

А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина

**ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА:
ОТ «РАДИКАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ» ЛЕЧЕНИЯ
ДО СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

A.A. Danilenko, S.V. Shakhtarina

**Radiation Therapy of Hodgkin's Lymphoma:
From "Radical Program" of Treatment to Modern Technologies**

РЕФЕРАТ

Первые значительные успехи в лечении больных лимфомой Ходжкина были получены благодаря использованию лучевой терапии. Появившаяся впоследствии многокомпонентная лекарственная терапия также показала существенные результаты. Наиболее эффективное лечение обеспечила комбинация этих двух методов. Лучевая терапия претерпевала изменения вследствие технических новаций и менявшихся представлений об оптимальных объемах и дозах облучения. В обзоре представлены данные литературы, отражающие историю применения лучевой терапии больных лимфомы Ходжкина в качестве как самостоятельного метода, так и в комбинации с лекарственной терапией.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, лучевая терапия, химиолучевая терапия

ABSTRACT

First significant achievements in treatment of Hodgkin's lymphoma patients were obtained due to radiation therapy. Compound chemotherapy introduced later also yielded considerable results. Combined modality of these two methods produced the most effective treatment. Radiation therapy gradually underwent changes as a result of technical innovations and improving concept of optimal treatment volumes and doses. The review presents literature data on the history of radiation therapy for Hodgkin's lymphoma patients used alone, and in combination with chemotherapy.

Key words: Hodgkin's lymphoma, radiotherapy, chemo-radiotherapy

Лимфома Ходжкина (ЛХ) стала одной из первых опухолей, излечение которой оказалось возможным, а лучшие результаты получены у больных с ранними стадиями процесса.

Являясь опухолью лимфоидной ткани, ЛХ характеризуется многообразием морфологических и биологических особенностей, клинических проявлений, различным ответом на лечение.

За прошедшие 50 лет достигнуты значительные успехи в изучении и лечении ЛХ. Разработана морфологическая классификация этой опухоли [1]. Определены основные пути ее распространения [2]. С целью более эффективного выявления распространения опухолевого процесса ниже диафрагмы в 1960-х гг. в Стэнфордском университете была внедрена диагностическая лапаротомия со спленэктомией [3], рутинное применение которой было прекращено только в связи с появлением в 1980-х гг. компьютерной томографии. Данные о зависимости результатов лечения от распространенности процесса легли в основу классификации ЛХ. В 1971 г. в Ann-Arbor (США) на международной конференции по стадированию ЛХ определено прогностическое значение стадий заболевания, морфологических вариантов, контактно-

го или диссеминированного распространения ЛХ на органы, утвержден комплекс необходимых для стадирования процесса диагностических мероприятий [4]. В 1989 г. на конференции в Cotswold введено понятие о массивном опухолевом очаге, имеющее существенное прогностическое значение, III стадия процесса подразделена на два варианта в зависимости от того, какой отдел брюшной полости охватывает опухоль [5]. Комплекс диагностических методов был дополнен сцинтиграфией с ⁶⁷Ga-цитратом, а впоследствии и позитронно-эмиссионной томографией, позволявшими более точно определять первичную локализацию опухоли и контролировать эффективность лечения.

В последнее время активно применяется комбинация позитрон-эмиссионной томографии и рентгеновской компьютерной томографии [6].

В морфологической классификации ЛХ введено понятие «классическая лимфома Ходжкина», объединяющая четыре варианта, и выделено «нодулярное лимфоидное преобладание». Определен иммунофенотип ЛХ.

Были идентифицированы дополнительные факторы, имеющие прогностическое значение, которые

стали учитываться при выборе той или иной программы лечения.

Это позволило уже в 1990-е гг. разделять больных ЛХ I, II ст. на прогностические группы и выбирать программы лечения в зависимости от факторов прогноза. Разделение больных на прогностические группы было предложено одновременно Германской группой по изучению лимфомы Ходжкина (GHLG-German Hodgkin's Lymphoma Group) и Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC-European Organization for Research and Treatment of Cancer), при этом выбор программ лечения был поставлен в прямую зависимость от объема опухолевой массы.

