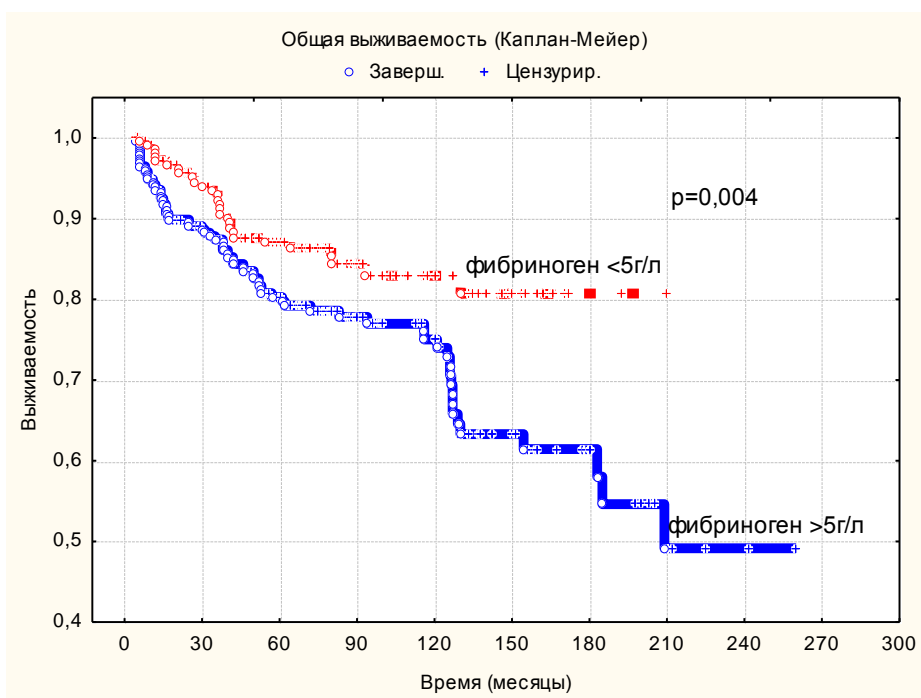


Рис 53. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости от уровня фибриногена



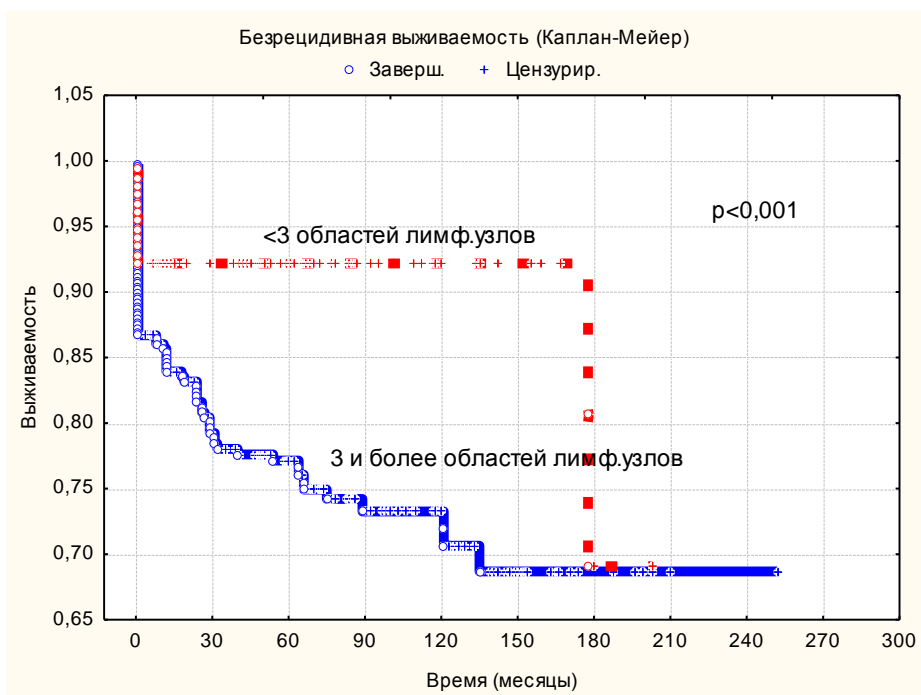


Рис. 54. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от объема пораженных лимфатических узлов (числа областей)

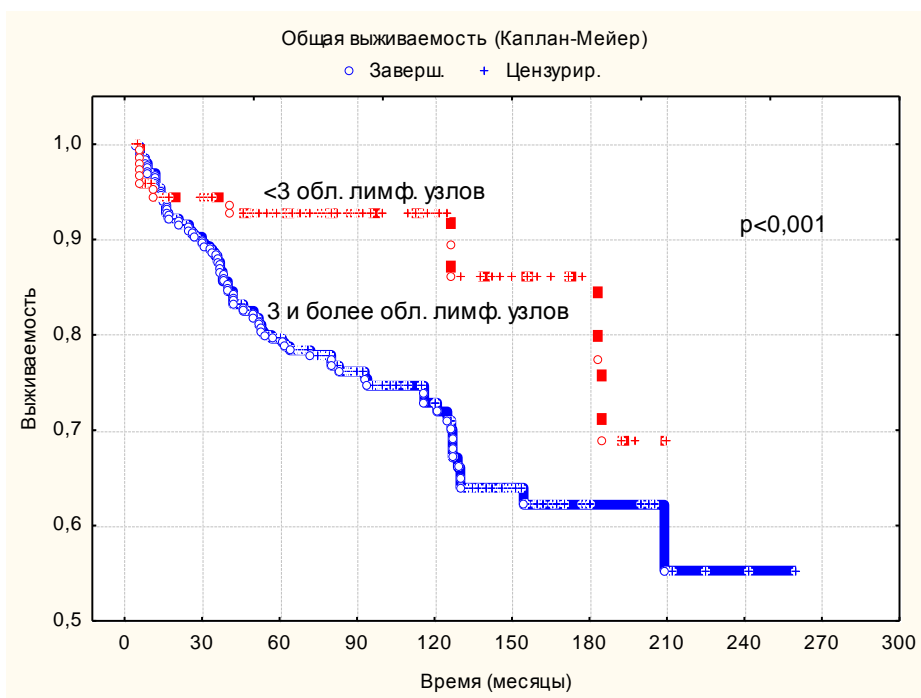


Рис. 55. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от объема пораженных лимфатических узлов (числа областей)

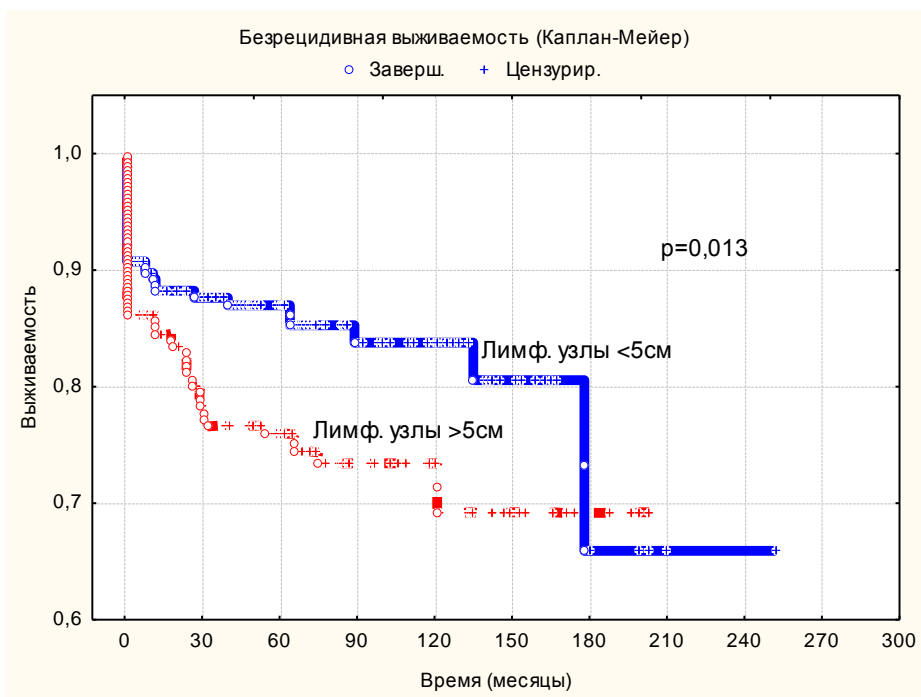


Рис. 56. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от размеров пораженных лимфатических узлов (>5см)

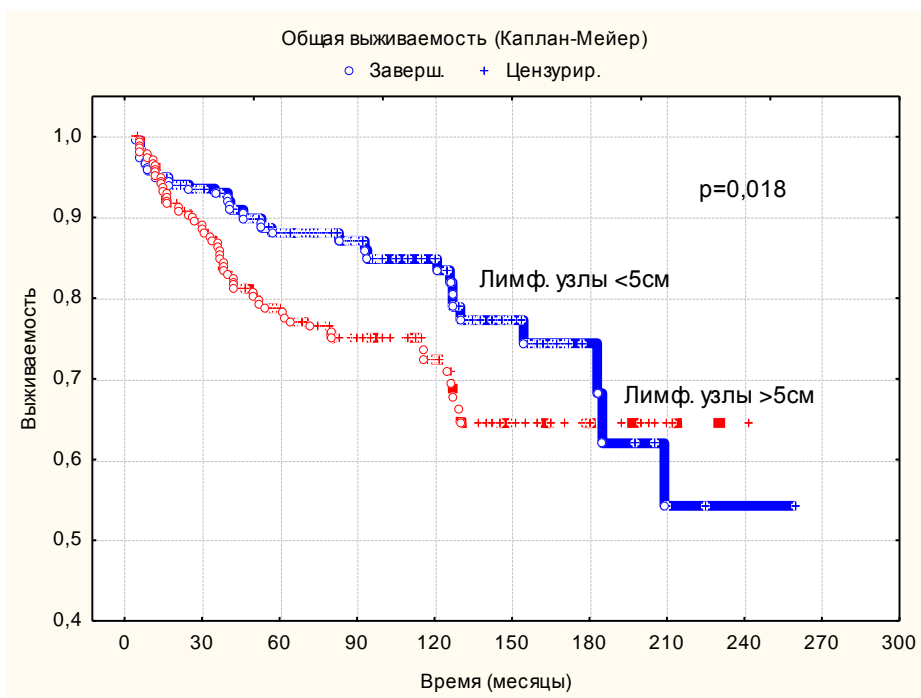


Рис. 57. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от размеров пораженных лимфатических узлов (>5см)

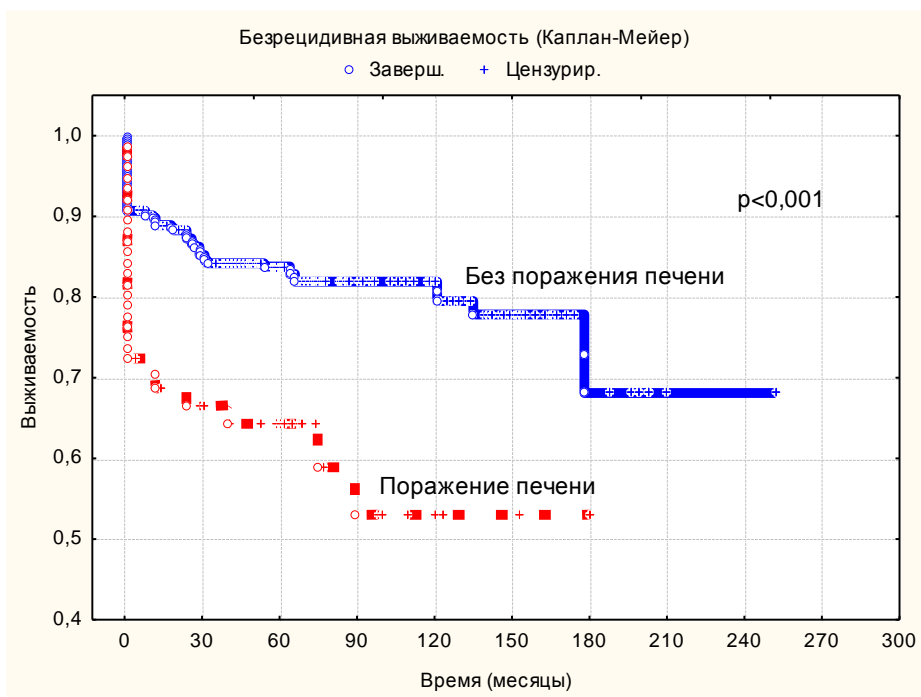


Рис. 58. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от поражения печени

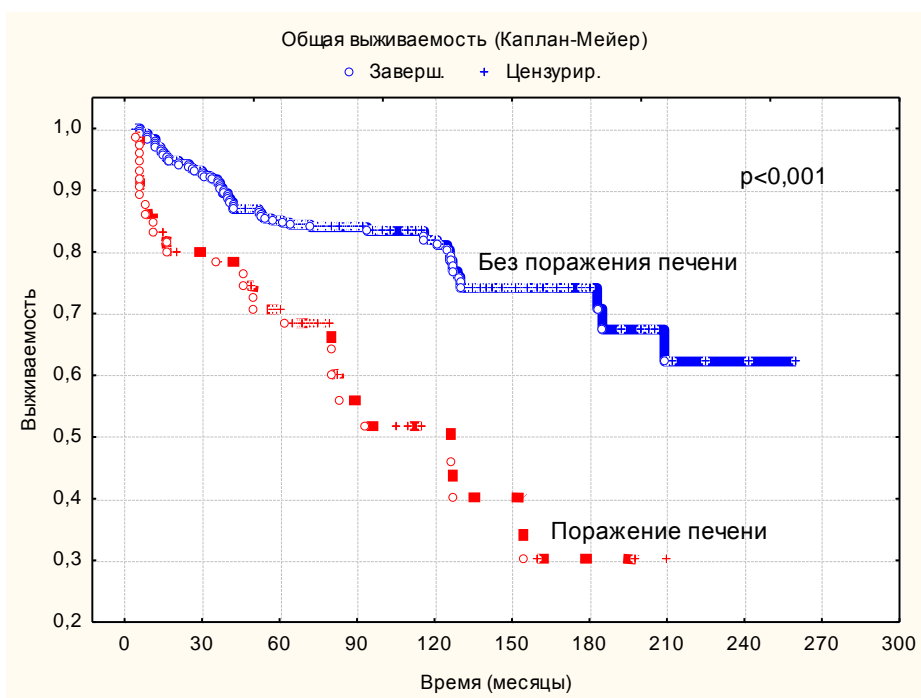


Рис. 50. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от поражения печени

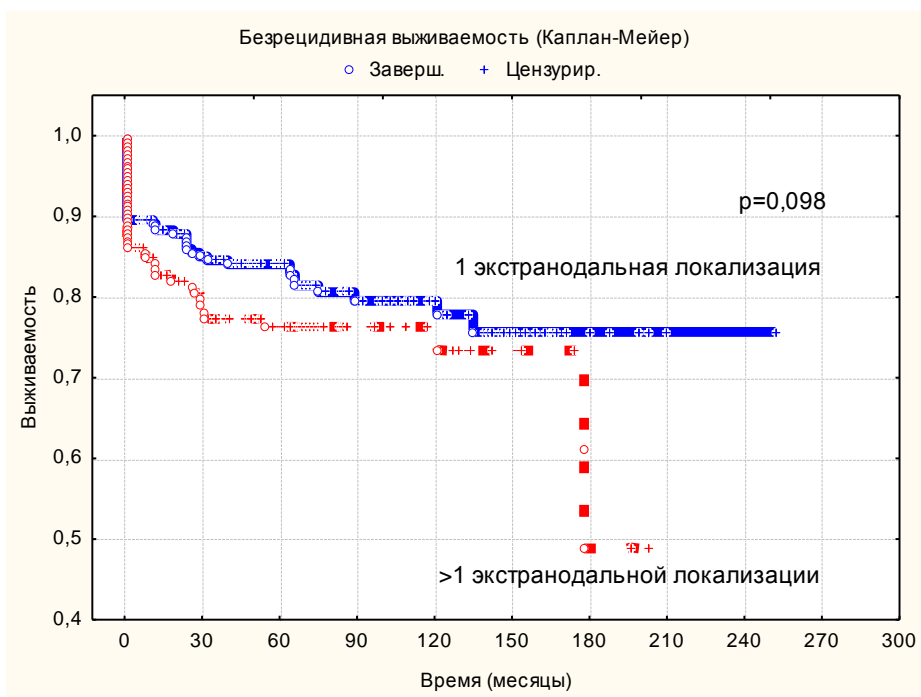


Рис. 60. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости от числа экстракраниальных локализаций

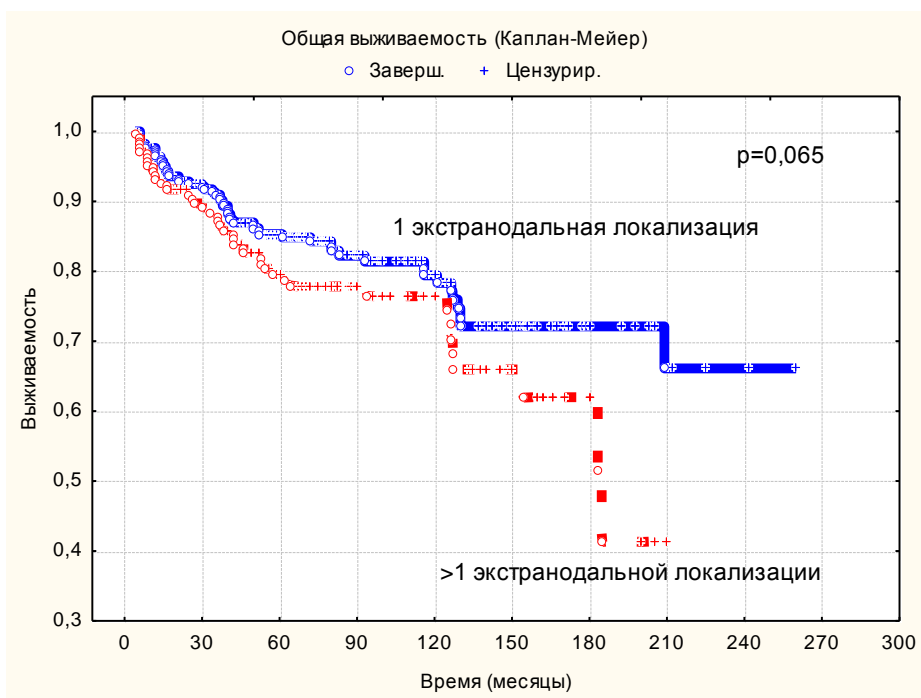


Рис. 61. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости от числа экстракраниальных локализаций

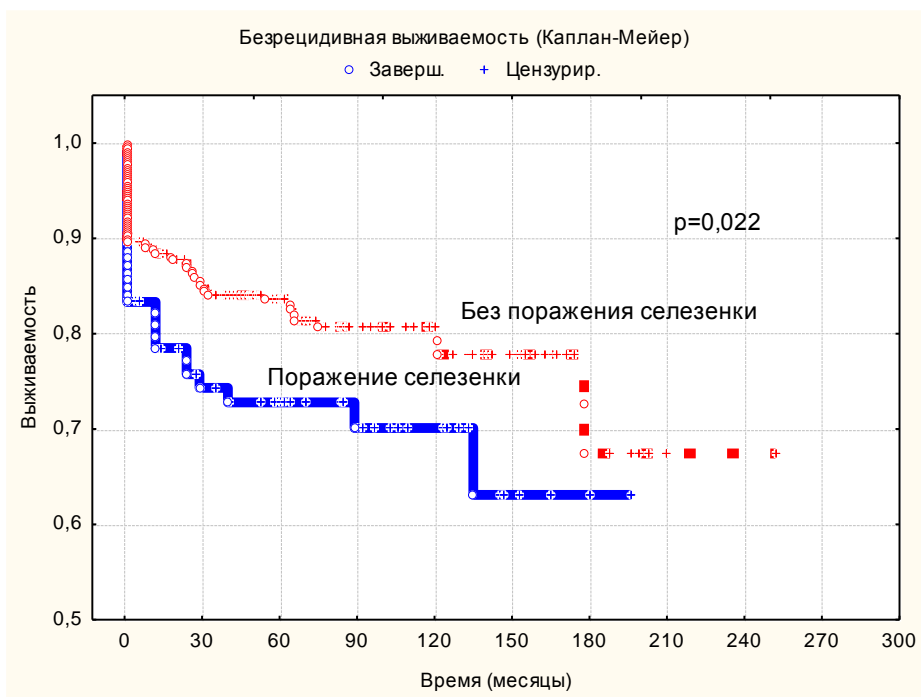


Рис. 62. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от поражения селезенки

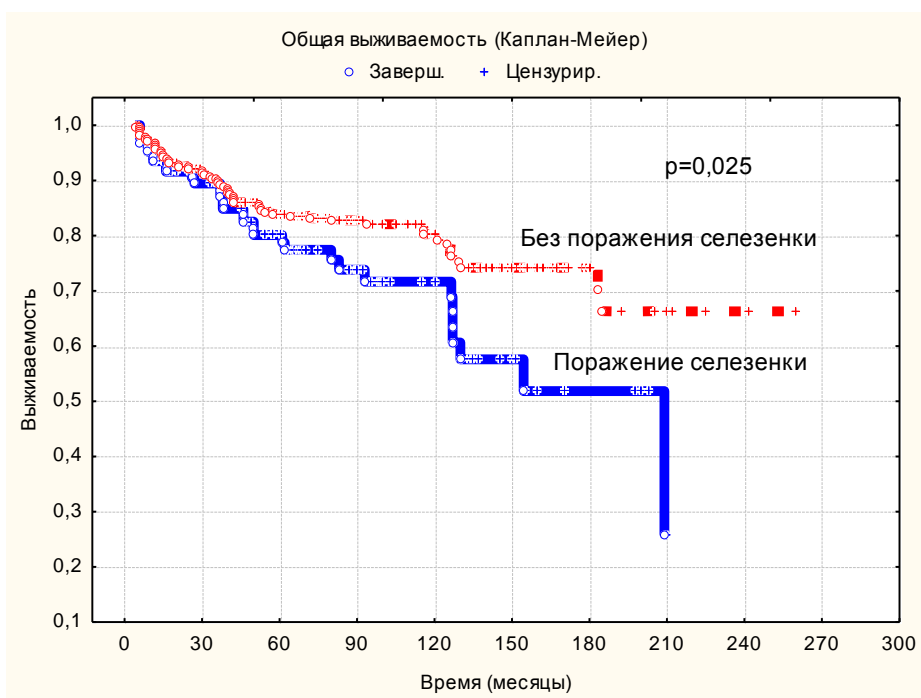


Рис. 63. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от поражения селезенки

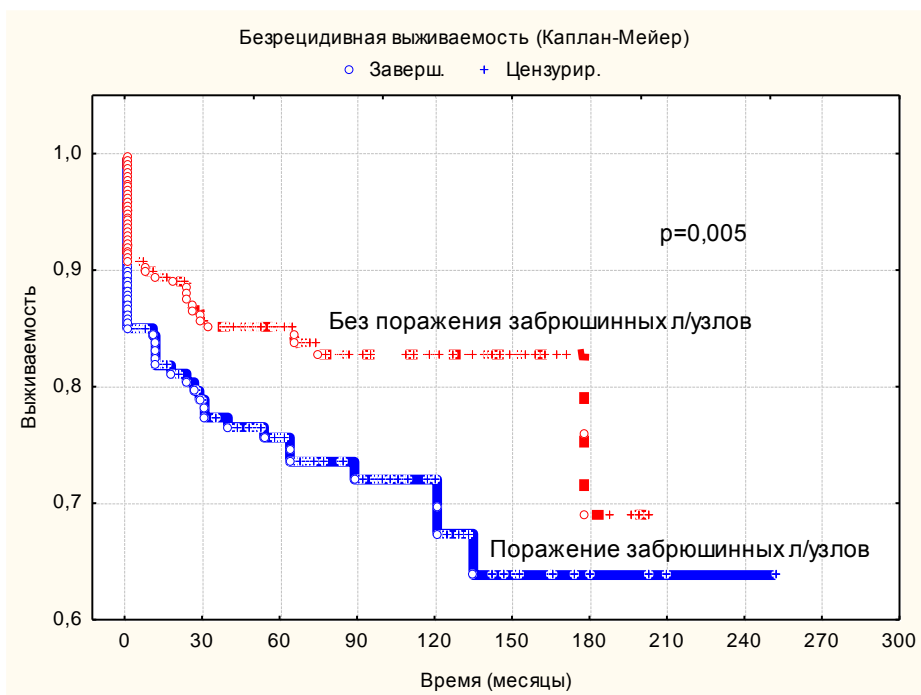


Рис. 64. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от поражения забрюшинных лимфатических узлов

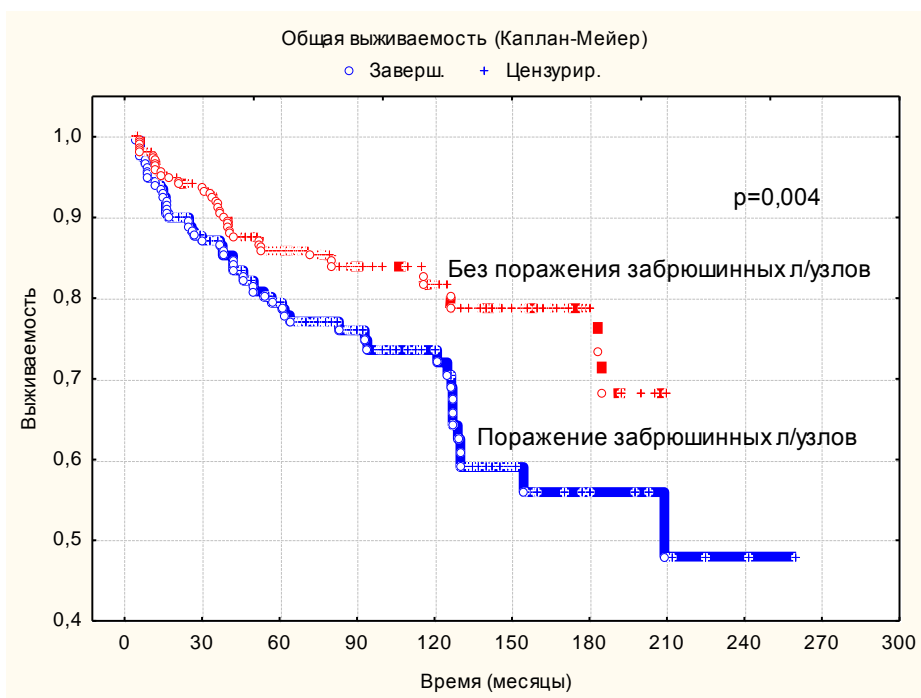


Рис. 65. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от поражения забрюшинных лимфатических узлов

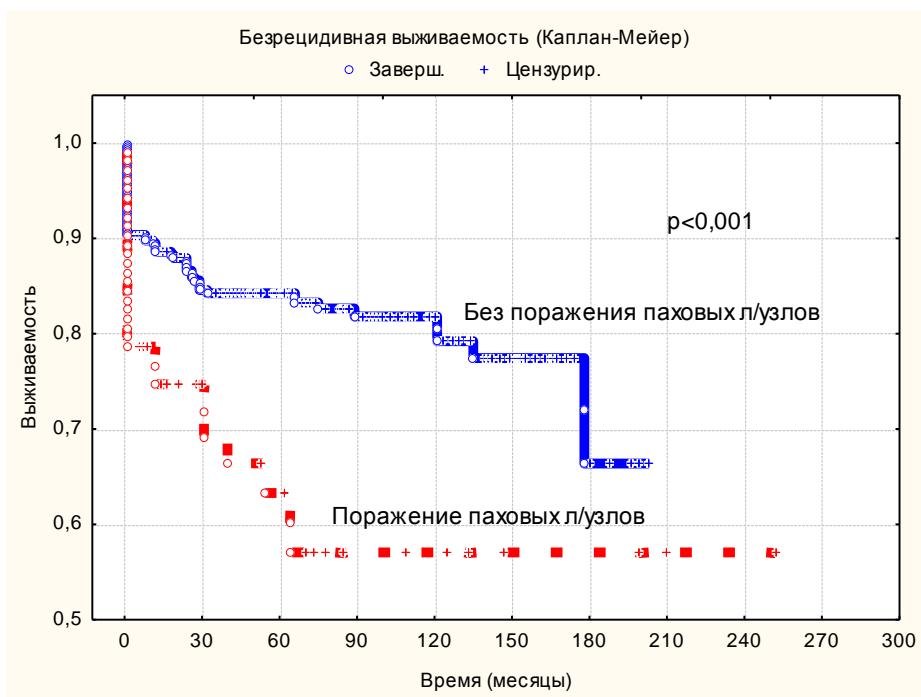


Рис. 66. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от поражения паховых лимфатических узлов

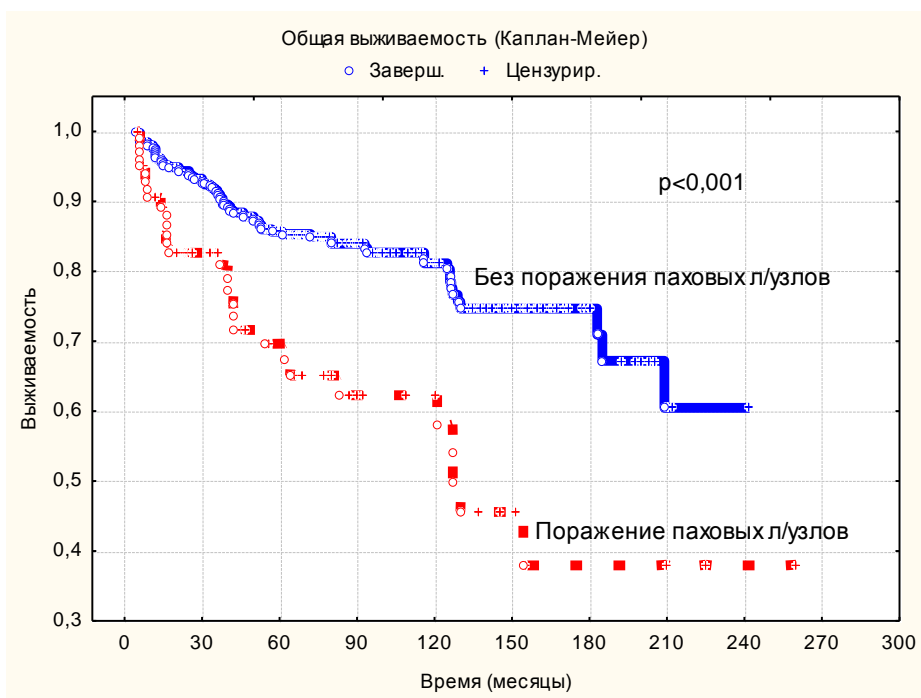


Рис. 67. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от поражения паховых лимфатических узлов

## **ГЛАВА V**

### **НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У ПЕРВИЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С ЭКСТРАНОДАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ (многофакторный анализ). ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП РИСКА**

В многофакторный анализ по Сох (Сох 1972 ) включены 13 неблагоприятных факторов, оказывающих достоверное ( $p < 0,05$ ) влияние на показатели БРВ и ОВ при однофакторном анализе.

На показатели БРВ при многофакторном анализе статистически значимое неблагоприятное влияние оказывали: возраст  $\geq 45$  лет ( $p = 0,006$ ), уровень гемоглобина  $< 105$  г/л ( $p = 0,007$ ), В-симптомы ( $p = 0,026$ ), уровень фибриногена  $> 5$  г/л ( $p < 0,001$ ), поражение  $\geq 3$  областей лимфатических узлов ( $p = 0,033$ ), лимфатические узлы размером  $> 5$  см ( $p = 0,035$ ), поражение печени ( $p = 0,017$ ), поражение паховых лимфатических узлов ( $p = 0,037$ ; табл. 18).

При многофакторном анализе на показатели ОВ статистически значимо неблагоприятно влияли: возраст  $\geq 45$  лет ( $p = 0,001$ ), уровень гемоглобина  $< 105$  г/л ( $p < 0,001$ ), В-симптомы ( $p = 0,015$ ), уровень фибриногена  $> 5$  г/л ( $p < 0,001$ ), поражение  $\geq 3$  областей лимфатических узлов ( $p = 0,044$ ), поражение печени ( $p < 0,001$ ), поражение паховых лимфатических узлов ( $p = 0,002$ ; табл. 19).

Многофакторный анализ по сравнению с однофакторным не выявил значимого влияния IV стадии, смешанноклеточного гистологического варианта, лимфоцитарного истощения, поражения селезенки, забрюшинных лимфатических на показатели БРВ. На ОВ не оказывали неблагоприятного влияния те же факторы, а также лимфатические узлы размером  $> 5$  см ( $p = 0,075$ ). Учитывая различия только в одном прогностическом факторе, размеры лимфатических узлов  $> 5$  см не учитывались при построении прогностической модели.



В результате проведенных однофакторного и многофакторного анализов выявлено 7 прогностических фактора, неблагоприятно влияющих на показатели БРВ, ОВ у пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями. Только у 43 пациентов (8%) ФП не определялись, ФП-1 отмечен у 112 пациентов (20%), ФП-2 – у 113 пациентов (20%), ФП-3 – у 146 пациентов (25%), ФП-4 – у 84 пациентов (15%), ФП-5-6 (объединены из-за малочисленности групп) – у 61 пациента (11%). Замечено прямое влияние числа ФП и показателей БРВ, ОВ. 5-летняя и 10летняя БРВ, ОВ при ФП-0 составила 100%, ФП-1 – 89%, 90%, ФП-2 – 82% и 80%, 80% и 77%, при ФП-3 – 81% и 79%, 83% и 81%, при ФП-4 – 71% и 63%, 83% и 82%, при ФП-5-6 – 42%, 63% и 35% (рис. 68, 69).

Результаты однофакторного и многофакторного анализа позволяют преобразовывать комбинации выявленных ФП в прогностический индекс (ПИ). С учетом статистических различий выживаемости в зависимости от числа ФП (табл. 20) выделены 3 группы риска. ПИ-0-2 определен у 268 пациентов (48%), ПИ-3-4 – у 230 пациентов (41%), ПИ-5-6 – у 61 пациента (11%). 5-летняя и 10летняя БРВ, ОВ при ПИ-0-2 составила 88% и 86%, 89% и 83%, при ПИ-3-4 – 78% и 69%, 80% и 77%, при ПИ-5-6 – 43%, 60% и 38%. Наиболее низкие показатели 5-летней выживаемости ( $\leq 60\%$ ) отмечены при ПИ-5-6. Даже смежные группы риска при данном распределении ФП имеют значимые статистические различия ( $p \leq 0,006$ ; рис. 70, 71). Созданная прогностическая модель позволяет выделить группы высокого риска у первичных пациентов с экстранодальными поражениями. Кроме ФП, составляющих IPS, у пациентов исследуемой группы важно учитывать наличие В-симптомов, уровень фибриногена ( $>5\text{г/л}$ ), поражение  $\geq 3$  областей лимфатических узлов, поражение печени, поражение паховых лимфатических узлов.

Соотношение прогностических моделей и оптимизации лечебных программ (применение интенсивных режимов или стандартного режима в

комбинации с таргетной терапией) позволит повысить эффективность терапии ЛХ, при которой ФП потеряют самостоятельное значение.