Первым методом, способным эффективно воздействовать на ЛХ, явилась лучевая терапия (ЛТ), техническое совершенствование которой позволило достигнуть к началу 1960-х гг. значительных результатов. ЛТ больных ЛХ того времени основывалась на представлении о необходимости интенсивного облучения как зон клинического поражения лимфатических узлов, так и смежных зон вероятной субклинической опухоли. При этом исследователи не имели единого взгляда на объем — тотальный или субтотальный — облучения лимфатических зон.

Консенсус существовал относительно величины суммарной очаговой дозы (СОД) облучения, которая должна была составлять 40–44 Гр. Такой выбор был обусловлен обеспечением минимального уровня (4,4 %) истинных рецидивов при такой дозе, а повышение СОД сверх 40–44 Гр не способствовало дальнейшему снижению частоты истинных рецидивов [7].

Первые существенные результаты ЛТ больных ЛХ были получены в Стэнфордском университете (США). При субтотальной ЛТ больных ЛХ с I–II стадиями без массивного поражения средостения, общая выживаемость, претерпев снижение в течение первых 4 лет после лечения до 82 %, оставалась на этом же уровне до окончания 9-летнего наблюдения [7]. По данным Медицинского радиологического научного центра (МРНЦ) в Обнинске, в результате лучевой терапии по «радикальной программе», разработанной Г.Д. Байсоголовым и З.И. Хмелевской [8], 25-летняя выживаемость пациентов ЛХ с I–II стадиями, в том числе с массивным поражением средостения, составила в группе пациентов без общих симптомов: общая — 66,8 %, зависящая от заболевания — 80,3 %, без рецидива и прогрессии — 61,4 %. Наилучшие результаты получены у женщин с I–II стадиями ЛХ, гистологическим вариантом «узелковый склероз»: 86,5, 93,7 и 82,2 % соответственно [9].

Вместе с тем, первые сведения об отдаленных последствиях лучевого лечения побуждали исследователей к поиску возможности уменьшения тера-

певтической нагрузки. Единственное исследование HD4, касавшееся существенной модификации доз самостоятельной ЛТ, провела Германская группа по изучению ЛХ (GHLG). Основной задачей этой работы было изучение возможности уменьшения СОД облучения лимфатических областей, смежных с пораженными (с отсутствием клинического поражения), без снижения эффективности лечения. Пациенты с ранними стадиями ЛХ без факторов риска (массивное медиастинальное поражение, экстранодальное поражение, вовлечение в процесс более трех лимфатических областей, СОЭ более 50 мм/ч) были рандомизированы в течение 1988–1994 г. на две версии субтотальной ЛТ: у пациентов одной из них СОД во всех лимфатических областях субтотального облучения составляла 40 Гр, в другой СОД 40 Гр подведена только к зонам поражения, а к смежным областям — 30 Гр. Результат показал отсутствие статистически значимого различия безрецидивной и общей выживаемости между этими версиями, и после проведения эффективной спасательной терапии 7-летняя общая выживаемость в обеих версиях составила 93 % [10].

Вторым методом, существенно повлиявшим на эффективность лечения больных ЛХ, стала многокомпонентная химиотерапия (ХТ) МОРР (мустарген, винкристин, натулан, преднизолон), разработанная в 1961 г. в Стэнфордском университете (в СССР применялась схема ХТ СОРР, в которой мустарген заменен циклофосфаном). В 1975 г. было показано ее преимущество перед монохимиотерапией мустаргеном [11], а в 2013 г. De Vita, один из создателей этой схемы, сделал устное сообщение о результатах долгосрочного наблюдения за 188 пациентами, достигшими ремиссии в результате лечения ХТ по схеме МОРР: 40-летняя безрецидивная выживаемость в этой группе пациентов составила 60 % [12].