Таблица 18

Неблагоприятные факторы прогноза у первичных пациентов лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями, влияющие на БРВ (многофакторный анализ)

Хи-квадрат= 77,61208    p=,00000

Факторы прогноза	Бета	Станд. ошибка	t	Экспон. Бета	Вальда статист.	p
IV стадия	0,380	0,324	1,172	1,463	1,373	0,241
<b>Возраст ≥45 лет</b>	0,641	0,236	2,709	1,897	7,343	0,006
<b>Гемоглобин &lt;105 г/л</b>	0,630	0,235	2,682	1,878	7,194	0,007
Смешанноклеточный вариант	0,458	0,267	1,711	1,581	2,924	0,082
Лимфоцитарное истощение	-0,129	0,202	-0,683	0,878	0,407	0,523
<b>В симптомы</b>	0,577	0,261	2,212	1,781	4,895	0,026
<b>Фибриноген &gt;5г/л</b>	-0,981	0,231	-4,251	0,374	18,064	0,000021
<b>Поражение ≥3обл. л/узлов</b>	0,699	0,314	2,131	1,953	4,537	0,033
<b>Л/узлы размером &gt;5см</b>	0,458	0,218	2,099	1,582	4,408	0,035
<b>Поражение печени</b>	0,636	0,267	2,382	1,889	5,674	0,017
Поражение селезенки	-0,075	0,255	-0,297	0,926	0,088	0,766
Забрюшинные л/узлы	-0,247	0,267	-0,924	0,781	0,854	0,355
<b>Паховые л/узлы</b>	0,532	0,255	2,083	1,703	4,339	0,037

Таблица 19

Неблагоприятные факторы прогноза у первичных пациентов лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями, влияющие на ОВ (многофакторный анализ)

Хи-квадрат= 93,66476    p=,00000

Факторы прогноза	Бета	Станд. ошибка	t	Экспон. Бета	Вальда статист.	p
IV стадия	0,344	0,324	1,061	1,411	1,124	0,288
<b>Возраст ≥45 лет</b>	0,761	0,234	3,235	2,138	10,469	0,001
<b>Гемоглобин &lt;105 г/л</b>	0,816	0,241	3,391	2,263	11,496	0,0006
Смешанноклеточный вариант	0,396	0,272	1,454	1,486	2,115	0,145
Лимфоцитарное истощение	-0,234	0,234	-1,001	0,791	1,002	0,316
<b>В симптомы</b>	0,634	0,261	2,423	1,886	5,873	0,015
<b>Фибриноген &gt;5г/л</b>	-1,0001	0,237	-4,216	0,367	17,775	0,000025
<b>Поражение ≥3обл. л/узлов</b>	0,635	0,316	2,005	1,887	4,021	0,044
<b>Л/узлы размером &gt;5см</b>	0,394	0,221	1,778	1,483	3,162	0,075
<b>Поражение печени</b>	1,018	0,285	3,561	2,769	12,685	0,000369
Поражение селезенки	-0,075	0,255	-0,297	0,926	0,088	0,766
Забрюшинные л/узлы	-0,235	0,269	-0,872	0,791	0,761	0,382
<b>Паховые л/узлы</b>	0,763	0,256	2,976	2,146	8,861	0,002

Прогностический индекс (ПИ) и группы риска у первичных пациентов лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями

ПИ	n	%	Безрецидивная выживаемость (%)		p	Общая выживаемость (%)		p
			5-лет	10-лет		5-лет	10-лет	
Прогностический индекс								
0	43	8	100	100		100	100	
1	112	20	89	89		90	90	
2	113	20	82	80		80	77	
3	146	26	81	79		83	81	
4	84	15	71	63		83	82	
5-6	61	11	42	-		63	35	
					<0,001			<0,001
p 0 vs 1					0,217			0,315
p 0 vs 2					0,050			0,033
p 0 vs 3					0,002			0,001
p 0 vs 4					0,001			<0,001
p 0 vs 5-6					<0,001			<0,001
p 1 vs 2					0,211			0,206
p 1 vs 3					0,096			0,082
p 1 vs 4					0,002			<0,001
p 1 vs 5-6					<0,001			<0,001
p 2 vs 3					0,693			0,786
p 2 vs 4					0,046			0,032
p 2 vs 5-6					0,001			<0,001
p 3 vs 4					0,079			0,038
p 3 vs 5-6					0,001			<0,001
p 4 vs 5-6					0,086			0,013
Группы риска								
ПИ-0-2	268	48	88	86		89	83	
ПИ-3-4	230	41	78	69		80	77	
ПИ5-6	61	11	43	-		60	38	
					<0,001			<0,001
p 0-2 vs 3-4					0,002			0,002
p 3-4 vs 4-6					0,006			<0,001

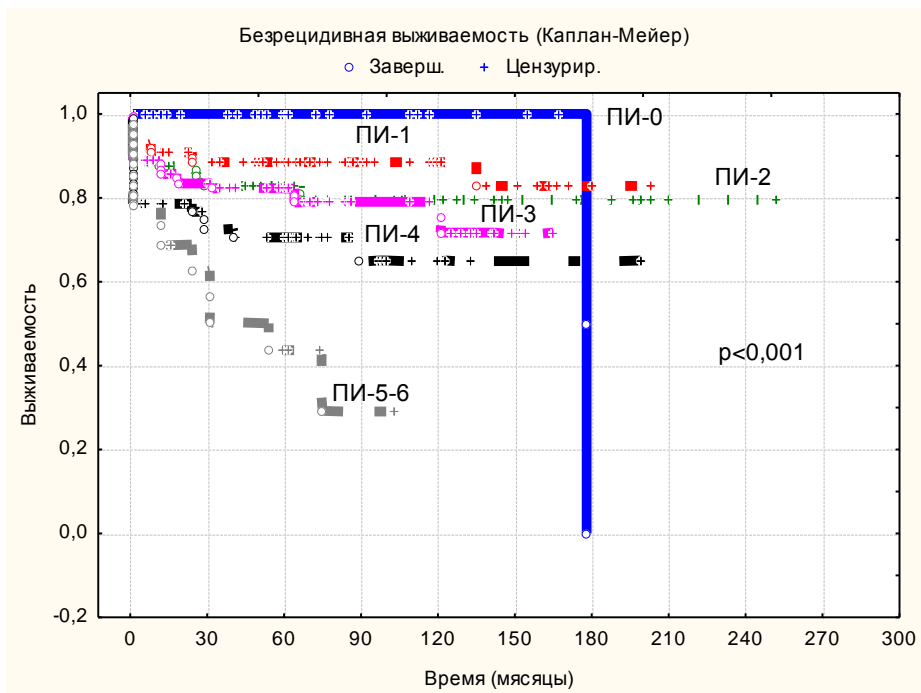


Рис. 68. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от ПИ (многофакторный анализ)

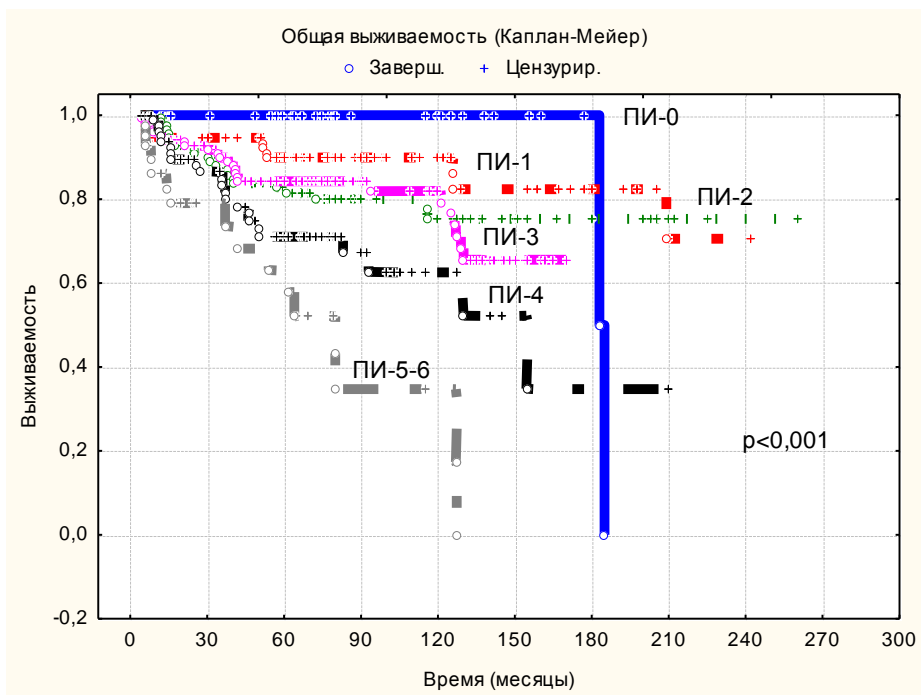


Рис. 69. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости от ПИ (многофакторный анализ)

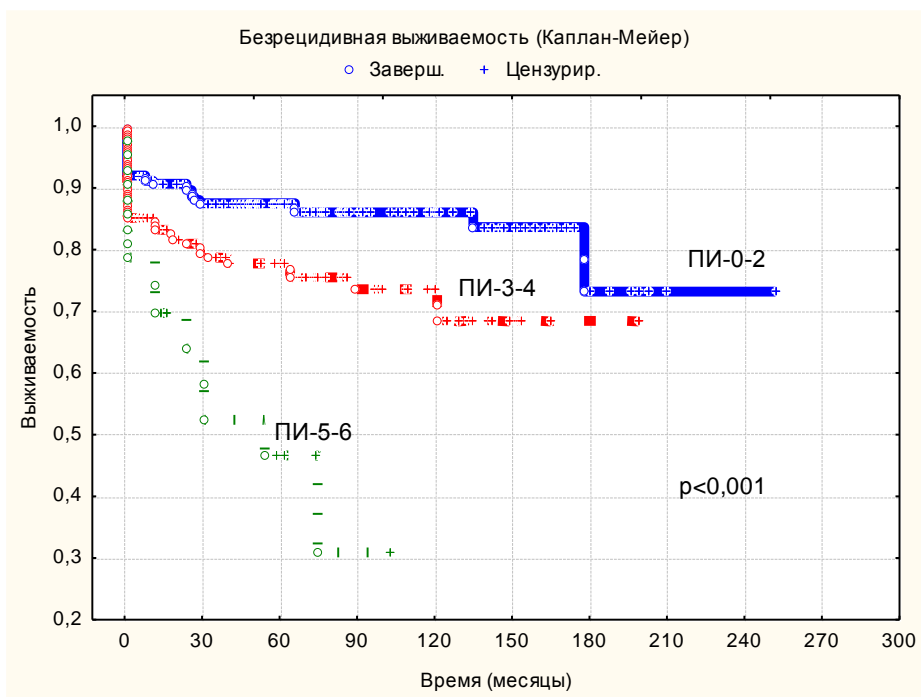


Рис. 70. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости группы риска

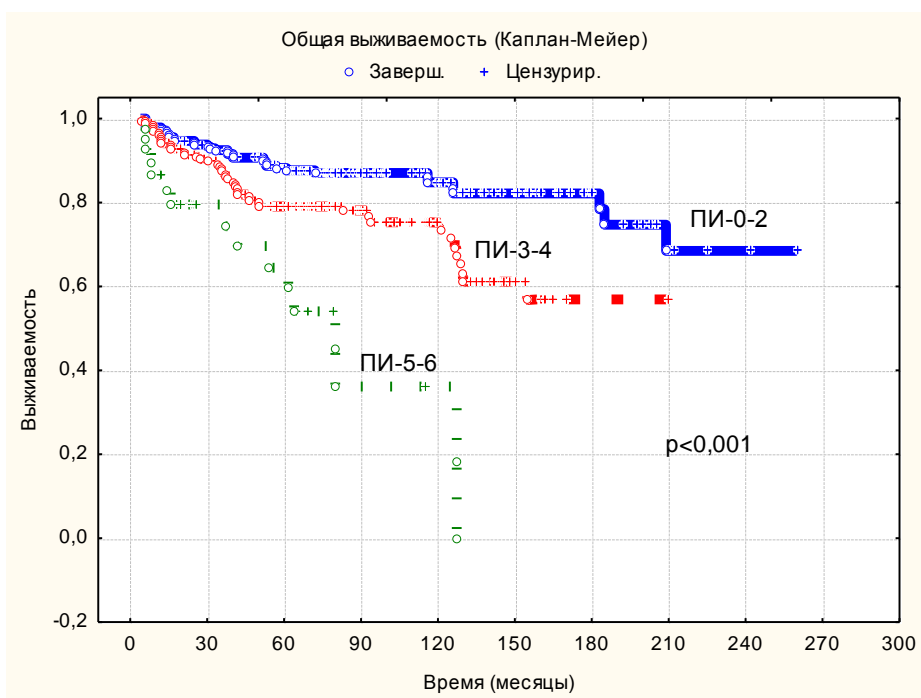


Рис. 71. Общая выживаемость (ОВ) пациентов ЛХ с первичными экстракраниальными поражениями (n=559) в зависимости группы риска

## ГЛАВА VI

### ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПЕРВИЧНО-РЕФРАКТЕРНОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Иммуногистохимическое исследование проведено у 176 первичных пациентов классической лимфомы Ходжкина с экстранодальными поражениями. Экспрессия антигена CD30 отмечалась у 161 пациента (91%), из них у 26 пациентов (15%) – выраженная экспрессия, у 127 пациентов (72%) – умеренная и у 8 пациентов (5%) – слабая экспрессия. У 5 пациентов (3%) экспрессии антигена CD30 опухолевыми клетками не отмечалось. Степень выраженности экспрессии антигена CD30 опухолевыми клетками при классической лимфоме Ходжкина не влияла на показатели БРВ и ОВ. 5-летняя, 10-летняя БРВ и ОВ выживаемость оставались высокой (90-100%) независимо от степени экспрессии антигена CD30 ( $p < 0,05$ , табл. 21).

Таблица 21

БРВ и ОВ в зависимости от степени экспрессии антигена CD30 (n=176)

Экспрессия антигена CD30	Безрецидивная выживаемость		Общая выживаемость	
	5-летняя	10-летняя	5-летняя	10-летняя
слабая	100	98	100	98
умеренная	93	91	89	87
выраженная	100	98	100	98

$p < 0,05$

Экспрессия антигена CD15 опухолевыми клетками определялась у 62 пациентов (35%), CD15+/- – у 37 пациентов (21%) и у 63 пациентов (36%) экспрессии антигена CD15 опухолевыми клетками не отмечалось. Показатели БРВ и ОВ не выявили прогностического значения экспрессии антигена CD15 при классической лимфоме Ходжкина. 5-летняя БРВ и ОВ выживаемость при экспрессии антигена CD15 составила 96% и 94%, при отсутствии экспрессии антигена CD15 – 90% и 86% ( $p < 0,05$ , рис.. 72, 73).

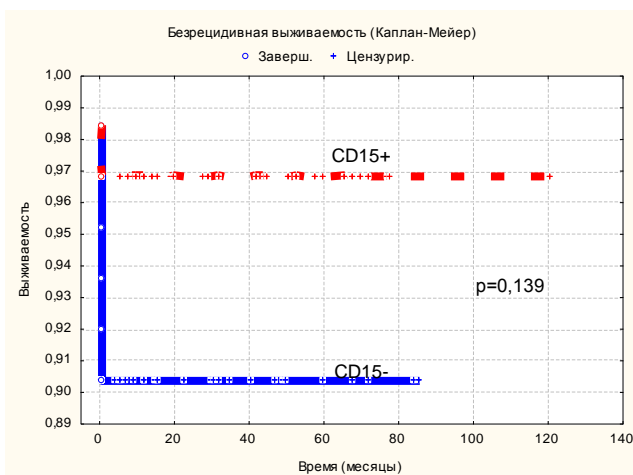


Рис. 72. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов классической ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=176) в зависимости от экспрессии антигена CD15

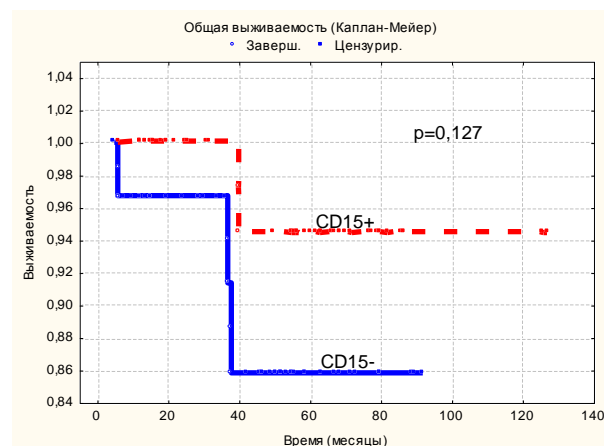


Рис. 73. Общая выживаемость (ОВ) пациентов классической ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=176) в зависимости от экспрессии антигена CD15

Экспрессия антигена CD20 отмечалась у 21 пациента (12%), из них только у 1 пациентов (0,5%) – выраженная экспрессия, у остальных 20 пациентов (11%) – умеренная экспрессия. У большинства (141) пациентов (80%) экспрессия антигена CD20 не определялась. Вероятнее всего, этим объясняется отсутствие различий в показателях выживаемости в зависимости от экспрессии антигена CD20. Показатели 5-летней и 10-летней выживаемости в пределах 88-94% ( $p < 0,05$ ; рис. 74, 75).

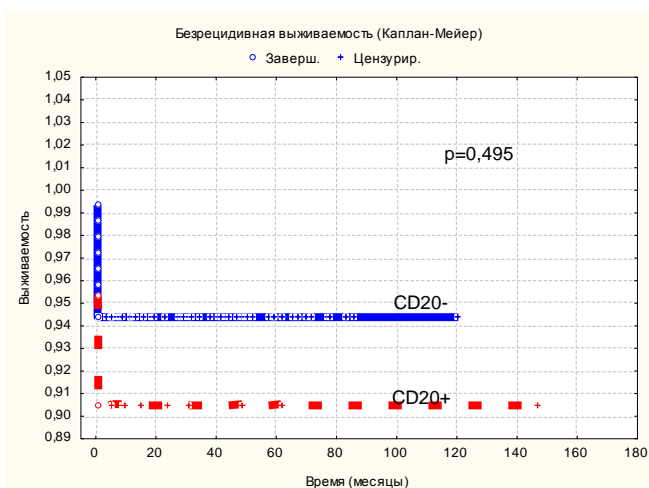


Рис. 74. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов классической ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=176) в зависимости от экспрессии антигена CD20

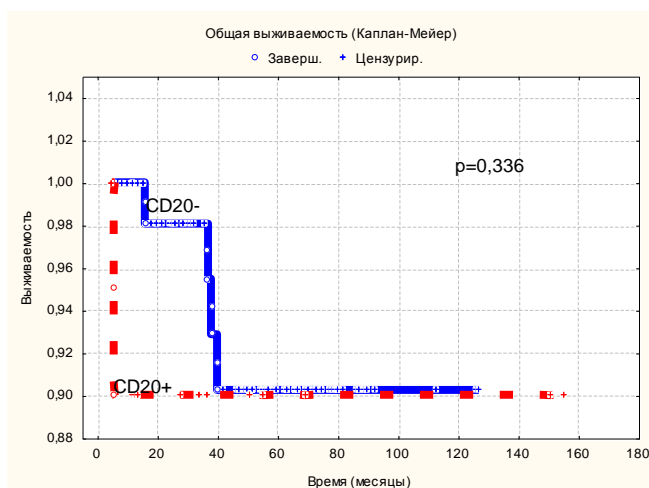


Рис. 75. Общая выживаемость (ОВ) пациентов классической ЛХ с первичными экстранодальными поражениями (n=176) в зависимости от экспрессии антигена CD20

Проведенный анализ не выявил самостоятельного прогностического значения в отношении диагностических иммуногистохимических факторов (CD15, CD30, CD20) при классической лимфоме Ходжкина с экстранодальными поражениями.

С целью выявления иммуногистохимических маркеров, ассоциированных с первично-рефрактерным течением ЛХ, 20 пациентам с первично-рефрактерной формой ЛХ и 20 первичным пациентам ЛХ с ПАВ стадиями, находящимся в ПР, проведено гистологическое исследование и иммуногистохимическое определение Bcl-6, Bcl-2, c-kit (CD117), CD15, CD30, P-53, Ki-67.

Уровень пролиферации Ki-67 и уровень экспрессии P-53, Bcl-6 оценивался при помощи подсчета позитивно окрашенных ядер в 100 опухолевых клетках. Ядерная реакция любой интенсивности фиксировалась как позитивная. Экспрессия Bcl-2 расценивалась как позитивная, если более 5% опухолевых клеток имели цитоплазматическое окрашивание любой степени интенсивности. Уровень экспрессии c-kit (CD 117) оценивался при помощи подсчёта количества клеток в одном большом поле зрения (увеличение микроскопа 40), цитоплазматического мембранного окрашивания. Уровень экспрессии CD15 и CD30 оценивался при помощи оценки мембранно-цитоплазматического окрашивания и окрашивания комплекса Гольджи в 100 опухолевых клетках.

Проведено гистологическое исследование и иммуногистохимическое определение Bcl-6, Bcl-2, c-kit (CD117), CD15, CD30, P-53, Ki-67 у 20 пациентов с первично-рефрактерной формой ЛХ и 20 первичных пациентов ЛХ с ПАВ стадиями, находящихся в ПР, с целью выявления иммуногистохимических маркеров, ассоциированных с первично-рефрактерным течением ЛХ.



В исследуемой группе с первично-рефрактерной ЛХ с ПАВ стадиями женщин было 13 человек (65%), мужчин – 7 (35%). Соотношение по полу составило 1,9:1. Средний возраст пациентов составил 35 лет (19-74 лет). Диагноз ЛХ у всех пациентов подтвержден гистологическим исследованием. Нодулярный склероз наблюдался в 80% случаев (16 пациентов), смешанно-клеточный тип – в 10% случаев (2 пациента), лимфоцитарное истощение – в 10% случаев (2 пациента).

При проведении анализа в группе первичных пациентов ЛХ с ПАВ стадиями, находящихся в ПР, женщин было 13 человек (65%), мужчин – 7 человек (35%). Соотношение по полу составило 1,9:1. Средний возраст первичных пациентов ЛХ составил 27 лет (18-65 лет). У всех пациентов имелось гистологическое подтверждение ЛХ. В 90% случаев (18 пациентов) выявлен нодулярный склероз, в 10% случаев (2 пациента) смешанно-клеточный тип.

В группе с первично-рефрактерным течением ЛХ с ПАВ стадиями (n=20) экспрессия Vcl-6 выявлена в 2 случаях (10%), Vcl-2 в 14 случаях (70%), c-kit (CD117) в 16 случаях (80%), CD15 в 9 случаях (45%). Экспрессия CD30 и P-53 отмечена у всех пациентов этой группы (100%). Экспрессия Ki-67 колебалась от 20% до 100% (табл. 22).

В группе первичных пациентов ЛХ с ПАВ стадиями, находящимися в ПР (n=20) экспрессия Vcl-6 выявлена в 2 случаях (10%), Vcl-2 в 14 случаях (70%), c-kit (CD117) в 18 случаях (90%), CD15 в 7 случаях (35%), P-53 в 16 случаях (80%). Экспрессия CD30 выявлена у всех пациентов в этой группе (100%). Экспрессия Ki-67 колебалась от 10% до 100% , 80-100% у 16 пациентов (80%) (табл. 22).

В результате проведения многофакторного анализа не определено иммуногистохимических маркеров первично-рефратерного течения ЛХ (табл. 23). Многофакторным анализом не обрабатывались данные Vcl-6, учитывая незначительную экспрессию в обеих группах (у 2 пациентов в группе с первично-рефрактерной ЛХ и у 2 пациентов с первичной ЛХ,

находящихся в ПР). Не определялись данные Bcl-2 так как экспрессия отмечена у одинакового количества пациентов в обеих группах (у 14 пациентов в группе с первично-рефрактерной ЛХ и у 14 пациентов с первичной ЛХ, находящихся в ПР) и CD30, учитывая экспрессию в 100% случаях в обеих группах.

Проведен однофакторный и многофакторный анализ влияния иммуногистохимических маркеров (Bcl-6, Bcl-2, c-kit (CD117), CD15, CD30, P-53, Ki-67) в группе с первично-рефрактерной ЛХ с ПАВ стадиями (n=20) на показатели выживаемости, свободной от неудач лечения второй линии (ВСНЛ) и ОВ (табл. 24).

Таблица 22

Определение экспрессии иммуногистохимических маркеров у пациентов с первично-рефрактерной лимфомой Ходжкина (n=20) и первичных пациентов лимфомой Ходжкина с ПАВЕ стадиями, находящихся в полной ремиссии (n=20)

Иммуногистохимические маркеры	Первично-рефрактерная лимфома Ходжкина (n=20)		Первичная лимфома Ходжкина. Полная ремиссия (n=20)	
	n	%	n	%
Bcl-6	2	10	2	10
Bcl-2	14	70	14	70
c-kit (CD117)	16	80	18	90
CD15	9	45	7	35
CD30	20	100	20	100
P-53	20	100	16	80
Ki-67 10-20%	1	5	2	10
Ki-67 40-60%	3	15	3	15
Ki-67 80-100%	16	80	15	75

P>0,05

Таблица 23

Многофакторный анализ (модель Кокса 1) иммуногистохимических маркеров рефрактерного течения лимфомы Ходжкина среди первичных пациентов лимфомой Ходжкина с ПАВЕ стадиями (n=20) и первично-рефрактерной лимфомой Ходжкина с ПАВЕ стадиями (n=20)

Иммуногистохимические маркеры	ВЕТА	Р
P-53	0,315452	0,090
c-kit (CD117)	0,131883	0,421
CD15	-0,107704	0,514
Ki-67	-0,003661	0,984

Таблица 24

Неблагоприятные факторы прогноза первично-рефрактерного течения лимфомы Ходжкина (модель Кокса 1)

Иммуногистохимические маркеры	Выживаемость, свободная от неудач лечения второй линии (ВСНЛ)		Общая выживаемость (ОВ)	
	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
	р	р	р	р
Bcl-6	0,645	<b>0,004</b>	0,141	<b>0,005</b>
Bcl-2	0,771	0,631	0,982	0,735
c-kit (CD117)	0,267	0,433	0,153	0,147
CD15	0,289	0,104	0,485	0,333
P-53 80-100%	<b>0,032</b>	0,399	<b>0,005</b>	<b>0,036</b>

Не обрабатывались данные CD30 и Ki-67, учитывая экспрессию в 100% случаев. При однофакторном и многофакторном анализе в группе первично-рефрактерной ЛХ высокий уровень экспрессии P-53 (80-100%) статистически значимо снижал показатели ОВ (p=0,005; p=0,036). 5-летняя ОВ в группе

пациентов ЛХ с уровнем экспрессии P-53 <80% составила 78%, с уровнем экспрессии P53 80-100% – 22% (рис. 76).

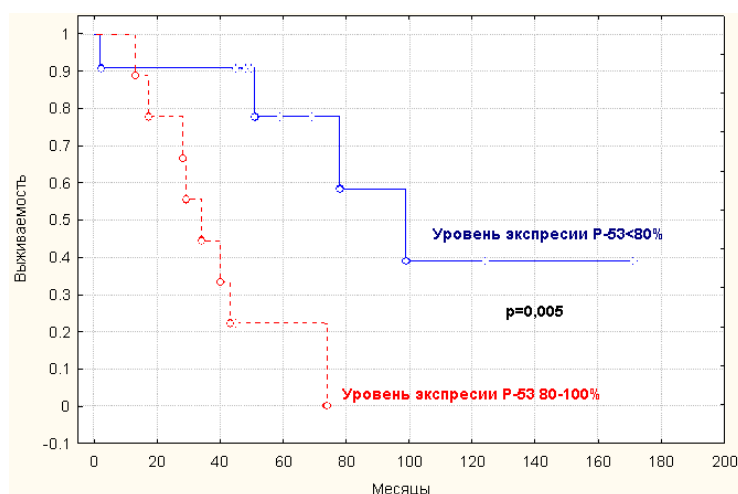


Рис. 76. Общая выживаемость (ОБ) пациентов с первично-рефрактерной формой лимфомы Ходжкина (n=20) в зависимости от уровня экспрессии P-53.

Статистически значимое неблагоприятное влияние на ВСНЛ при однофакторном анализе в группе с первично-рефрактерной ЛХ оказывал высокий уровень экспрессии

P-53 (80-100%): 3-летняя ВСНЛ с уровнем экспрессии P-53 <80% составила 58%, с уровнем экспрессии P-53 80-100% – 22% ( $p=0,03$ ; рис. 77). Многофакторный анализ по сравнению с однофакторным анализом не выявил статистически значимого влияния высокого уровня экспрессии P-53 (80-100%) на ВСНЛ ( $p=0,4$ ).

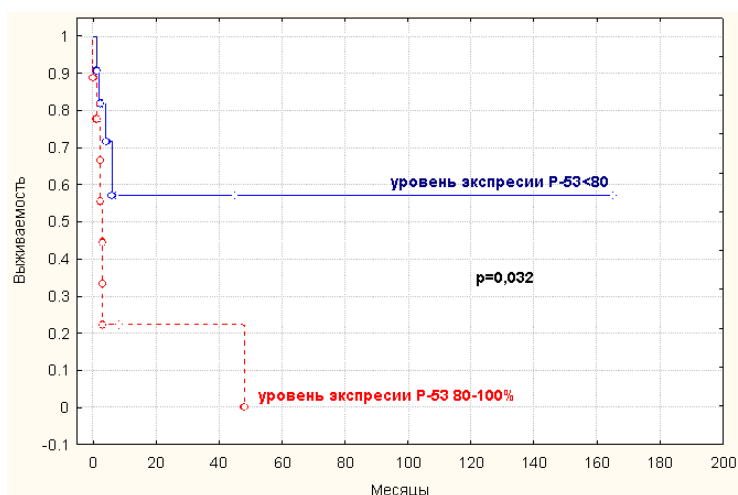


Рис. 77. Выживаемость, свободная от неудач лечения второй линии (ВСНЛ) пациентов с первично-рефрактерной формой лимфомой Ходжкина (n=20) в зависимости от уровня экспрессии Р-53.

Многофакторный анализ в отличие от однофакторного анализа выявил статистически значимое влияние Bcl-6 на показатели ВСНЛ и ОВ (табл. 23) в группе пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ. Однако, эти данные не учитывались в обобщении результатов в связи с экспрессией Bcl-6 только у двух пациентов в этой группе.

Показатели 5-летней ОВ первичных пациентов ЛХ, находящихся в ПР (n=20), статистически значимо превышали показатели пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ (n=20) (100% против 52%)  $p < 0,001$  (рис. 78).

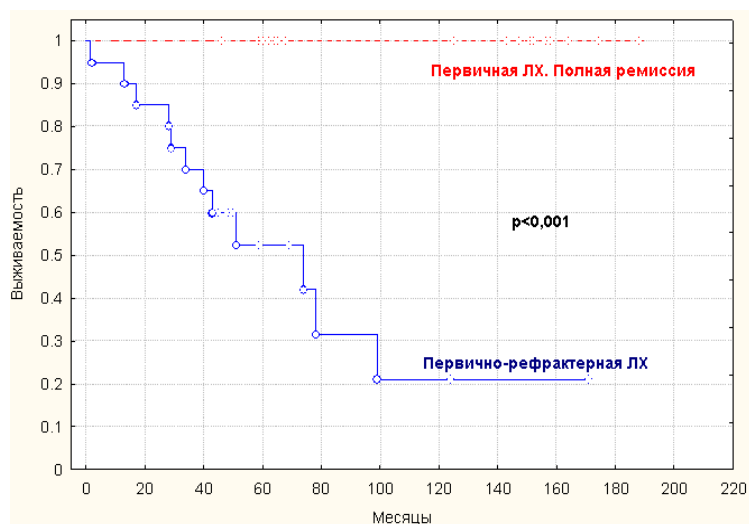


Рис. 78. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с первично-рефрактерной формой лимфомы Ходжкина (n=20) и первичных пациентов лимфомой Ходжкина с ПАВЕ стадиями, находящихся в полной ремиссии (n=20).

При однофакторном и многофакторном анализе у пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ (n=20) высокий уровень экспрессии Р-53 (80-100%) статистически значимо снижал показатели ОВ ( $p=0,005$ ;  $p=0,036$ ). 5-летняя ОВ у пациентов с первично-рефрактерной ЛХ с уровнем экспрессии Р-53 <80% составила 78%, с уровнем экспрессии Р-53 80-100% – только 22% ( $p=0,005$ ). Прогностическая роль иммуногистохимического маркера Р-53

активно изучается у пациентов ЛХ. Проведенное исследование иммуногистохимических маркеров у пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ с II/IVAB стадиями с неблагоприятным прогнозом имеет промежуточное клиническое значение. Для определения прогностической значимости Bcl-6, Bcl-2, c-kit, CD15, CD30, P-53, Ki-67 необходимо дальнейшее изучение иммуногистохимических маркеров у пациентов с ЛХ.

Новые подходы в лечении рефрактерных форм и рецидивов ЛХ включают моноклональные антитела (МАК) к CD30, CD20 и малые молекулы. CD30 относится к семейству рецепторов фактора некроза опухолей и экспрессируется клетками БШР. Передача сигналов через этот рецептор влияет на выживание и пролиферацию клеток БШР. Наибольшая активность из изучаемых моноклональных антител к CD30 выявлена у конъюгированных антител с токсином монометил ауристатином Е (ММАЕ) (синтетические ингибиторы тубулина) – SGN-35, Brentuximab Vedotin. По результатам исследований I-II фазы, при использовании SGN-35 был достигнут клинический ответ у 47-75% ранее леченных пациентов ЛХ [5]. В настоящее время Brentuximab Vedotin активно изучается при резидуальных изменениях ЛХ после аутоТСК (III фаза), при повторном применении, если был ответ на предыдущее лечение (II фаза), в комбинации с ABVD в первой линии терапии ЛХ (I фаза).

Неблагоприятные факторы прогноза важно учитывать при выборе оптимального лечения с целью улучшения долговременной выживаемости и прогнозирования успеха планируемой терапии. Очевидно, индивидуальный подход может улучшить результаты лечения ЛХ. Дальнейшее изучение прогностических факторов, молекулярно-генетических, иммуногистохимических маркеров позволит стратифицировать терапию ЛХ, согласно индивидуальному профилю риска. Современная терапия ЛХ должна быть направлена на излечение в первой линии.

## ГЛАВА VII

### ПЕРВИЧНО-РЕФРАКТЕРНЫЕ ФОРМЫ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

В общей группе за прошедший период выявлено 107 пациентов (40%) с первично-рефрактерными формами ЛХ.

Многофакторный анализ (модель Кокса 1) выявил факторы риска первично-рефрактерного течения ЛХ (табл. 15): массивное опухолевое поражение ( $p < 0,001$ ), проведение химиотерапии по сравнению с химиолучевой терапией в первой линии ( $p < 0,001$ ), наличие симптомов интоксикации ( $p = 0,035$ ).

Таблица 25

Многофакторный анализ (модель Кокса 1) факторов риска первично-рефрактерного течения ЛХ

Фактор риска		ВЕТА	Kj, %	P
X1	Массивное опухолевое поражение	0,373504	23,9	0,000000
X2	Проведение химиотерапии в первой линии (по сравнению с химиолучевой терапией)	0,322460	20,7	0,000002
X3	Симптомы интоксикации	0,131328	8,4	0,035

Риск возникновения первично-рефрактерного течения ЛХ можно рассчитать с учетом факторов риска:  $y = 0,28 + 0,46X1 + 0,33X2 + 0,13X3$ .

В результате проведения многофакторного анализа (модель Кокса 1) определены факторы риска прогрессирования заболевания на фоне лечения (табл. 26): массивное опухолевое поражение ( $p < 0,001$ ), позднее (более 12 мес. от первых симптомов заболевания) начало специфического лечения ( $p = 0,002$ ), симптомы интоксикации ( $p = 0,013$ ), возраст старше 45 лет ( $p = 0,029$ ), уровень лейкоцитов выше  $15 \times 10^9/\text{л}$  ( $p = 0,040$ ).

Таблица 26

Многофакторный анализ (модель Кокса 1) факторов риска прогрессирования на фоне лечения ЛХ среди пациентов с прогрессированием на фоне лечения ЛХ (n=38) и первичных пациентов ЛХ, находящихся в ПР (n=359)

Факторы риска		ВЕТА	Кj, %	Р
X1	Массивное опухолевое поражение	0,401975	19,3	0,000000
X2	Позднее начало специфического лечения (более 12 мес. от первых симптомов заболевания)	0,205910	10,1	0,002
X3	Симптомы интоксикации	0,165268	8,2	0,013
X4	Возраст >45 лет	0,146237	7,2	0,029
X5	Лейкоциты >15x10 <sup>9</sup> /л	0,145229	7,2	0,040

Риск возникновения прогрессирования ЛХ на фоне лечения можно рассчитать по формуле с учетом факторов риска:

$$y = -0,09 + 0,49X_1 + 0,19X_2 + 0,15X_3 + 0,20X_4 + 0,15X_5.$$

Результаты однофакторного и многофакторного анализов первичных пациентов ЛХ с II/IV АБ стадиями и пациентов с первично-рефрактерной ЛХ представлены в табл. 27 и 28.

Таблица 27

Результаты однофакторного и многофакторного (модель Кокса 1) анализов первичных пациентов ЛХ с II/IV АВЕ стадиями

Факторы прогноза		Общая выживаемость (ОВ)		
		Однофакторный Анализ	Многофакторный Анализ	
		Р	ВЕТА	Р
X1	Поражение костей	<b>0,009</b>	-0,433113	<b>0,0004</b>
X2	Лейкоциты >15x10 <sup>9</sup> /л	0,082	-0,301413	<b>0,018</b>
X3	ЛДГ >1,5Хвгн	0,068	-0,282399	<b>0,027</b>
	Симптомы интоксикации	<b>0,018</b>	-0,194159	0,133



Прогноз ОВ первичных пациентов ЛХ с II/IV АВЕ стадиями может быть рассчитан с учетом неблагоприятных факторов прогноза:

ОВ=93-38X1-25X2-23X3.

Таблица 28

Результаты однофакторного и многофакторного (модель Кокса 1) анализов пациентов с первично-рефрактерной ЛХ (n=107)

Факторы прогноза		Однофакторный анализ		Многофакторный анализ			
		ОВ	ВСНЛ	ОВ		ВСНЛ	
		P		БЕТА	P	БЕТА	P
Прогрессирование на фоне терапии первой линии		<b>0,009</b>	<b>0,006</b>	- 0,214231	0,097	- 0,220789	0,087
X1	Неудачи терапии второй линии	<b>0,002</b>	<b>0,0000 0</b>	- 0,375855	<b>0,002</b>	- 0,763824	<b>0,000000</b>
X2	ЛДГ >1,5xВГН	<b>0,012</b>	0,370	- 0,310559	<b>0,014</b>	- 0,046631	0,551
X3	Проведение >2 линий терапии	<b>0,00007</b>	<b>0,0000 0</b>	- 0,272494	<b>0,033</b>	- 0,530859	<b>0,000011</b>
X4	Поражение костей	<b>0,027</b>	0,355	- 0,269949	<b>0,035</b>	- 0,014409	0,963

Прогноз ОВ и ВСНЛ у пациентов с первично-рефрактерной ЛХ можно рассчитать с учетом неблагоприятных факторов прогноза:

ОВ=122-41X1-26X2-25X3-24X4,

ВСНЛ=92-56X1-32X3.

При однофакторном анализе проведение более двух линий терапии ( $p<0,001$ ; рис. 79), неудачи терапии второй линии ( $p=0,002$ ; рис. 80), прогрессирование ЛХ на фоне проводимой терапии первой линии ( $p=0,009$ ; рис. 81), исходное поражение костей ( $p=0,009$ ; рис. 82), уровень ЛДГ выше 1,5xВГН при прогрессировании ЛХ ( $p=0,012$ ; рис. 83), симптомы интоксикации при первичном диагнозе ЛХ ( $p=0,018$ ; рис. 84), поражение костей при прогрессировании ( $p=0,027$ ; рис. 85) статистически значимо снижали показатели ОВ.

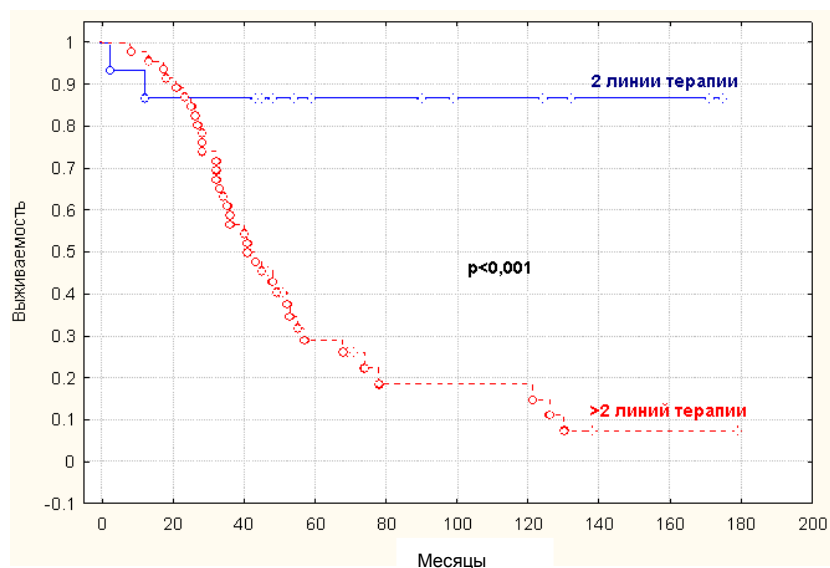


Рис. 79. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с первично-рефрактерной ЛХ в зависимости от количества линий терапии.

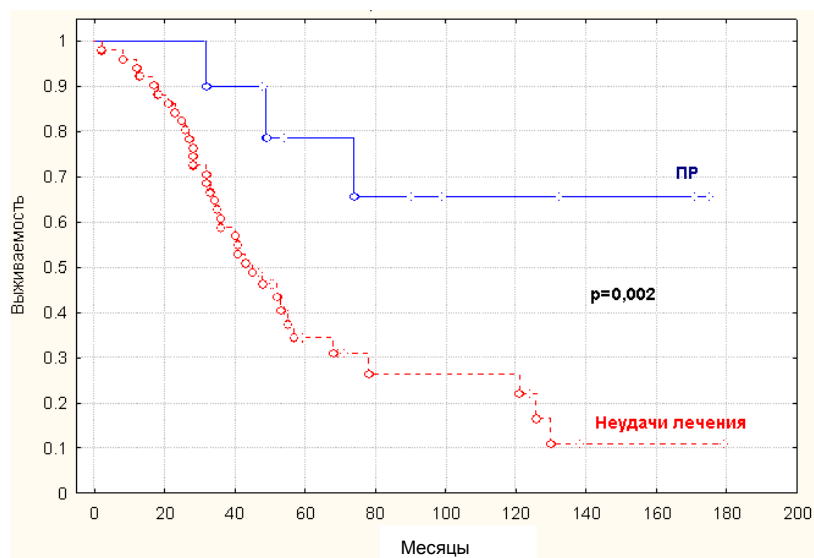


Рис. 80. Общая выживаемость пациентов (ОВ) с первично-рефрактерной ЛХ в зависимости от эффекта терапии второй линии.

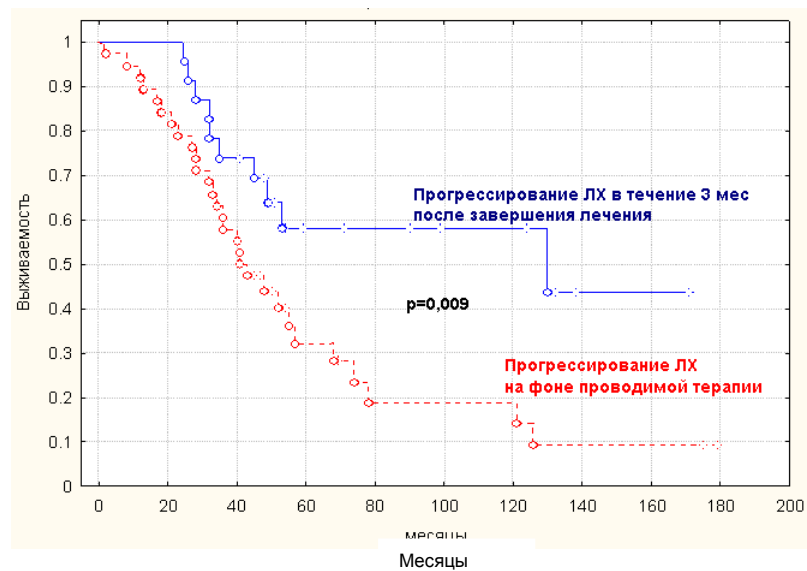


Рис. 81. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с первично-рефрактерной ЛХ в зависимости от времени прогрессирования ЛХ.

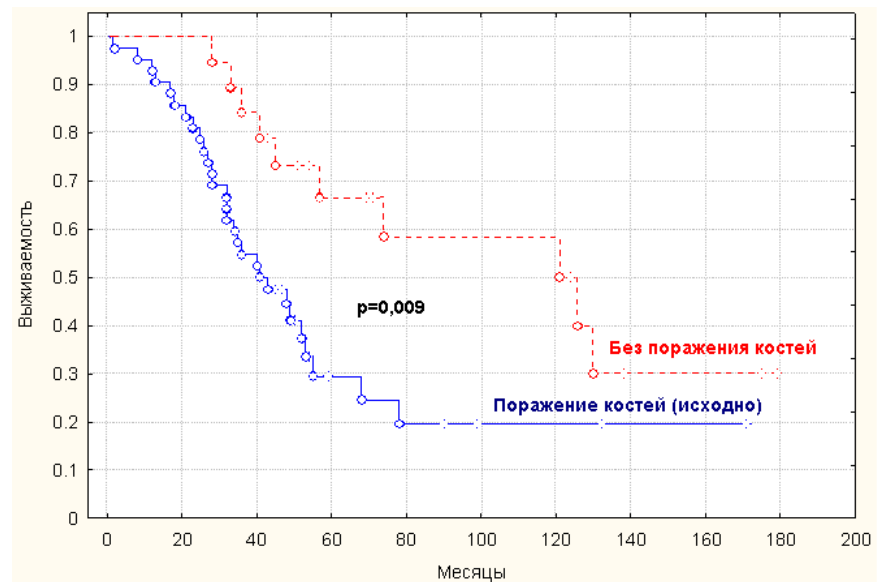


Рис. 82. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с первично-рефрактерной ЛХ в зависимости от исходного поражения костей.

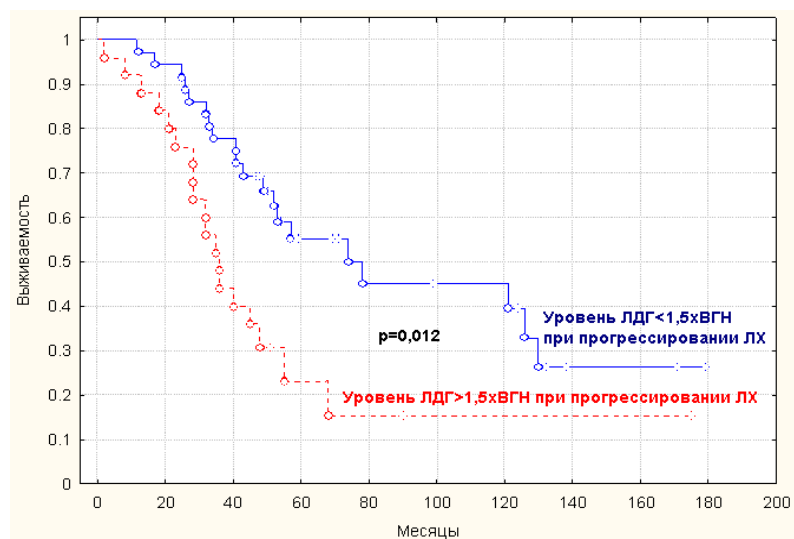


Рис. 83. Общая выживаемость пациентов (ОВ) с первично-рефрактерной ЛХ в зависимости от уровня ЛДГ при прогрессировании ЛХ.

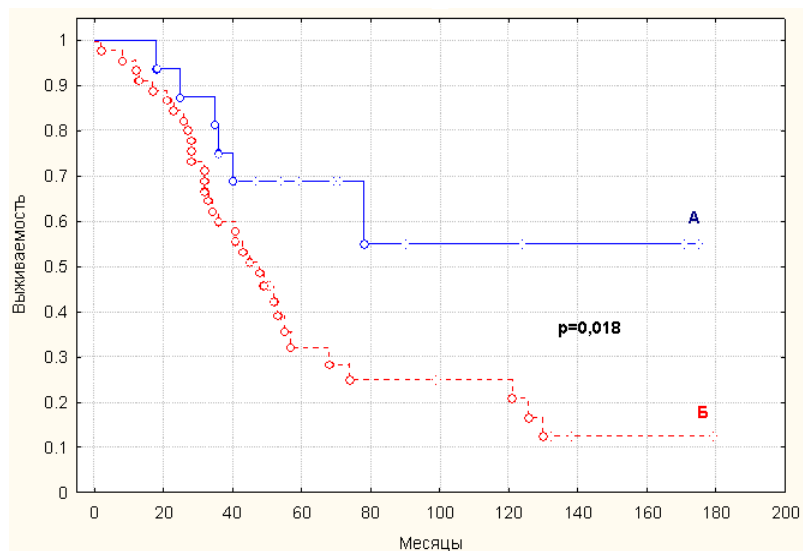


Рис. 84. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с первично-рефрактерной ЛХ в зависимости от симптомов интоксикации при первичном диагнозе ЛХ.

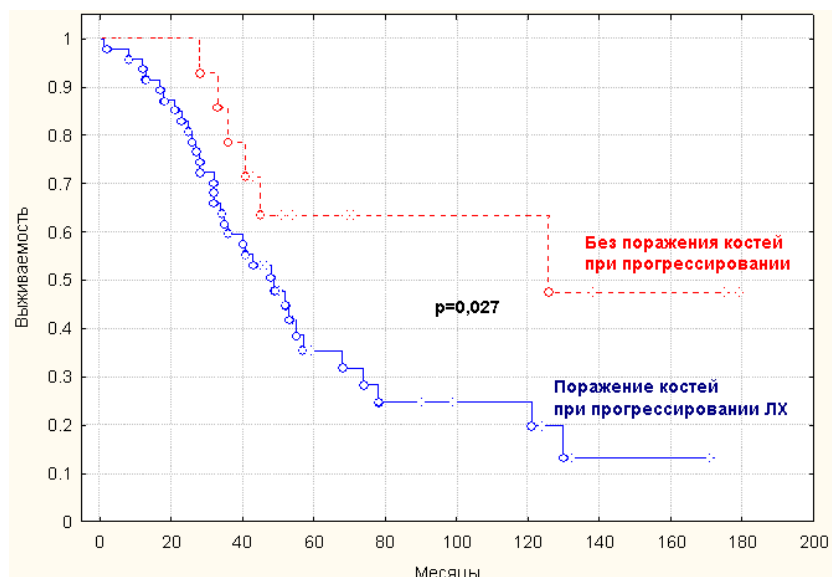


Рис. 85. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с первично-рефрактерной ЛХ в зависимости от поражения костей при прогрессировании ЛХ.

На показатели ВСНЛ при однофакторном анализе статистически значимое неблагоприятное влияние оказывали: неудачи терапии второй линии ( $p < 0,001$ ; рис. 86), проведение более двух линий терапии ( $p < 0,001$ ; рис. 87), прогрессирование ЛХ на фоне проводимой терапии первой линии ( $p = 0,006$ ; рис. 88).

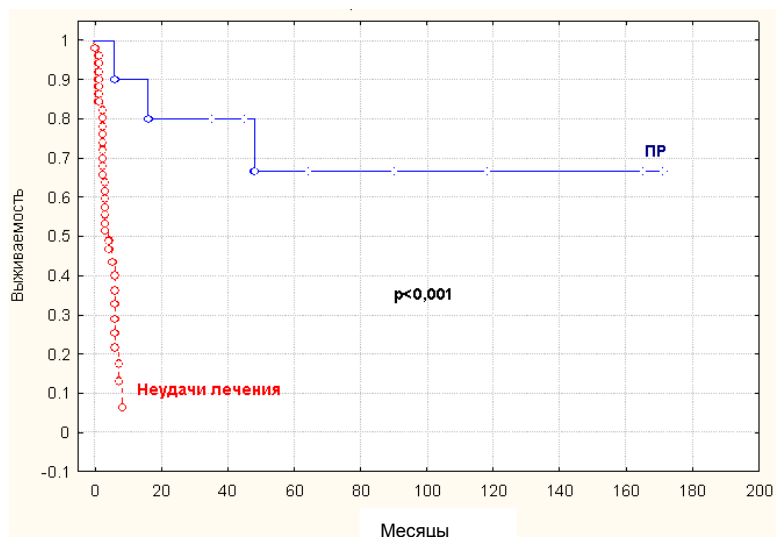


Рис. 86. Выживаемость, свободная от неудач второго лечения (ВСНЛ) у пациентов с первично-рефрактерной ЛХ в зависимости от эффекта второй линии терапии.

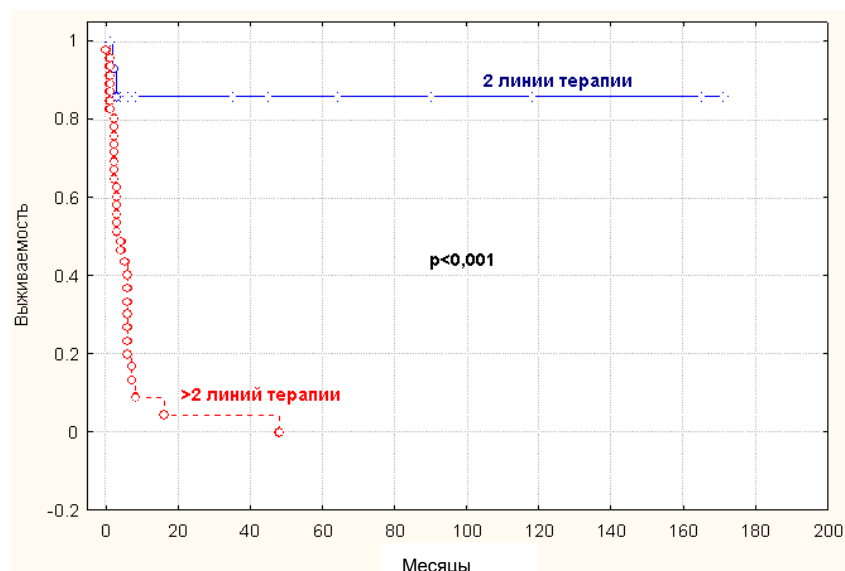


Рис. 87. Выживаемость, свободная от неудач второго лечения (ВсНЛ) у пациентов с первично-рефрактерной ЛХ в зависимости от количества линий терапии.



Рис. 88. Выживаемость, свободная от неудач второго лечения (ВсНЛ) у пациентов с первично-рефрактерными формами ЛХ в зависимости от времени прогрессирования ЛХ.

При многофакторном анализе на показатели ОВ статистически значимо неблагоприятно влияли: исходное поражение костей ( $p<0,001$ ), неудачи терапии второй линии ( $p=0,002$ ), уровень ЛДГ выше  $1,5 \times \text{ВГН}$  при прогрессировании ( $p=0,014$ ), исходный уровень лейкоцитов выше  $15 \times 10^9/\text{л}$  ( $p=0,018$ ), исходный уровень ЛДГ выше  $1,5 \times \text{ВГН}$  ( $p=0,027$ ), проведение более двух линий терапии ( $p=0,033$ ), поражение костей при прогрессировании ( $p=0,035$ ). У пациентов с уровнем ЛДГ выше  $1,5 \times \text{ВГН}$  при

прогрессировании 5-летней ОВ снижалась по сравнению с остальными (23% против 56%). Поражение костей при прогрессировании статистически значимо ухудшало 5-летнюю ОВ пациентов с первично-рефрактерной ЛХ (36% против 62%).

Статистически значимое неблагоприятное влияние на ВСНЛ при многофакторном анализе оказывали следующие факторы прогноза: неудачи терапии второй линии ( $p < 0,001$ ), проведение более двух линий терапии ( $p < 0,001$ ). При неудачах терапии второй линии 1-летняя ВСНЛ составила 0%, при достижении ПР – 90%. Статистически значимые различия в 1-летней ВСНЛ наблюдались у пациентов, которым было проведено более двух линий терапии по сравнению с двумя линиями (8% против 84%).

Многофакторный анализ по сравнению с однофакторным анализом не выявил статистически значимого влияния симптомов интоксикации при первичном диагнозе ЛХ, прогрессирования ЛХ на фоне проводимой терапии первой линии на показатели ОВ; прогрессирование ЛХ на фоне проводимой терапии первой линии на показатели ВСНЛ. Дополнительно многофакторный анализ по сравнению с однофакторным выявил статистически значимое влияние исходного уровня лейкоцитов выше  $15 \times 10^9/\text{л}$  ( $p = 0,018$ ) и ЛДГ выше  $1,5 \times \text{ВГН}$  ( $p = 0,027$ ) на показатели ОВ.

В результате проведенных однофакторного и многофакторного анализов выявлено 4 прогностических фактора, неблагоприятно влияющих на показатели ОВ при первично-рефрактерных формах ЛХ с исходными II/IV АБ стадиями с неблагоприятным прогнозом: неудачи терапии второй линии, уровень ЛДГ выше  $1,5 \times \text{ВГН}$  при прогрессировании, проведение более двух линий терапии, поражение костей при прогрессировании. Соответственно 5-летняя ОВ при ПИ 1-2 (ПИ-1 – 9 пациентов, ПИ-2 – 12 пациентов) составила 80%, при ПИ-3 (25 пациентов) – 24%, при ПИ-4 (15 пациентов) – 9%,  $p < 0,001$  (рис. 89). Пациенты с первично-рефрактерной ЛХ с ПИ-0 не зарегистрированы. В связи с небольшим числом пациентов с ПИ-1 они были объединены с пациентами, имевшими ПИ-2. Наиболее низкие показатели 5-

летней ОВ (менее 50%) отмечены при наличии 3 и 4 неблагоприятных факторов прогноза.

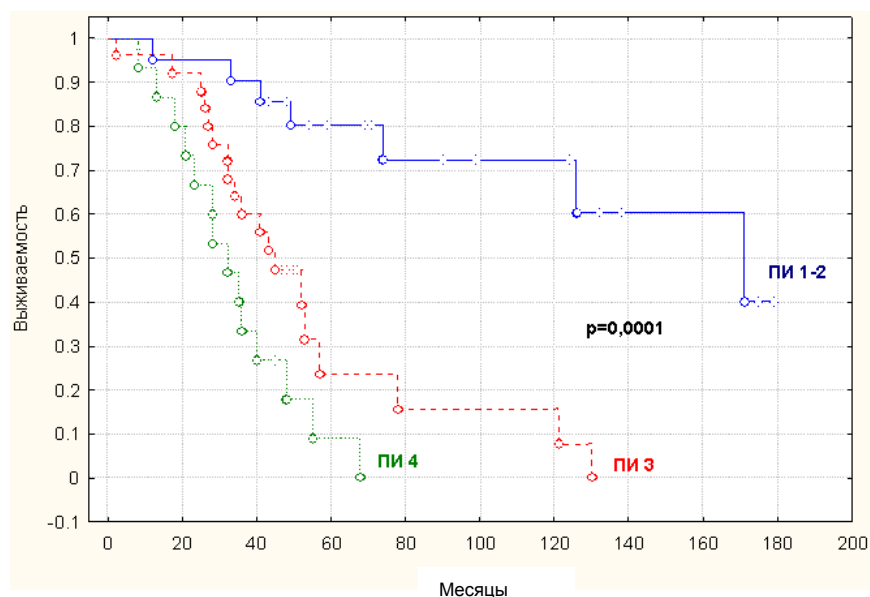


Рис. 89. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с первично-рефрактерной ЛХ в зависимости от прогностического индекса (ПИ).

В настоящее время ВДХТ с аутоТСК является общепризнанным стандартом для лечения первично-рефрактерных форм и рецидивов ЛХ. Многие исследования определили сохраняющуюся химиочувствительность и статус болезни перед трансплантацией (полная или частичная ремиссия) как предиктивные факторы БРВ и ОВ. Однако ВДХТ с аутоТСК, по данным A. Josting с соавт. (2000), не может быть проведена большинству (67%) пациентов этой группы в связи с дальнейшим прогрессированием на фоне терапии «спасения» (60%), с выраженной токсичностью терапии второй линии (11%), низким общим статусом (3%), пожилым возрастом (1%), невозможностью получения необходимого для трансплантации количества стволовых кроветворных клеток (1%) и др.

ВДХТ с аутоТСК в анализируемой группе пациентов с первично-рефрактерной ЛХ не проводилась в связи с генерализованными стадиями (79%), дальнейшим прогрессированием на фоне химиотерапии второй линии (58%), низким общим статусом (21%), возрастом старше 65 лет (5%).



Во второй линии химиотерапии первично-рефрактерных форм ЛХ использовались различные программы (n=94; 1 пациент умер от тромбоэмболии легочных артерий до начала проведения терапии второй линии): MOPP-подобные режимы (MOPP, LOPP, ELOP, COPP, CVPP, NOPP, NVPP) у 21 пациента (22%), с метотрексатом (BVM, CVM) – у 14 пациентов (15%), производными нитрозомочевины (CCNU-OPP, CCNU-BV, CVB) – у 16 пациентов (17%), антрациклиновыми антибиотиками (ABVD, CEA/ABVD, BEACOPP-базовый, COPP/ABVD) – у 31 пациента (33%), цитарабином (mini-BEAM, dexa-BEAM) – у 3 пациентов (3%), цисплатином (DHAP, GPP) – у 6 пациентов (7%), ифосфамидом (IPP) – у 1 пациента (1,5%), винкристином и блеоцином - только у 1 пациента (1,5%). Химиотерапия проведена 66 пациентам (70%), химиолучевая терапия – 28 пациентам (30%), учитывая диссеминацию процесса при прогрессировании и проведенную ЛТ в первой линии. ЛТ «спасения» на ранее необлученные области проводилась в комбинации с ПХТ на большие опухолевые массы или резидуальные очаги.

В результате проведения ПХТ второй линии (табл. 29) по схемам CCNU-BV, CCNU-OPP, MOPP, ABVD, BEACOPP-базовый, GPP, BVM были достигнуты ПР у 13 пациентов (12%) с медианой продолжительности 50,5+мес. (4-161+ мес.): у 3 пациентов с II стадиями при прогрессировании с медианой продолжительности 60+мес. (9-160+ мес.) и у 7 пациентов с IV стадиями с медианой продолжительности 42+мес. (4-161+ мес.). Важно отметить, что у 9 из 13 пациентов с ПР терапии второй линии ПИ составил 1. ОО химиотерапии второй линии составил 44% (ПР - 12%, ЧР - 32%). ЧР были достигнуты у 30 пациентов (32%) с медианой продолжительности 18,5+мес. (4-114+ мес.). У 6 из 30 пациентов с ЧР терапии второй линии ПИ равнялся 1-2. ПР терапии второй линии характеризовались наибольшей продолжительностью по сравнению с ЧР (p=0,26). Стабилизация отмечена у 14 (15%) пациентов с медианой продолжительности 8 мес. (7-11 мес.), прогрессирование ЛХ – у 37 (39%) пациентов. Вторичная рефрактерность (неудачи терапии второй линии) отмечена у 81 (88%) пациента исследуемой

группы. При этом медианы продолжительности ЧР и стабилизации превышали 6 мес. При вторичной рефрактерности в основном выявлялись первичные IV АВ стадии ЛХ (72%) и IV АВ стадии при прогрессировании (80%).

Таблица 29

Эффективность терапии второй и третьей линии у пациентов с первично-рефрактерной ЛХ

Эффект	Вторая линия (n=94)		Третья линия (n=45)	
	n	%	n	%
Полная ремиссия (ПР)	13	12	5	11
Продолжительность ПР	50,5+ мес. (4-161+ мес.)		40 мес. (4-42 мес.)	
Частичная ремиссия (ЧР)	30	32	8	18
Продолжительность ЧР	18,5+ мес. (4-114+ мес.)		8 мес. (4-23 мес.)	
Стабилизация	14	15	0	0
Прогрессирование	37	39	32	71

По данным многофакторного анализа (модель Кокса 1) применение химиотерапии во второй линии по сравнению с химиолучевым лечением ( $p=0,004$ ), прогрессирование ЛХ на фоне проводимой терапии первой линии по сравнению с прогрессированием в течение трёх месяцев после окончания лечения ( $p=0,021$ ) ассоциировались с неудачами терапии второй линии у пациентов с первично-рефрактерной ЛХ (табл. 20). При достижении ПР терапии второй линии показатели 5-летней ОВ и ВСНЛ повышались на 44% и 66% по сравнению с неудачами лечения (78% и 66% против 34% и 0%),  $p=0,002$  и  $p<0,001$ .

Таблица 30

Многофакторный анализ (модель Кокса 1) факторов, ассоциированных с неудачами терапии второй линии у пациентов с первично-рефрактерной ЛХ

Факторы риска		ВЕТА	Kj, %	P
X1	Проведение химиотерапии во второй линии (по сравнению с химиолучевой терапией)	0,210430	30,6	0,004
X2	прогрессирование ЛХ на фоне проводимой терапии первой линии (по сравнению с	0,143235	20,4	0,021

	прогрессированием в течение трёх месяцев после окончания лечения)			
--	---	--	--	--

Риск неудачи лечения терапии второй линии можно рассчитать по формуле учитывая факторы риска:  $y=0,26+0,20X_1+0,14X_2$ .

Анализ первично-рефрактерных пациентов (n=107) выявил 41 пациента (38%) с прогрессированием ЛХ на фоне проведения первых двух циклов химиотерапии. При первичном стадировании II АВЕ стадии ЛХ с неблагоприятным прогнозом отмечены у 33 пациентов (31%), IV АВ стадии – у 74 пациентов (69%); симптомы интоксикации – у 79 пациентов (74%); наличие более 1 экстранодальной локализации – у 44 пациентов (11%). При прогрессировании ЛХ II АВ стадии выявлены у 22 пациентов (21%), IV АВ стадии – у 83 пациентов (79%); симптомы интоксикации – у 30 пациентов (28%); наличие более 1 экстранодальной локализации – у 22 пациентов (21%), ПИ  $\geq 3$  – у 69 пациентов (65%). В результате проведения второй линии ПХТ по схемам MOPP, CCNU-BV, BEACOPP-базовый с последующим присоединением ЛТ 2 пациентам ПР были достигнуты у 3 пациентов с медианой продолжительности 42 мес. (9-160 мес.). ЧР отмечены у 6 пациентов при применении ПХТ по схемам ABVD, CEA/ABVD, CVB, BVM, LOPP с последующей ЛТ у 2 пациентов с медианой продолжительности 20 мес. (6-114 мес.). Стабилизация в течение 11 мес. регистрировалась у 1 пациента при проведении ПХТ по схеме ABVD, прогрессирование – у 12 пациентов (52%). 5-летняя ОВ и ВСНЛ у пациентов с прогрессированием ЛХ на фоне проведения первых двух циклов ПХТ составили 42% и 13% и не отличались от остальных пациентов с первично-рефрактерной ЛХ – 43% и 27% ( $p=0,474$ ,  $p=0,341$ ).

Кратковременный эффект терапии первой линии с медианой продолжительности 2 мес. был достигнут у 35 пациентов (33%): ПР у 16 пациентов (15%) и ЧР у 19 пациентов (18%). В этой группе первичные II АВ стадии ЛХ с неблагоприятным прогнозом отмечены у 12 пациентов (35%), IV

АВ стадии – у 23 пациентов (65%), симптомы интоксикации – у 26 пациентов (75%); наличие более 1 экстранодальной локализации – у 14 пациентов (40%). При прогрессировании заболевания II АВ стадии зарегистрированы у 9 пациентов (25%), IV АВ стадии – у 26 пациентов (75%), симптомы интоксикации – у 7 пациентов (20%), наличие более 1 экстранодальной локализации – у 4 пациентов (10%). ПИ $\geq$ 3 выявлен у 19 пациентов (55%). В результате проведения терапии второй линии ПР достигнута у 6 пациентов с кратковременным эффектом терапии первой линии с медианой продолжительности 50+ мес. (4-120+ мес.), ЧР – у 4 пациентов с медианой продолжительности 7 мес. (4-33 мес.), стабилизация – у 1 пациента, прогрессирование – у 9 пациентов. Несмотря на кратковременный эффект терапии первой линии, показатели 5-летней ОВ и ВСНЛ пациентов этой группы статистически незначимо превышали остальных пациентов с первично-рефрактерной ЛХ (52% и 37% против 38% и 12%),  $p=0,108$  и  $p=0,097$ .

Терапия «спасения» использовалась у 7 пациентов: с препаратами платины (DHAP, GPP) у 4 пациентов, цитарабином (mini-BEAM, dexam-BEAM) у 2 пациентов, ифосфамидом (IPP) у 1 пациента. В первой линии этим пациентам применялись режимы BEACOPP-базовый (6 пациентам) и MOPP (1 пациенту). Прогрессирование на фоне проведения терапии первой линии выявлено у 4 пациентов, в течение трех месяцев после завершения терапии первой линии – у 3 пациентов. При прогрессировании ЛХ IV АВ стадии отмечены у 6 пациентов, ПИ  $\geq$ 3 – у 6 пациентов, симптомы интоксикации – у 2 пациентов, наличие более 1 экстранодальной локализации – у 1 пациента. В результате проведения терапии «спасения» по схеме RGP ПР продолжительностью 36+ мес. была достигнута только у 1 пациента с IV стадией при прогрессировании ЛХ, ПИ-1 (поражение костей). Кратковременная ЧР (4 мес.) достигнута у 1 пациента с IV стадией при прогрессировании ЛХ, ПИ-3 (поражение костей при прогрессировании ЛХ, неудачи терапии второй линии, проведение более двух линий терапии) при

применении ПХТ по схеме DHAP. У остальных 5 пациентов этой группы наблюдалось дальнейшее прогрессирование ЛХ. При медиане выживаемости 45 мес. (28-57 мес.) 5 пациентов из 7 этой группы умерло от дальнейшего прогрессирования основного процесса.

За период проведения клинического исследования из общей группы пациентов (n=107) с первично-рефрактерным течением ЛХ выделено 27 пациентов (25%), которым было проведено только две линии терапии в связи с продолжительным ОО. Первичные II АВ стадии ЛХ с неблагоприятным прогнозом отмечены у 11 пациентов (40%), IV АВ стадии – у 16 пациентов (60%), симптомы интоксикации – у 16 пациентов (60%), наличие более 1 экстранодальной локализации – у 11 пациентов (40%). При прогрессировании ЛХ II АВ стадии зарегистрированы у 4 пациентов (13%), IV АВ стадии – у 23 пациентов (87%), симптомы интоксикации – у 5 пациентов (20%), наличие более 1 экстранодальной локализации – у 4 пациентов (13%), ПИ-1-2 – у 22 пациентов (80%). Прогрессирование на фоне проводимой терапии первой линии выявлено у 11 пациентов (40%), в течение трех месяцев после завершения терапии первой линии – у 16 пациентов (60%). ПР были достигнуты у 13 пациентов (47%) (II АВ стадии выявлены у 4 пациентов, IV АВ стадии – у 9 пациентов, ПИ-1-2 – у 12 пациентов) при проведении терапии второй линии по схемам CCNU-BV, CCNU-OPP, ABVD, BEACOPP-базовый, GPP с последующей ЛТ у 5 пациентов с медианой продолжительности 118+ мес. (40-161+ мес.). На фоне терапии второй линии по схемам LOPP, BVM, CVM, ABVD, CEA/ABVD, BEACOPP-базовый с последующей ЛТ у 1 пациента ЧР достигнуты у 7 пациентов с IV АВ стадиями ЛХ (ПИ-1-2 отмечен у 5 пациентов, ПИ-3 – у 2 пациентов) с медианой продолжительности 26 + мес. (12-114+ мес.). Прогрессирование выявлено у 1 пациента с IV стадией, ПИ-3 (неудачи терапии второй линии, уровень ЛДГ выше 1,5xВГН, поражение костей) на фоне проведения ПХТ второй линии по схеме BEACOPP-базовый. У пациентов, которым было проведено только две линии терапии, отмечены самые высокие показатели 5-

летней ОВ и ВСНЛ по сравнению с остальными пациентами с первично-рефрактерной ЛХ (87% и 85% против 29% и 0%),  $p < 0,001$ .

При проведении химиотерапии третьей линии пациентам с первично-рефрактерной ЛХ ( $n=45$ ) по схемам: МОРР-подобные режимы (МОРР, LОРР, NVPP, NOPP, МОРР/ABV) 15 пациентам (33%), с производными нитрозомочевины (CCNU-OPP, CVB) 8 пациентам (18%), метотрексатом (BVM) 6 пациентам (13%), антрациклиновыми антибиотиками (BEACOPP-базовый) 4 пациентам (9%), цисплатином (GPP) 3 пациентам (7%), винкристином и блеоцином 3 пациентам (7%), сегидрином 4 пациентам (9%), винбластином 2 пациентам (4%) ПР были достигнуты у 5 пациентов (11%) с медианой продолжительности 40 мес. (4-42 мес.), ЧР – у 8 пациентов (18%) с медианой продолжительности 8 мес. (4-23 мес.). В терапии третьей линии чаще всего применялись МОРР-подобные режимы химиотерапии. Частота ОО терапии третьей линии была сопоставима терапии второй линии (29% против 37%),  $p=0,09$ . При этом наиболее продолжительный, но без статистически значимых различий ( $p=0,34$ ), ОО наблюдался при проведении терапии второй линии по сравнению с третьей линией (медианы продолжительности ПР и ЧР достигли 50,5+мес. и 18,5+мес. против 40 мес. и 8 мес.). Прогрессирование на фоне проведения терапии третьей линии отмечено у большинства пациентов (71%) с рефрактерным течением ЛХ (табл. 31).

Таблица 31

Эффективность терапии второй и третьей линий

Эффект	вторая линия ( $n=94$ )		третья линия ( $n=45$ )	
	n	%	n	%
ПР	13	12	5	11
Продолжительность ПР	50,5+ мес. (4-161+ мес.)		40 мес. (4-42 мес.)	
ЧР	30	32	8	18
Продолжительность ЧР	18,5+ мес. (4-114+ мес.)		8 мес. (4-23 мес.)	
Стабилизация	14	15	0	0
Прогрессирование	37	39	32	71

В анализируемой группе первично-рефрактерной ЛХ ( $n=107$ ) было проведено более двух линий терапии у 79 пациентов (74%). При первичной

ЛХ II АВ стадии с неблагоприятным прогнозом отмечены у 19 пациентов (24%), IV АВ стадии – у 60 пациентов (76%), симптомы интоксикации – у 63 пациентов (80%), наличие более 1 экстранодальной локализации – у 33 пациентов (42%). При прогрессировании ЛХ II АВ стадии зарегистрированы у 16 пациентов (20%), IV АВ стадии – у 63 пациентов (80%), симптомы интоксикации – у 33 пациентов (42%), наличие более 1 экстранодальной локализации – у 14 пациентов (18%). У большинства пациентов этой группы отмечено наличие 3 или 4 неблагоприятных факторов прогноза: ПИ-3-4 – у 62 пациентов (78%). Прогрессирование на фоне проведения терапии первой линии выявлено у 53 пациентов (67%), в течение трех месяцев после завершения терапии первой линии – у 26 пациентов (33%). При проведении терапии второй линии по схемам MOPP, BVM, BEACOPP-базовый у 6 пациентов (7%) достигнута ПР с медианой продолжительности 9 мес. (4-42 мес.) и у 9 пациентов (11%) – ЧР с медианой продолжительности 18 мес. (4-34 мес.). Стабилизация с медианой продолжительности 8 мес. (7-11 мес.) отмечена у 4 пациентов (7%). Дальнейшее прогрессирование ЛХ регистрировалось у большинства пациентов этой группы (60 пациента -76%). В группе пациентов, которым было проведено более двух линий терапии выявлены наиболее низкие показатели 5-летней ОВ и ВСНЛ – 29% и 0% по сравнению с остальными пациентами с первично-рефрактерной ЛХ – 87% и 85% ( $p<0,001$ ).

При медиане наблюдения 57 мес. (2-179 мес.) из 107 пациента умерло 79 пациентов (74%). Большинство пациентов умерло от дальнейшего прогрессирования основного процесса – 78 пациентов (98%). От тромбоэмболии легочных артерий умер 1 пациент (2%) до начала проведения терапии второй линии.

По результатам проведенного исследования 5-летняя ОВ у пациентов с первично-рефрактерной ЛХ составила 42%, у первичных пациентов ЛХ, находящихся в ПР (группа исторического контроля) с медианой продолжительности 105+ мес. (35-252+ мес.) - 99%,  $p<0,001$  (рис. 90).

Эффективность терапии первой линии имеет важное значение для снижения частоты возникновения первично-рефрактерных форм и рецидивов ЛХ.



Рис. 90. Общая выживаемость пациентов с первично-рефрактерной ЛХ и первичной ЛХ с II/IV стадиями с неблагоприятным прогнозом, находящихся в ПР



## ГЛАВА VIII РЕЦИДИВЫ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

В общей группе пациентов за прошедший период выявлено 93 пациента (17%) с рецидивами ЛХ.

Многофакторный анализ (модель Кокса 1) выявил факторы риска рецидивов ЛХ (табл. 32): массивное опухолевое поражение ( $p<0,001$ ), нарушение режима ХТ ( $p=0,003$ ), возраст старше 45 лет ( $p=0,03$ ), позднее начало специфического лечения (более 12 мес. от первых симптомов заболевания) ( $p=0,012$ ).

Таблица 32

Многофакторный анализ (модель Кокса 1) факторов риска рецидивов ЛХ

Факторы риска		БЕТА	Kj, %	P
X1	Массивное опухолевое поражение	0,372122	21,5	0,000000
X2	Нарушение режима химиотерапии	0,200430	11,6	0,003
X3	Возраст >45 лет	0,198706	11,6	0,003
X4	Позднее начало специфического лечения (более 12 мес. от первых симптомов интоксикации)	0,162727	9,3	0,012

Риск возникновения рецидивов ЛХ можно рассчитать по формуле с учетом факторов риска:  $y=0,06+0,48X1+0,26X2+0,29X3+0,21X4$ .

В результате проведения многофакторного анализа (модель Кокса 1) выявлены факторы риска ранних рецидивов ЛХ (табл. 33): массивное опухолевое поражение ( $p<0,001$ ), уровень гемоглобина ниже 105 г/л ( $p=0,011$ ), уровень альбумина ниже 40 г/л ( $p=0,014$ ), уровень лейкоцитов выше  $15 \times 10^9/\text{л}$  ( $p=0,018$ ), возраст старше 45 лет ( $p=0,026$ ).

Таблица 33

Многофакторный анализ (модель Кокса 1) факторов риска ранних рецидивов ЛХ

Факторы риска		БЕТА	Kj, %	P
X1	Массивное опухолевое поражение	0,328820	16,2	0,000056
X2	Гемоглобин <105 г/л	0,210115	10,3	0,011
X3	Альбумин <40 г/л	0,201438	9,8	0,014
X4	Лейкоциты > $15 \times 10^9/\text{л}$	0,196441	9,8	0,018
X5	Возраст >45 лет	0,177235	8,8	0,026

Риск возникновения ранних рецидивов ЛХ можно рассчитать по формуле учитывая факторы риска:

$$y=0,06+0,42X1+0,29X2+0,26X3+0,17X4+0,23X5.$$

Во второй линии терапии рецидивов ЛХ использовались различные стандартные программы: МОРР-подобные режимы (МОРР, ЛОРР, ЛОРР/ABV) у 27 пациента (33%), с метотрексатом (BVM) – у 4 пациентов (5%), производными нитрозомочевина (CCNU-ОРР, СЕР, CVB) – у 6 пациентов (8%), антрациклиновыми антибиотиками (ABVD, СЕА/ABVD, BEACOPP-базовый) – у 36 пациентов (44%), цитарабином (mini-BEAM) – у 2 пациента (2%), цисплатином и гемзаром (PG) – у 4 пациентов (6%), монокимиотерапия винбластином - только у 2 пациента (2%). Химиотерапия проведена 70 пациентам (87%), химиолучевая терапия – только 11 пациентам (13%), учитывая диссеминацию процесса при рецидивах и проведенную ЛТ в первой линии. ЛТ «спасения» на ранее необлученные области проводилась в комбинации с ПХТ на большие рецидивные опухолевые массы или резидуальные (остающиеся) очаги.

ВДХТ с аутоТСК в анализируемой группе пациентов с рецидивами ЛХ не проводилась в связи с исходно генерализованными стадиями (53%), дальнейшим прогрессированием на фоне химиотерапии второй линии (32%), пожилым возрастом (8%), низким общим статусом (32%).

В результате проведения стандартной ПХТ второй линии по схемам МОРР, ЛОРР, ЛОРР-ABV, ABVD, СЕА/ABVD, BEACOPP-базовый достигнуты ПР у 29 пациентов (36%) с медианой продолжительности 37,5+мес. (4-217 мес.): у 18 пациентов (62%) с I/II АВЕ стадиями при рецидивах с медианой продолжительности 44+мес. (4-237 мес.) и у 11 пациентов (38%) с III/IV АВ стадиями при рецидивах с медианой продолжительности 30+мес. (4-227 мес.),  $p=0,502$  (табл. 34).

## Эффективность терапии второй линии у пациентов с рецидивами ЛХ (n=81)

Эффект терапии второй линии	Терапия второй линии	
	n	%
Полная ремиссия (ПР)	29	36
Продолжительность ПР	62мес (10 – 142мес)	
Частичная ремиссия (ЧР)	30	37
Продолжительность ЧР	10мес (3-32мес)	
Стабилизация	8	10
Прогрессирование	14	17

Чаще всего ПР наблюдались при первых поздних рецидивах – у 15 пациентов (52%), реже при множественных (8 пациентов – 29%) и первых ранних (5 пациента – 19%) рецидивах. Высокая частота ПР отмечена при рецидивах, возникших вне зоны облучения (86% против 14% в зоне облучения). Наиболее продолжительные ПР наблюдались при первых ранних и поздних рецидивах по сравнению с множественными рецидивами (медиана продолжительности 83+мес. и 47+мес. против 13+мес.),  $p=0,03$ . ОО стандартной химиотерапии второй линии составил 63% (ПР - 33%, ЧР - 30%). Из 30 пациентов с ЧР у 20 пациентов (68%) выявлены поздние рецидивы, у 25 пациентов (84%) – распространенные III/IV АВ стадии при рецидивах и рецидивы вне зоны облучения. Медиана продолжительности ЧР составила 26,5+мес. (4-152 мес.) и не отличалась от продолжительности ПР ( $p=0,237$ ). При достижении ПР во второй линии терапии показатели 5-летней и актуриальной 10-летней ОВ повышались на 17% и 36% (95% против 78% и 59%) по сравнению с ЧР,  $p=0,0004$ . Стабилизация отмечена у 8 (10%) пациентов, прогрессирование – у 14 (17%) пациентов. Вторичная рефрактерность (неудачи терапии второй линии) отмечена у 52 (64%) пациентов ЛХ: у 15 (29%) пациентов с ранними и у 37 (71%) с поздними рецидивами. При этом у 40% рецидивы возникали в течение трех лет, а у

59% – в течение 5 лет после завершения терапии первой линии. При вторичной рефрактерности в основном выявлялись IV АВ стадии ЛХ при рецидивах (76%).

Статус Карновского  $<80$  ( $p=0,0001$ ), наличие более 1 экстранодальной локализации ( $p=0,0004$ ), распространенные III/IV АВ стадии при рецидивах ( $p=0,001$ ), наличие симптомов интоксикации ( $p=0,023$ ), поражение 5 и более областей лимфатических узлов ( $p=0,027$ ), содержание альбумина  $<40$  г/л ( $p=0,037$ ), появление новых нодальных поражений ( $p=0,041$ ) как неблагоприятные прогностические факторы ассоциируются с неудачами терапии второй линии у пациентов с рецидивами ЛХ. У пациентов с неудачами второй линии терапии снижались показатели 5-летней и актуриальной 10-летней ОВ на 17% и 55% по сравнению с достижением ПР (78% и 40% против 95%,  $p=0,0001$ ).

У 22 пациентов (24%) с исходными распространенными IV АВ стадиями с  $IPS \geq 3$  ранние рецидивы выявлены у 7 пациентов (33%), поздние – у 15 пациентов (67%). В течение 5 лет после завершения лечебной программы рецидивы выявлены у 19 пациентов (87%). В результате проведения стандартной ПХТ второй линии ПР были достигнуты у 7 пациентов (33%) с медианой продолжительности 32+ мес. (4-217 мес.), ЧР – у 9 пациентов (40%) с такой же продолжительностью (27+ мес., 6-153 мес.). У пациентов с  $IPS \geq 3$  показатели 5-летней и актуриальной 10-летней ОВ не отличались по сравнению с общей группой (80% и 40% против 84% и 35%,  $p=0,244$ ).

Результаты однофакторного и многофакторного анализов первичных пациентов с ЛХ II/IVABE стадиями и рецидивов представлены в табл. 35, 36.