Несколько позже начала применения в клинической практике ХТ по схеме МОРР Миланская группа изучения ЛХ, возглавляемая Bonadonna, разработала другую схему ХТ — АВВД (адриабластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), эффективность которой у определенной категории больных не уступала МОРР, обладая при этом меньшей острой токсичностью [13]. С течением времени были получены данные относительно отдаленной токсичности, свидетельствовавшие о том, что у пациентов, получивших АВВД, заболеваемость вторичными злокачественными опухолями, прежде всего острым миелобластным лейкозом, была меньше, чем среди получивших МОРР [14]. Кроме того, утрата фертильности при применении ХТ по схеме АВВД происходит гораздо реже, чем при МОРР.

Учитывая, что при распространенном опухолевом процессе ХТ по схеме ABVD способна привести к излечению не более 70–75 % пациентов, были разработаны клинические критерии, позволяющие прогнозировать тех пациентов, для которых схема ABVD не является адекватной [15]. Предполагается, что точность такого прогнозирования может быть повышена, при этом надежда возлагается на новые сведения о генетическом профиле клеточного микроокружения опухолевых клеток и других биологических особенностях опухоли. Учитывая эти обстоятельства, схема ABVD заняла базовое место в лечении больных ЛХ, процесс у которых ограничен ранними стадиями, а ХТ по схеме МОРР была оставлена только для больных ЛХ с неблагоприятными прогностическими признаками.

Вместе с тем, в связи со значительным лейкомогненным эффектом комбинации цитостатиков в схеме МОРР, а также из-за существенного подавления фертильности исследователи пытались создать столь же эффективную, но обладающую меньшей токсичностью схему. В качестве альтернативы схеме МОРР при лечении больных ЛХ с распространенным процессом Германской группой по изучению ЛХ была разработана схема ВЕАСОРР, включающая блеомицин, этопозид, адриабластин, циклофосфан, винкристин, натулан и преднизолон [16]. С этой же целью почти одновременно с внедрением схемы ВЕАСОРР Стэнфордской группой была предложена схема Stanford V (доксорубин, винкристин, мехлоретамин, винбластин, блеомицин, этопозид, преднизолон) [17]. Более широкое распространение в мире получила схема ВЕАСОРР, обладающая наибольшей эффективностью по сравнению с представленными в литературе результатами применения других схем ХТ для пациентов ЛХ с распространенным опухолевым процессом. В то же время свойственная ХТ ВЕАСОРР токсичность нередко ограничивает применение этой схемы [18].

Обобщая литературные данные результатов химиолучевой терапии больных ЛХ I–II стадий, отличавшейся объемом облучения, количеством циклов ХТ, очередностью лучевой и лекарственной терапии, можно отметить, что применение дополнительно к лучевому лечению ХТ позволило получить 5-летнюю выживаемость, зависящую от заболевания, 87–97 %, безрецидивную — 85–93 %. Дальнейшие исследования оптимизации программ лечения больных ЛХ I–II ст. велись в направлениях изменения терапевтической тактики в зависимости от прогностических факторов. Проведение ХТ дополнительно к облучению улучшило результаты лечения больных с большой медиастинальной массой, поражением лимфатических узлов корней легких, общими симптомами

и другими неблагоприятными прогностическими признаками [19]. Однако показания к назначению той или иной программы лечения были недостаточно четкими, а одноцентровые исследования проводились в пределах существенно ограниченных контингентов пациентов.

К началу 1990-х гг. стали появляться работы, авторы которых могли сравнить отдаленные результаты многокомпонентной ХТ и самостоятельной ЛТ больных ЛХ. В работе Longo D.L. et al. 106 пациентов со стадиями I–II, IIIA получили в соответствии с рандомизацией либо лучевое лечение, либо ХТ по схеме МОРР. Результаты ХТ существенно превосходили результаты лучевого лечения: 10-летняя выживаемость больных после МОРР-терапии составила 92 %, после лучевой — 76 % [20].