Таблица 35

Результаты однофакторного и многофакторного (модель Кокса 1) анализов  
у первичных пациентов с ЛХ II/IVABE стадиями

Факторы прогноза	ОВ		БРВ		5-лет ОВ %	10-лет ОВ %	5-лет БРВ %
	Одно- факт. анализ	Много- факт. анализ	Одно- факт. Анализ	Много- факт. Анализ			
	P		P				
<u>Симптомы интоксикации:</u> В А	0,129	0,569	<b>0,033</b>	0,126	72 79	34 36	12 14
<u>Гистологический вариант:</u> смешанно- клеточный нодулярный склероз	<b>0,027</b>	0,122	<b>0,024</b>	0,231	80 75	10 40	0 15
поражение ≥5 обл. ЛУ	<b>0,019</b>	0,518	<b>0,015</b>	0,321	78	33	11
≤5 обл. ЛУ					75	36	19
Фибриноген: ≥4,5 г/л	<b>0,018</b>	0,223	<b>0,032</b>	0,558	63	38	12
≤4,5 г/л					96	39	24
ABVD vs MOPP BEACOPP vs ABVD	0,418 0,201	<b>0,009</b> 0,512	0,751 0,179	0,101 0,918	84vs85 90vs84	50vs61 80vs50	7vs23 20vs7
(базовый) BEACOPP vs MOPP (базовый)	0,444	<b>0,014</b>	0,173	0,288	90vs85	80vs61	20vs23

Таблица 36

Результаты однофакторного и многофакторного (модель Кокса 1) анализов у пациентов с рецидивами ЛХ

Факторы прогноза		Однофакт. анализ		Многофакт. Анализ				5-лет ОВ %	10-лет ОВ %	5-лет ВСНЛ %
		ОВ	ВСНЛ	ОВ		ВСНЛ				
		P	P	BETA	P	BETA	P			
X1	Стадии: III/IV I/II	0,212	0,156	-0,152670	0,232	-0,324075	<b>0,002</b>	76 76	21 43	5 24
X2	Статус Карновского: <80/80-100	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	-0,208369	0,101	-0,268931	<b>0,008</b>	75 78	25 40	0 16
X3	Альбумин: <40 г/л >40 г/л	<b>0,044</b>	0,18313	-0,283969	<b>0,024</b>	-0,203380	0,109	69 78	23 46	0 14
X4	>1/1 экстранодальная локализация	<b>0,014</b>	<b>0,009</b>	-0,239017	0,059	-0,337489	<b>0,007</b>	73 78	27 41	0 19
X5	Новые экстранодальные /нодальные локализации	0,208	<b>0,041</b>	-0,026690	0,836	-0,249204	<b>0,049</b>	73 77	33 35	8 20
X6	Терапия II линии: ХТ ХТ+ЛТ	0,193	0,316	-0,283154	<b>0,024</b>	-0,258010	<b>0,041</b>	88 76	63 31	9 25
X7	Эффект терапии II линии: ПР Неудачи лечения	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	-0,435159	<b>0,0003</b>	-0,674809	<b>0,000</b>	95 78	95 40	21 0
X8	Время до рецидива: ≤12 мес. >12 мес.	<b>0,011</b>	<b>0,034</b>	-0,316755	<b>0,011</b>	0,024313	0,849	68 94	24 72	11 11

Прогноз ОВ и ВСНЛ у пациентов с рецидивами ЛХ можно рассчитать с учетом неблагоприятных факторов прогноза:

ОВ=203-54X7-49X8-41X3-40X6,

ВСНЛ=198-59X7-31X4-28X1-26X2-25X6-23X5.

При однофакторном анализе неудачи второй линии терапии по сравнению с достижением ПР ( $p=0,0001$ ; рис. 91), статус Карновского <80 при рецидивах ( $p=0,0002$ ; рис. 92), наличие >1 экстранодальной локализации при рецидивах ( $p=0,01$ ; рис. 93), возникновение первых ранних рецидивов ( $p=0,01$ ; рис. 94), исходный уровень фибриногена  $\geq 4,5$  г/л ( $p=0,018$ ; рис. 95), исходное поражение  $\geq 5$  областей лимфоузлов ( $p=0,019$ ; рис. 96), смешанно-клеточный гистологический вариант ( $p=0,027$ ; рис. 97), уровень альбумина <40 г/л при рецидивах ( $p=0,04$ ; рис. 98) статистически значимо снижали показатели ОВ.

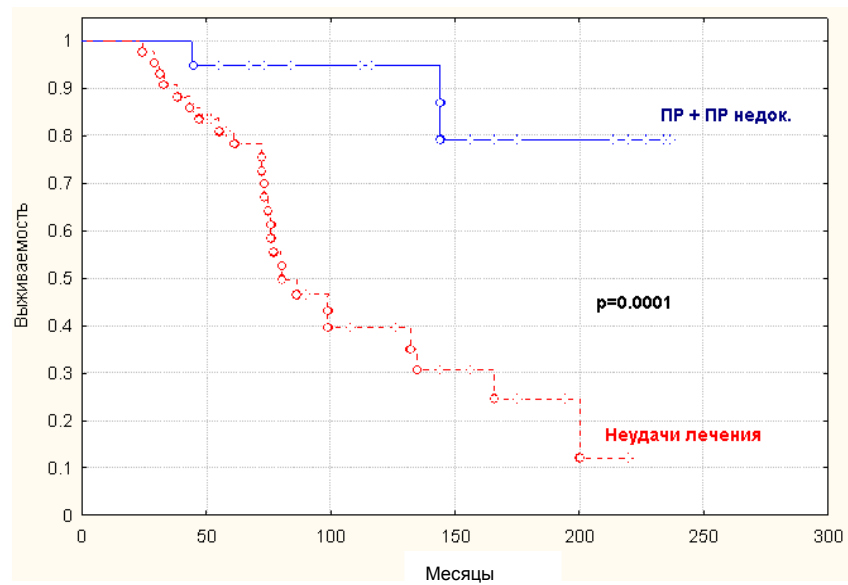


Рисунок 91. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с рецидивами ЛХ в зависимости от эффекта терапии второй линии.

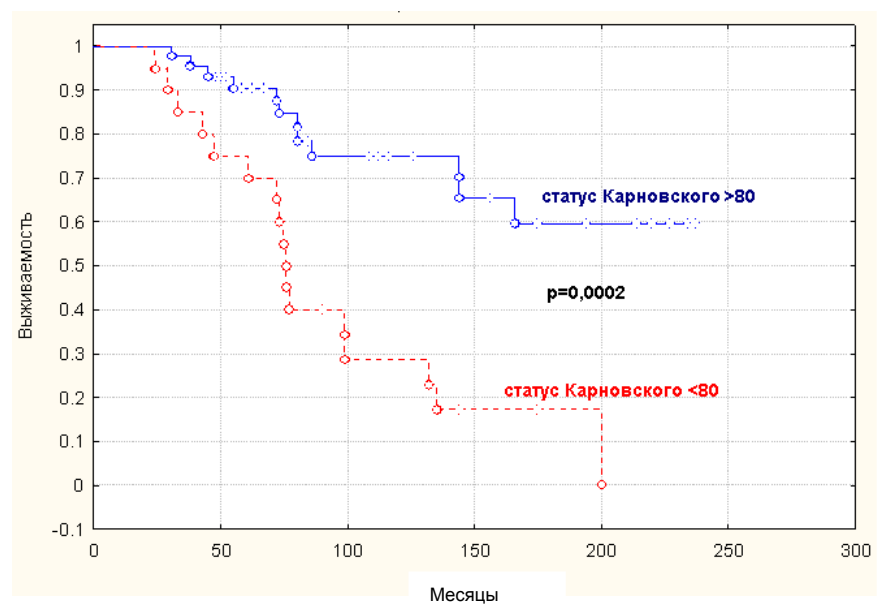


Рис. 92. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с рецидивами ЛХ в зависимости от статуса Карновского.

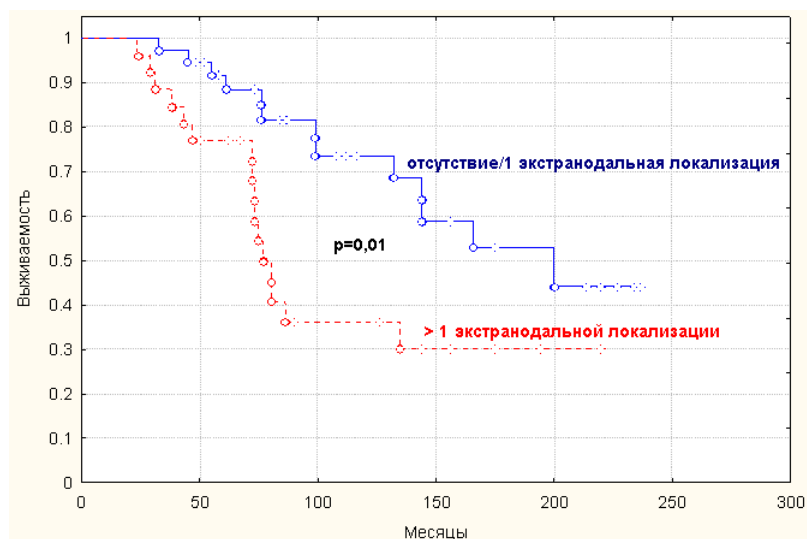


Рис. 93. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с рецидивами ЛХ в зависимости от количества экстранодальных локализаций.

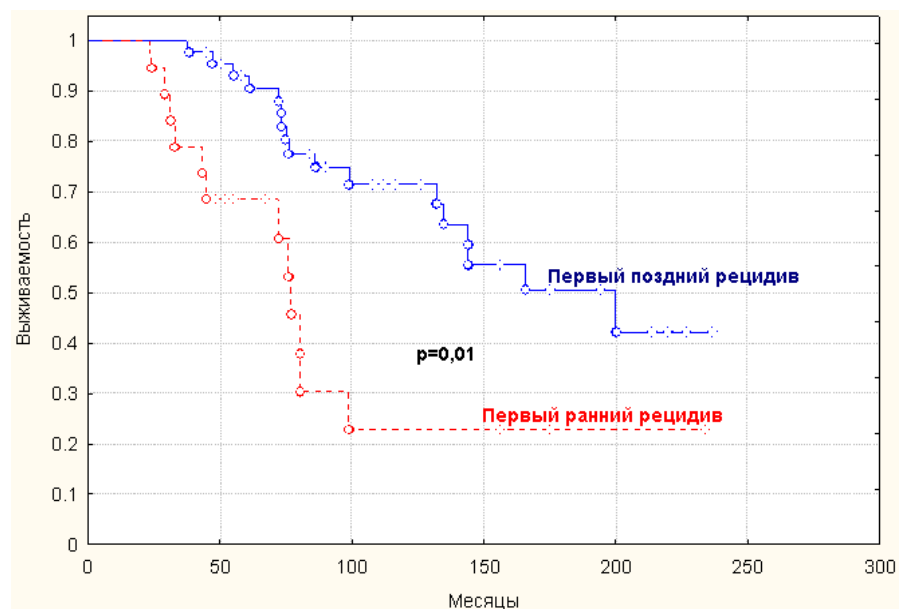


Рис. 94. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с рецидивами ЛХ в зависимости от сроков возникновения первого рецидива.



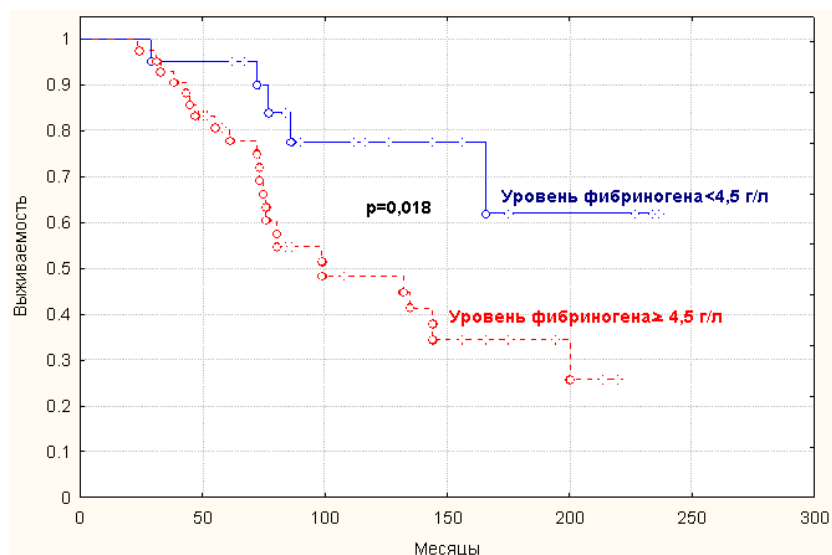


Рис. 95. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с рецидивами ЛХ в зависимости от исходного уровня фибриногена.

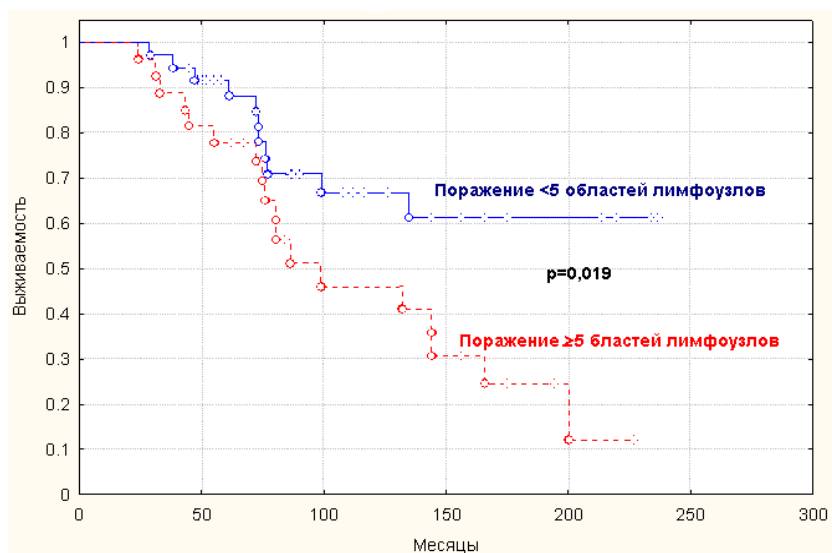


Рис. 96. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с рецидивами ЛХ в зависимости от исходного количества поражения областей лимфоузлов.

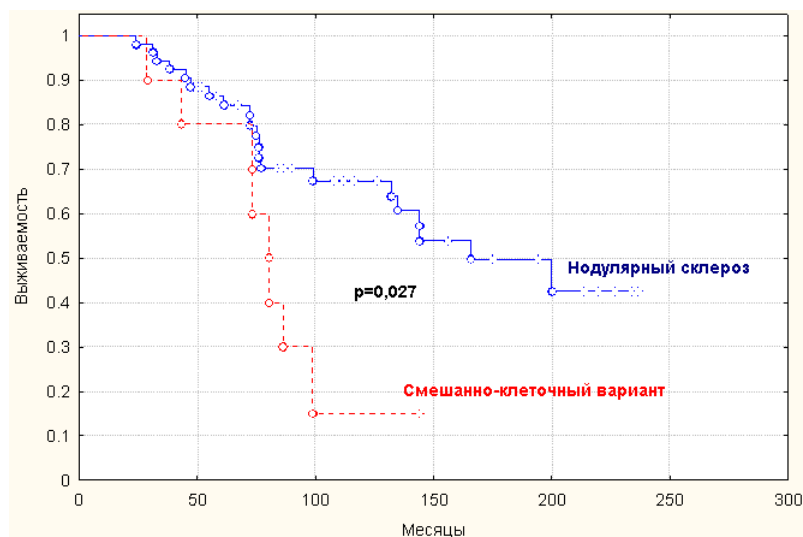


Рис. 97. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с ЛХ в зависимости от гистологического варианта ЛХ.

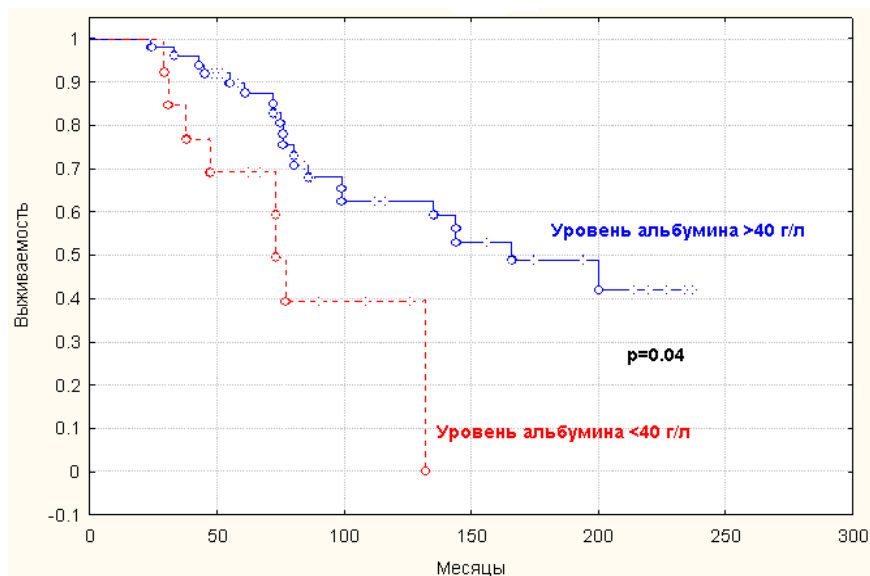


Рис. 98. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с рецидивами ЛХ в зависимости от уровня альбумина при рецидивах.

Статистически значимо при однофакторном анализе на показатели БРВ неблагоприятно влияли: поражение  $\geq 5$  областей лимфоузлов ( $p=0,015$ ; рис. 99), смешанно-клеточный гистологический вариант ( $p=0,024$ ; рис. 100), уровень фибриногена  $\geq 4,5$  г/л ( $p=0,032$ ; рис. 101), симптомы интоксикации ( $p=0,033$ ; рис. 102).

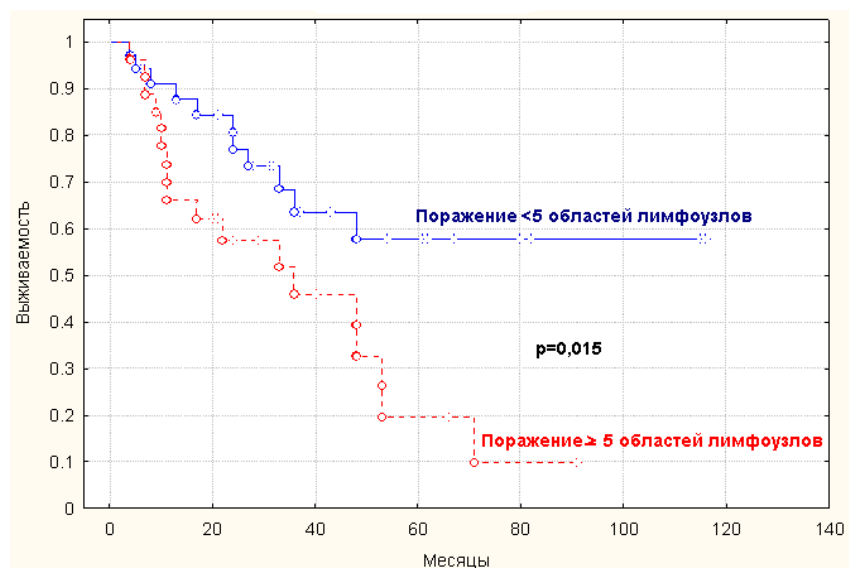


Рис. 99. Безрецидивная выживаемость (БРВ) у пациентов с рецидивами ЛХ в зависимости от количества пораженных областей лимфоузлов.

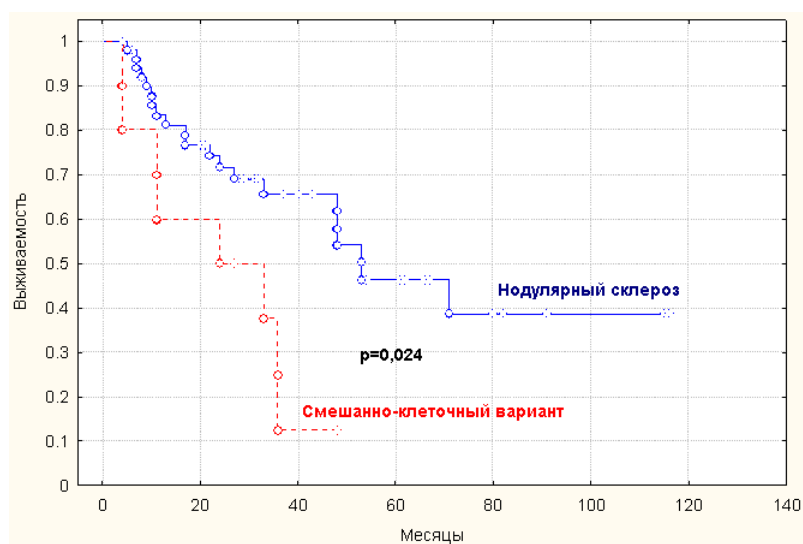


Рис. 100. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов с рецидивами ЛХ в зависимости от гистологического варианта ЛХ.

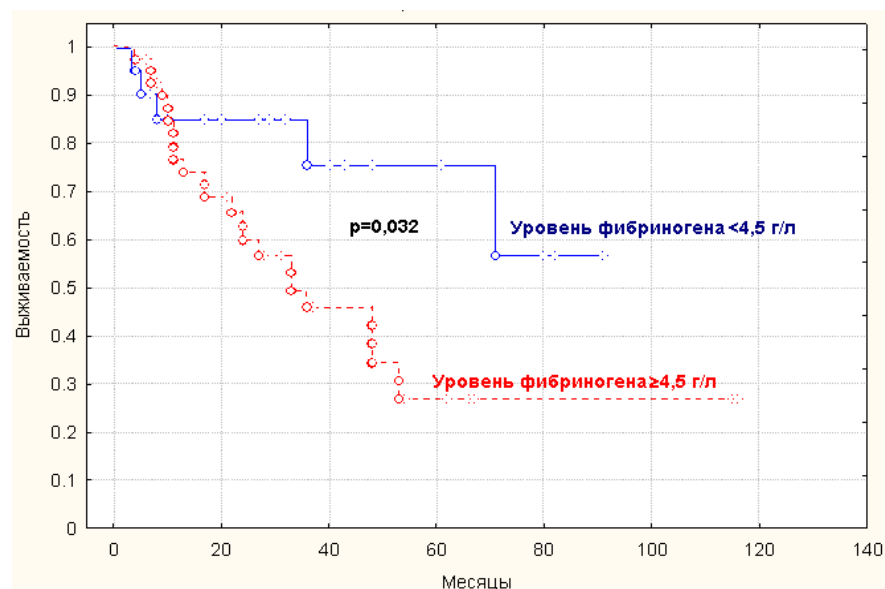


Рис. 101. Безрецидивная выживаемость (БРВ) у пациентов с рецидивами ЛХ в зависимости от уровня фибриногена.

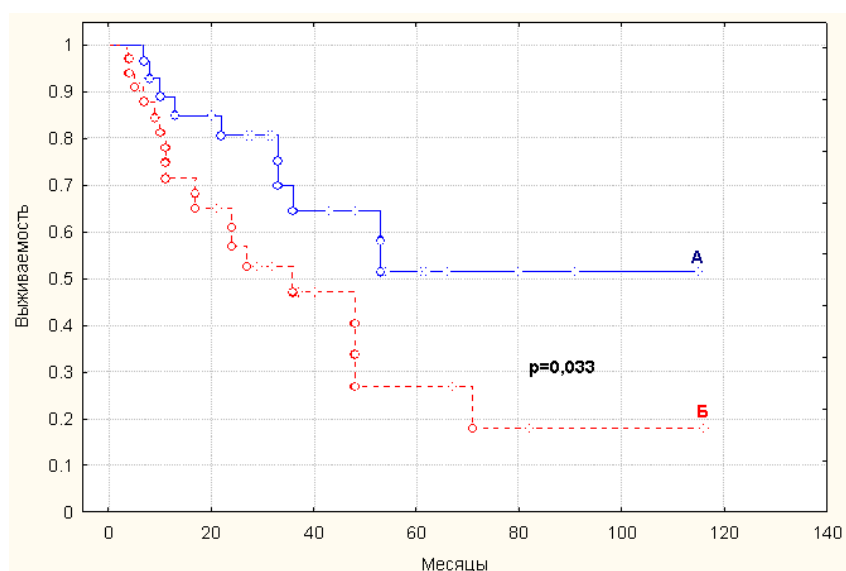


Рис. 102. Безрецидивная выживаемость (БРВ) у пациентов с рецидивами ЛХ в зависимости от симптомов интоксикации.

На показатели ВСНЛ при однофакторном анализе статистически значимое неблагоприятное влияние оказывали: неудачи второй линии терапии по сравнению с достижением ПР ( $p=0,0001$ ; рис. 103), статус Карновского  $<80$  ( $p=0,0001$ ; рис. 104), наличие  $>1$  экстранодальной локализации ( $p=0,009$ ; рис. 105), возникновение первых ранних рецидивов ( $p=0,03$ ; рис. 106), появление новых нодальных поражений ( $p=0,04$ ; рис. 107).

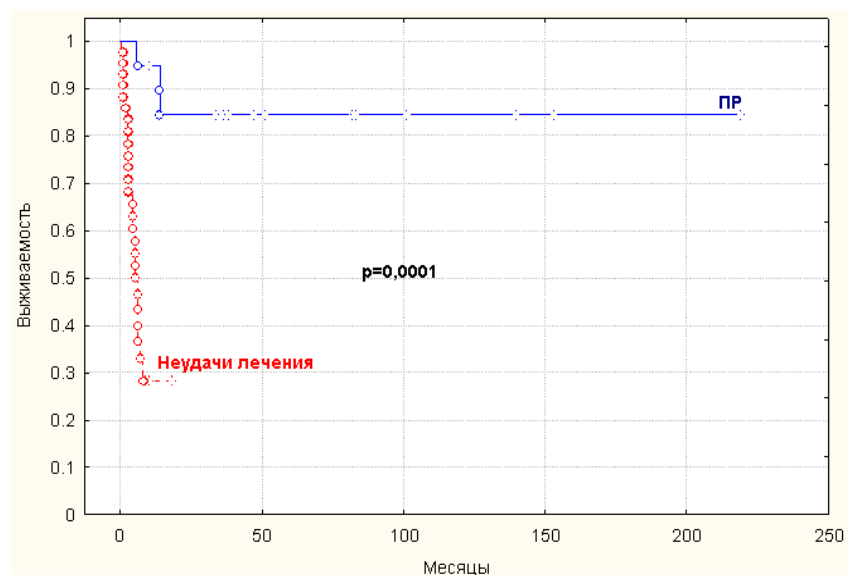


Рис. 103. Выживаемость, свободная от неудач второго лечения (ВсНЛ) у пациентов с рецидивами ЛХ в зависимости от эффекта терапии второй линии.

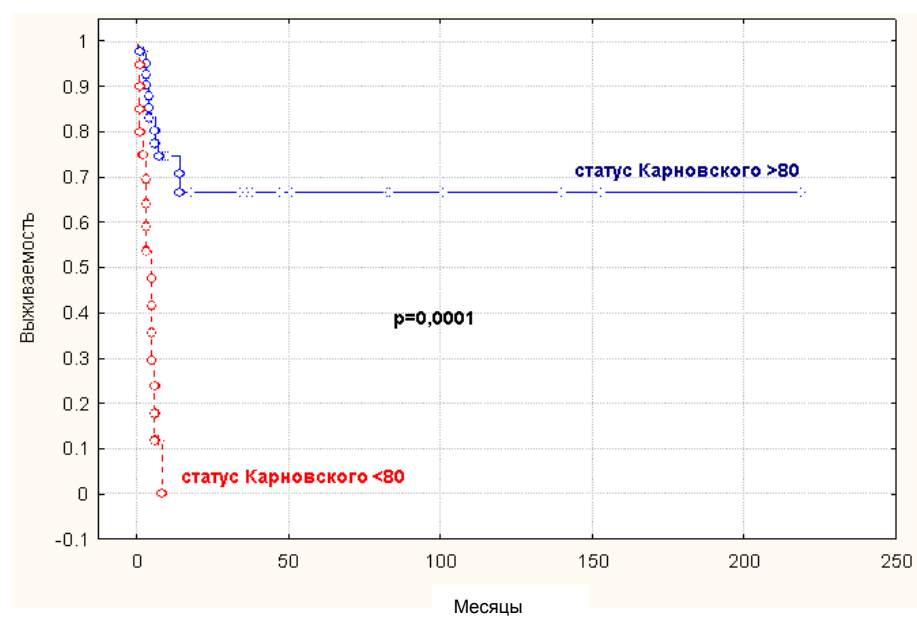


Рис. 104. Выживаемость, свободная от неудач второго лечения (ВсНЛ) у пациентов с рецидивами ЛХ в зависимости от статуса Карновского.

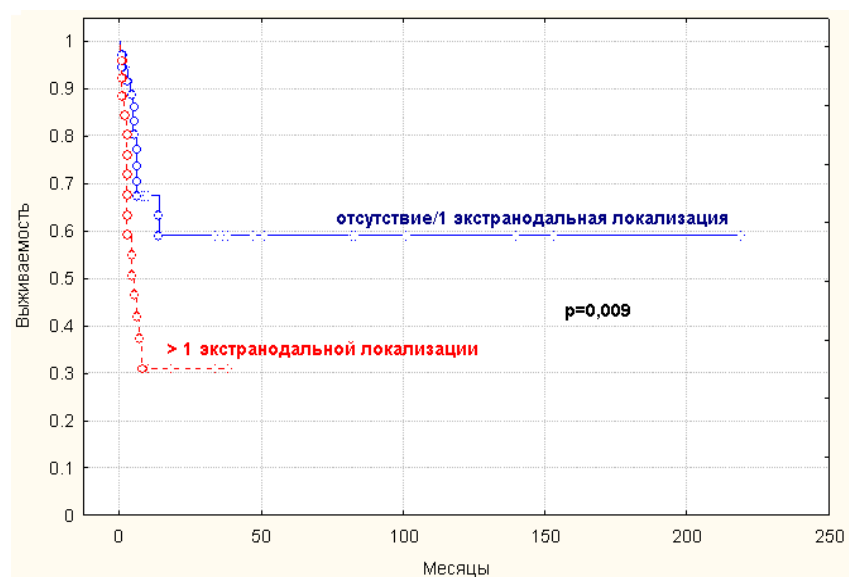


Рис. 105. Выживаемость, свободная от неудач второго лечения (ВСНЛ) у пациентов с рецидивами ЛХ в зависимости от количества экстракраниальных локализаций.



Рис. 106. Выживаемость, свободная от неудач второго лечения (ВСНЛ) у пациентов с рецидивами ЛХ в зависимости от сроков возникновения рецидивов.

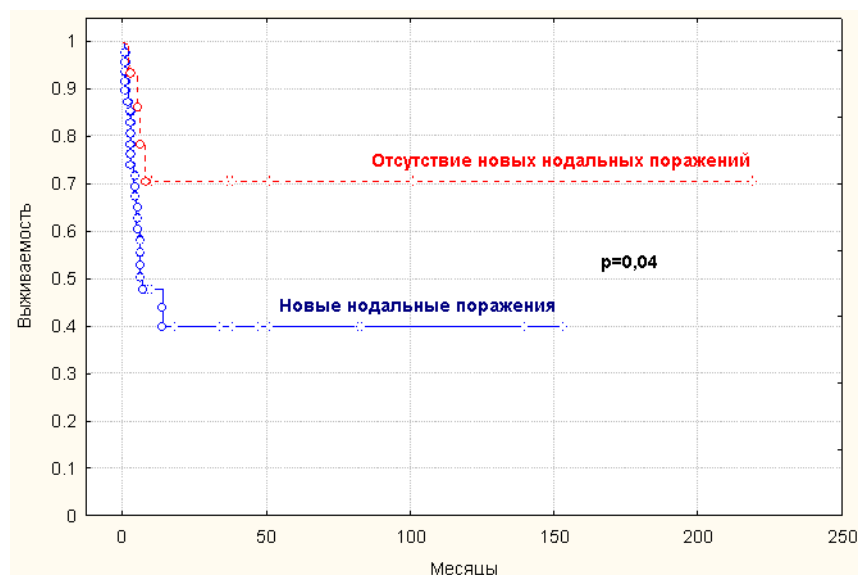


Рис. 107. Выживаемость, свободная от неудач второго лечения (ВСНЛ) у пациентов с рецидивами ЛХ в зависимости от новых нодальных поражений.

При многофакторном анализе на показатели ОВ статистически значимо неблагоприятно влияли: неудачи второй линии терапии по сравнению с достижением ПР ( $p=0,0001$ ), проведение ПХТ по схеме МОПР в первой линии по сравнению с АВВД и ВЕАСОПР-базовый ( $p=0,009$  и  $p=0,014$  соответственно), возникновение первых ранних рецидивов ( $p=0,01$ ), уровень альбумина  $<40\text{г/л}$  при рецидивах ( $p=0,02$ ), применение стандартной химиотерапии во второй линии по сравнению с химиолучевым лечением ( $p=0,02$ ). У пациентов с рецидивами ЛХ неудачи второй линии терапии ухудшали показатели 5-летней и актуриальной 10-летней ОВ на 17% и 55% ( $p<0,001$ ). 5-летняя и актуриальная 10-летняя ОВ при проведении ПХТ по схеме МОПР в первой линии составили 85% и 61% по сравнению с режимами АВВД – 84% и 50% ( $p=0,009$ ), и ВЕАСОПР-базовый – 90% и 80% ( $p=0,014$ ). При возникновении первых ранних рецидивов по сравнению с первыми поздними 5-летняя и актуриальная 10-летняя ОВ составили 68% против 94% и 24% против 72% ( $p=0,01$ ). Показатели 5-летней и актуриальной 10-летней ОВ для пациентов с уровнем альбумина  $<40\text{г/л}$  и  $>40\text{г/л}$  составили 69% и 78%, 23% и 46% ( $p=0,02$ ). При проведении стандартной химиотерапии во

второй линии 5-летняя и актуальная 10-летняя ОВ составили 76% и 31%, при использовании химиолучевого лечения – 88% и 63% ( $p=0,02$ ).

Многофакторный анализ изучаемых факторов прогноза не выявил неблагоприятно влияющих на показатели БРВ (табл. 36).

Статистически значимое неблагоприятное влияние на ВСНЛ при многофакторном анализе оказывали следующие факторы прогноза: неудачи второй линии терапии по сравнению с достижением ПР ( $p=0,0003$ ), III/IV стадии ЛХ при рецидивах по сравнению I/II стадиями ( $p=0,002$ ), наличие  $>1$  экстранодальной локализации ( $p=0,007$ ), статус Карновского  $<80$  ( $p=0,008$ ), применение стандартной химиотерапии во второй линии по сравнению с химиолучевой терапией «спасения» ( $p=0,04$ ), появление новых нодальных поражений ( $p=0,049$ ). При достижении ПР 5-летняя ВСНЛ составила 21%, при неудачах терапии второй линии – 0% ( $p=0,0003$ ). 5-летняя и 10-летняя ВСНЛ с III/IV стадиями при рецидивах ЛХ составили 5% и 0%, с I/II стадиями – 24% и 14% ( $p=0,002$ ). У пациентов с рецидивами ЛХ статус Карновского  $<80$  ухудшал показатели 5-летней и актуальной 10-летней ВСНЛ до 0%, против 16% и 7% при статусе Карновского  $\geq 80$  ( $p=0,008$ ). При наличии  $>1$  экстранодальной локализации 5-летняя, актуальная 10-летняя ВСНЛ снижались до 0% ( $p=0,007$ ), при появлении новых нодальных поражений до 8% и 4% ( $p=0,049$ ). При проведении стандартной химиотерапии во второй линии 5-летняя и актуальная 10-летняя ВСНЛ составили 9% и 4%, при использовании химиолучевого лечения – 25% и 13% ( $p=0,04$ ).

Многофакторный анализ по сравнению с однофакторным анализом не выявил статистически значимого влияния гистологического типа, исходного поражения  $\geq 5$  областей лимфоузлов, уровня фибриногена  $\geq 4,5$  г/л, статуса Карновского и наличия  $>1$  экстранодальной локализации при рецидивах на показатели ОВ; симптомов интоксикации, гистологического типа, уровня фибриногена  $\geq 4,5$  г/л, поражения  $\geq 5$  областей лимфоузлов на показатели БРВ и возникновение первых ранних рецидивов на показатели ВСНЛ.



Дополнительно многофакторный анализ по сравнению с однофакторным выявил статистически значимое влияние применения стандартной химиотерапии во второй линии по сравнению с химиолучевым лечением на показатели ОВ ( $p=0,024$ ) и ВСНЛ ( $p=0,041$ ), проведение ПХТ по схеме МОРР в первой линии по сравнению с АВВД и ВЕАСОРР-базовый ( $p=0,009$  и  $p=0,014$  соответственно) и III/IV стадий ЛХ при рецидивах на ВСНЛ ( $p=0,002$ ).

В результате проведенного многофакторного анализа выявлено 4 прогностических фактора, неблагоприятно влияющих на показатели ОВ при рецидивах ЛХ с исходными II/IV АВ стадиями: неудачи лечения второй линии терапии, возникновение ранних рецидивов ЛХ, уровень альбумина  $<40$  г/л, применение стандартной химиотерапии второй линии по сравнению с химиолучевой терапией. Соответственно показатели 5-летней, актуриальной 10-летней ОВ при ПИ 0-1 (ПИ-0 – 2 пациента, ПИ-1 – 18 пациентов) составляли 95% и 88%, при ПИ-2 (20 пациентов) – 90% и 48%, при ПИ-3-4 (ПИ-3 – 20 пациентов, ПИ-4 – 3 пациента) – 70% и 28%,  $p=0,0002$  (рис. 108). В связи с небольшим числом пациентов с ПИ-0 и ПИ-4 при анализе они были объединены с пациентами, имевшими ПИ-1 и ПИ-3. Наиболее низкие показатели актуриальной 10-летней ОВ (менее 50%) отмечены при наличии 2 и более неблагоприятных факторов прогноза.

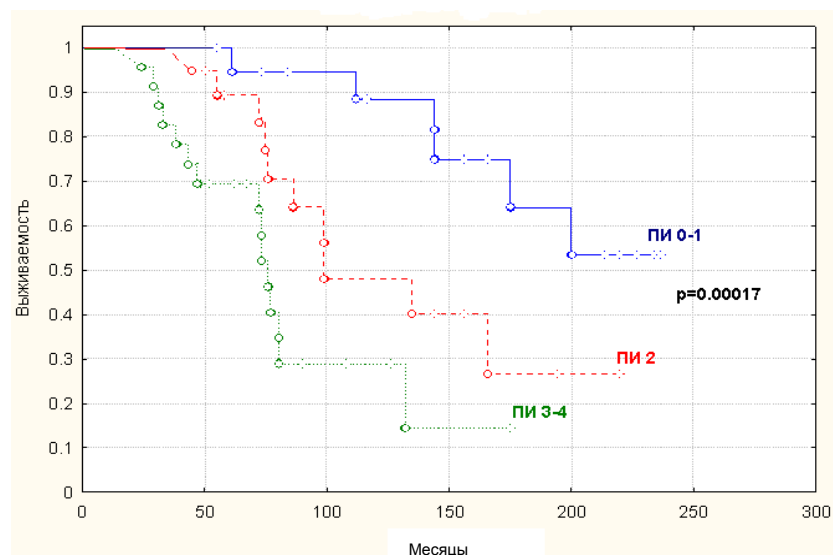


Рис. 108. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с рецидивами ЛХ в зависимости от прогностического индекса (ПИ).

Эффективность терапии второй линии при рецидивах ЛХ определяет показатели ОВ, ВСНЛ. При достижении ПР 5-летняя, актуриальная 10-летняя ОВ и ВСНЛ составили 95% и 33%, 14%, при неудачах лечения 5-летняя и актуриальная 10-летняя ОВ снижались до 78% и 40%,  $p=0,0001$ .

Статус Карновского  $<80$  ( $p=0,0001$ ), наличие более 1 экстранодальной локализации ( $p=0,0004$ ), распространенные III/IV стадии при рецидивах ( $p=0,001$ ), наличие симптомов интоксикации ( $p=0,023$ ), поражение 5 и более областей лимфатических узлов ( $p=0,027$ ), появление новых экстранодальных поражений ( $p=0,041$ ) определены многофакторным анализом (модель Кокса 1) как предсказатели ответа терапии второй линии у пациентов с рецидивами ЛХ (табл. 37).

Таблица 37

Многофакторный анализ (модель Кокса 1) факторов, ассоциированных с неудачами терапии второй линии у пациентов с рецидивами ЛХ

Факторы риска		БЕТА	Kj, %	P
X1	Статус Карновского $<80$	0,317620	12,8	0,0001
X2	$>1$ экстранодальной локализации	0,285240	11,7	0,0004
X3	III/IV стадии при рецидивах	0,203152	8,1	0,001
X4	Симптомы интоксикации	0,174216	6,9	0,023
X5	$\geq 5$ областей лимфоузлов	0,163613	6,5	0,027
X6	Новые экстранодальные поражения	0,121713	4,9	0,041

Риск неудачи терапии второй линии можно рассчитать по формуле  
учитывая факторы риска:

$$y=0,08+0,32X1+0,28X2+0,20X3+0,18X4+0,15X5+0,11X6.$$

Наилучшие показатели 5-летней и актуальной 10-летней ОВ наблюдались при появлении рецидивов позднее чем через 5 лет после завершения терапии первой линии по сравнению с более ранними рецидивами (100% против 82% и 35%,  $p=0,0004$ ). В проведенном исследовании у пациентов с неудачами второй линии терапии ОВ статистически значимо снижалась по сравнению с химиочувствительными рецидивами ЛХ ( $p=0,0001$ ,  $p=0,007$ ), (рис. 91, 109).

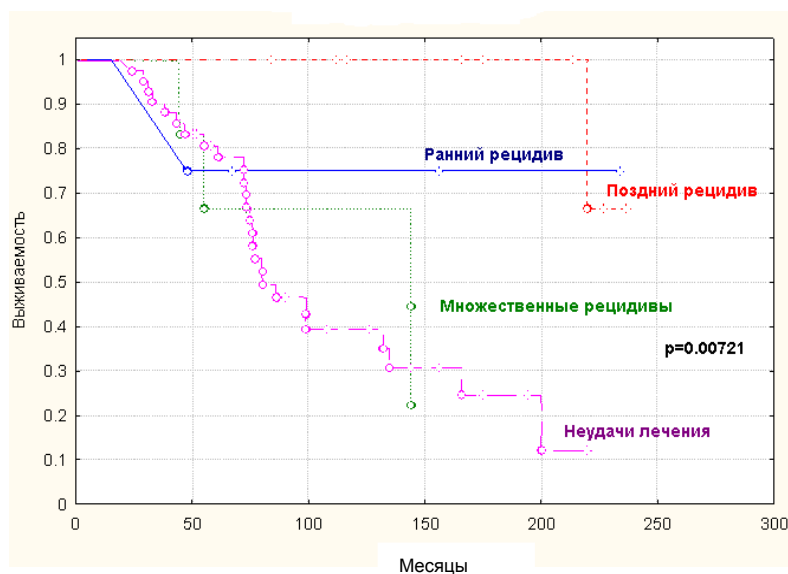


Рис. 109. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с рецидивами в зависимости от типа течения ЛХ.

## **ГЛАВА IX**

### **КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА**

Поражение центральной нервной системы у больных лимфомой Ходжкина встречается крайне редко и, в основном, характеризуется вращением опухоли из лимфатических узлов по миелиновым оболочкам со сдавлением спинного мозга [31]. В литературе имеются лишь единичные описания очагового поражения головного мозга [7, 18]. В.К. Романовым описан клинический случай поражения стволового отдела мозга при генерализованной форме лимфомы Ходжкина (диагноз не был установлен прижизненно) с проявлением только неврологической симптоматики [16].

Сведения о частоте поражения нервной системы у больных лимфомой Ходжкина разноречивы. Ранние имеющиеся в литературе описания поражения нервной системы при лимфоме Ходжкина относятся к терминальному периоду и представляют чрезвычайную редкость. Из 160 больных, наблюдавшихся Ф.В. Курдыбайло, поражение нервной системы отмечено у 5 человек (3.1%), причем во всех случаях оно носит вторичный характер. У 4 больных поражение нервной системы обусловлено сдавлением увеличенными лимфатическими узлами отдельных нервов и проявляется у 2 больных в виде пареза отводящего и 1 – тройничного нерва. У 3 больных развивается паралич нижних конечностей вследствие сдавления спинного мозга. У одного из этих больных отмечается нарушение функции тазовых органов. Поражения мозгового вещества у этих больных не выявлено [10]. По данным Е.М. Фильковой и М.А. Мерковой при обследовании 482 больных лимфомой Ходжкина частота поражений нервной системы составляет 16% (77 больных), при этом только в 3 случаях обнаружено первичное поражение нервной системы [18]. Т.В. Олипер описано 6% случаев (14 больных) поражения нервной системы у 230 наблюдаемых

больных лимфомой Ходжкина, при этом у 2% наблюдались специфические инфильтраты в нервной ткани [13].

В последние годы, по-видимому, в связи с удлинением жизни больных, стали чаще встречаться поражения нервной системы, главным образом спинного мозга. Они локализуются в мозговых оболочках и дают картину серьезных неврологических расстройств вплоть до поперечного паралича [8, 12]. Это приводит к развитию застойной пневмонии, пролежней, вторичной инфекции мочевых путей, что резко отягощает течение заболевания.

При лимфоме Ходжкина наблюдаются поражения нервной системы – первичные (специфические), возникающие в нервной ткани (оболочках, веществе), и вторичные (неспецифические), чаще всего вызванные сдавлением нервной ткани. Вторичные поражения нервной системы (компрессия спинного мозга) часто отмечаются при специфических изменениях позвоночника (в том числе с компрессионным переломом) или при прорастании в эпидуральное пространство с вовлечением твердой мозговой оболочки из пораженных лимфатических узлов лимфогранулематозной ткани [14, 18]. Компрессия спинного мозга наблюдается нечасто, в 2-4% случаев [3, 13, 32], первым признаком является болевой синдром более чем у 90% пациентов, мышечная слабость присутствует у 75% [15]. У больных с компрессией спинного мозга неврологические расстройства появляются через 12-70 месяцев (в среднем через 27) с начала заболевания, усиливаются боли в позвоночнике с четкими менингеальными и корешковыми проявлениями, быстро нарастают чувствительные и двигательные расстройства, выявляется частичный или полный блок при спинномозговой пункции, а в ликворе – повышенное содержание клеток и белка [3, 4]. Чаще всего, как и при лейкозах, наблюдается поражение спинного мозга с развитием миелитического синдрома (нижний спастический или вялый парапарез с чувствительными ниже уровня компрессии и тазовыми нарушениями).

Неврологическая симптоматика при лимфоме Ходжкина может нарастать постепенно при медленном развитии специфического поражения или возникать остро в случае закупорки просвета сосуда с развитием очагов размягчения в нервной ткани. Клинические проявления разнообразны и зависят от характера и локализации специфического поражения нервной системы [18].

Поражение нервной системы у большинства больных наблюдается при распространенной форме лимфомы Ходжкина, однако описаны случаи, когда лимфогранулематозные узлы удаляли как опухоль головного или спинного мозга, и только гистологическое исследование позволяло поставить правильный диагноз [16].

Поражения головного мозга при лимфоме Ходжкина сопровождаются внутричерепной компрессией с разнообразными клиническими проявлениями. Симптоматика складывается из общемозговых и очаговых признаков церебрального поражения. Неврологические симптомы проявляются в парезах, косоглазии, дисфагии, рвоте, эпилептиформных припадках, сонливости, головных болях и др. [17]. Анамнез с постепенным развитием неврологической симптоматики более соответствует специфическому поражению, внезапное начало чаще встречается при цереброваскулярной патологии [15]. Для обнаружения очагов поражения и определения протяженности отека головного мозга преимущество имеет магнитно-резонансная томография (МРТ) [20].

Клиническая картина поражений нервной системы при лимфоме Ходжкина достаточно хорошо описана, однако нет единой точки зрения относительно тактики их лечения и обратимости. Для лечения таких больных требуются совместные усилия онколога, невропатолога, радиолога, а иногда и нейрохирурга [3].

Между тем, публикаций, посвященных вопросам клиники, терапии и прогноза поражения нервной системы при лимфоме Ходжкина, крайне мало:

многие из них представляют описание отдельных клинических случаев [14, 16, 18].

Имеются сведения об успешном применении краниотомии в комбинации с облучением и химиотерапией у больных с поражением головного мозга при лимфоме Ходжкина [19, 20]. Оперативное лечение изменений головного мозга считается целесообразным только при их одиночном характере и локализации вне жизненно важных зон, т.е. у пациентов с «легко доступными» очагами.

Эффективность ламинэктомии при компрессии спинного мозга по данным R.W. Gilbert не превышает 50% [24]. Декомпрессионная ламинэктомия в случаях с поражением задней поверхности позвоночника играет важную роль у некоторых пациентов, удаление патологического очага в телах позвонков может привести к стабилизации процесса, значительному снижению болевого синдрома и улучшению неврологических нарушений [15].

Описаны случаи, когда в результате применения только лучевой терапии при локальном поражении были достигнуты полные ремиссии у больных с компрессией спинного мозга при лимфоме Ходжкина продолжительностью в течение нескольких лет [3]. Однако возможности проведения лучевой терапии ограничены при распространенном поражении и при возникновении рецидива в недавно облученной зоне. Облучение эффективно воздействует на специфические изменения головного мозга при лимфоме Ходжкина.

Методами локального лечения являются лучевая терапия и хирургическое удаление опухоли. Мало изученными остаются вопросы комбинированного лечения – сочетание облучения с хирургическим вмешательством и/или химиотерапией больных лимфомой Ходжкина с неврологическими расстройствами из-за небольшого числа наблюдений [3, 28, 29]. По мнению Ю.И. Лорие, отек, возникающий почти неизбежно после первых сеансов облучения, может вызвать переход частичной компрессии в полную и привести к непоправимой катастрофе; поэтому при компрессии спинного

мозга лечение начинали с быстродействующих химиопрепаратов (допана или циклофосфана) [11].

Учитывая диссеминированный характер опухолевого процесса, приоритет в лечении этой категории больных остается за лекарственной терапией, наряду с которой следует использовать лучевую терапию и хирургическое лечение. В литературе описаны случаи успешного применения циклофосфана [11, 27], химиотерапии по программам COPP [3], ABVD [21] при компрессии спинного мозга. Эффективным оказалось использование производных нитрозомочевины - НММ (нитрозометилмочевины), CCNU (ломустина), обладающих выраженной противоопухолевой активностью и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. При назначении этих препаратов в комбинации с другими цитостатиками полная или частичная ремиссии отмечены у большинства больных лимфомой Ходжкина с неврологическими нарушениями [6, 23]. В связи с вышеизложенным дальнейшее изучение данной проблемы на более представительном материале следует считать актуальным и перспективным.

Целью данной работы является ретроспективный анализ особенностей клинического течения, факторов прогноза, IPS (Международный прогностический индекс), эффективности различных программ химиотерапии и комбинированного лечения у больных лимфомой Ходжкина с поражением центральной нервной системы.

Проведен ретроспективный анализ в группе из 50 больных (28 мужчин и 22 женщины в возрасте от 8 до 59 лет, средний возраст – 26 лет) с первичным вовлечением в основной процесс центральной нервной системы (4 больных – 8%) и с поражением центральной нервной системы (ЦНС), выявленным у больных лимфомой Ходжкина при рецидиве-диссеминации (46 больных – 92%). Подробная характеристика этих больных, находившихся под



наблюдением в отделении химиотерапии НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова с 1973 г. по 2005г., представлена в табл. 1.

У всех больных имелось гистологическое подтверждение лимфомы Ходжкина. Клиническое стадирование заболевания проводилось по международной классификации Ann Arbor (1971) на основании полученных результатов скрининговых обследований [22].

Компрессия спинного мозга (СМ) диагностирована у 33 больных (66%) из них у 4 больных (8%) – на начальном этапе стадирования. Пациенты поступали с жалобами на опоясывающие боли, слабость или отсутствие движений в конечностях, расстройства функций тазовых органов, нарушения чувствительности.

Специфическое поражение головного мозга (ГМ) выявлено у 17 больных лимфомой Ходжкина с рецидивом-диссеминацией (34%).

Уровень поражения устанавливали на основании тщательной оценки неврологического статуса. 42 пациента (85%) осмотрены невропатологом при появлении неврологической симптоматики. Учитывались данные спинномозговой пункции, радионуклидной миелографии, сцинтиграфического и рентгенологического исследований позвонков с прилежащими мягкими тканями. Наиболее информативным методом диагностики сдавления спинного мозга оказалась МРТ (магнитно-резонансная томография).

В комплекс диагностических мероприятий поражения головного мозга обязательно входили компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ), предпочтительно с внутривенным контрастированием [26].

20 больным (40%) на начальном этапе обследования выполнена компьютерная томография и 27 больным (54%) магнитно-резонансная томография, подтверждающие поражение центральной нервной системы при лимфоме Ходжкина. Контроль за динамикой характера и распространенности специфических изменений для оценки эффективности проводимой терапии

проводился теми же методами обследования, что и на начальном этапе стадирования или диагностики специфического поражения центральной нервной системы. У 5 больных (10%) поражение оболочек головного мозга было выявлено по данным сцинтиграфического исследования ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

Клинический анализ в отобранной группе больных проводился с учетом различных форм, локализации, распространенности и размеров очагов поражения центральной нервной системы, распределения по возрасту, полу, гистологическому подтипу, наличия симптомов интоксикации, неблагоприятных прогностических факторов, международного прогностического индекса, сочетания поражения центральной нервной системы с другими экстранодальными локализациями, наличия характерных клинических проявлений, специфических лабораторных изменений. Оценивалась эффективность и побочные эффекты различных программ проводимой химиотерапии у первичных больных лимфомой Ходжкина с поражением центральной нервной системы и у больных с рецидивом-диссеминацией. Проводился анализ зависимости результатов лечения от выраженности и продолжительности неврологической симптоматики, особенно в подгруппе больных с компрессией спинного мозга. Прогноз заболевания определялся непосредственными и отдаленными результатами лечения, анализом общей и безрецидивной выживаемости, а также медианой выживаемости с момента диагностики поражения центральной нервной системы в данной группе больных.

Химиотерапия как единственный метод лечения проведена большинству больных (74%) лимфомой Ходжкина с поражением центральной нервной системы, химиолучевое лечение использовано у 20% больных (в основном при обнаружении компрессии спинного мозга), комбинированное с использованием трех методов лечения – всего лишь у 4% (в подгруппе с компрессией спинного мозга) и 1 больной с компрессионным синдромом спинного мозга проведено оперативное лечение с последующей химиотерапией. Применение лучевой терапии и хирургического лечения при

поражении центральной нервной системы у больных лимфомой Ходжкина часто ограничивалось особенностями предыдущего лечения, локализацией и распространенностью поражения центральной нервной системы, как правило, диссеминированным характером процесса, невозможностью проведения всех этапов лечения в одном медицинском учреждении.

Практически у всех больных (80%) лимфомой Ходжкина с поражением центральной нервной системы (11 больных с поражением головного мозга и 29 с компрессией спинного мозга) использовалась комбинированная химиотерапия с производными нитрозомочевины (нитрозометилмочевинной, ломустином, кармустином), проникающими через гематоэнцефалический барьер, по схемам NOPP/NVPP, CCNU-OPP, BVCP. 10 (20%) ослабленным больным (6 с поражением головного мозга и 4 с компрессией спинного мозга) с тяжелой неврологической симптоматикой на фоне генерализации основного процесса проводилась монокимиотерапия ломустином (CCNU). Кроме того, использование ломустина и нитрозометилмочевины в комбинации с винкристином, натуланом и преднизолоном (программы CCNU-OPP и NOPP) эффективно для лечения больных с рецидивами и резистентными к химио- и лучевой терапии формами лимфомы Ходжкина [1, 5, 30].

Повторно у больных с дальнейшим прогрессированием основного процесса, кроме уже указанных, применялись различные программы с производными нитрозомочевины (CEM, CVB, PECC, COBLP), алкилирующими агентами (MOPP, CVPP, PCVP), антрациклиновыми противоопухолевыми антибиотиками (ABVD), вепезидом (EVA, ELOP, EVAP), метотрексатом (BVM) и только у 2 больных – монокимиотерапия натуланом и винбластином.

Эффективность химиотерапии (всего 214 курсов) оценивалась в соответствии с критериями ВОЗ (1979) с учетом контрольных обследований, по данным которых ранее были выявлены специфические поражения,

одновременно регистрировались побочные эффекты проведенной терапии соответственно шкале токсичности CTC-NCIC [15].

Специфическое поражение головного и компрессия спинного мозга у больных лимфомой Ходжкина, как видно из табл. 1, выявлены в достаточно молодом возрасте: средний возраст – 26 лет, в возрасте старше 45 лет находились 4 больных из 50 (8%).

Медиана продолжительности от первых симптомов заболевания до диагностики специфических изменений центральной нервной системы составила 66 месяцев (5.5 лет) с колебаниями от 0.5 мес до 294 мес, несмотря на прогрессирующее течение, возникновение ранних рецидивов и появлении неврологической симптоматики исходно у 34 больных (68%), что при сопоставлении с медианой общей выживаемости (87 мес) свидетельствует о появлении поражения ЦНС чаще на более позднем этапе распространения процесса.

Отмечалось преобладание гистологического типа нодулярного склероза (52%) и смешанноклеточного варианта (32%) с превалированием первого, что отражает обычное распределение больных лимфомой Ходжкина по гистологическому признаку [9]. Смешанноклеточный тип в 44% случаев (у 7 из 16) наблюдался у больных с распространенными III-IVA-Б стадиями лимфомы Ходжкина. В связи с тем, что сопоставительный анализ проводился в уже отобранной группе больных, установление корреляции между частотой поражения центральной нервной системы и гистологическим вариантом заболевания было невозможно. Среди мужчин поражение ЦНС наблюдалось незначительно чаще, чем среди женщин - 56% и 44% соответственно.

Гематологический и биохимический фон, как показывает табл. 2, не отличался характерными признаками: несмотря на предшествующие неоднократные курсы полихимиотерапии у большинства больных (88%), анемии только I-II степени наблюдались у 18%, лейкопении не выявлялись вообще. Повышение СОЭ более 35мм/час отмечено у 44% больных, уровня

фибриногена (более 5г/л) – у 12%, а лейкоцитоз (более  $15 \times 10^9$ /л) регистрировался всего у 4% больных.

В 62% случаев у исследуемых больных лимфома Ходжкина с самого начала носила генерализованный характер (III-IV стадии), кроме того в 57% случаев в процессе первичного специфического лечения не было достигнуто объективного ответа. Таким образом, исследуемый контингент больных характеризовался тяжелым течением основного заболевания.

В табл. 1 и 3 представлены данные о степени распространения процесса и сочетании специфических изменений центральной нервной системы с другими экстранодальными поражениями, а также с наличием симптомов интоксикации и неблагоприятных прогностических факторов. Симптомы интоксикации отмечены почти у половины больных (48%) в анализируемой группе, признаки биологической активности – у 26% больных.

Следует отметить, что поражение центральной нервной системы в большинстве случаев (68%) сочеталось с другими экстранодальными локализациями; чаще всего со специфическим поражением костей (60%), затем мягких тканей (28%) и легких/плевры (28%), значительно реже костного мозга (18%), печени (14%). Оценка распространенности лимфомы Ходжкина при специфических изменениях ЦНС показала, что у 15 больных (30%) центральная нервная система была единственным экстранодальным поражением. Случаев изолированного поражения центральной нервной системы не отмечалось, имелись сочетанные специфические изменения с периферическими и/или внутригрудными лимфатическими узлами.

Представленные основные международные неблагоприятные прогностические факторы (табл. 3) еще раз подтвердили, что больные лимфомой Ходжкина с поражением центральной нервной системы относятся к неблагоприятной прогностической группе. У 35 больных из 50 (70%) исследуемой группы был выявлен Международный прогностический индекс (IPS) 1-3, у 41 больного (82%) имелся 1 фактор риска без учета прогностических факторов, предложенных экспертами Международного

противоракового союза (UICC). Наличие хотя бы одного из факторов риска оказывает влияние на показатели выживаемости и безрецидивного течения процесса, а также на достижение полной ремиссии; любой прогностический фактор ухудшает прогноз в среднем на 8% [25, 33]. Кроме того, прогноз в этой группе был отягощен общим тяжелым состоянием больных – ECOG 2-3, ECOG 3 у 48% больных, обусловленным неврологическими расстройствами.

В наблюдаемой группе больных отмечалось преобладание вторичного поражения нервной системы (66%), проявляющегося спинномозговыми нарушениями экстрамедуллярного характера (ранее появление спастического парапареза или тетрапареза, нарушение функции сфинктеров, стойкая верхняя граница чувствительности, отсутствие диссоциированных нарушений чувствительности), у остальных больных (34%) поражение нервной системы было первичным, при этом во всех случаях патологические очаги локализовались в веществе (12 из 17, т.е. 71%) или оболочках (5 из 17, т.е. 29%) головного мозга.

Непосредственное вовлечение спинного мозга в патологический процесс – довольно редкое явление. Имеющаяся симптоматика, как правило, обусловлена механическим сдавлением нервной системы или нарушением кровообращения вследствие специфического поражения соседних органов [18].

У 4 из 33 больных (12%) спинальные поражения появлялись исходно с другими симптомами лимфомы Ходжкина, при этом у 1 пациентки радикулярный синдром с последующей компрессией спинного мозга предшествовал верификации основного процесса, диагноз лимфомы Ходжкина был установлен при гистологическом исследовании во время проведении ламинэктомии Th 2,3 с удалением опухоли заднего средостения, растущей в позвоночный канал. Наиболее часто компрессия спинного мозга наблюдалась при специфическом поражении тел и дужек нижнегрудных, поясничных (82%) или нижних шейных позвонков (6%) с компрессионным переломом их тел у 36% и поражением мягких тканей

паравертебральной области у 30% больных; у 4 больных (12%) при увеличении лимфатических узлов заднего средостения, подтвержденном данными рентгенографии и компьютерной томографии (табл. 4). Поражение спинного мозга у этих больных было вызвано проращением опухолевой ткани через межпозвонковые промежутки в позвоночный канал и инфильтрацией оболочек спинного мозга.

Во всех случаях симптомы поражения развивались постепенно. Сроки с момента установления диагноза лимфомы Ходжкина до появления спинальных симптомов зависели от степени прогрессирования основного процесса и были различными. Развитию компрессии спинного мозга во всех наблюдаемых случаях предшествовал болевой синдром: больные жаловались на тупые или интенсивные, иногда жгучие боли, расходящиеся от четко локализованного участка позвоночника к мышцам спины или иррадиирующие в нижние конечности, при пальпации выявлялась болезненность позвоночника или паравертебральных точек. Боль возникала за несколько дней или месяцев до развития неврологической симптоматики. С прогрессированием процесса проводниковые расстройства нарастали постепенно: сначала появлялись парестезии, расстройство чувствительности в нижних конечностях, затем нарушалась походка, постепенно в ногах нарастали слабость, ограничение объема активных движений и постепенно развивалось полное или частичное поражение поперечника спинного мозга с тетрапарезом или нижней параплегией и расстройством тазовых функций. Спинальные поражения, как правило, возникали в стадии генерализации основного процесса.

Больные поступали в отделение химиотерапии с синдромом компрессии спинного мозга различной степени выраженности: у 14 больных (42%) наблюдался тетрапарез или парапарез, у 18 (55%) – нижняя параплегия, у 1 больной со специфическим поражением С7 – верхний парапарез с нижней параплегией; расстройства функции органов малого таза в виде задержки стула и мочеиспускания отмечались у 5 (36%) из 14 больных с тетра- и

парапарезом и у 15 (83%) из 18 больных с параплегией (табл. 4). Характер  
ВЫЯВЛЕННЫХ

Таблица 1

**Характеристика больных лимфомой Ходжкина с поражением центральной нервной системы  
(n=50)**

Клиническая характеристика	Число больных
Всего больных:	50
мужчин	28
женщин	22
Возраст (в годах)	8-59 (средний 26.1)
Гистологический вариант:	
богатый лимфоцитами	2
нодулярный склероз	26
смешанноклеточный	16
лимфоцитарное истощение	2
без уточнения	4
Исходные стадии:	
IIA	9
IIB	6
IIIA	9
IIIB	11
IV A	4
IV B	7
не оценена	4
Медиана времени от первых симптомов до верификации заболевания (мес)	5.7 (колебания 1-17.5)
Симптомы интоксикации	24
Симптомы биологической активности	13
Другие поражения (в том числе экстранодальные):	
периферические лимфатические узлы	26
внутригрудные	12
забрюшинные	15
носоглотка	4
селезенка	3
легкие	9
плевра	5
печень	7
кости	30
костный мозг	9
почки	1
мягкие ткани	14
Количество экстранодальных поражений:	
0	1
1	15
2	22
3	5
4	3
5	4
Предшествующее лечение:	
не проводилось	4
химиотерапия + лучевая терапия	42
химиотерапия	2
лучевая терапия	2
Первичные больные	4
Рецидивы:	19
ранние	3
поздние	16
Прогрессирование	27



Медиана времени от первых симптомов до диагностики поражения нервной системы	66 (колебания 0.5-294 мес)
--	----------------------------

Таблица 2

**Особенности клинического течения лимфомы Ходжкина с поражением центральной нервной системы (n=50)**

Клиническая характеристика	Число больных
Жалобы:	
слабость	10
фебрильная температура тела	12
слабость в ногах	33
боли в спине и пояснице	33
головные боли	15
головокружения	9
тошнота	2
рвота	7
нарушение походки	35
эпизоды потери сознания	4
нарушение сна	4
нарушение зрения	3
нарушение речи	3
ECOG:	
2	26
3	24
Показатели гематологические:	
анемия I -II ст.	9
лейкоциты $> 15 \times 10^9/\text{л}$	2
тромбоцитопения	0
повышение СОЭ $> 35 \text{ мм/час}$	22
Показатели биохимические:	
повышение щелочной фосфатазы I ст.	6
повышение ЛДГ I ст.	3
повышение фибриногена $> 5 \text{ г/л}$	6
снижение общего белка $< 60 \text{ г/л}$	2
снижение альбумина $< 40 \text{ г/л}$	2

Таблица 3

**Прогностические факторы у больных лимфомой Ходжкина с поражением центральной нервной системы (n=50)**

Прогностические факторы	Число больных
Массивное поражение средостения (МТИ >0,33)	11
Массивное поражение селезенки (наличие 5 и более очагов или увеличение органа с его диффузной инфильтрацией)	2
Экстранодальное поражение в пределах стадии («Е»)	5
Поражение 3 или более областей лимфатических узлов	39
СОЭ более 30мм/ч (А) и более 50мм/ч (Б)	18
Наличие одного и более факторов риска	41
Мужской пол	28
Возраст старше 45 лет	27
IV стадия	11
Гемоглобин ниже 105г/л	9
Лейкоцитоз $>15 \times 10^9/\text{л}$	2
Лимфопения $<0.6 \times 10^9/\text{л}$ или $<8\%$	0
Альбумин $<40\text{г/л}$	2
Международный прогностический индекс (IPS):	
0	15
1	23
2	7
3	5

Таблица 4

**Особенности поражения центральной нервной системы у больных лимфомой Ходжкина  
(n=50)**

Поражение	Число больных
<b>Поражение ЦНС:</b>	17
Локализация:	
оболочки головного мозга	5
вещества головного мозга:	12
лобная область	1
теменно-височная область	11
Распространение:	
солитарное	12
множественное	0
Размеры:	
до 20 мм	2
от 20 мм до 30 мм	10
Симптомы, синдромы:	
общемозговые	17
диплопия	8
экзофтальм	5
птоз	6
девиация языка	6
сглаженность носогубной складки	4
анизокория	5
судороги	7
эпилептиформные припадки	6
гемипарез слева	2
<b>Сдавление спинного мозга</b>	33
Поражение костей:	30
черепа	7
шейных позвонков	5
грудных позвонков	27
компрессионный перелом	12
поясничных позвонков	4
ребер	8
костей таза	5
Поражение мягких тканей паравертебральной области	10
Поражение лимф. узлов заднего средостения	4
Симптомы, синдромы:	
верхний парапарез + нижняя параплегия	1
нижний парапарез	13
нижняя параплегия	18
тетрапарез	1
нарушение функции тазовых органов	21

--	--

неврологических нарушений в основном зависел от уровня поражения спинного мозга: при локализации специфического процесса в шейном отделе позвоночника синдром компрессии спинного мозга проявлялись в виде тетрапареза или тетраплегии, в грудном и поясничном отделах, лимфатических узлах заднего средостения – в виде нижнего спастического парапареза или параплегии. Длительность болевого синдрома до начала специфического лечения колебалась от 0.5 мес до 12 мес, а продолжительность обездвиженности у этих больных в случаях выраженных неврологических расстройств – от 0.5 мес до 7 мес.

Поражение головного мозга было выявлено у 17 больных (34%) лимфомой Ходжкина при рецидиве-диссеминации. Клиническая симптоматика (табл. 2, 4) проявлялась признаками повышения внутричерепного давления (общими): головная боль (88%), головокружение (53%), рвота (41%), эпилептиформные припадки (35%) и в 29% случаев экзофтальм, и поражения черепномозговых нервов (очаговыми): диплопия (47%), птоз (35%), анизокория (29%), нарушение речи (18%), гемипарез (12%) и др. Чаще всего (71%) поражения локализовались интракраниально, в 29% случаев было выявлено поражение оболочек головного мозга при сцинтиграфическом исследовании ( $^{99m}\text{Tc}$ ). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или компьютерной томографии (КТ) преимущественно поражались полушария головного мозга – теменно-височные области (65%), значительно реже – лобная область (6%), при этом у всех больных обнаруживались солитарные очаги в 83% случаев размерами от 20мм до 30мм. Продолжительность симптомов поражения головного мозга колебалась от нескольких дней до 4 месяцев.

При компрессии спинного мозга в случае распространенных стадий лимфомы Ходжкина химиотерапия как единственный метод лечения использовалась у 70% больных, химиотерапия была дополнена лучевой

терапией (облучение пораженных позвонков, сдавливающих спинной мозг) у 21%, комбинированная терапия применялась у 6% больных и у 1 больной после оперативного лечения проводилась комбинированная химиотерапия. Суммарные очаговые дозы были в пределах 20-25Гр. Лечение поражения головного мозга в исследуемой группе проводилось с использованием химиотерапии у 82% и химиолучевого лечения у 18% больных (облучение в суммарной очаговой дозе 40Гр). Очередность применения различных методов терапии была индивидуальной в зависимости от клинической ситуации.

Учитывая генерализованные формы лимфомы Ходжкина, в том числе сочетание с другими экстранодальными поражениями в 68% случаев у данной группы больных, основным методом лечения являлась химиотерапия. Терапевтический эффект проведенных 214 курсов химиотерапии (в среднем больным проведено 2-4 курса химиотерапии) оценивался теми же методами обследования (рентгенография, КТ, МРТ), что и на начальном этапе стадирования или диагностики поражения центральной нервной системы. У большинства больных (80%) использовалась комбинированная химиотерапия с производными нитрозомочевины: нитрозометилмочевиной (НММ), ломустином (CCNU), кармустином (BCNU), у остальных из-за ослабленного состояния и невозможности проведения полихимиотерапии – монохимиотерапия ломустином (CCNU).

В подгруппе больных с компрессией спинного мозга при проведении полихимиотерапии по схеме CCNU-OPP частичные ремиссии были достигнуты у 15 из 25 больных (60%) с медианой продолжительности 15 мес (с максимальным эффектом - 125 мес) и полным восстановлением неврологических расстройств у 8 из 15 больных (53%) и сохранением этого эффекта в течение 24 мес. Частичные ремиссии регистрировались у 2 из 4 больных (50%) при использовании программы NVPP/NOPP с медианой длительности эффекта 57 мес и полным восстановлением неврологических нарушений с продолжительностью данного эффекта 46 мес и 68 мес. У

остальных 12 больных (36%) комбинированная химиотерапия по выше перечисленным схемам и 4 больных (12%) монокимиотерапия CCNU оказались неэффективными, хотя у 5 больных из 16 (31%) было отмечено улучшение неврологической симптоматики, продолжающееся в течение 4 мес.

Возможность достижения полной неврологической ремиссии, по данным проведенного исследования, не зависела от степени выраженности неврологической симптоматики. При эффективном лечении восстановление неврологических нарушений независимо от проведенной терапии, которой подвергались пациенты, приблизительно происходило в одни и те же сроки. Так первые признаки улучшения движений появлялись на 7-14-й день после начала лечения, полный объем движений восстанавливался к 21-28-му дню, нарушения функции тазовых органов начинали проходить с 7-14-го, а полностью регрессировали к 14-21-му дню. Полное восстановление движений и чувствительности в нижних конечностях наступало значительно позже. В частности, в одном наблюдении этот период составил около 1.5 лет [3].

Анализ зависимости эффективности химиотерапии от продолжительности неврологических изменений, в том числе параплегии показал, что если лечение назначалось до 3 мес (особенно до 1 мес) с момента появления симптомов поражения центральной нервной системы, то у подавляющего большинства больных (86%) наблюдалось полное или частичное восстановление нарушенных функций и только у 30% больных при продолжительности неврологической симптоматики более 3 мес. Восстановления функции спинного мозга могло не наступить вследствие стойкой демиелинизации при длительном сдавлении [18]. В наших наблюдениях полное восстановление неврологических функций было отмечено у больных с симптомами компрессии спинного мозга в течение 7, 8 и 9 месяцев и у 1 больного, находящегося в состоянии нижней параплегии в течение 7 месяцев.

При применении комбинированной химиотерапии по схеме CCNU-OPP у больных с поражением головного мозга были получены частичные ремиссии у 3 из 6 больных (50%) с медианой длительности эффекта 22 мес с полным регрессом неврологической симптоматики, у 1 больного с сохранением полученного эффекта в течение 9 мес. Использование полихимиотерапии по схеме NVPP/NOPP позволило достичь полной клинической ремиссии у 2 из 4 больных (50%) со значительной продолжительностью 171 мес у одного больного (14 лет) и 43 мес у второго, кроме этого была отмечена у 1 больного (25%) частичная ремиссия с полным регрессом неврологических расстройств и сохранением достигнутого эффекта в течение 7.5 мес. У одного больного при применении химиотерапии по программе BVCPP (комбинация кармустина, винбластина, эндоксана, натулана и преднизолона) была достигнута частичная клиническая ремиссия с неполным восстановлением неврологических нарушений с продолжительностью эффекта 9.5 мес. У 6 больных (35%) с поражением головного мозга с тяжелой неврологической симптоматикой на фоне выраженной генерализации основного процесса проведение монокимиотерапия ломустин (CCNU) позволило незначительно улучшить общее состояние 3 больных в течение 3-4 мес. При положительных клинических эффектах непосредственно после проведения 1 курса химиотерапии, а у ряда больных уже на фоне его проведения, отмечалось уменьшение и исчезновение болей, чувствительных (сенсорных) и даже двигательных (моторных) расстройств, психоэмоциональных нарушений, судорог и других церебральных симптомов.

У больных лимфомой Ходжкина с неврологической симптоматикой при применении различных программ химиотерапии, содержащих производные нитрозомочевины (нитрозометилмочевину, ломустин, кармустин), по схемам CCNU-OPP, NVPP/NOPP и BVCPP были получены объективные ответы у 59% больных с компрессией спинного мозга и у 64% больных с поражением головного мозга.

Повторно у больных с поражением центральной нервной системы при дальнейшем прогрессировании основного процесса применялись различные программы химиотерапии с производными нитрозомочевины (CCNU-OPP, NVPP/NOPP, BVCPP, CEM, CVB, PECC, COBLP), алкилирующими агентами (MOPP, CVPP, PCVP), антрациклиновыми противоопухолевыми антибиотиками (ABVD), вепезидом (EVA, ELOP, EVAP), метотрексатом (BVM) и только у 2 больных – монокимиотерапия натуланом и винбластином. Частичные клинические ремиссии регистрировались у 2 из 12 больных (16%) при повторном проведении программы CCNU-OPP продолжительностью 6.5 и 5 мес, у 2 из 5 больных (40%) на схеме NOPP с длительностью эффекта 12 и 23 мес. У двух больных частичные ремиссии были получены при применении химиотерапии по схемам COBLP (комбинация ломустина, винкристина, блеоцина, лейкерана и преднизолона) и BVCPP продолжительностью 17 и 6 мес соответственно, и по одной частичной ремиссии (у 1 из 2 больных) получено на схемах MOPP и BVM продолжительностью 12 и 5 мес соответственно.

По данным А.И. Архипова, показатели эффективности комбинированных программ полихимиотерапии по схемам NVPP/NOPP (содержит отечественный цитостатик нитрозометилмочевину) и CCNU-OPP достоверно не отличались у больных лимфомой Ходжкина с поражением головного мозга и компрессией спинного мозга [2].

Для удобства оценки токсичности химиотерапии все больные были объединены в группы по различным программам химиотерапии, здесь же были учтены и повторные курсы одних и тех же схем. У больных лимфомой Ходжкина с поражением центральной нервной системы из 18 исследованных различных вариантов химиотерапии наибольшая частота нейтропении/лейкопении III-IV степени по критериям токсичности CTC-NCIC отмечена при проведении программ CCNU-OPP (20%, у 9 больных из 43), NVPP/NOPP (22%, у 2 больных из 9). При этом тромбоцитопении III наблюдались у 4 больных из 43 (9%) на программе CCNU-OPP и у 1



больного из 10 (10%) на фоне применения монокимиотерапии ломустином (CCNU). Побочные эффекты были кратковременными и ни в одном случае не послужили основанием для прекращения продолжения химиотерапии.

В проведенном исследовании в группе больных лимфомой Ходжкина с поражением центральной нервной системы 5-летняя выживаемость составила 78% с медианой общей выживаемости 87 мес (7.25 лет), однако медиана продолжительности жизни больных с момента выявления специфических изменений нервной системы составила всего лишь 13.5 мес (приблизительно 1 год) и была одинакова непродолжительной в подгруппе больных с компрессией спинного мозга и с поражением головного мозга – 13.8 и 14 мес соответственно.

Обобщая полученные результаты, следует отметить, что представленные материалы подтвердили имеющиеся в литературе сведения об относительно низкой частоте случаев поражения центральной нервной системы при лимфоме Ходжкина. Во всех наблюдениях с компрессией спинного мозга неврологические нарушения были вторичными, связанными с развитием опухолевой ткани в эпидуральном пространстве, поражением твердой мозговой оболочки, и не являлись следствием вовлечения в основной процесс самого вещества спинного мозга. Зона компрессии спинного мозга локализовалась преимущественно на уровне грудного отдела позвоночника, в котором обнаруживались очаги деструкции. Проведенное исследование показало, что у больных с более продолжительным периодом компрессии спинного мозга результаты специфического лечения, направленного на ликвидацию неврологических поражений, оказались хуже, чем у больных с ранними неврологическими изменениями. Таким образом, при компрессии спинного мозга своевременно (не позже, чем через 1-2 недели после возникновения спинальных нарушений [13, 32]) начатое специфическое (цитостатическое и лучевое) лечение может привести к полному и стойкому восстановлению функций спинного мозга, так как компрессия его не является признаком терминальной стадии заболевания. Однако нами

установлено, что длительность спинальных нарушений, в том числе параплегии не исключает возможность полного восстановления неврологических функций [1]. Специфические изменения головного мозга и компрессия спинного мозга при лимфоме Ходжкина ухудшают прогноз, медиана продолжительности жизни больных с момента выявления поражения нервной системы составила приблизительно 1 год, что подтверждает данные Е.М. Фильковой и М.А. Мерковой [18].

Представленные клинические данные показали эффективность различных программ химиотерапии, содержащих производные нитрозомочевины (нитрозометилмочевину, ломустин, кармустин), у больных лимфомой Ходжкина с неврологической симптоматикой, обусловленной компрессией спинного мозга или специфическим поражением головного мозга, позволяющих добиться полного или частичного восстановления неврологического статуса, в том числе при наличии выраженных, длительно существующих расстройств. Программы полихимиотерапии CCNU-OPP, NVPP/NOPP и BVCPP более эффективны по сравнению с монохимиотерапией ломустином. Рациональное сочетанное применение системной полихимиотерапии с производными нитрозомочевины и лучевой терапии, а при необходимости и хирургического вмешательства способно повышать эффективность лечения больных лимфомой Ходжкина с неврологической симптоматикой.