Со времени начала применения многокомпонентной ХТ в 1970-х гг. выживаемость пациентов с ЛХ I–IIIA ст. достигла, по данным Стэнфордского университета, 80–90 % [12]. В МРНЦ были получены следующие 20-летние результаты химиолучевого лечения больных ЛХ с I–II стадиями (809 чел.): общая, зависящая от заболевания, без признаков возврата болезни выживаемость пациентов без симптомов интоксикации составила 82,5, 89,7 и 82,2 %; с симптомами интоксикации — 78,9, 80,6 и 79,8 % соответственно [9, 21]. Близкие к этим результаты получены после многолетнего наблюдения исследователями из лондонского госпиталя Св. Варфоломея [22]. В МРНЦ была показана также возможность уменьшения объема облучения при химиолучевом лечении больных ЛХ I–II стадиями, сократив его до облучения очагов поражения [23].

По мере улучшения непосредственных результатов лечения ЛХ возрастала роль проблемы отдаленных его последствий, существенно влияющих на качество жизни больных и общую выживаемость пациентов. Представлялось, что уровень таких отдаленных последствий ЛТ, как кардиоваскулярные болезни и вторичные опухоли, может быть снижен либо заменой ЛТ системной ХТ [24], либо путем комбинирования ЛТ с ХТ. Предполагалось, что сочетание ХТ и ЛТ позволит уменьшить как объем облучаемых нормальных тканей, так и суммарную дозу облучения без утраты эффективности лечения ЛХ [25].

Исследования возможности уменьшения лучевой нагрузки начались практически сразу же с внедрением многокомпонентной ХТ. В МРНЦ в 1970-е гг. проведено сравнение эффективности химиолучевой терапии больных ЛХ с III–IV стадиями, лучевой компонент в одной группе которых представлял собой облучение всех очагов поражения в СОД 40 Гр, в другой — облучение очагов при полной регрессии опухоли в СОД 20 Гр, неполной — 40 Гр [26]. Исследование

показало, что уменьшение СОД не привело к повышению частоты локальных рецидивов.

Почти в это же время, с 1976 по 1981 г., Zittoun R. et al. проводили другое исследование, в котором приняли участие 335 больных ЛХ. За 3–6 циклами ХТ по схеме МОРР следовало рандомизированное назначение мантиевидного субтотального облучения, либо облучения только исходных очагов поражения. Безрецидивная и общая 3-летняя выживаемости оказались в обоих вариантах практически равными [27].

Исходя из того, что большинство отдаленных последствий лучевой терапии связано с облучением средостения, П.В. Даценко было предложено поэтапное, в процессе лечения, зональное сокращение размеров полей облучения [28].

Вместе с тем, применяемая в различных центрах на протяжении последних 40 лет СОД облучения, в том числе при химиолучевом лечении, продолжала оставаться, как правило, в пределах 36–40 Гр.

В МРНЦ уменьшенные СОД при химиолучевой терапии больных ЛХ стали применять с 1998 г. У больных ЛХ ранних стадий после проведения ХТ первой линии облучению подвергали очаги поражения лимфатических областей в СОД 24–30 Гр (у некоторых пациентов смежные области облучали в СОД 20 Гр). Предварительная оценка результатов показала, что выживаемость безрецидивная, зависящая от заболевания, общая не уступает результатам химио-лучевого лечения с применением СОД 40 Гр [9, 29, 30].

В 2010 г. в клинических рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и в 2013 г. в первых российских клинических рекомендациях по лечению лимфом СОД, подводимая к очагам поражения лимфатических областей при химиолучевом лечении ЛХ, указана уже как 30 Гр [31, 32].