## **ГЛАВА X**

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИКАРБАМИНА В КАЧЕСТВЕ ПРОТЕКТОРА МИЕЛОДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**

Химиотерапия в настоящее время является обязательной составной частью комплексного лечения злокачественных новообразований. Основным проявлением токсичности большинства цитостатиков, лимитирующих их

применение в клинике, считается развитие миелодепрессии. Одним из морфологических проявлений миелосупрессии в костном мозге является уменьшение клеточности, высокий процент апоптоза в клетках-предшественниках и снижение дифференцировки молодых форм в зрелые [11]. При проведении химиотерапии у больных злокачественными опухолями отмечается снижением числа маркеров миелоидной дифференцировки, особенно с III-IV стадиями болезни, поэтому коррекция миелосупрессии при проведении комбинированной химиотерапии должна быть направлена не только на предупреждение гибели клеток, но и на восстановление утраченных функций клеток-предшественников миелоидного ряда [1].

Недостатком препаратов гемopoэтических колониестимулирующих факторов является невозможность их использования с профилактической целью до введения цитостатиков [12]. В связи с этим актуален поиск и изучение препаратов, способных оказывать протекторное влияние на костномозговое кроветворение в условиях проведения цитостатической терапии, приобретающей в последние годы все больший размах. Препарат дикарбамин (старое название витаглутам) представляет собой псевдопептид 4-{N-[2-(имидазол)-4-ил-]-карбамоил} масляную кислоту из ряда аминокислотных производных биогенных аминов [4, 5]. Дикарбамин синтезирован на кафедре химии и технологии тонких органических соединений МИТХТ им.М.В.Ломоносова. Лекарственная форма дикарбамина в таблетках по 100 мг разработана ООО «Фарминтерпрайсез» (Москва). В эксперименте были показаны важные для онкологической практики свойства дикарбамина: снижение апоптоза и индукция дифференцировки гемopoэтических клеток при миелодепрессии, вызванной применением цитостатиков [4]. Эта способность была установлена при изучении костного мозга в условиях введения животным циклофосфана, а также в костном мозге больных, получавших комбинированную химиотерапию циклофосфаном и цисплатином на фоне дикарбамина [3, 7, 9, 10]. У мышей, получавших дикарбамин, возрастало количество клеток гранулоцитарного

ряда в 2 раза [6]. В костном мозге больных, получающих химиотерапию с дикарбамином, происходит накопление молодых клеток гранулоцитарного ростка и, что особенно важно, усиливается их дифференцировка до функционально полноценных форм, а также снижается активность апоптоза [8].

Препарат был изучен в качестве средства, снижающего токсичность циклофосфана и препаратов платины (I фаза) в РОНЦ им.Н.Н.Блохина, у 15 больных при приеме в суточных дозах 34-100 мг, в некоторых случаях было отмечено улучшение показателей крови за счет увеличения числа лейкоцитов и нейтрофилов [2]. Описанные результаты послужили основанием для клинической апробации дикарбамина в качестве средства снижения гематологической токсичности у 34 больных раком яичников при проведении химиотерапии по схеме циклофосфамид  $600 \text{ мг/м}^2$  и карбоплатин  $400 \text{ мг/м}^2$  [7]. Было показано, что прием дикарбамина по профилактической схеме приводит к статистически значимому снижению частоты нейтропении III-IV степени ( $p=0,047$ ) по сравнению с контрольной группой.

II фаза клинического изучения дикарбамина в разовой дозе 100 мг в качестве средства снижения гематологической токсичности проведена у 45 больных раком яичников в трех исследовательских центрах (РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, ОКД №1 г. Москвы и НИИ онкологии им.проф. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург). Проведенное исследование показало, что применение дикарбамина у больных, получавших комбинированную химиотерапию по разным схемам с использованием циклофосфана, доксорубицина, препаратов платины и гемцитабина, вызывает статистически значимое уменьшение лимитирующей нейтропении [12].

Полученные положительные клинические результаты протекторной активности препарата дикарбамина послужили основанием для дальнейшего изучения возможностей его применения в качестве протектора гемопоэза у больных лимфомой Ходжкина в условиях миелодепрессии, вызванной цикловой комбинированной химиотерапией.

В химиотерапевтическом отделении НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова было выполнено клиническое исследование по III фазе по изучению препарата дикарбамин в качестве протектора миелодепрессии (лейкопоза), индуцированной комбинированной химиотерапией у больных лимфомой Ходжкина. В период проведения исследования изучали возможности предупреждения дикарбамином лейкопении и нейтропении у больных, подвергавшихся стандартной химиотерапии.

Принципом проведения исследования являлся отбор больных с нарушениями гемопоэза (лейкопоза) на предыдущем цикле стандартной комбинированной химиотерапии при лимфоме Ходжкина (лимфогранулематозе) — так называемые схемы ABVD и проведением следующего планового цикла на фоне приема дикарбамина с последующим сравнением степени лейкопении и нейтропении («надира» - т.е. наименьших из наблюдавшихся за цикл показателей числа лейкоцитов и нейтрофилов без приема дикарбамина и на фоне его применения). Сопоставлялись данные об абсолютных значениях надира, числа лейкоцитов и нейтрофилов в обеих группах, степени падения числа лейкоцитов по шкале токсичности химиотерапии CTC-NCIC версии 1999г. и сроки восстановления упомянутых показателей в днях у больных в циклах без применения дикарбамина и с дикарбамином.

### **Характеристика клинического материала и методов химиотерапии, индуцировавшей лейкопению и нейтропению**

В группу клинического изучения протекторного действия дикарбамина вошло 33 больных лимфомой Ходжкина. Среди больных лимфомой Ходжкина (13 мужчин и 20 женщин, в возрасте 16-48 лет; средний возраст — 31 год) было 27 первичных и 6 с рецидивами. Первичные больные распределялись по стадиям следующим образом: IIA-14, IIA-2, IIB-3, IVA-4,

IVБ стадии — 4, исходные стадии до начала какого-либо лечения у больных с рецидивами — ПА — у 2, ПБ — у 3 и ШБ — у 1 человека. В исследование включали больных в удовлетворительном состоянии: 18 больных лимфомой Ходжкина (54,5%) были со статусом ECOG 0 и 15 (45,5%) – с ECOG 1.

Больные лимфомой Ходжкина, независимо от того, были ли они первичными или с рецидивами, подвергались принятой в международной практике программе химиотерапии ABVD, состоящей из комбинации доксорубицина ( $25 \text{ мг/м}^2$ ), блеомицина ( $10 \text{ мг/м}^2$ ), винбластина ( $6 \text{ мг/м}^2$ ) и дакарбазина ( $375 \text{ мг/м}^2$ ), вводимых внутривенно в 1-й и 15-й дни одного цикла каждые 4 нед. Указанная программа приводит к угнетению лейкопоза (нейтропении) примерно у 20% больных уже после первого введения и после следующих, вызывающих эти гематологические осложнения еще чаще. Отбор этих больных среди всех леченных и закономерность возникновения еще более выраженного угнетения лейкопоза при последующих инъекциях, а также интервал между ними, достаточный для реализации эффекта дикарбамина, позволили считать указанный вариант химиотерапии наиболее пригодной моделью для изучения протекторного действия препарата.

Принятый за основу принцип клинического изучения протектора на одном и том же больном — «степень лейкопении при химиотерапии без дикарбамина и срок восстановления числа лейкоцитов в днях — повторное введение комбинации цитостатиков в тех же дозах с учетом различий в этих показателях на фоне приема дикарбамина» - позволил избежать влияния особенностей анамнеза (сопутствующих заболеваний, проведенного ранее лечения, конституциональных особенностей и др.) на реакции лейкопоза у разных больных и, таким образом, получить наиболее достоверные данные без рандомизации больших контингентов больных. Для анализа развития возможных побочных эффектов дикарбамина у всех больных исходно и поэтапно в ходе исследования оценивали общее состояние (статус ECOG), температуру и массу тела, данные физикального осмотра, артериальное

давление, пульс, ЭКГ, уровень содержания билирубина, трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины.

### **Методика изучения протекторного действия дикарбамина**

Конкретный метод клинического изучения дикарбамина в группе, подвергавшихся комбинированной химиотерапии по программе ABVD (лимфома Ходжкина) состоял в том, что вслед за отбором имевших лейкопению (нейтропению) после первой инъекции, дикарбамин в дозе 100 мг/день однократно назначался за 5 дней до планируемого 2-го введения (т.е. на 9-й день после 1-й инъекции) с продолжением приема препарата в той же дозе в течение 15 дней, т.е. до 3-й инъекции препаратов в комбинации — окончания изучаемого цикла. Таким образом, имелась возможность проследить за состоянием лейкопоза (надира лейкоцитов и нейтрофилов) в период цикла без дикарбамина и последующего на фоне приема дикарбамина. В качестве контроля (без дикарбамина) мог быть взят любой по счету проведенный цикл химиотерапии по схеме ABVD, сопровождавшийся лейкопенией и/или нейтропенией, в качестве изучаемого — только последующий. Сравнение уровня лейкоцитов и нейтрофилов проводили по данным общих многократных анализов крови по критериям и в периоды, указанные в табл. 1.

Как видно из табл. 1, выбранные периоды гематологического контроля на основе многократных общих анализов крови позволяли оценить следующие параметры:

- исходное состояние лейкопоза перед «контрольным» циклом ХТ без дикарбамина;
- исходный фон лейкопоза до начала цикла с дикарбамином;
- состояние лейкопоза перед началом планируемого очередного цикла химиотерапии после проведения цикла с дикарбамином;

- уровень лейкопении и гранулоцитопении при цикле ХТ, взятого в качестве контроля;
- состояние лейкопоза после проведения цикла ХТ с дикарбамином, в том числе до начала приема препарата и после его завершения;
- срок восстановления лейкопоза до нормальных показателей в днях при контрольном цикле и цикле ХТ с дикарбамином;
- интервал между контрольным циклом и циклом ХТ с дикарбамином в качестве косвенного показателя сроков восстановления лейкопоза (возможности проведения ХТ в планируемые сроки);
- интервал между циклом ХТ с дикарбамином и последующим циклом, продолжающим лечение (в качестве того же косвенного показателя).

Таблица 1

**Критерии оценки и периоды контроля за состоянием уровня лейкоцитов и нейтрофилов в группе больных лимфомой Ходжкина (n=33)**

- 
1. До начала предыдущего курса химиотерапии без дикарбамина (контрольного, для отбора)
  2. До начала цикла химиотерапии с дикарбамином
  3. После окончания цикла с дикарбамином (до начала следующего без дикарбамина)
  4. Надир лейкоцитов и нейтрофилов в период контрольного (отобранного в связи с лейкопенией) курса без дикарбамина
  5. Надир лейкоцитов и нейтрофилов в период проведения химиотерапии с дикарбамином
  6. Содержание лейкоцитов и нейтрофилов до начала приема дикарбамина
  7. Содержание лейкоцитов и нейтрофилов на момент завершения курса дикарбамина
  8. Срок восстановления уровня лейкоцитов и нейтрофилов после контрольного цикла без дикарбамина
  9. Срок восстановления уровня лейкоцитов и нейтрофилов цикла ХТ с дикарбамином (в днях)
  10. Интервал между предыдущим (контрольным) циклом ХТ без дикарбамина и циклом ХТ с дикарбамином (в днях)
  11. Интервал между циклом ХТ с дикарбамином и последующим (в днях)
-



Примечание: надир (nadir) — принятый в практике учета гематологический показатель, отражающий наименьшее количество лейкоцитов (гранулоцитов) за избранный период наблюдения

Все данные, полученные при таком подходе к оценке возможного протекторного эффекта дикарбамина, подвергались статистической обработке по методу Стьюдента – Фишера, хи-квадрат в сравнительном аспекте.

Помимо этого, для получения сравнительных данных был предпринят анализ распределения (в %) показателей лейкопении и гранулоцитопении (по надиру) соответственно степени проявления по шкале токсичности CTC-NCIC версии 1999г. в контрольных циклах и циклах планированной химиотерапии, проводившихся с дикарбамином — у больных с лимфомой Ходжкина.

Оценивались одновременно возможные проявления токсичности дикарбамина и его влияния на противоопухолевый эффект химиотерапии. Оценке по упомянутым критериям подвергалась вся группа из 33 больных.

## **Результаты и обсуждение**

Сводные данные по всей группе из 33 больных лимфомой Ходжкина представлены в табл. 2.

Эти данные показывают статистически достоверные отличия между надиром лейкоцитов и гранулоцитов в контрольном курсе полихимиотерапии по схеме ABVD и проводившемся на фоне дикарбамина в сторону менее выраженной лейкопении и нейтропении при проведении с препаратом (р между п.п.4 и 5 <0,001).

Аналогичные высокодостоверные отличия наблюдаются между тем же показателем количества лейкоцитов и гранулоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) до начала приема дикарбамина и на момент его завершения (р между п.п.6 и 7 <0,001),

свидетельствующие как о выраженном протекторном, так и, возможно, стимулирующем влиянии препарата на лейкопоз. В самом деле, число лейкоцитов и гранулоцитов в среднем ( $M \pm m$ ) составляло до начала приема дикарбамина (т.е. по окончании «контрольного» цикла)  $3,74 \pm 0,25 \times 10^9/\text{л}$  и  $1,42 \pm 0,17 \times 10^9/\text{л}$  соответственно. После завершения цикла ХТ эти показатели не только не снизились, но даже возросли до  $5,0 \pm 0,28 \times 10^9/\text{л}$  и  $2,49 \pm 0,25 \times 10^9/\text{л}$  соответственно.

Тенденция к сокращению срока восстановления количества лейкоцитов до нормы отмечена при циклах ХТ, проведенных с дикарбамином по сравнению с контрольными ( $p$  между п.п.8 и 9  $< 0,05$ ). В отношении гранулоцитов, являющихся основным критерием для оценки глубины угнетения лейкопоза эта тенденция превращается в статистическую достоверность ( $p$  между п.п.8 и 9  $< 0,01$ ). В первом случае в результате проведения цикла ПХТ с дикарбамином сроки восстановления лейкоцитов до нормы сокращаются на 3 дня (с  $7,5 \pm 1,01$  до  $4,6 \pm 0,91$  дня), во втором - почти на 5 дней: с  $10,5 \pm 1,1$  дня при «контрольном» цикле без дикарбамина до  $5,7 \pm 1,02$  дня — на последующем, проведенном с дикарбамином.

На подобную же тенденцию к сокращению интервала между циклами под влиянием дикарбамина указывает анализ периодов от «контрольного» до проведенного с препаратом и от последнего — до запланированного последующего или очередного ( $p$

Таблица 2

**Количество и колебания числа лейкоцитов и гранулоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ), сроки восстановления лейкопоза в контрольных циклах химиотерапии (ХТ) без дикарбамина и с дикарбамином при лимфоме Ходжкина ( $M \pm m$ ;  $n=33$ )**

Показатели	Лейкоциты	Гранулоциты
1. До начала предыдущего курса ХТ (без дикарбамина)	$6,63 \pm 0,52$ (3,6-17,9)	$3,71 \pm 0,38$ (1,22-10,62)
2. До начала курса ХТ с дикарбамином	$5,95 \pm 0,40$ (3,5-11,5)	$2,96 \pm 0,36$ (1,18-9,08)

3. До начала последующего курса ХТ (без дикарбамина)	5,62±0,39 (2,41-13,8)	2,94±0,38 (0,7-10,48)
4.Надир после предыдущего курса ХТ (без дикарбамина)	3,05±0,22 (1,1-7,3)	0,91±0,06 (0,16-1,57)
5. Надир после проведения курса ХТ с дикарбамином	4,11±0,22 (1,9-7,6) <b>p<sub>4-5</sub>&lt;0,001</b>	1,70±0,18 (0,36-5,33) <b>p<sub>4-5</sub>&lt;0,001</b>
6. До начала приема дикарбамина	3,74±0,25 (1,4-7,6)	1,42±0,17 (0,36-4,44)
7. На момент завершения приема дикарбамина	5,0±0,28 (2,1-7,6) <b>p<sub>6-7</sub>&lt;0,001</b>	2,49±0,25 (0,34-5,3) <b>p<sub>6-7</sub>&lt;0,001</b>
8. Срок восстановления после предыдущего курса ХТ (без дикарбамина)	7,5±1,01 (1-21) дни	10,5±1,1 (3-22) дни
9. Срок восстановления после применения курса ХТ с дикарбамином	4,6±0,91 (1-19) дни <b>p<sub>8-9</sub>&lt;0,05</b>	5,71±1,02 (1-19) дни <b>p<sub>8-9</sub>&lt;0,05</b>
10. Интервал между предыдущим курсом ХТ и курсом ХТ с дикарбамином	20,9±0,87 (13-34) дни	
11. Интервал между курсом ХТ с дикарбамином и последующим курсом ХТ	18,2±0,96 (13-35) дни <b>p<sub>10-11</sub>&lt;0,05</b>	

между п.п. 10 и 11 <0,05). Все перечисленное в совокупности позволяет прийти к весьма важному заключению о том, что проведение цикла ПХТ по широко распространенной в практике программе химиотерапии ABVD, благодаря не только снижению уровня угнетения лейкопоза и гранулоцитопоза, но и существенного сокращения сроков их восстановления до нормы позволяет проводить цикловое лечение в запланированные интервалы времени, т.е. с должной интенсивностью, определяющей, как известно, терапевтический эффект.

В целом, в группе из 33 больных с лимфомой Ходжкина упомянутый положительный эффект дикарбамина отмечен у 27 больных, т.е. в 81,8% наблюдений. Протекторный эффект отсутствовал только у 6 из 33 больных, причем у 1 из них имелись поражения печени и гепатит в анамнезе, у 2 ранее проводилось, кроме химиотерапии, лучевое лечение по радикальной программе — в 2 наблюдениях при поражении костей. Примечательно, что у этих больных предыдущие курсы (без дикарбамина) сопровождались

тяжелой миелодепрессией, требовавшей интенсивной гемостимуляции деринатом, беталейкином или даже препаратом гемопоэтических колониестимулирующих факторов — нейпогеном.

Углубленный анализ обнаруженного феномена, протекторного действия дикарбамина, представленный в табл. 3, показывает, что наиболее выраженный эффект препарата наблюдается именно при глубоких лейкопениях и нейтропениях III-IV степени.

В частности, не оказалось достоверных различий между циклами ПХТ, проводившимися с дикарбамином или без него при изначальных минимальных исходных нарушениях лейкопоза — лейкопении и гранулоцитопении I-II степени по шкале CTC-NCIC. Наоборот, высокая достоверность ( $p < 0,001$ ) феномена протекторного действия дикарбамина наблюдалась при лейкопении и гранулоцитопении III и IV степени. Так, средние показатели надгир между контрольными циклами ПХТ составили соответственно —  $2,82 \pm 0,27 \times 10^9/\text{л}$  и  $4,27 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$  для лейкоцитов,  $0,71 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$  и  $1,83 \pm 0,32 \times 10^9/\text{л}$  — для гранулоцитов.

Существенные различия видны также из сопоставления показателей общего числа лейкоцитов и гранулоцитов до начала приема дикарбамина и после завершения цикла ПХТ с дикарбамином: они составили  $3,3 \pm 0,22 \times 10^9/\text{л}$  и  $5,23 \pm 0,38 \times 10^9/\text{л}$  - для лейкоцитов и  $1,0 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$  и  $2,73 \pm 0,39 \times 10^9/\text{л}$  — для гранулоцитов ( $p$  между п.п. 6 и 7  $< 0,001$ ). Таким образом, вполне оправданным представляется заключение о том, что *проведение последующего цикла ПХТ по схеме ABVD у больных с лимфомой Ходжкина при лейкопении и гранулоцитопении III-IV степени, возникающих в период «контрольного», не только не сопровождается возникновением глубокого угнетения лейкопоза, но даже заканчивается нормальным уровнем лейкоцитов и гранулоцитов.*

Весьма демонстративным в том же аспекте оказываются данные табл. 4, отражающие распределение лейкопений и гранулоцитопений по степени проявления (шкала CTC-NCIC). Из показателей в табл. 4 следует, что частота

отсутствия лейкопении (степень 0) более чем в 3 раза превышала наблюдавшуюся при «контрольных» циклах. Имелась существенная разница и в отношении лейкопении II и III степени: последние, соответственно, отмечались в 2 раза и 6 раз реже по количеству больных в циклах с дикарбамином по сравнению с «контрольными».

Подобные же закономерности отмечаются при сопоставлении частоты гранулоцитопений различной степени после циклов ПХТ без дикарбамина («контрольных») и последующих — с дикарбамином. При «контрольных» курсах без

Таблица 3

**Динамика количества лейкоцитов и гранулоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ), сроки восстановления лейкоцитов при курсах ПХТ по схеме ABVD без дикарбамина и с дикарбамином в зависимости от глубины угнетения лейкопоза**

Показатели	Нейтропения I-II степени (n=15)		Нейтропения III-IV степени (n=18)	
	Лейкоциты	Гранулоциты	Лейкоциты	Гранулоциты
1. До начала предыдущего курса ХТ (без дикарбамина)	7,61 $\pm$ 0,88 (3,6-17,9)	4,46 $\pm$ 0,50 (1,48-8,59)	5,84 $\pm$ 0,57 (3,6-12,8)	3,07 $\pm$ 0,53 (1,22-10,62)
2. До начала курса ХТ с дикарбамином	5,46 $\pm$ 0,54 (3,5-10,4)	2,67 $\pm$ 0,47 (1,18-8,11) <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,02</b>	6,48 $\pm$ 0,56 (3,7-11,5)	3,22 $\pm$ 0,54 (1,33-9,08)
3. До начала последующего курса ХТ (без дикарбамина)	5,10 $\pm$ 0,32 (3,4-7,6)	2,3 $\pm$ 0,20 (1,26-3,9)	6,09 $\pm$ 0,67 (2,41-13,8)	3,54 $\pm$ 0,68 (0,7-10,48)
4. Надир после предыдущего курса ХТ (без дикарбамина)	3,29 (1,9-7,3)	1,23 (1,0-1,8)	2,82 (1,1-5,5)	0,71 (0,16-0,97)
5. Надир после проведения курса ХТ с дикарбамином	3,9 $\pm$ 0,38 (1,9-7,6)	1,54 $\pm$ 0,16 (0,36-2,91)	4,27 $\pm$ 0,24 (2,41-6,0) <b>p<sub>4-5</sub>&lt;0,001</b>	1,83 $\pm$ 0,32 (0,48-5,33) <b>p<sub>4-5</sub>&lt;0,001</b>
6. До начала приема дикарбамина	4,27 $\pm$ 0,46 (2,3-7,6)	1,93 $\pm$ 0,29 (1,04-4,44)	3,3 $\pm$ 0,22 (1,4-5,5)	1,0 $\pm$ 0,13 (0,36-2,73)
7. На момент завершения приема дикарбамина	4,64 $\pm$ 0,41 (2,1-7,6)	2,19 $\pm$ 0,29 (0,34-4,75)	5,23 $\pm$ 0,38 (2,26-7,5) <b>p<sub>6-7</sub>&lt;0,001</b>	2,73 $\pm$ 0,39 (0,36-5,3) <b>p<sub>6-7</sub>&lt;0,001</b>
8. Срок восстановления после предыдущего курса ХТ (без дикарбамина)	5,7 $\pm$ 1,05 (1-16) дни	10,43 $\pm$ 1,88 (3-21) дни	8,9 $\pm$ 1,57 (1-21) дни	10,56 $\pm$ 1,36 (4-22) дни
9. Срок восстановления после применения курса ХТ с дикарбамином	6,57 $\pm$ 1,66 (1-19) дни	8,36 $\pm$ 1,67 (1-19) дни	5,81 $\pm$ 0,58 (1-17) дни	5,93 $\pm$ 0,67 (1-18) дни <b>p<sub>8-9</sub>&lt;0,01</b>
10. Интервал между предыдущим курсом ХТ и курсом ХТ с дикарбамином	20,14 $\pm$ 1,34 (13-30) дни		21,65 $\pm$ 1,15 (18-34) дни	
11. Интервал между курсом ХТ с дикарбамином и последующим курсом ХТ	17,71 $\pm$ 1,54 (13-35) дни		18,8 $\pm$ 1,15 (13-26) дни	

дикарбамина нейтропении той или иной степени (I-IV) наблюдались у 100% больных, в период же проведения цикла с дикарбамином у 30,3% больных число гранулоцитов оставалось в пределах нормы (лейкопения 0 степени). Указанные различия оказались статистически высокодостоверны ( $p=0,003$ ).

Таблица 4

**Распределение больных лимфомой Ходжкина по степени выраженности угнетения лейкопоза при проведении ПХТ по программе ABVD без дикарбамина («контрольный» цикл) и с дикарбамином**

Степень лейкопении и нейтропении	«Контрольный» цикл ПХТ без дикарбамина (n=33)	Цикл ПХТ с дикарбамином (n=33)	p
Лейкопения 0 ст.	4 (12,2%)	13 (39,4%)	
Лейкопения I ст.	12 (36,4%)	14 (42,4%)	
Лейкопения II ст.	11(33,3%)	5 (15,2%)	
Лейкопения III ст.	6(18,1%)	1(3%)	
Лейкопения IV ст.	0	0	
Нейтропения 0 ст.	0	10 (30,3%)	<b>p=0,003</b>
Нейтропения I ст.	1(3%)	6 (18,1%)	
Нейтропения II ст.	14 (42,4%)	9 (27,4%)	
Нейтропения III ст.	14 (42,4%)	6 (18,1%)	
Нейтропения IV ст.	4 (12,2%)	2 (6,1%)	

### Побочные действия дикарбамина

Какие-либо побочные действия или влияние дикарбамина на течение опухолевого процесса, в том числе на эффективность химиотерапии в дозах 100 мг/сут. и при длительном приеме внутрь не были зарегистрированы в изучаемой группе больных злокачественными лимфомами. Значимых колебаний содержания креатинина, мочевины, билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы в биохимических анализах крови в ходе проводимого исследования не отмечено. Патологических изменений ЭКГ на фоне применения дикарбамина не выявлено. Важно отметить, что в обеих группах

больных не было зарегистрировано ни одного эпизода повышения температуры тела до 38°C и выше. Общее состояние (статус ECOG) больных при применении дикарбамина в отсутствии химиотерапии не менялось и оставалось удовлетворительным.

## ГЛАВА XI

### ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном ретроспективном анализе определены эффективность и токсичность терапии первой линии у первичных пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями (неблагоприятным прогнозом), факторы риска, неблагоприятные ФП первично-рефрактерного течения и рецидивов ЛХ, иммуногистохимические маркеры, ассоциированные с первично-рефрактерным течением ЛХ и влияющие на показатели ОВ, ВСНЛ, эффективность терапии второй и третьей линий у пациентов с первично-рефрактерной ЛХ, эффективность терапии второй линии у пациентов с рецидивами ЛХ, подлежащих ВДХТ с аутоТСК, факторы ассоциированные с неудачами терапии второй линии. Обобщены полученные результаты и выделены группы высокого риска у первичных пациентов ЛХ экстранодальными поражениями.

При сравнении эффективности полихимиотерапии и химиолучевой терапии очевидны преимущества непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения.

Частота ПР при химиолучевом лечении составила 84% (255 пациентов), при самостоятельном режиме ПХТ – только 49% (124 пациента). Кроме того, при комбинированном лечении отмечены более продолжительные ПР – 83 мес (6-252 мес) против 48 мес (6-203мес). Наиболее высокие показатели 5-летней, 10-летней БРВ и ОВ выявлены при проведении химиотерапии с комбинации с лучевой терапией – 88%, 83% и 90%, 86% по сравнению с химиотерапией – 73%, 66% и 72%, 68% ( $p < 0,001$ ).

При проведении режима МОРР 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ составила 54% и 46%, 62% и 58%, АВВД – 84%, 75% и 74%, ВЕАСОРР-базовый – 83%, 82% и 81%. Показатели БРВ были статистически значимо выше при использовании режимов АВВД и ВЕАСОРР-базовый по сравнению с МОРР ( $p<0,001$ ;  $p=0,02$ ). Режимы АВВД и ВЕАСОРР-базовый не имели различий по показателям БРВ ( $p=0,86$ ) и ОВ ( $p=0,38$ ).

При проведении 6 курсов или 7-8 курсов по схеме АВВД показатели БРВ и ОВ не имели различий ( $p<0,001$ ). 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ при применении 6 курсов АВВД составила 79% и 72%, 80% и 77%, при 7-8 курсах – 88% и 90%.

Частота ПР при химиолучевом лечении значительно выше ( $p=0,016$ ) и составила 81%, при самостоятельном режиме АВВД – только 48%. Наиболее высокие показатели 5-летней, 10-летней БРВ и ОВ выявлены при проведении комбинированной терапии – 93%, 91% и 93%, 91% по сравнению с ПХТ – 84% и 75%, 74%,  $p=0,005$  и  $p<0,001$ .

При комбинированном лечении снижение БРВ и ОВ отмечено при проведении 7-8 курсов по схеме АВВД. 5-летняя и 10-летняя БРВ составила 83% и 55%, ОВ – 85% и 72%. При проведении ПХТ в объеме менее 6 курсов АВВД у пациентов первичной ЛХ с экстранодальными поражениями (неблагоприятный прогноз) выявлены самые высокие показатели 5-летней, 10-летней БРВ – 100% и ОВ – 100% ( $p=0,015$ ;  $p=0,032$ ). При проведении 6 курсов и менее 6 курсов по схеме АВВД показатели БРВ и ОВ не имели различий ( $p=0,263$ ;  $p=0,292$ ). 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ при применении 6 курсов АВВД составила 94%. Полученные результаты важны для обоснования нецелесообразности большой химиотерапевтической нагрузки при планировании ЛТ.

Сопоставление частоты ПР, показателей БРВ и ОВ при проведении только ПХТ по схеме ВЕАСОРР-базовый и комбинированной терапии с режимом ВЕАСОРР-базовый у пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями также



подтвердило преимущества химиолучевой терапии независимо от проводимой программы ПХТ.

Частота ПР при химиолучевом лечении с режимом ВЕАСОРР-базовый составила 92%, при самостоятельном режиме ПХТ – только 46%,  $p=0,045$ . Наиболее высокие показатели 5-летней, 10-летней БРВ и ОВ выявлены при проведении комбинированной терапии – 100% по сравнению с ПХТ по схеме ВЕАСОРР-базовый – 83% и 82%, 81%,  $p<0,001$ .

Подводя итоги следует отметить прямую взаимосвязь эффективности терапии первой линии у пациентов ЛХ и отдаленными результатами (показатели 5-летней, 10-летней выживаемости ОВ). Высокие показатели ОВ отмечены у первичных пациентов ЛХ при достижении ПР по сравнению неудачами лечения. 5-летняя и 10-летняя ОВ у пациентов ЛХ, находящихся в длительной ПР, составила 95% и 90%, у пациентов с неудачами терапии первой линии – 50% и 42%, при первично-рефрактерной ЛХ – 22% ( $p<0,001$ ). Даже при достижении ЧР показатели 5-летней и 10-летней ОВ остаются крайне низкими – 61% и 47%. ОВ неуклонно снижается, несмотря на проводимую (стандартную) терапию 2-й линии.

По результатам проведенного исследования эффективность программ МОРР, АВВД, ВЕАСОРР-базовый в комбинации с ЛТ у первичных пациентов ЛХ с неблагоприятным прогнозом сопоставима с зарубежными данными по частоте ПР, показателям 5-летней и 10-летней БРВ и ОВ. При проведении режима МОРР частота ПР, 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ составила 82%, 78% и 72%, 84% и 76%, АВВД – 81%, 93% и 91%, 93% и 91%, ВЕАСОРР-базовый – 92%, 100% соответственно. По данным зарубежных авторов частота ПР, 5-летняя, 10-летняя БРВ и ОВ при применении ПХТ по схеме МОРР в первой линии у первичных пациентов ЛХ составляет 67-90%, 65-69%, 69% и 66-72%, 72% [4, 21], АВВД – 71-82%, 61-63%, 85% и 73-82%, 87% [10, 19], ВЕАСОРР-базовый – 88%, 76%, 70% и 88%, 80% соответственно [9, 11].

Полученные результаты показывают преимущества комбинированного химиолучевого у пациентов ЛТ экстранодальными поражениями (неблагоприятный прогноз). Увеличение объема химиотерапевтической нагрузки (проведение более 6 курсов ПХТ) должно быть обосновано, так как может отрицательно влиять на отдаленные результаты лечения. Проведение 6 курсов ПХТ по схеме ABVD в комбинации с ЛТ у пациентов ЛХ с неблагоприятным прогнозом является высокоэффективным. 5-летняя, 10-летняя БРВ и ОВ составила 94%, при этом режим ABVD обладает наименьшей токсичностью по сравнению с режимами BEACOPP-базовый и BEACOPP-эскалированный ( $p < 0,001$ ).

На показатели БРВ и ОВ при однофакторном анализе статистически значимое неблагоприятное влияние оказывали: IV стадия, возраст  $\geq 45$  лет, уровень гемоглобина  $< 105$  г/л, смешанноклеточный гистологический вариант, лимфоцитарное истощение, В-симптомы, уровень фибриногена  $> 5$  г/л, поражение  $\geq 3$  областей лимфатических узлов, лимфатические узлы размером  $> 5$  см, поражение печени, поражение селезенки, забрюшинных, паховых лимфатических узлов

При многофакторном анализе на показатели ОВ статистически значимо неблагоприятно влияли: возраст  $\geq 45$  лет ( $p = 0,001$ ), уровень гемоглобина  $< 105$  г/л ( $p < 0,001$ ), В-симптомы ( $p = 0,015$ ), уровень фибриногена  $> 5$  г/л ( $p < 0,001$ ), поражение  $\geq 3$  областей лимфатических узлов ( $p = 0,044$ ), поражение печени ( $p < 0,001$ ), поражение паховых лимфатических узлов ( $p = 0,002$ ).

Результаты однофакторного и многофакторного анализа позволяют преобразовывать комбинации выявленных ФП в прогностический индекс (ПИ). С учетом статистических различий выживаемости в зависимости от числа ФП выделены 3 группы риска. 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ при ПИ-0-2 составила 88% и 86%, 89% и 83%, при ПИ-3-4 – 78% и 69%, 80% и 77%, при ПИ-5-6 – 43%, 60% и 38%. Наиболее низкие показатели 5-летней выживаемости ( $\leq 60\%$ ) отмечены при ПИ-5-6. Даже смежные группы риска

при данном распределении ФП имеют значимые статистические различия ( $p \leq 0,006$ ). Созданная прогностическая модель позволяет выделить группы высокого риска у первичных пациентов с экстранодальными поражениями. Кроме ФП, составляющих IPS, у пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями важно учитывать наличие В-симптомов, уровень фибриногена ( $>5\text{ г/л}$ ), поражение  $\geq 3$  областей лимфатических узлов, поражение печени, поражение паховых лимфатических узлов.

Частота первично-рефрактерной ЛХ не зависела от проведенных режимов ПХТ первой линии. При применении программы МОРР первично-рефрактерная ЛХ выявлена у 24 пациентов (31%), АВВД – у 20 (24%), ВЕАСОРР-базовый – у 17 (27%) пациентов ( $p=0,6$ ;  $p=0,3$ ;  $p=0,7$ ).

Частота рецидивов ЛХ была статистически значимо ниже при проведении режима ВЕАСОРР-базовый по сравнению с МОРР и АВВД ( $p=0,02$ ;  $p=0,01$ ). Рецидивы ЛХ при применении программы МОРР наблюдались у 26 (33%) пациентов, АВВД – у 27 (31%), ВЕАСОРР-базовый – у 10 (16%) пациентов ( $p=0,9$ ;  $p=0,02$ ;  $p=0,01$ ).

Статистически значимо более высокие показатели БРВ выявлены у первичных пациентов ЛХ с II/IV АБ стадиями с неблагоприятным прогнозом, получавших режим ВЕАСОРР-базовый по сравнению с программой АВВД ( $p=0,01$ ). По показателям ОВ режим ВЕАСОРР-базовый не отличался от режима АВВД ( $p=0,11$ ), но сопровождался более выраженной обратимой гематологической токсичностью ( $p=0,0004$ ), при этом летальности, связанной с проводимым лечением не зарегистрировано. С учетом БРВ, ОВ у первичных пациентов ЛХ с II/IV АБ стадиями с неблагоприятным прогнозом оправдано проведение режима ВЕАСОРР-базовый.

Частота первично-рефрактерной ЛХ у первичных пациентов с II/IV АБ стадиями с неблагоприятным прогнозом ( $n=428$ ) составила 14% ( $n=61$ ). Частота первично-рефрактерной ЛХ была статистически значимо выше при первичной IV стадии, симптомах интоксикации и не зависела от МТИ (56% с  $\text{МТИ} > 0,33$  против 44% с  $\text{МТИ} < 0,33$ ,  $p=0,5$ ), IPS (50% с IPS1-2 против 50% с

IPS $\geq$ 3,  $p=1,0$ ). Первично-рефрактерная ЛХ выявлена у 19 пациентов (31%) с первичной II стадией, у 42 пациентов (69%) – с первичной IV стадией ЛХ ( $p=0,02$ ); у 45 пациентов (74%) – с исходными Б симптомами, у 16 пациентов (26%) – с А симптомами ( $p=0,002$ ). 5-летняя ОВ и ВСНЛ у пациентов с первично-рефрактерной ЛХ составила 42% и 21%. Показатели 5-летней ОВ у пациентов с первично-рефрактерной ЛХ были статистически значимо ниже по сравнению с общей группой (42% против 80%,  $p<0,05$ ). По данным А. Josting с соавт. (2000) частота первично-рефрактерной ЛХ не превысила 5% в общей группе первичных пациентов ЛХ, при этом показатели 5-летней ОВ составили только 26%.

По результатам многофакторного анализа факторами риска первично-рефрактерного течения ЛХ определены: массивное опухолевое поражение ( $p<0,001$ ), проведение химиотерапии по сравнению с химиолучевой терапией в первой линии ( $p<0,001$ ), наличие симптомов интоксикации ( $p=0,035$ ). Проведение химиотерапии по сравнению с химиолучевой терапией в первой линии влияло на частоту возникновения первично-рефрактерных форм ЛХ.

Чаще первично-рефрактерные ЛХ наблюдались у пациентов с исходными IV стадиями (69%), симптомами интоксикации (74%), поражением 5 и более областей лимфатических узлов (64%), повышением СОЭ выше 30мм/ч при Б стадии и выше 50мм/ч при А стадии (80%), прогрессированием заболевания только в исходно пораженных зонах (51%) и IPS $\geq$ 3 (50%).

При первичной постановке диагноза у пациентов с первично-рефрактерной ЛХ однофакторный анализ выявил статистически значимое неблагоприятное влияние симптомов интоксикации ( $p=0,019$ ), поражения костей ( $p=0,009$ ) на показатели ОВ. При многофакторном анализе на показатели ОВ статистически значимо влияли: уровень лейкоцитов выше  $15 \times 10^9/\text{л}$  ( $p=0,018$ ), уровень ЛДГ выше 1,5хВГН ( $p=0,027$ ), поражение костей ( $p<0,001$ ). Многофакторный анализ по сравнению с однофакторным не

выявил статистически значимого влияния симптомов интоксикации ( $p=0,134$ ) при первичном диагнозе ЛХ на показатели ОВ.

В проведенном исследовании при однофакторном и многофакторном анализах в группе пациентов с первично-рефрактерной ЛХ неудачи терапии второй линии ( $p=0,002$ ), уровень ЛДГ выше  $1,5 \times \text{ВГН}$  при прогрессировании ( $p=0,014$ ), проведение более двух линий терапии ( $p=0,033$ ), поражение костей при прогрессировании ( $p=0,035$ ) неблагоприятно влияли на ОВ. Показатели 5-летней ОВ у пациентов с первично-рефрактерной ЛХ статистически значимо выше при наличии 1-2 неблагоприятных ФП, по сравнению с 3-4 неблагоприятными факторами. 5-летняя ОВ при ПИ 1-2 составила 80%, ПИ-3 – 24%, ПИ-4 – 8% ( $p<0,001$ ). Проанализировав полученные данные, выделена группа наиболее неблагоприятного прогноза с ПИ  $\geq 3$  у пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ.

При однофакторном и многофакторном анализах у пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ ( $n=20$ ) высокий уровень экспрессии Р-53 (80-100%) статистически значимо снижал показатели ОВ ( $p=0,005$ ;  $p=0,036$ ). 5-летняя ОВ у пациентов с первично-рефрактерной ЛХ с уровнем экспрессии Р53  $<80\%$  составила 78%, с уровнем экспрессии Р53 80-100% – только 22% ( $p=0,005$ ). Прогностическая роль иммуногистохимического маркера Р-53 активно изучается у пациентов ЛХ. В ряде исследований высокий уровень экспрессии Р-53 негативно влияет на результаты лечения ЛХ [40, 122, 123]. По данным L. Xerri с соавт. (1994), L. Trumper с соавт. (1994), C. Nieder с соавт. (2001) не выявлено прогностической значимости экспрессии Р-53 у пациентов с ЛХ [105, 129, 140]. Проведенное исследование иммуногистохимических маркеров у пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ с II/IV АБ стадиями с неблагоприятным прогнозом имеет промежуточное клиническое значение. Для определения прогностической значимости Bcl-6, Bcl-2, c-kit, CD15, CD30, Р-53, Ki-67 необходимо дальнейшее изучение иммуногистохимических маркеров у пациентов с ЛХ.