В последнее время проводятся исследования возможности ограничить лечение при локализованных стадиях ЛХ только ХТ по схеме АВВД. Канадская группа ESOG оценила 12-летние результаты лечения 405 больных ЛХ со стадиями IA, IIA, без массивных образований, рандомизированных на две версии лечения. Пациенты первой группы получили только ХТ по схеме АВВД (4–6 циклов), второй — либо самостоятельную субтотальную ЛТ, либо предваренную двумя циклами ХТ АВВД. В первой группе пациентов безрецидивная выживаемость оказалась меньше (87 и 92 %), однако общая — больше, чем во второй группе (94 и 87 %). Худшая общая выживаемость в группе с ЛТ обусловлена двукратным преобладанием в ней вторичных опухолей по сравнению с группой без ЛТ (10 и 4 случая соответственно) [33].

Можно предполагать, что, если бы авторы сравнили эффективность ХТ не с лучевой, а с химиолуче-

вой терапией, в составе которой объем и суммарная очаговая доза облучения меньше, чем при самостоятельной ЛТ, то в группе больных, получивших химиолучевое лечение, оказалась бы лучше не только безрецидивная выживаемость, но и, в более отдаленной перспективе, общая выживаемость, за счет снижения частоты метастатических опухолей и сердечно-сосудистых заболеваний.

Это предположение было доказано в более поздних работах, в которых также оценивалась возможность существенного сокращения объема ЛТ. Было показано, что, действительно, комбинация ХТ и ЛТ дает лучшие результаты лечения, чем только субтотальная ЛТ, как в отношении противоопухолевого эффекта, так и токсичности. Более того, сочетание ЛТ и ХТ позволяет ограничить объем лучевой терапии облучением только очагов поражения [34, 35]. Следствием такой эволюции лечения явилось уменьшение частоты отдаленных его осложнений, как следует из Кохрейнского ревью 2005 г., в котором частота вторичных опухолей после лечения больных ЛХ с ранними стадиями была связана с методами лечения [36].

Дальнейшие шаги в сторону уменьшения объема терапии были предприняты в конце 1990-х гг. Германской группой по изучению ЛХ, организовавшей два ключевых исследования — HD10 и HD11. В этих работах ЛТ охватывала только клинически вовлеченные области, а в комбинации с ХТ по различным схемам применялись уменьшенные СОД облучения. Стратегия лечения базировалась на тщательном отборе пациентов в соответствии с прогностическими факторами. В исследовании HD10 пациенты со стадиями ЛХ I–II без факторов риска (массивное поражение средостения, более 3 областей поражения лимфатических узлов, превышение СОЭ 50 мм/ч у больных без симптомов интоксикации и 30 мм/ч — с симптомами) были рандомизированы на 4 группы: ХТ по схеме АВВД в количестве 2 или 4 циклов и облучение пораженных областей в СОД 30 или 20 Гр. Анализ результатов исследования показал, что различие между 2 или 4 циклами ХТ отсутствовало в отношении как свободной от неудач лечения, так и общей выживаемости. На 6-й год после лечения эти показатели составили 93 и 95 % соответственно для больных, получивших 4 цикла, и 91,1, 93,2 % — 2 цикла ХТ. При сравнении эффективности СОД 20 Гр и 30 Гр также не оказалось различий относительно свободной от неудач лечения и общей выживаемости.

Таким образом, исследование HD10 показало, что программа лечения, состоящая из комбинации 2 циклов ХТ и облучения только очагов поражения в СОД 20 Гр, не уступает совокупности 4 циклов ХТ и облучения очагов поражения в СОД 30 Гр, обладая

при этом меньшей острой и, вероятно, отдаленной токсичностью [37]. Эта программа может служить в настоящее время в качестве стандарта терапии больных ЛХ с отсутствием неблагоприятных признаков. Более того, в исследовании HD11, касавшегося пациентов ЛХ также с ранними стадиями, но с наличием неблагоприятных прогностических признаков, было установлено, что консолидирующая ЛТ вовлеченных областей в СОД 20 Гр после 4 циклов ХТ по схеме ВЕАСОРР-21 не уступала по эффективности аналогичной программе лечения, но с подведением СОД 30 Гр. Однако такая же программа, но с применением ХТ АВВД, демонстрировала более низкий уровень выживаемости без прогрессирования заболевания [38].

Несомненно, тактика уменьшения терапевтической нагрузки влечет за собой необходимость более точной стратификации пациентов в соответствии с группами риска. Вследствие этого следующим логическим шагом является более точный отбор пациентов с высоким риском рецидива ЛХ, которым необходима консолидирующая ЛТ.

Существенное повышение эффективности такой стратификации больных ЛХ стало возможным в связи с относительно недавним внедрением в клинику позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ)

Возможность выявления с помощью ПЭТ ранней (в процессе ХТ) полной ремиссии была продемонстрирована у больных ЛХ с распространенными стадиями процесса [39, 40], после чего ПЭТ была применена и у пациентов ЛХ с ранними стадиями для стратификации по степени ответа опухоли на ХТ. В связи с появлением в клинике ПЭТ встали такие вопросы, как возможность модулирования терапии, сравнения только медикаментозного лечения со стратегией химиолучевого лечения, при котором уменьшено не только количество циклов ХТ, но и объем (облучение только опухолевых очагов) и СОД облучения. Предполагается, что консолидирующая ЛТ только очагов поражения с подведением уменьшенных доз может быть проведена у пациентов, достигших полной ремиссии, доказанной ПЭТ.

В соответствии с этими принципами в течение последних лет были начаты три наиболее крупных следования: H10 (EORTC/GELA/FIL), GHSG HD16 и UK NCRI RAPID. Во всех этих исследованиях результаты ПЭТ оцениваются группой независимых специалистов. В исследовании H10 проводится сравнение эффективности сочетания ХТ АВВД и ЛТ с экспериментальной версией, в которой выбор лечения зависит от результата ПЭТ, проводимого после 2 циклов ХТ. Исследование H10 примечательно тем, что в нем применена новая концепция облучения вовлеченных лимфатических узлов, которая позволяет

осуществить дополнительное сокращение объема облучаемых нормальных тканей [41]. Пациенты с благоприятным прогнозом в соответствии с критериями EORTC рандомизируются на группы, для которых лечение состоит из 3 циклов ХТ АВВД с консолидирующей ЛТ вовлеченных лимфатических узлов в СОД 30 Гр, и 4 циклов только ХТ АВВД в случае негативной ПЭТ после первых 2 циклов. Набор пациентов в это исследование прекращен досрочно, а окончательные результаты будут получены к 2017 г. После предварительной оценки результатов экспертный комитет рекомендовал прекратить лечение только ХТ вследствие большой частоты рецидивов [42]. Это решение было тщательно аргументировано погрешностями статистического дизайна исследования. Общая выживаемость, с учетом спасательной ХТ, ожидается одинаковой в обеих версиях.

Исследование GHSG HD16 имеет более «современный» относительно доз облучения дизайн. В нем сравнивается группа пациентов с благоприятным прогнозом (в соответствии с критериями GHSG) при стандартной терапии, состоящей из комбинации 2 циклов АВВД и ЛТ вовлеченных областей в СОД 20 Гр, с другой версией, в которой ХТ АВВД ограничивается 2 циклами в случае негативного результата ПЭТ; при позитивной ПЭТ следует ЛТ вовлеченных областей в СОД 20 Гр [43].