При мультивариантном анализе А. Josting с соавт. (2000) на ОВ у пациентов с первично-рефрактерной ЛХ статистически значимо влияют следующие факторы прогноза: резистентность к терапии «спасения» ( $p < 0,0001$ ), общее состояние по шкале Карновского  $< 90\%$  во время прогрессирования ( $p < 0,0001$ ), возраст  $> 50$  лет ( $p = 0,0026$ ), неудачи терапии первой линии ( $p = 0,0003$ ). Для пациентов со статусом Карновского  $> 90\%$  5-летняя ОВ составляет  $34\%$ , в то время как у пациентов со статусом Карновского  $< 90\%$  - только  $6\%$ . Возраст, так же важный прогностический фактор, влияющий на ОВ: 4-летняя ОВ составляет  $35\%$  для пациентов в возрасте  $\leq 50$  лет и остается такой же ( $35\%$ ) для 2-летней ОВ у пациентов  $> 50$  лет. При наличии  $\geq 3$  факторов отмечается снижение 3-летней ОВ с  $55\%$  (без факторов риска) до  $0\%$ . 5-летняя ВСНЛ и ОВ для пациентов этой группы составляет  $17\%$  и  $26\%$  соответственно.

У пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ отмечена также низкая эффективность терапии второй и третьей линий. ОО терапии второй линии составил  $37\%$  (ПР –  $17\%$ , ЧР –  $20\%$ ), терапии третьей линии -  $29\%$  (ПР –  $11\%$ , ЧР –  $18\%$ ), но без статистически значимых различий ( $p = 0,5$ ). Более продолжительный ОО терапии второй линии не имел статистически значимых различий ( $p = 0,34$ ) по сравнению с ОО третьей линии (медианы продолжительности ПР и ЧР достигли  $50,5$  мес. и  $18,5$  мес. против  $40$  мес. и  $8$  мес.). Многофакторным анализом выявлены факторы, ассоциированные с неудачами терапии второй линии: применение химиотерапии во второй линии по сравнению с химиолучевой терапией ( $p = 0,004$ ), прогрессирование на фоне проводимой терапии первой линии по сравнению с прогрессированием в течение трёх месяцев после окончания лечения ( $p = 0,021$ ).

При достижении кратковременного полного или частичного регресса на фоне терапии первой линии у пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ ОО терапии второй линии отмечен у  $50\%$  пациентов. 5-летняя ОВ этих пациентов превышала ОВ остальных, но не имела статистически

значимых различий (52% и 38%,  $p=0,108$ ). При достижении ПР терапии второй линии у пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ 5-летняя ОВ была статистически значимо выше по сравнению с неудачами лечения и составила 78% против 34%,  $p=0,002$ .

Статистически значимое неблагоприятное влияние на ВСНЛ у пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ при многофакторном анализе оказывали: неудачи терапии второй линии ( $p<0,001$ ), проведение более двух линий терапии ( $p<0,001$ ). При достижении ПР терапии второй линии 1-летняя ВСНЛ составила 90%, при неудачах лечения – 0%. Статистически значимые различия в 1-летней ВСНЛ наблюдались у пациентов, которым было проведено две линии терапии по сравнению с тремя и более линиями терапии (84% против 8%).

В анализируемой группе пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ наиболее высокие показатели 5-летней ОВ, ВСНЛ отмечены у пациентов, которым было проведено только две линии терапии в связи с продолжительным ОО и составила 87%, 85% по сравнению с пациентами, которым было проведено более двух линий терапии – 29%, 0% ( $p<0,001$ ).

По данным литературы ОО химиотерапии «спасения» по схемам Деха-ВЕАМ, CEVD, IEV, ДНАР составляет 43% (ПР - 37%, ЧР - 6%). Вторичная резистентность отмечается у 57% пациентов с первично-рефрактерными формами ЛХ [82]. Улучшение результатов 5-летней БРВ и ОВ до 31 и 43% у пациентов с первичным прогрессированием ЛХ связано с применением ВДХТ с аутоТСК [27, 72, 82]. ВДХТ с аутоТСК является стандартом терапии второй линии первично-рефрактерных форм и первых рецидивов ЛХ [76]. В первом рандомизированном проспективном исследовании D. Linch с соавт. (1993) при сравнении ВДХТ по схеме ВЕАМ с аутоТСК и стандартной терапии «спасения» по схеме mini-ВЕАМ при медиане наблюдения 34 мес. БСВ была статистически значимо выше у пациентов, получивших ВДХТ с аутоТСК, и составила 53% против 10% ( $p=0,025$ ), без статистически значимых различий ОВ [90]. В ретроспективном многоцентровом

исследовании сравнения ВДХТ с АТСК со стандартной терапией «спасения» у пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ не выявлено статистически значимых различий в 5-летней ОВ 33,7% и 35,6% ( $p=0,92$ ) [51]. В более раннем исследовании французской группы также не отмечено достоверных различий в 6-летней ОВ при проведении ВДХТ с аутоТСК и стандартной терапией «спасения» пациентам рефрактерными ЛХ: 38% и 29% соответственно,  $p=0,058$  [27]. При более длительном наблюдении 10-летняя БСВ, БРВ и ОВ для пациентов с рефрактерными формами ЛХ, пролеченных ВДХТ с аутоТСК, составили 45%, 49% и 48% соответственно. Химиочувствительность терапии второй линии статистически значимо улучшает результаты 10-летней БСВ, БРВ и ОВ по сравнению резистентным течением: 60%, 62% и 66% против 19%, 23% и 17%;  $p<0,001$ ,  $p=0,001$  и  $p<0,0001$  соответственно [102]. Химиорезистентность определена как предиктивный фактор неблагоприятного прогноза ( $p<0,001$ ). 5-летняя ОВ составляет 86-79% при достижении ПР перед началом аутоТСК, 59-37% при достижении ЧР и 13-17% при резистентных ЛХ, 5-летняя выживаемость свободная от прогрессирования - 69%, 44% и 14% [59, 121]. Эти исследования демонстрируют лучший контроль заболевания при проведении ВДХТ с аутоТСК по сравнению со стандартной терапией «спасения» у пациентов с первично-рефрактерными формами ЛХ без улучшения ОВ. Вероятно, это объясняется тем, что большинство пациентов группы сравнения в последующем получили ВДХТ с аутоТСК.

В проведенном исследовании частота выявленных рецидивов у пациентов с первичными II/IV АБ стадиями ЛХ с неблагоприятным прогнозом ( $n=428$ ) составила 15% ( $n=63$ ). Частота рецидивов ЛХ статистически значимо выше при МТИ $>0,33$  и не зависела от стадии (48% с первичной II стадией против 52% с первичной IV стадией,  $p=0,8$ ), симптомов интоксикации (54% с исходными Б симптомами против 46% с исходными А симптомами,  $p=0,6$ ), IPS (55% с IPS1-2 против 45% с IPS $\geq 3$ ,  $p=0,7$ ). Рецидивы ЛХ выявлены у 43 пациентов (68%) с исходным МТИ $>0,33$ , у 20 пациентов



(32%) с МТИ  $<0,33$  ( $p=0,02$ ). Показатели 5-летней ОВ у пациентов с рецидивами ЛХ не отличались от показателей общей группы (84% и 80%) и не превысили зарубежные данные [36, 41].

Многофакторным анализом определены факторы риска рецидивов ЛХ: массивное опухолевое поражение ( $p<0,001$ ), нарушение режима ХТ ( $p=0,003$ ), возраст старше 45 лет ( $p=0,03$ ), позднее начало специфического лечения (более 12 мес. от первых симптомов заболевания) ( $p=0,012$ ). Для ранних рецидивов ЛХ выявлены следующие факторы риска: массивное опухолевое поражение ( $p<0,001$ ), уровень гемоглобина ниже 105 г/л ( $p=0,011$ ), уровень альбумина ниже 40 г/л ( $p=0,014$ ), уровень лейкоцитов выше  $15 \times 10^9/\text{л}$  ( $p=0,018$ ), возраст старше 45 лет ( $p=0,026$ ). Нарушение режима ХТ, позднее начало специфического лечения влияли на частоту возникновения рецидивов ЛХ.

Чаще всего рецидивы возникали у пациентов с исходными IV стадиями (52%), симптомами интоксикации (54%), повышением СОЭ выше 30 мм/ч при Б стадии и выше 50 мм/ч при А стадии (60%), в исходно пораженных и необлученных зонах (48%), значительно реже – в исходно непораженных, но облученных зонах (2%).

При первичной постановке диагноза у пациентов с рецидивами ЛХ однофакторный анализ выявил ФП, статистически значимо снижающие показатели ОВ: смешанно-клеточный гистологический вариант ( $p=0,027$ ), поражение  $\geq 5$  областей ЛУ ( $p=0,019$ ), уровень фибриногена  $\geq 4,5$  г/л ( $p=0,018$ ). Многофакторный анализ по сравнению с однофакторным не выявил статистически значимого влияния гистологического типа ( $p=0,122$ ), исходного поражения  $\geq 5$  областей ЛУ ( $p=0,518$ ), уровня фибриногена  $\geq 4,5$  г/л ( $p=0,223$ ) на показатели ОВ. Дополнительно многофакторный анализ выявил статистически значимое влияние применения ПХТ по схеме МОРР в первой линии по сравнению с АВВД и ВЕАСОРР-базовый на ОВ ( $p=0,009$  и  $p=0,014$ ).

В проведенном исследовании у пациентов с рецидивами ЛХ при многофакторном анализе неудачи второй линии терапии по сравнению с достижением ПР ( $p=0,0001$ ), возникновение первых ранних рецидивов ( $p=0,01$ ), уровень альбумина ниже 40г/л при рецидивах ( $p=0,02$ ), применение стандартной химиотерапии во второй линии по сравнению с химиолучевым лечением ( $p=0,02$ ) неблагоприятно влияли на ОВ. У пациентов с рецидивами ЛХ без или с одним неблагоприятным ФП (ПИ 0-1) показатели 5- и 10-летней ОВ составили 95% и 88%, при наличии 2 неблагоприятных факторов (ПИ-2) 90% и 48%, 3-4 неблагоприятных факторов (ПИ 3-4) – только 70% и 28% ( $p=0,0002$ ). Наиболее низкие показатели 10-летней ОВ отмечены при наличии 2 и более неблагоприятных ФП (ПИ  $\geq 2$ ) – 48% и 28%. Обобщая данные однофакторного и многофакторного анализов, выявлена группа пациентов с рецидивами ЛХ наиболее неблагоприятного прогноза с ПИ $\geq 2$ .

Статистически значимо более высокие показатели 5- и 10-летней ОВ отмечены у пациентов с первым поздним рецидивом ЛХ по сравнению с первым ранним рецидивом ЛХ (90% против 68% и 72% против 23%,  $p=0,01$ ). Важно отметить, что наилучшие показатели 5-летней и актуаральной 10-летней ОВ наблюдались при появлении рецидивов позднее чем через 5 лет после завершения терапии первой линии по сравнению с более ранними рецидивами (100% против 82% и 35%,  $p=0,0004$ ).

По данным однофакторного и многофакторного анализов массивное поражение средостения (МТИ  $>0,33$ ) у первичных пациентов ЛХ, выявление рецидива в зоне облучения, не оказывали влияния на ОВ. 5- и 10-летняя ОВ при МТИ  $>0,33$  составила 100% и 80%, при МТИ  $<0,33$  – 100% ( $p=0,22$ ). Показатели 5-летней, актуаральной 10-летней ОВ при рецидивах, возникших в облученной зоне, и вне зоны облучения не имели различий: 83%, 45% и 81% и 43% соответственно,  $p=0,448$ .

Многофакторный анализ не выявил неблагоприятных факторов влияющих на показатели БРВ у пациентов с рецидивами ЛХ.

Статистически значимое неблагоприятное влияние у пациентов с рецидивами ЛХ на ВСНЛ при многофакторном анализе оказывали: неудачи терапии второй линии по сравнению с достижением ПР ( $p=0,0003$ ), III/IV стадии ЛХ при рецидивах по сравнению I/II стадиями ( $p=0,002$ ), наличие  $>1$  экстранодальной локализации ( $p=0,007$ ), статус Карновского  $<80$  ( $p=0,008$ ), применение стандартной химиотерапии во второй линии по сравнению с химиолучевой терапией ( $p=0,04$ ), появление новых нодальных поражений ( $p=0,049$ ). При достижении ПР 5-летняя ВСНЛ составила 21%, при неудачах терапии второй линии – 0% ( $p=0,0003$ ). 5-летняя и 10-летняя ВСНЛ с III/IV стадиями при рецидивах ЛХ составила 5% и 0%, с I/II стадиями – 24% и 14% ( $p=0,002$ ). У пациентов с рецидивами ЛХ статус Карновского  $<80$  ухудшал показатели 5-летней и актуриальной 10-летней ВСНЛ до 0%, против 16% и 7% при статусе Карновского  $\geq 80$  ( $p=0,008$ ). При наличии  $>1$  экстранодальной локализации 5-летняя, актуриальная 10-летняя ВСНЛ снижались до 0% ( $p=0,007$ ), при появлении новых нодальных поражений до 8% и 4% ( $p=0,049$ ). При проведении стандартной химиотерапии во второй линии 5-летняя и актуриальная 10-летняя ВСНЛ составила 9% и 4%, при использовании химиолучевого лечения – 25% и 13% ( $p=0,04$ ).

По данным различных исследователей, к неблагоприятным факторам риска при рецидивах ЛХ относятся: пожилой возраст, мужской пол, смешанно-клеточный или лимфоидное истощение гистологические варианты, локализации рецидивов в ранее облученных областях, распространенные III/IV стадии ЛХ при рецидивах, наличие анемии, массивных опухолевых поражений, симптомов интоксикации, общее состояние по статусу Карновского  $<90\%$ , экстранодальные поражения, поражения костного мозга, легких, продолжительность ремиссии после первой линии терапии менее 12 мес., множественные рецидивы и др. [38, 103]. Продолжительность первой ремиссии менее 12 мес. ( $p=0,016$ ), III/IV стадии ЛХ при рецидивах ( $p=0,022$ ), наличие анемии при рецидивах

( $p=0,019$ ) определены многофакторным анализом как неблагоприятные факторы, влияющие на ОВ и ВСНЛ при рецидивах ЛХ. Актуриальная 4-летняя ОВ и ВСНЛ составляли 83% и 48% при отсутствии неблагоприятных факторов (ПИ-0) и значительно снижались - 27% и 17% при наличии 3 факторов риска (ПИ-3) [78]. По данным С. Martinez с соавт. (2010), на показатели ОВ неблагоприятное влияние оказывали: ранний рецидив, IV стадия, большие опухолевые массы, низкий общий статус, возраст старше 50 лет при рецидиве. 5-летняя ОВ при отсутствии факторов риска составляла 62% по сравнению с 37% и 12% - при наличии 1 и более 2 факторов ( $p<0,001$ ).

В проведенном исследовании ОО стандартной химиотерапии второй линии составил 63% (ПР - 33%, ЧР - 30%). Наиболее продолжительные ПР наблюдались при первых ранних и поздних рецидивах по сравнению с множественными рецидивами (медиана продолжительности 83+мес. и 47+мес. против 13+мес.),  $p=0,03$ . При этом показатели 5-летней и актуриальной 10-летней ОВ у пациентов с первыми поздними рецидивами (94% и 72%) значительно превышали ОВ у пациентов с первыми ранними рецидивами (68% и 24%),  $p=0,01$ . По данным литературы при применении интенсивных программ ПХТ «спасения» DHAP, ICE более высокая частота ОО и ПР и достигает 89-88% и 21-26% [78, 103]. Из новых перспективных препаратов гемцитабин и винорельбин в монотерапии показали значительную эффективность (частота ОО – 40-50%) и минимальную токсичность при рецидивах ЛХ по сравнению с другими цитостатиками [53, 113].

Эффективность терапии второй линии при рецидивах ЛХ определяет показатели ОВ, ВСНЛ. При достижении ПР 5-летняя, актуриальная 10-летняя ОВ и ВСНЛ составили 95%, 33% и 14%, при неудачах лечения 5-летняя и актуриальная 10-летняя ОВ статистически значимо снижались до 78% и 40%,  $p=0,0001$ .

Статус Карновского  $<80$  ( $p=0,0001$ ), наличие более 1 экстранодальной локализации ( $p=0,0004$ ), распространенные III/IV стадии при рецидивах ( $p=0,001$ ), наличие симптомов интоксикации ( $p=0,023$ ), поражение 5 и более областей лимфатических узлов ( $p=0,027$ ), появление новых экстранодальных поражений ( $p=0,041$ ) определены многофакторным анализом факторами, ассоциированными с неудачами терапии второй линии у пациентов с рецидивами ЛХ.

При проведении стандартных режимов терапии «спасения» у пациентов с рецидивами ЛХ, чувствительными к химиотерапии, показатели 10-летней ОВ и ВСНЛ повышались до 57% и 14% соответственно. В проведенном исследовании у пациентов с неудачами второй линии терапии ОВ статистически значимо снижалась по сравнению с химиочувствительными рецидивами ЛХ ( $p=0,0001$ ,  $p=0,007$ ). Вторичная рефрактерность определена как фактор неблагоприятного прогноза ЛХ ( $p=0,0001$ ) и ассоциируется с низкой эффективностью последующих линий терапии.

Возможность проведения химиолучевой терапии «спасения» в проведенном исследовании подтверждают более высокие показатели 5-летней, актуриальной 10-летней ОВ и ВСНЛ – 88%, 63% и 25%, 13% по сравнению со стандартной ХТ «спасения» (76%, 31%,  $p=0,024$  и 9%, 4%,  $p=0,041$  соответственно). По мнению А. Evens с соавт. [57] химиолучевой режим кондиционирования может нивелировать различия бессобытийной выживаемости между химиорефрактерными и химиочувствительными пациентами и неудачу терапии первой линии как неблагоприятный прогностический фактор. В ретроспективном исследовании Немецкой группы по изучению ЛХ (GHSg) при применении только ЛТ «спасения» частота ПР, 5-летней ОВ и ВСНЛ составили 77%, 51% и 28%. ПР регистрировались чаще при локальных (88%) и значительно реже при распространенных (12%) стадиях ЛХ [81].

Полученные низкие показатели актуриальной 10-летней ОВ и ВСНЛ (31% и 4%) подтверждают преимущество ВДХТ с аутоТСК при рецидивах ЛХ по сравнению со стандартной терапией второй линии. Высокая эффективность ВДХТ с аутоТСК перед стандартной терапией второй линии подтверждена двумя многоцентровыми рандомизированными контролируемыми исследованиями. В первом британском исследовании (BNLI) БСВ при медиане наблюдения 34 мес. была статистически значимо выше у больных, получивших ВДХТ с аутоТСК, и составила 53% против 10%,  $p=0,025$  [90]. Во втором исследовании, проведенном позднее в Европе (GHSO, EBMT), 7-летняя ВСНЛ составила 49% в группе ВДХТ с аутоТСК и 32% в группе стандартной химиотерапии второй линии,  $p=0,02$  [118]. По данным нерандомизированных исследований, ВДХТ с различными режимами кондиционирования с аутоТСК значительно улучшают 10-летнюю ОВ и ВСНЛ (60-70% и 60%) [68, 135].

Другие современные подходы к терапии рефрактерных форм и рецидивов ЛХ относятся к экспериментальным и их преимущества должны быть подтверждены большими рандомизированными исследованиями. Для улучшения результатов аутоТСК изучаются последовательная ВДХТ с аутоТСК и тандемная аутоТСК как терапия выбора при первично-рефрактерных ЛХ и рецидивах с неблагоприятными факторами прогноза (симптомы интоксикации, экстранодальное поражение, продолжительность первой ремиссии менее 12 мес.) [47]. Для преодоления вторичной рефрактерности изучается эффективность применения двойных трансплантаций - аутоТСК с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток с режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью – минитрансплантации (RIC аллоТСК) [46, 125]. Тотальное нодальное облучение с ВДХТ улучшает результаты 5-летней БСВ и ОВ с 15-45% до 83% у пациентов с неудачами терапии первой линии. По мнению А. Evens с соавт. [57], химиолучевой режим кондиционирования нивелирует различия БСВ между химиорезистентными и

химиочувствительными пациентами и неудачи терапии первой линии как неблагоприятный прогностический фактор. Среди новых подходов в лечении рецидивов ЛХ наиболее перспективно изучение комбинаций таргетной терапии с различными цитостатиками (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин, гемцитабин), учитывая потенциальный синергизм этих препаратов [106, 144]. Дальнейшее изучение прогностических факторов и молекулярных маркеров позволит стратифицировать терапию ЛХ, согласно индивидуальному профилю риска.

Прогноз пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ остается неблагоприятным [36, 79]. По результатам проведенного исследования 5-летняя ОВ у пациентов с первично-рефрактерной ЛХ составила 42%, у пациентов с рецидивами ЛХ – 84%, у первичных пациентов ЛХ, находящихся в ПР (группа исторического контроля) с медианой продолжительности 105+ мес (35-252+ мес) – 99%,  $p < 0,001$ . Первичная рефрактерность определена, как фактор неблагоприятного прогноза ЛХ ( $p < 0,001$ ). Эффективность терапии первой линии имеет важное значение для снижения частоты возникновения первично-рефрактерных форм и рецидивов ЛХ. ПЭТ позволяет выявить пациентов с недостаточным эффектом терапии первой линии, интенсифицировать терапию в группах пациентов ЛХ с химиорезистентностью и высоким риском рецидивирования. Применение комбинированных методов лечения позволяет снизить частоту возникновения первично-рефрактерных форм ЛХ [82]. Несмотря на то, что отдаленные результаты лечения ЛХ неуклонно улучшаются, выбор лечебной тактики при первично-рефрактерных формах и рецидивах ЛХ представляет серьезную проблему [41]. Оценка факторов риска, неблагоприятных факторов прогноза, прогностического индекса, использование ПЭТ, как фактора прогноза эффективности терапии помогает подобрать наиболее оптимальную тактику лечения первичных пациентов ЛХ [78].

Современная терапия ЛХ должна быть направлена на излечение в первой линии терапии. Важно учитывать факторы риска, неблагоприятные

факторы прогноза при выборе оптимального лечения с целью улучшения долговременной выживаемости и прогнозирования успеха планируемой терапии. Эффективные режимы ХТ «спасения» с низкой токсичностью, возможно, могут использоваться в первой линии терапии ЛХ. Перспективные направления связаны с применением моноклональных антител (МАК), ингибиторов гистоновых деацетилаз (HDAC), ингибиторов пролиферативного сигнала (mTOR), иммуномодуляторов с антиангиогенными свойствами в комбинации со стандартной химиолучевой терапией первой линии с учетом молекулярно-генетических особенностей ЛХ. Очевидно, что индивидуальный подход с учетом прогностических факторов и молекулярных маркеров может улучшить результаты лечения ЛХ.

Специфические изменения головного мозга и компрессия спинного мозга при лимфоме Ходжкина ухудшали прогноз, медиана продолжительности жизни больных с момента выявления поражения нервной системы составила приблизительно 1 год.

У больных лимфомой Ходжкина с неврологической симптоматикой при применении различных программ химиотерапии, содержащих производные нитрозомочевины (нитрозометилмочевину, ломустин, кармустин), по схемам CCNU-OPP, NVPP/NOPP и BVCPР были получены объективные ответы у 59% больных с компрессией спинного мозга и у 64% больных с поражением головного мозга.

У больных с компрессией спинного мозга при проведении полихимиотерапии по схеме CCNU-OPP частичные ремиссии были достигнуты у 60% пациентов с медианой продолжительности 15мес. (с максимальным эффектом-125мес.) и полным восстановлением неврологических расстройств у 53% и сохранением этого эффекта в течение 24мес.

Рациональное применение полихимиотерапии с производными нитрозомочевины и лучевой терапии, а при необходимости и хирургического



вмешательства способно повышать эффективность лечения больных лимфомой Ходжкина с поражением нервной системы.

Проведенные исследования в репрезентативной группе больных лимфомой Ходжкина (лимфогранулематозом), подвергавшихся стандартной комбинированной химиотерапии по программе ABVD, позволяют прийти к заключению, что применение дикарбамина внутрь в дозе 100 мг/сут за 5 дней до планируемого цикла и продолжением его приема в течение 15 дней обладает протекторным действием в отношении токсического угнетения лейкопоза у 82% больных при 100% миелодепрессии в «контрольных» предыдущих циклах. Подобный статистически достоверный эффект выражается в уменьшении глубины лейкопении и гранулоцитопении (нейтропении) и сокращении сроков восстановления лейкопоза до нормы, что, в свою очередь, позволяет проводить химиотерапию в планируемые сроки и с должной интенсивностью.

Весьма важно, что протекторное влияние дикарбамина на лейкопоз особенно отчетливо проявляется при лейкопении и гранулоцитопении III и IV степени.

Дикарбамин не обладает в упомянутой дозе каким-либо токсическим действием (в том числе и при длительном приеме) или отрицательным влиянием на опухоль и эффективность химиотерапии.

## ВЫВОДЫ

1. Общая и безрецидивная выживаемость 5-летней, 10-летней у первичных пациентов лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями составила 84%, 78% и 82%, 76%. Проведение химиолучевой терапии улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения первичной лимфомы Ходжкина по сравнению с химиотерапией. Показатели 5-летней, 10-летней БРВ и ОВ составили 88%, 83% и 90%, 86% против 73%, 66% и 72%, 68% ( $p<0,05$ ).
2. Режим ABVD отличается от режимов MOPP и BEACOPP-базовый соотношением высокой эффективности и минимальной токсичности. При проведении режима ABVD 5-летней и 10-летней БРВ, ОВ составила 84%, 75% и 74%, BEACOPP-базовый - 83%, 82% и 81% ( $p<0,05$ ), при этом режим ABVD обладает наименьшей токсичностью ( $p<0,001$ ).
3. Оптимальный объем химиотерапевтического лечения соответствует 6 курсам ABVD у первичных пациентов лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями. Превышение оптимального объема химиотерапевтического лечения не улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости (5-летней и 10-летней БРВ, ОВ составила 79% и 72%, 80% и 77% против 88% и 90%;  $p<0,05$ ).
4. Увеличение химиотерапевтической нагрузки (более 6 курсов ABVD) при комбинированном лечении снижает 5-летнюю и 10-летнюю безрецидивную, общую выживаемость с 90% до 83% и 55%, 85% и 72% соответственно ( $p<0,05$ ).
5. Возраст 45 лет старше, снижение гемоглобина ниже 105 г/л, наличие В-симптомов, повышение фибриногена выше 5 г/л, поражение 3-х и более

областей лимфатических узлов, поражение печени, паховых лимфатических узлов определены как неблагоприятные факторы прогноза у первичных пациентов лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями ( $p < 0,05$ ).

6. Созданная прогностическая модель, включающая 7 выявленных неблагоприятных факторов прогноза, позволяет выделить группу высокого риска (наличие 3 и более неблагоприятных фактора прогноза или прогностических индексов) у первичных пациентов лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями для оптимизации терапии первой линии с целью улучшения отдаленных результатов лечения.

7. Выделение группы высокого риска с учетом неблагоприятных факторов прогноза обосновано корреляцией выживаемости и прогностического индекса (ПИ). 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ при ПИ-0-2 составила 88% и 86%, 89% и 83%, при ПИ-3-4 – 78% и 69%, 80% и 77%, при ПИ-5-6 – 43%, 60% и 38% ( $p > 0,05$ ).

8. Высокая экспрессия иммуногистохимического маркера Р-53 ассоциирована с первично-рефрактерным течением лимфомы Ходжкина. Показатели 5-летней и 10-летней общей выживаемости с уровнем экспрессии Р53 менее 80% позитивно окрашенных клеток составили 78% и 40%, с уровнем экспрессии Р53 более 80% позитивно окрашенных клеток – только 22% и 0% ( $p = 0,005$ ).

9. У пациентов с первично-рефрактерным течением, рецидивами лимфомы Ходжкина отмечена низкая эффективность стандартной терапии второй линии. Частота полных ремиссий при рецидивах достигает 36%, при первично-рефрактерной лимфоме Ходжкина – только 12%. Первичная, вторичная рефрактерность определена как фактор неблагоприятного прогноза лимфомы Ходжкина ( $p = 0,001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При выборе терапии ЛХ важно учитывать факторы риска, неблагоприятные факторы прогноза, прогностический индекс для выделения группы наиболее неблагоприятного прогноза и определения оптимальной терапии первой и последующих линий.

Соблюдение режимов химиотерапии, раннее начало специфического лечения, применение комбинированной химиолучевой терапии в первой линии у первичных пациентов ЛХ с неблагоприятным прогнозом снижают частоту возникновения первично-рефрактерных форм, рецидивов и благоприятно влияют на прогноз. Выделение пациентов ЛХ высокого риска необходимо для проведения более интенсивных режимов (по дозам цитостатиков и объему лечения) или комбинированной стандартной терапии с таргетной терапией первой линии, прогнозирования успеха планируемой терапии, улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения (достижение ПР, повышение показателей БРВ, ОВ). Кроме ФП, составляющих IPS, у пациентов ЛХ с экстранодальными поражениями важно учитывать наличие В-симптомов, уровень фибриногена ( $>5\text{ г/л}$ ), поражение  $\geq 3$  областей лимфатических узлов, поражение печени, поражение паховых лимфатических узлов.

Оптимизировать тактику лечения первично-рефрактерной формы и рецидивов ЛХ позволяют неблагоприятные факторы прогноза (повышение уровня ЛДГ, поражение костей при прогрессировании ЛХ; гипоальбуминемия при рецидивах, ранние рецидивы), факторы, ассоциированные с неудачами терапии второй линии (прогрессирование на фоне проводимой терапии первой линии при первично-рефрактерном течении; низкий статус Карновского, наличие более 1 экстранодальной локализации, распространенные III/IV стадии, симптомы интоксикации, поражение 5 и более областей лимфатических узлов, гипоальбуминемия, новые нодальные поражения при рецидивах ЛХ). Эффективность терапии

второй линии при первично-рефрактерной ЛХ, рецидивах определяет показатели ОБ, ВСНЛ.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (основной)**

1. Архипов А.А. Применение производных нитрозомочевины в печени рецидивов лимфогранулематоза // Дис. ... канд. мед. наук. – Л. – 1988 Р. 51-71.
2. Владимирская Е.Б. Биологические основы противоопухолевой терапии. М.: Агат-Мед, 2001. – 110 с.
3. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. – М.: Медицина, 1971. – 272 с.
4. Дьердь К. Практическая микротехника и гистохимия. – Изд-во акад. наук Венгрии, 1962. – 399 с.
5. Ковригина, А.М. Морфологическая и иммуногистохимическая дифференциальная диагностика лимфомы Ходжкина и крупноклеточных лимфом // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2006. – 50 с.
6. Кондратьева Н.Н. Особенности течения I-II стадий лимфогранулематоза с поражением средостения // Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М. – 2001. - 27с.
7. Коржевский Д.Э. Применение гематоксилина в гистологической технике // Морфология. – 2007. – Т. 132, № 6. – С. 77 – 81.
8. Лавдовский, М.Д. Основания к изучению микроскопической анатомии человека и животных – СПб., 1887. – 398 с.
9. Лилли, Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия – М.: Мир, 1969. – 645 с.

10. Лимфомы: Научно-практическое издание / Под ред. А.М. Гранова, Н.В. Ильина - СПб.: ФГУ «РНЦРХТ», 2010.-272с.
11. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных. – СПб.: фирма Коста, 2006. – 440 с.
12. Меркулов, Г.А. Курс патогистологической техники. – Л.: Медицина, 1969. – 340 с.
13. Переводчикова Н.И. (ред.) Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство. – М., 2000. – С. 364-371.
14. Ромейс Б. Микроскопическая техника // М. – Изд-во иностранной лит., 1954. – 718 с.
15. Роскин Г.И. Микроскопическая техника. – М.: Совет. наука, 1957. – 467 с.
16. Сапожников, А.Г. Гистологическая и микроскопическая техника. – Смоленск.: САУ, 2000. – 476 с.
17. Саркисов Д.С., Петров Ю.Л. Микроскопическая техника: Рук. для врач. и лаборантов – М.: Медицина, 1996. – 468 с.
18. Соболев, Л.В. Основы патолого–гистологической техники – СПб.: В. Безобразовъ и Ко, 1910. – 242 с.
19. Фрайштат, Д.М. Реактивы и препараты для микроскопии: Справ. – М., 1980.– 480 с.
20. Шендорова, И.А. Роль дистанционной лучевой терапии в лечении рецидивов лимфомы Ходжкина // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 23 с.
21. Akpek G., Ambinder R.F., Piantadosi S. et al. Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 4314-4321.
22. Aleman B., van den Belt-Dusebout A.W., Klokman W.J. et al. Long-term cause-specific mortality of patient treated for Hodgkin's disease // J. Clin. Oncol. –2003. – Vol. 21. – P. 3431-3439.

23. Alvarez I., Sureda A., Caballero M.D. et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: results of a Spanish prospective cooperative protocol // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2006. – Vol. 12. – P. 172-183.
24. Amini R.M., Glimelius B., Gustavsson A. et al. A population-based study of the outcome for patients with first relapse of Hodgkin's lymphoma // *Eur. J. Haematol.* – 2002. – Vol. 68. – P. 225-232.
25. Anderlini P. New frontiers in allogeneic transplantation for Hodgkin's lymphoma // *Haematologica.* – 2007. – Vol. 92. – P. 19. (Abstr. I063).
26. Anderson J.E., Litzow M.R., Appelbaum F.R. et al. Allogeneic, syngeneic, and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: The 21-year Seattle experience // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 2342-2350.
27. Andre M., Henry-Amar M., Pico J.L. et al. Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 222.
28. Antic D., Tomin D., Cemerikic V., Boskovic D. The correlation between the immunostains for P53, Ki67, PRB, BCL-6, EBV-LMP expression and classical prognostic factors in Hodgkin lymphoma // *Haematologica.* – 2007. – Vol. 92 (s5). – P. 46 (Abstr. P045).
29. Aparacio J., Segura A., Garcera S. et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease // *Ann. Oncol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 593-595.
30. Axdorph U., Sjoberg J., Grimfors G. et al. Biological markers may add to prediction of outcome achieved by the International Prognostic Score in Hodgkin's disease // *Ann. Oncol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 1405-1411.
31. Bargonetti J. Manfredi J.J. Multiple roles of the tumor suppressor p53 // *Curr. Opin. Oncol.* – 2002. – Vol. 14 – № 1. – P. 86–91.
32. Bartlett N.L., Forero-Torres A., Rosenblatt J. et al. Complete remissions with weekly dosing of SGN-35, a novel antibody-drug conjugate (ADC) targeting CD30, in a phase I dose-escalation study in patients with relapsed

- or refractory Hodgkin lymphoma (HL) or systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 15s (Abstr. 8500).
33. Bartlett N.L., Niedzwiecki D., Johnson L. et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804 // Ann. Oncol. – 2007. – Vol. 18. – P.1071-1079.
  34. Borst P., Jonkers J., Rottenberg S. What makes tumors multidrug resistant? // Cell Cycle. – 2007. – Vol. 6. – P. 2782-2787.
  35. Brada M., Eeles R., Ashley S. et al. Salvage radiotherapy in recurrent Hodgkin's disease // Ann. Oncol. – 1992. – Vol. 3. – P.131-135.
  36. Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma // Br. J. Haematol. – 2008. – Vol. 141. – P. 3-13.
  37. Brice P., Bastion Y., Divine M. et al. Analysis of prognostic factors after the first relapse of Hodgkin's disease in 187 patients // Cancer (Philad.). – 1996. – Vol. 78. – P. 1293-1299.
  38. Brice P., Bouabdallah R., Moreau P. et al. Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry // Bone Marrow Transplant. – 1997. – Vol. 20. – P. 21-26.
  39. Brierley J.D., Rathmell A.J., Gospodarowicz M.K. et al. Late relapse after treatment for clinical stage I and II Hodgkin's disease // Cancer. – 1997. – Vol. 79.-P. 1422-1427.
  40. Brink A.A., Oudejans J.J., van den Brule A.J. et al. Low p53 and high bcl-2 expression in Reed-Sternberg cells predicts poor clinical outcome for Hodgkin's disease: involvement of apoptosis resistance? // Mod. Pathol. – 1998. – Vol. 11. –P. 376-383.
  41. Byrne B.J., Gockerman J.P. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma // Oncologist. – 2007. – Vol. 12. – P. 156-167.



42. Campbell B., Wirth A., Milner A. et al. Long-term follow-up of salvage radiotherapy in Hodgkin's lymphoma after chemotherapy failure // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 63. – P1538-1545.
43. Canellos G.P., Anderson J.R., Propert J.R. et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD // *N. Engl. J. Med.* –1992. – Vol. 327. – P. 1478-1484.
44. Canellos G.P., Gollub J., Neuberg D. et al. Primary systemic treatment of advanced Hodgkin's disease with EVA (etoposide, vinblastine, doxorubicin): 10-year follow-up // *Ann. Oncol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 268-272.
45. Canioni D., Deau-Fischer B., Taupin P. et al. Prognostic Significance of new immunohistochemical markers in Refractory classical Hodgkin lymphoma: a study of 59 cases // *PLoS ONE.*- 2009. Vol. 4. – №7. – P. e6341.
46. Carella A.M., Cavaliere M., Lerma E. et al. Autografting followed by nonmyeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral blood hemopoietic stem cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 3918-3924.
47. Castagna L., Magagnoli M., Balzarotti M. et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in refractory/relapsed Hodgkin's lymphoma: A monocenter prospective study // *Am. J. Hematol.* – 2007. – Vol. 82. – P. 122-127.
48. Connors J.M., Klimo P., Adams G. et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy: comparison of MOPP/ABV hybrid regimen with alternating courses of MOPP and ABVD, a report from the NCI of Canada clinical trials group // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 1638-1645.
49. Constans M., Sureda A., Terol M.J. et al. Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome // *Ann. Oncol.* – 2003. – Vol. 14. – P.745-751.

50. Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant // *Am. J. Hematol.* – 2008. – P. 326-333.
51. Czyz J., Szydlo R., Knopinska-Posluszny W et al. Treatment for primary refractory Hodgkin's disease: a comparison of high-dose chemotherapy followed by ASCT with conventional therapy // *Bone Marrow Transplant.* – 2004. – Vol. 33. – P. 1225-1229.
52. Dalu D., Viviani S., Di Nicola M. et al. IGEV an effective salvage and mobilizing regimen in refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: the istituto nazionale tumori experience // *Haematologia.* – 2010. – Vol. 95. – P. S31-32. (Abstr. P107).
53. Devizzi L., Santoro A., Bonfante V. et al. Vinorelbine: An active drug for the management of patients with heavily pretreated Hodgkin's disease // *Ann. Oncol.* – 1994. – Vol. 5. – P.817-820.
54. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M., Lathan B. 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.
55. Duggan D.B., Petroni F.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. – P. 607-614.
56. Engert A., Diehl V., Franklin J. et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 4548-4554.
57. Evens A.M., Altman J.K., Mittal B.B. et al. Phase I/II trial of total lymphoid irradiation and high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma // *Ann. Oncol.* – 2007. – Vol.18. – P. 679-688.

58. Fehniger T.A., Larson S., Trinkaus K. et al. A phase II multicenter study of lenalidomide in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma // *Blood*. – 2008. – Vol.112. – P. 2595.
59. Ferme C., Mounier N., Divine M. et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Group d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. –P. 467-475.
60. Franklin J., Diehl V. Dose escalated BEACOPP chemotherapy regimen for advanced stage Hodgkin's disease: final analysis of the HD9 randomized trial of the GHSG // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol. 13 (suppl. 1). – P. 98-101.
61. Fung H.C., Stiff P., Schriber J. et al. Tandem autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory or poor risk recurrent Hodgkin lymphoma // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2007. – Vol. 13. – P. 594-600.
62. Gallamini A., Rigacci L., Merli F. et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standart therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease // *Haematologia* – 2006. –Vol. 91. – P. 475-481.
63. Gerdes J. Ki-67 and other proliferation markers useful for immunohistological diagnostic and prognostic enaluations in human malignancies // *Semin Cancer Biol.* –1990. – Vol. 1. – № 3. – P. 99–206.
64. Gerdes J., Schwab U., Lemke H. Stein Producing of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation // *Int. J. Cancer.*– 1983.–Vol. 31. – № 1.– P.13–20.
65. Gisselbrecht C., Mounnier N., Andre M. et al. How to define intermediate stage in Hodgkin's lymphoma? // *Eur. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 75. (suppl. 66). – P. 111-114.

66. Glimelius I., Molin D., Amini R.M. et al. Bulky disease is the most important prognostic factor in Hodgkin Lymphoma stage IIB // *Eur. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 71. – P. 327-333.
67. Gobbi P.G., Pieresca C., Federico M. et al. MOPP/EBV/CAD hybrid chemotherapy with or without limited radiotherapy in advanced or unfavorably presenting Hodgkin's disease: A report from the Italian Lymphoma Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 712-719.
68. Gobbi P.G., Pieresca C., Ghirardelli M.L. et al. Long-term results from MOPPEBV CAD chemotherapy with optional limited radiotherapy in advanced Hodgkin's disease // *Blood.* – 1998. – Vol. 91. – P. 2704-2712.
69. Goodman K.A., Riedel E., Serrano V. et al. Long-term outcome of survivors of autologous hematopoietic cell transplantation for refractory and relapsed Hodgkin lymphoma // *Haematologica.* – 2007. – Vol. 92. – P. 48. (Abstr. P050).
70. Gopal A.K., Metcalfe T.L., Gooley T.A. et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for chemoresistant Hodgkin lymphoma: The Seattle experience // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113. – P. 1344-1350.
71. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced hodgkin's disease // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1506-1514.
72. Horning S.J. Primary refractory Hodgkin's disease // *Ann. Oncol.* – 1998. – Vol. 9 (suppl. 5). – P. 97-101.
73. Horning S.J., Fanale M., deVos S. et al. Defining a population of Hodgkin lymphoma patients for novel therapeutics: an international effort // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol. 19 (suppl. 4). – P. iv120. (Abstr. 118).
74. Horning S.J., Hoppe R.T., Breslin S. et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 630-637.
75. Horwich A., Specht L., Ashley S. Survival analysis of patients with clinical stages I or II Hodgkin's disease who have relapsed after initial treatment with radiotherapy alone // *Cancer.* – 1997. – Vol. 33. – P.848-853.

76. James P. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma // *Oncologist*. – 2009. – Vol. 14. – P. 425-432.
77. Johnston P.B., Ansell S.M., Colgan J.P. et al. mTOR inhibition for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: promising single agent activity with everolimus (RAD001) // *Blood*.-2007.-Vol.110.-P.2555.
78. Josting A, Franklin J, May M. et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German lymphoma study group // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 221–230.
79. Josting A., Engert A., Diehl V. et al. Prognostic factors and treatment outcome in patients with primary progressive and relapsed Hodgkin's disease // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 112-116.
80. Josting A., Muller H., Borchmann P. et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 5074-5080.
81. Josting A., Nogova L., Franklin J. et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1522-1529.
82. Josting A., Rueffer U., Franklin J. et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group // *Blood*. – 2000. – Vol. 96. – P. 1280-1286.
83. Korsmeyer S. J. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death // *Blood*. – 1992.– Vol. 80. – № 4. – P. 879–86.
84. Kuruvilla J., Nagy T., Pintilie M. et al. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation

- for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma // *Cancer*. – 2006. – Vol. 106. – P. 353-360.
85. Kuruvilla J., Nagy T., Zadeh S. et al. Outcome of gemcitabine-based salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma // *Haematologica*. – 2007. – Vol. 92. – P. 77. (Abstr. P136).
86. Kuruvilla J., Song K., Mollee P. et al. A phase II study of thalidomide and vinblastine for palliative patients with Hodgkin's lymphoma // *Hematology*. – 2006. – Vol. 11. – P. 25-29.
87. Lavoie J.C., Connors J.M., Phillips G.L. et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver // *Blood*. – 2005. – Vol. 106. – P. 1473-1478.
88. Lazarus H.M., Rowlings P.A., Zhang M.J. et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 534-545.
89. Levine A. J. P 53, the cellular gatekeeper for growth and division // *Cell*. – 1997. – Vol. 88. – № 3. – P. 323-331.
90. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H. et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341. – P. 1051-1054.
91. Little R., Wittes R.E., Longo D.L. et al. Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 584-588.
92. Lohri A., Barnett M., Fairey R.N. et al. Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience 1970 to 1988 // *Blood*. – 1991. – Vol. 77. – P. 2292-2298.

93. Martinelli G., Cocorocchio E., Peccatori F. et al. ChlVPP/ABVVP a firstline hybrid combination chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma: A retrospective analysis // *Br. J. Haematol.* – 2004. – Vol. 125. – P. 584-589.
94. Martinez C., Canals C., Alessandrino E.P. et al. Relapse of Hodgkin' s lymphoma after autologous stem cell transplantation: identification of prognostic factors predicting outcome // *Haematologica.* – 2010. – Vol. 95. – P. S26. (Abstr. C088).
95. Mendler J.H., Friedberg J.W. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma // *Oncologist.* – 2009. – Vol. 14. – №4. – P. 425-432.
96. Milpied N., Fielding A.K., Pearce R.M. et al. Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 1291-1296.
97. Moccia A.A., Hoskins P., Klasa R. et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin (GDP): effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma // *Haematologica.* – 2010. – Vol. 95. – P. S28. (Abstr. P097).
98. Molin D., Edstrom A., Glimelius I. et al. Mast cell infiltration correlates with poor prognosis in Hodgkin's lymphoma // *Br. J. Hematol.* – 2002. – Vol. 119. – P. 122-124.
99. Morente M.M., Piris M.A., Abaira V. et al. Adverse clinical outcome in Hodgkin's disease is associated with loss of retinoblastoma protein expression, high Ki67 proliferation index, and absence of Epstein-Barr virus-latent membrane protein 1 expression // *Blood.* – 1997. – Vol. 90. – P. 2429-2436.
100. Morschhauser F., Brice P., Ferme C. et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: Results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 5980-5987.

101. Moskowitz A.J., Yahalom J., Maragulia J. et al. Predicting response to salvage therapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma // *Haematologica*. – 2010. – Vol. 95. – P. S27-28. (Abstr. P094).
102. Moskowitz C.H., Kewalramani T., Nimer S.D. et al. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease // *Br. J. Haematol.* – 2004. – Vol. 124. – P. 645-652.
103. Moskowitz C.H., Nimer S.D., Zelenetz A.D. et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model // *Blood*. – 2001. – Vol. 97. – P. 616-623.
104. Nadali G., Tavecchia L., Zanolini E. et al. Serum level of the soluble form of the CD30 molecule identifies patients with Hodgkin's disease at high risk of unfavorable outcome // *Blood*. – 1998. – Vol. 91. – P. 3011-3016.
105. Nieder C., Petersen S., Petersen C., Thames H.D. The challenge of p53 as prognostic and predictive factor in Hodgkin's or non- Hodgkin's lymphoma // *Ann. Hematol.* – 2001. – Vol. 80. – P. 2-8.
106. Oki Y., Pro B., Fayad L.E. et al. Phase 2 study of gemcitabine in combination with rituximab in patients with recurrent or refractory Hodgkin lymphoma // *Cancer*. – 2008. – Vol. 112. – P. 831-836.
107. Oki Y., Younes A. Current role of gemcitabine in the treatment of Hodgkin lymphoma // *Leuk. Lymphoma*. – 2008. – Vol. 49 (5). – P. 883-889.
108. Peggs K.S., Hunter A., Chopra R. et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 1934-1941.
109. Raemaekers J.M.M. Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma // *Haematology*. – 2006. – Vol. 2. – P. 161-165.
110. Roach M., Brophy N., Cox R. et al. Prognostic factors for patients relapsing after radiotherapy for early-stage Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.* – 1990. – Vol. 8. – P. 623-629.



111. Robinson S.P., Sureda A., Canals C. et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma identification of prognostic factors predicting outcome // *Haematologica*. – 2009. – Vol. 94. – P.230-238.
112. Rodriguez J., Rodriguez M.A., Fayad L. et al. ASHAP: A regimen for cyto reduction of refractory or recurrent Hodgkin's disease // *Blood*. – 1999. – Vol. 93. – P. 3632-3636.
113. Santoro A., Bredenfeld H., Devizzi L. et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 2615-2619.
114. Santoro A., Magagnoli M., Spina M. et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma // *Haematologica*. – 2007. – Vol. 92. – P. 35-41.
115. Sarina B., Castagna L., Farina L. et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability // *Blood*. – 2010. – Vol. 115. – P. 3671-3677.
116. Sarris A.H., Kliche K.O., Nadali G. Biologic factors in Hodgkin's disease: a window into prognosis and a guide for investigational therapy // *Leuk. Lymphoma*. – 2001. – Vol. 42 (suppl. 2). – P. 10.
117. Scheid C., Topp M., Bornhauser M. et al. Allogenic stem cell transplantation for Hodgkin's disease: a retrospective analysis of data from the German Stem Cell Transplantation Registry (DRST) // *Haematologica*. – 2010. – Vol. 95. – P. S26. (Abstr. C089).
118. Schmitz N., Haverkamp H., Josting A. et al. Long term follow up in relapsed Hodgkin's disease (HD): Updated results of the HD-R1 study comparing conventional chemotherapy (cCT) to high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous haemopoietic stem cell transplantation (ASCT) of the German Hodgkin Study Group (GHSG) and the Working Party Lymphoma of the

- European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23. – P. 562s. (Abstr. 6508).
119. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 2065-2071.
  120. Sieber M., Tesch H., Pfistner B. et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with COPP/ABV/IMEP versus COPP/ABVD and consolidating radiotherapy: Final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group HD6 trial // Ann. Oncol. – 2004. – Vol. 15. – P. 276-282.
  121. Sirohi B., Cunningham D., Powles R. et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma // Ann. Oncol. – 2008. – Vol. 19. – P. 1312-1319.
  122. Smolewski P., Niewiadomska H., Blonski JZ et al. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and p53, bcl-2 or C-erb B-2 proteins on Reed-Sternberg cells: prognostic significance in Hodgkin's disease // Neoplasma. – 1998. – Vol. 45. – P. 140-147.
  123. Smolewski P., Niewiadomska H., Los E., Robak T. Spontaneous apoptosis of Reed-Sternberg and Hodgkin cells; clinical and pathological implications in patients with Hodgkin's disease // Int. J. Oncol. – 2000. – Vol. 17. – P. 603-609.
  124. Sohler W.D., Wong R.K., Aisenberg A.C., Vinblastine in the treatment of advanced Hodgkin's disease // Cancer. – 1968. – Vol. 22. – P. 467-472.
  125. Sureda A. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantaion for refractory/relapsed Hodgkin's lymphoma. Preliminary results of an EBMT prospective trial? // Haematologica. – 2007. – Vol. 92. – P. 92. (Abstr. I064).
  126. Sureda A., Robinson S., Canals C. et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma

- Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P. 455-462.
127. Tarella C., Cuttica A., Vitolo U. et al. High-dose sequential chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting in patients with refractory and/or recurrent Hodgkin lymphoma: a multicenter study of the intergruppo Italiano Linfomi showing prolonged disease free survival in patients treated at first recurrence // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 2748-2759.
128. Thomson K.J., Peggs K.S., Smith P. et al. Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation // Bone Marrow Transplant. – 2008. – Vol. 41. – P. 765-770.
129. Trumper L., Jung W., Dahl G. et al. Interleukin-7, interleukin-8, soluble TNF receptor, and p53 protein levels are elevated in the serum of patients with Hodgkin's disease // Ann. Oncol.- 1994. – Vol. 5 (suppl. 1). – P. 93-96.
130. Tsang R.W., Goda J.S., Massey C. et al. What can be expected from salvage radiation therapy when an autologous stem cell transplant fails to control Hodgkin lymphoma? // Haematologica. – 2010. – Vol. 95. – P. S27. (Abstr. P092).
131. van Sprosen D.J., Peh S.C., Vrints L.W. et al. Clinical drug-resistant nodular sclerosing Hodgkin's lymphoma is associated with decreased bcl-2 expression in the surrounding lymphocytes and with increased bcl-2 expression in the Reed-Sternberg cells // Histopathology. – 2000. – Vol. 37. – №5. – P. 420-426.
132. Venkatesh H., Di Bella N., Flynn T.P. et al. Results of a phase II multicenter trial of singleagent gemcitabine in patients with relapsed or chemotherapy-refractory Hodgkin's lymphoma // Clin. Lymphoma. – 2004. – Vol. 5. – P. 110-115.
133. Viviani S., Bonadonna G., Santoro A. et al. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 14. – P. 603-609.

134. Viviani S., Bonfante V., Santoro A. et al. Long-term results of an intensive regimen: VEBEP plus involved-field radiotherapy in advanced Hodgkin's disease // *Cancer*. – 1999. – Vol. 5. – P. 275-282.
135. Viviani S., Nicola M., Bonfante V. et al. Ten-year results of high-dose chemotherapy with autologous bone marrow or peripheral stem cells transplantation as first salvage treatment for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma // *Haematologica*. – 2007. – Vol. 92. – P. 80. (Abstr. P146).
136. Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A. et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 203-212.
137. von Wasielewski R., Mengel M., Fischer R. et al. Clinical impact of the immunophenotype // *Am. J. Pathol.* – 1997. – Vol. 151. – P. 1123-1129.
138. Wedgwood A.R., Fanale M.A., Fayad L.E. et al. Rituximab + ABVD improves event free survival in patients with classical Hodgkin lymphoma who have PET positive disease after 2-3 cycles of therapy // *Haematologica*. – 2007. – Vol. 92 (suppl. 5). – P. 75 (Abstr. P129).
139. Wirth A., Corry J., Laidlaw C. et al. Salvage radiotherapy for Hodgkin's disease following chemotherapy failure // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 39. – P. 599-607.
140. Xerri L., Bouabdallah R., Camerlo J., Hassoun J. Expression of the p53 gene in Hodgkin's disease: dissociation between immunohistochemistry and clinicopathological data. // *Hum. Pathol.* – 1994. – Vol. 25. – P. 449-454.
141. Younes A., Bartlett N.L., Leonard J. et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1812-1821.
142. Younes A., Cabanillas F., Malaughlin P.W. Preliminary experience with paclitaxel for the treatment of relapsed and refractory Hodgkin's disease // *Ann. Oncol.* – 1996. – Vol. 7. – P. 1083-1085.
143. Younes A., Pro B., Fanale M. et al. Isotype-selective HDAC inhibitor MGCD0103 decreases serum TARC concentrations and produces clinical

responses in heavily pretreated patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma // Blood. – 2007. – Vol. 110. – P.2566.

144. Younes A., Romaguera J., Hagemeister F. et al. A pilot study of rituximab in patients with recurrent, classic Hodgkin's disease // Cancer. – 2003. – Vol. 98. – P. 310-314.
145. Zander T., Wiedenmann S., Wolf J. Prognostic factors in Hodgkin's lymphoma // Ann. Oncol. – 2002. – Vol. 13. (suppl. 1). – P. 67-74.
146. Zinzani P.L., Bendandi M., Stefoni V. et al. Value of gemcitabine treatment in heavily pretreated Hodgkin's disease // Haematologia. – 2000. – Vol. 85. – P. 926-929.

#### Литература (ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА)

1. Харченко В.П., Даценко П.В., Паньшин Г.А. и др. Пятилетние результаты нового режима химиотерапии СЕА/ABVD в рамках комбинированного лечения распространенной лимфомы Ходжкина (неблагоприятная прогностическая группа) //Вопр. онкол.-2006.-№5.-С. 531-537.
2. Barrington S.F., Qian W., Somer E.J. et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.-2010.-Vol. 37.-P. 1824–1833.
3. Bartlett N.L., Niedzwiecki D., Johnson L. et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804 // Ann. Oncol. – 2007. – Vol. 18. – P.1071-1079.
4. Borchmann P, Diehl V, Goergen H, et al. Dacarbazine is an essential component of ABVD in the treatment of early favourable Hodgkin lymphoma: results of the second interim analysis of the GHSG HD13 trial // Haematologica.-2010.-Vol. 95.-p. 473 (Suppl).- Abstract 1146.

5. Brepoels L., Stroobants S., Verhoef G. PET and PET/CT for response evaluation in lymphoma: Current practice and developments // *Leuk. Lymph.*-2007.-Vol. 48.-P. 270-282.
6. Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma // *British Journal of Haematology*.-2008.-Vol. 141.-P. 3-13.
7. Canellos G.P., Anderson J.R., Propert J.R. et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD // *N. Engl. J. Med.* –1992. – Vol. 327. – P. 1478-1484.
8. Canellos G.P., Gollub J., Neuberg D. et al. Primary systemic treatment of advanced Hodgkin's disease with EVA (etoposide, vinblastine, doxorubicin): 10-year follow-up // *Ann. Oncol.*-2003.-Vol. 14.-P. 268-272.
9. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for Non-Hodgkin's lymphomas // *J. Clin. Oncol.*-1999.-Vol. 17.-P. 1244-1253.
10. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // *J. Clin. Oncol.*-2007.-Vol. 25.-P. 579-586.
11. Connors J.M., Klimo P., Adams G. et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy: comparison of MOPP/ABV hybrid regimen with alternating courses of MOPP and ABVD, a report from the NCI of Canada clinical trials group // *J. Clin. Oncol.*-1997.-Vol. 17.-P. 1638-1645.
12. De Vita V.T., Serpick A.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. Duggan D.B., Petroni F.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. – P. 607-614.

15. Engert A., Diehl V., Franklin J. et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 4548-4554.
16. Engert A., Haverkamp H., Kobe C. et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD 15 trial): a randomized, open-label, phase 3 non-inferiority trial // The Lancet.-2012.-Vol. 379.-P. 1791-1799.
17. Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: Results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial // J. Clin. Oncol.-2009.-Vol. 27.-P. 805-811.
18. Franklin J., Diehl V. Dose escalated BEACOPP chemotherapy regimen for advanced stage Hodgkin's disease: final analysis of the HD9 randomized trial of the GHSG // Ann. Oncol.-2002.-Vol. 13 (suppl. 1).-P. 98-101.
19. Gallamini A., Rigacci L., Merli F. et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standart therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease // Haematologia – 2006. – Vol. 91. – P. 475-481.
20. Gianni AM, Rambaldi A, Zinzani PL, et al. Comparable 3-year outcome following ABVD or BEACOPP first-line chemotherapy plus pre-planned high dose salvage in advanced stage Hodgkin lymphoma: A randomized trial of the Michaelangelo, GITIL and IIL cooperative groups // Proc. ASCO J. Clin. Oncol.-2008.-26 (Suppl).-Abstract 8506.
21. Gobbi P.G., Pieresca C., Federico M. et al. MOPP/EBV/CAD hybrid chemotherapy with or without limited radiotherapy in advanced or unfavorably presenting Hodgkin's disease: A report from the Italian Lymphoma Study Group // J. Clin. Oncol.-1993.-Vol. 11.-P. 712-719.

22. Gobbi P.G., Pieresca C., Ghirardelli M.L. et al. Long-term results from MOPPEBV CAD chemotherapy with optional limited radiotherapy in advanced Hodgkin's disease // *Blood*-1998.-Vol. 91.-P. 2704-2712.
23. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease: International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1506-1514.
24. Horning S.J., Hoppe R.T., Breslin S. et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. // *J. Clin. Oncol.*-2002.-Vol. 20.-P. 630-637.
25. Martinelli G., Coccorocchio E., Peccatori F. et al. ChlVPP/ABVVP a firstline hybrid combination chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma: A retrospective analysis // *Br. J. Haematol.*-2004.-Vol. 125.-P. 584-589.
26. Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M. et al. Reporting results of cancer treatment // *Cancer*.-1981.-Vol. 47.-P. 207-214.
27. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial // *Lancet*.-2002.-Vol. 359.-P. 2065-2071.
28. Sieber M., Tesch H., Pfistner B. et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with COPP/ABV/IMEP versus COPP/ABVD and consolidating radiotherapy: Final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group HD6 trial // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 276-282.
29. Viviani S., Bonadonna G., Santoro A. et al. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 603-609.
30. Viviani S., Bonfante V., Santoro A. et al. Long-term results of an intensive regimen: VEBEP plus involved-field radiotherapy in advanced Hodgkin's disease // *Cancer*.-1999.-Vol. 5.-P. 275-282.



31. Viviani S., Santoro A., Ragni G. et al. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD // Eur. J. Cancer Clin. Oncol.-1985.-Vol. 21.-P. 601-605.
32. Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A. et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 203-212.
33. Wedgwood A.R., Fanale M.A., Fayad L.E. et al. Rituximab + ABVD improves event free survival in patients with classical Hodgkin lymphoma who have PET positive disease after 2-3 cycles of therapy // Haematologica. – 2007. –Vol. 92 (suppl. 5). – P. 75 (Abstr. P129).

**Литература (ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ  
ПРОГНОЗА ПЕРВИЧНО-РЕФРАКТЕРНОЙ ЛИМфомы  
ХОДЖКИНА)**

1. Ковригина, А.М. Морфологическая и иммуногистохимическая дифференциальная диагностика лимфомы Ходжкина и крупноклеточных лимфом // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2006. – 50 с.
2. Antic D., Tomin D., Cemerikic V., Boskovic D. The correlation between the immunostains for P53, Ki67, PRB, BCL-6, EBV-LMP expression and classical prognostic factors in Hodgkin lymphoma // Haematologica. – 2007. – Vol. 92 (s5). – P. 46 (Abstr. P045).
3. Axdorph U., Sjoberg J., Grimfors G. et al. Biological markers may add to prediction of outcome achieved by the International Prognostic Score in Hodgkin's disease // Ann. Oncol. – 2000. – Vol. 11. – P. 1405-1411.
4. Bargonetti J. Manfredi J.J. Multiple roles of the tumor suppressor p53 // Curr. Opin. Oncol.– 2002.– Vol. 14 – № 1.– P. 86–91.
5. Bartlett N.L., Forero-Torres A., Rosenblatt J. et al. Complete remissions with weekly dosing of SGN-35, a novel antibody-drug conjugate (ADC) targeting CD30, in a phase I dose-escalation study in patients with relapsed or refractory

- Hodgkin lymphoma (HL) or systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 15s (Abstr. 8500).
6. Canioni D., Deau-Fischer B., Taupin P. et al. Prognostic Significance of new immunohistochemical markers in Refractory classical Hodgkin lymphoma: a study of 59 cases // PLoS ONE.- 2009. Vol. 4. – №7. – P. e6341.
  7. Gerdes J. Ki-67 and other proliferation markers useful for immunohistological diagnostic and prognostic evaluations in human malignancies // Semin Cancer Biol. –1990. – Vol. 1. – № 3. – P. 99–206.
  8. Gerdes J., Schwab U., Lemke H. Stein Producing of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation // Int. J. Cancer.– 1983.–Vol. 31. – № 1.– P.13–20.
  9. Mendler J.H., Friedberg J.W. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma // Oncologist. – 2009. – Vol. 14. – №4. – P. 425-432.
  10. Molin D., Edstrom A., Glimelius I. et al. Mast cell infiltration correlates with poor prognosis in Hodgkin's lymphoma // Br. J. Hematol. – 2002. – Vol. 119. – P. 122-124.
  11. Nieder C., Petersen S., Petersen C., Thames H.D. The challenge of p53 as prognostic and predictive factor in Hodgkin's or non- Hodgkin's lymphoma // Ann. Hematol. – 2001. – Vol. 80. – P. 2-8.
  12. Rassidakis G.Z., Medeiros L.J., Vassilakopoulos T.P. et al. BCL-2 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin disease predicts a poorer prognosis in patients treated with ABVD or equivalent regimens // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P. 3935-3941.
  13. Sarris A.H., Kliche K.O., Nadali G. Biologic factors in Hodgkin's disease: a window into prognosis and a guide for investigational therapy // Leuk. Lymphoma. – 2001. – Vol. 42 (suppl. 2). – P. 10.
  14. Smolewski P., Niewiadomska H., Los E., Robak T. Spontaneous apoptosis of Reed-Sternberg and Hodgkin cells; clinical and pathological implications in patients with Hodgkin's disease // Int. J. Oncol. – 2000. – Vol. 17. – P. 603-609.

15. van Sprosen D.J., Peh S.C., Vrints L.W. et al. Clinical drug-resistant nodular sclerosing Hodgkin's lymphoma is associated with decreased bcl-2 expression in the surrounding lymphocytes and with increased bcl-2 expression in the Reed-Sternberg cells // *Histopathology*. – 2000. – Vol. 37. – №5. – P. 420-426.

#### ЛИТЕРАТУРА (ЦНС)

1. Арипов А.И. Применение производных нитрозомочевины в лечении рецидивов лимфогранулематоза. Автореферат дисс. к.м.н.-Л., 1988.-21с.
2. Архипов А.И. Применение производных нитрозомочевины в лечении рецидивов лимфогранулематоза. Дисс. к.м.н.-Л., 1988.-242с.
3. Байсоголов Г.Д., Олипер Т.В., Шишкин И.П. Компрессия спинного мозга при лимфогранулематозе // *Мед. радиология*.-1982.-№6.-С.15-18.
4. Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Благовещенская Н.С. и др. Справочник по неврологии (под ред. Е.В. Шмидта, Н.В. Верещагина) //М.: Медицина, 1989.-496с.
5. Вермель А.Е., Корман Н.П., Магагина Г.Е., Раевский И.Г. N-нитрозометилмочевина в химиотерапии лимфогранулематоза // *Вопр. онкологии*.-1974.-№3.-С.8-13.
6. Гершанович М.Л., Архипов А.И., Виленский Б.С. Применение производных нитрозомочевины в лечении больных лимфогранулематозом с поражением центральной нервной системы // *Вопр. онкологии*.-1988.-№5.-С.542-549.
7. Демина Е.А. Лимфогранулематоз // В кн.: «Клиническая онкогематология» (под ред. проф. М.А.Волковой).- М.: Медицина, 2007.-С. 679-723.
8. Каверзнева М.М. Лимфогранулематоз (С.351-368) // В кн.: «Руководство по гематологии» в 2т. Т1 (под ред. А.И.Воробьева).- М.: Медицина, 1985.-448 с.
9. Криволапов Ю.А. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика лимфомы Ходжкина // *Практич. онкология*.-2007.-том 8, №2.-С. 57-64.

10. Курдыбайло Ф.В. Лимфогранулематоз.-Ленинградское отделение: Медицина, 1971.-144 с.
11. Лорие Ю.И. Некоторые вопросы современного учения о лимфогранулематозе // Клинич. медицина.-1971.-№3.-С.17-23.
12. Лорие Ю.И., Каверзнева М.М. Лимфогранулематоз (С.283-299) // В кн.: «Руководство по гематологии» (под ред. А.И.Воробьева, Ю.И.Лорие).- М.: Медицина, 1979.-584 с.
13. Олипер Т.В. Клиника и лечение поражения нервной системы при лимфогранулематозе // Мед. радиология.-1973.-№5.-С. 51-54.
14. Паштушин И.П., Рехтман Б.Е., Сарнацкий В.М. Поражение нервной системы при лимфогранулематозе // Врачебное дело.-1976.-№2.-С.94-96.
15. Переводчикова Н.И. (ред.) Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний.-М.: Практическая медицина, 2005.-704с.
16. Романов В.К. Случай лимфогранулематоза с поражением мозгового ствола // Клинич. медицина.-1968.-№9.-С. 122-124.
17. Стуков А.Н., Гершанович М.Л., Бланк М.А., Бланк О.А., Цырлина Е.В., Филов В.А. // Симптоматическая терапия в онкологии (под ред. М.Л.Гершановича, В.А.Филова).-СПб:НИКА, 2007.-288с.
18. Филькова Е.М., Меркова М.А. Клиника и лечение поражений нервной системы при лимфогранулематозе // Мед. радиология.-1967.-№3.-С. 43-48.
19. Alvarez F., Roda J.M., Anciones B. et al. Intracranial Hodgkin's disease. Report of 2 cases // J. Neurosurg. Sci.-1985.-Vol.29.-P.273-277.
20. Blake P.R., Carr D.H., Goolden A.W.G. Intracranial Hodgkin's disease // Brit. J. Radiol.-1986.-Vol.59.-P.414-416.
21. Burch P.A., Grossman S.A. Treatment of epidural cord compression from Hodgkin's disease with chemotherapy. A report of two cases and a review of the literature // Ann. J. Med.-1988.-Vol.84.-P.555-558.
22. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification // Cancer Res.-1971.-Vol. 31.-P. 1860-1861.

23. Gershanovich M.L., Arkhipov A.I., Vilensky B.S. Nitrosourea derivatives for the treatment of Hodgkin's disease involving the central nervous system: a study of 23 cases // *Bull Cancer*.-1990.-Vol.77.-P.821-828.
24. Gilbert R.W., Kim J.H., Posner J.B. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment // *Ann. Neurol*.-1978.-Vol.3.-P.40-51.
25. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Score Project on Advanced Hodgkin's disease // *New Engl. J. Med*.-1998.-Vol.339.-P. 1506-1514.
26. Herrlinger U., Weller M., Kuker W. Primary CNS lymphoma in the spinal cord: clinical manifestations may precede MRI detectability // *Neuroradiology*.-2002.-Vol.44.-P.239-244.
27. Jameson R.M. Prolonged survival in paraplegia due to metastatic spinal tumors // *Lancet*.-1974.-Vol.1.-P.1209-1211.
28. Lyding J.M., Tseng A., Newman A. et al. Intramedullary spinal cord metastasis in Hodgkin's disease: rapid diagnosis and treatment resulting in neurologic recovery // *Cancer*.-1987.-Vol.60.-P.1741-1744.
29. Mullins G.M., Flynn J.P.G. et al. Malignant lymphoma of the spinal epidural space // *Ann. Intern. Med*.-1971.-Vol.74.-P.416-423.
30. Santoro A., Viviani S., Valagussa P. et al. CCNU, etoposide and prednimustine (CEP) in refractory Hodgkin's disease // *Semin. Oncol*.-1986.-Vol.13, Suppl.1.-P.23-26.
31. Sapozink M.D., Kaplan H.S. Intracranial Hodgkin's disease. Report of 12 cases and review of the literature // *Cancer*.-1982.-Vol. 52.-P. 1301-1307.
32. Silverberg I.J., Jacobs E.M. Treatment of spinal cord compression in Hodgkin's disease // *Cancer*.-1971.-Vol.27.-P.308-313.
33. Specht L. Hodgkin's disease // *Prognostic Factors in Cancer*. 2nd. / Gospodarowicz M.K. et al. (UICC) // N.Y.: Wiley-Liss, 2001.-P. 673-687.

### **Список литературы (легкие, плевра)**

1. Гершанович М.Л., Чехарина Е.А., Винокурова Н.А., Данова Л.А., Левицкая Н.А., Пайкин М.Д. Химиотерапия генерализованных форм лимфогранулематоза (Методические рекомендации)//Ленинград.-1978.-27с.
2. Ильин Н.В. Лимфогранулематоз (Лимфома Ходжкина). Неходжкинские лимфомы.-СПб.-2003.-80с.
3. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO)/Ред. проф. С.А.Тюлядин, проф. Н.И.Переводчикова.-М.: изд. группа РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН.-2003.-80с.
4. Пирадишвили Н.З., Капанадзе Б.Б., Кавси В.Н., Попиашвили Н.З. Некоторые вопросы рентгенодиагностики и лечения лимфогранулематоза легких. Актуальные вопросы клиники и терапии лимфогранулематоза//матер. конф.-Л.-1970.-С.53-54.
5. Переводчикова Н.И. (ред.) Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство//М.-2000.-С.364-371.
6. Симбирцева Л.П., Холсти Л. Лимфогранулематоз.//М.: Медицина.- 1985.-304с.
7. Симбирцева Л.П., Шейдаков А.А., Шуст В.Ф., Давыдова С.В. Клинико-рентгенологические сопоставления при внутригрудной локализации лимфогранулематоза и неходжкинских лимфом//Вопр. онкологии.-1986.-№1.-С.50-55.
8. Семенов И.И. Клинико-рентгенологические формы поражений легких и плевры при лимфогранулематозе и особенности их динамики под влиянием химиотерапии//Автореф. канд. дисс. -1979.-с.27.
9. Шахтарина С.В. Прогноз и лечение экстранодальных поражений у первичных больных лимфогранулематозом//Совр. методы диагностики и лечения злок. лимфом. (Тезисы докладов). НИИ мед. радиологии РАМН.-О.-1992.-С.80-82.

10. Aquino S.L., Chen M.J., Kuo Hi T., Chiles G. The CT-appearance of pleural and extrapleural disease in lymphoma//Clin Radiol.-1999.-Vol.54.-№10.-P.647.
11. Aleman B.M., Raemaekers J.M., Tirelli U. et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group: Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma//New Engl. J. Med.-2003.-Vol.348.-P.2396-2406.
12. Aisenberg A.C. Problems in Hodgkin's disease management//Blood.-1999.-Vol.93.-P.761-779.
13. Bradley A.J., Carrington B.M., Lawrance J.A. et al. Assessment and significance of mediastinal bulk in Hodgkin's disease: comparison between computed tomography and chest radiography//J. Clin. Oncol.-1999.-Vol.4.-P.2493.
14. Brierley J.D., Rathmell A.J., Gospodarowicz M.B., Pintillie M. Late relapse after treatment for clinical stage I and II Hodgkin's disease//Cancer.-1997.-Vol.79.-P.1422-1427.
15. Berkman N., Breuer R., Kramer M.R., Polliak A. Pulmonary involvement in lymphoma//Leuk Lymphoma.-1996.-Vol.20.-№3-4.-P.229-237.
16. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification//Cancer Res.-1971.-Vol.31.-P.1860-1861.
17. Canellos G.P., Anderson J.R., Propert K.J. et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD//New Engl. J. Med.-1992.-Vol.327.-P.1478-1484.
18. Chetty R., Slavin J.L., O' Lcary J.J. et al. Primary Hodgkin's disease of the lung//Pathology.-1995.-Vol.4.-P.111.
19. Cannelos G.P. Current strategies for early Hodgkin's disease//Ann. Oncol.-1996.-Vol.7.-№4.-P.91-93.
20. De Vita V.T., Hubbaral S.M., Longo D.L. Treatment of Hodgkin's disease//J. Nat. Cancer Inst.-1990.-Vol.82.-№10.-P.19-28.

21. Diehl V., Franklin J., Sextro M., Mauch P. Clinical Presentation and Treatment Lymphocyte Predominant/Hodgkin's Disease.-ed. by P.M. Mauch, J.O. Armitage, V. Diehl, R.T. Hoppe and L.M. Weiss.-Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.-1999.-P.563-584.
22. Duggan D., Petroni G., Johnson J. et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an Intergroup Trial CALGB 8952 (with SWOG, ECOG, NCIC) (abstr. 43)//J. Clin. Oncol.-2003.-Vol.21.-P.607-614.
23. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M. et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease//New Engl. J. Med.-2003.-Vol.348.-P.2386-2395.
24. Fuller M.I., Hagemester F.B. Diagnosis and management of Hodgkin's disease in the adult//Cancer.-1983.-Vol.51.-P.2469-2476.
25. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Score Project on Advanced Hodgkin's disease.//N Engl J Med.-1998.-Vol.339.-P.1506-1514.
26. Hancock B.W., Hudson G.V., Hudson B.V. et al. British National Lymphoma investigation randomized study of MOPP against LOPP in advanced Hodgkin's disease - long-term results//Br. J. Cancer.-1991.-Vol.63.-P.578-582.
27. Jeffry G.M., Mead G.M., Whitehouse J.M. Life-threatening airway obstruction at the presentation of Hodgkin's disease//Cancer.-1991.-Vol.67.-№2.-P.506-510.
28. Lukes R.J., Butler J.J., Hicks E.D. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture//Cancer.-1966.-Vol.19.-P.317-344.
29. Mauch P.M. Management of early stage Hodgkin's disease: the role of radiation therapy and/or chemotherapy//Ann. Oncol.-1996.-Vol.7.-№4.-P.79-84.
30. MacLennan K.A., Bennett M.H., Tu A. et al. Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. A study of 1659 patients//Cancer.- 1989.-Vol.64.-P.1686-1693.



31. North L.B., Fuller L.M., Hagamaister F. et al. Importance of initial mediastinal adenopathy in Hodgkin's disease//Amer. J. Roentgenol.-1982.-Vol.138.-№2.-P.229.
32. Romano M., Libshitz H.Y. Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas: plain chest radiographs and chest computed tomography of thoracic involvement in previously patients//Radial Med. (Torino).-1998.-Vol.95.-№1-2.-P.49-53.
33. Specht L. Hodgkin's disease. In Prognostic Factors in Cancer. 2nd. ed. Ed. by Gospodarowicz M.K. et al. (UICC)//Wiley-Liss, N.Y.-2001.-P.673-687.
34. Tori M., Fujii J., Manami M. Hodgkin's disease of the chest wall: report of a case//Surg. Today.-1998.-Vol.28.-№8.-P.853-856.
35. Viviani S., Bonadonna G., Santoro A. et al. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results//J. Clin. Oncol.-1996.-Vol.14.-P.1421-1430.
36. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment//WHO offset publication №48.-Geneva: World Health Organization, 1979.

#### **ЛИТЕРАТУРА (дикарбамин)**

1. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Зарядьева Е.А. и др. Функциональная характеристика нейтрофилов периферической крови больных раком яичников // Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина.-2000.-№ 2.-С. 46-52.
2. Гарин А.М., Горбунова В.А., Бычков М.Б. и др. Результаты кооперированного клинического изучения препарата дикарбамин по II фазе в качестве протектора лейкопоза у онкологических больных в условиях миелосупрессивной химиотерапии // Вопр. онкол.-2004.-Т. 50.-С. 184-188.
3. Махнова Е.В., Гершанович М.Л. Дикарбамин как протектор лейкопоза и гранулоцитопоза при комбинированной химиотерапии гемзаром и препаратами платины у больных с рецидивами рака яичников // Рос. биотер. журн.-2003.-№ 1.-С. 57.

4. Небольсин В.Е. Синтез и изучение свойств низкомолекулярных биологически активных пептидов и их производных: Автореф. дис. канд. мед. наук.-М., 1999.-25 с.
5. Николаева Т.Г., Добрынин Я.В., Брызгалов И.П. и др. Изучение действия препарата дикарбамина на кинетику популяции опухолевых клеток // Рос. биотер. журн.-2003.-№ 1.-С. 34.
6. Райхлин Н.Т., Андронова Н.В, Седакова Л.А. и др. Действие препарата дикарбамин на дифференцировку опухолевых гемопоэтических клеток эритробластоэза Френд (гистологическое и электронно-микроскопическое исследование) // Вопр. онкол.-2004.-Т. 50.-С. 228-233.
7. Райхлин Н.Т., Горбунова В.А., Гарин А.М. и др. Индукция дифференцировки гемопоэтических клеток дикарбамином у больных в условиях миелосупрессивной химиотерапии (электронно-микроскопическое исследование) // Рос. биотер. журн.-2003.-№ 1.-С. 34.
8. Райхлин Н.Т., Горбунова В.А., Трещалина Е.М. и др. Механизм гемопротекторного действия дикарбамина у больных раком яичников при проведении химиотерапии // Вопр. онкол.-2004.-Т. 50.-С. 188-195.
9. Райхлин Н.Т., Трещалин И.Д., Бодягин Д.А. и др. Защита препаратом дикарбамин гемопоэтических клеток костного мозга от апоптоза, развивающегося в экспериментальных условиях под воздействием циклофосфана (морфологическое исследование) // Рос. биотер. журн.-2003.-№ 1.-С. 36.
10. Трещалин И.Д., Небольсин В.Е., Бодягин Д.А. и др. Витам – новый модификатор токсичности циклофосфамида. 2-й съезд онкологов // Экспер. химиотер.-Киев, 1999.-С. 289.
11. Ярилин А.А. Апоптоз – природа феномена и его роль в целостном организме // Пат. физиол.-1998.-№ 2.-С. 25-29.
12. Lord B.L., Gurney H., Chang J. et al. Haemopoietic cell kinetics in human treated with rGM-CSF // Int. J. Cancer.-1992.-Vol. 50.-P. 26-31.