В идущем параллельно исследованию GHSG HD17 изучается чисто лучевой аспект — эквивалентность облучения вовлеченных областей и вовлеченных лимфатических узлов. В исследовании UK NCRI RAPID пациенты, имеющие низкий уровень риска, ПЭТ-негативные после 3 циклов АВВД, были рандомизированы либо на последующую ЛТ вовлеченных исходно областей в СОД 30 Гр, либо на наблюдение. ПЭТ-позитивным после 3 циклов АВВД пациентам проводился 4-й цикл АВВД и ЛТ исходно вовлеченных областей в СОД 30 Гр. Предварительные результаты были представлены на Международном симпозиуме по лимфоме Ходжкина в Кельне (Германия) в 2013 г. Они свидетельствовали о том, что результаты лечения ПЭТ-негативных пациентов, получивших 3 цикла АВВД без лучевой консолидации, несколько уступали результатам химиолучевой терапии (3-летняя безрецидивная выживаемость составила 90,8 и 94,5 % соответственно). Для исчерпывающего статистического анализа необходимо продолжать набор пациентов. Выживаемость для ПЭТ-позитивных после ХТ пациентов составила 86,2 %. Противорецидивная терапия (высокодозовая не во всех случаях) уравнила общую выживаемость во всех группах пациентов [44].

Как бы то ни было, руководствоваться в настоящее время результатами «ранней» ПЭТ вне клиниче-

ских исследований нецелесообразно по двум основным причинам:

а) в связи с противоречивыми данными ретроспективных исследований прогностическая роль ПЭТ все еще остается неясной [45];

б) для применения ПЭТ в клинической практике необходим экспертный контроль точности интерпретации ее результатов [46].

С течением времени изменились и подходы к консолидирующему компоненту химиолучевого лечения больных ЛХ, т.е. ЛТ. Переход от «субтотальной» лучевой терапии (Subtotal Nodal Irradiation, STNI) к облучению только вовлеченных областей не представлял технических сложностей, т.к. второй вариант является сокращенной копией первого, а размеры полей облучения при обоих этих вариантах основаны на анатомических ориентирах, полученных с помощью планарной рентгенографии [47].

В это же время основой для формирования границ облучения при лучевом планировании стали КТ-или ПЭТ/КТ-изображения, полученные до ХТ, что соответствует облучению вовлеченных мест. После разработки программного обеспечения, позволяющего реконструировать данные компьютерной томографии в трехмерное изображение, появилась возможность более точного формирования полей по сравнению с теми, которые позволяло двумерное планирование. Эта концепция, получившая название «лучевая терапия вовлеченных мест» (Involved Sites Radiation Therapy, ISRT), изложена в руководстве по радиотерапии ЛХ, опубликованном Международной группой по лучевой терапии лимфом (ILROG). Руководство разработано на основе концепции ЛТ вовлеченных лимфатических областей, сформулированной в исследовании H10 [41]. Как при методике облучения вовлеченных мест, так и при облучении вовлеченных лимфатических узлов объем клинической мишени существенно меньше, чем при методике облучения вовлеченных областей. В настоящее время подход «лучевая терапия вовлеченных мест» применяется вне общеклинической практики, только с целью клинических исследований. Качественные ретроспективные клинические данные показывают, что эта концепция не уступает в отношении противоопухолевого эффекта подходу «облучение вовлеченных полей» (Involved Field Radiotherapy, IFRT) [48]. Еще меньший объем нормальных тканей подвергается облучению при использовании методики облучения вовлеченных лимфатических узлов (Involved Nodes Radio Therapy, INRT) [49].

Кроме концепций, направленных на существенное уменьшение объема облучаемых нормальных тканей и СОД, новые технические решения дали клинической практике более точную технику, на-

пример, позволяющую проводить ЛТ с модулируемой интенсивностью. Использование стандартной радиационной техники подразумевает подведение к облучаемой области дозы облучения через два противоположных поля, что до сих пор является классикой для клинической практики. Сравнение технологий облучения показало преимущество облучения вовлеченных мест перед облучением вовлеченных областей в отношении как дозиметрического аспекта, так и гомогенности распределения дозы в объеме клинической мишени, особенно при большой опухолевой массе, располагающейся в переднем средостении [50]. ЛТ с модулируемой интенсивностью позволяет также существенно уменьшить дозу облучения, получаемую нормальными структурами. Например, при облучении средостения в дозе 30 Гр окружающие мишень ткани (молочные железы, легкие) получают всего 1–2 Гр, что в перспективе может существенно уменьшить риск возникновения вторичных злокачественных опухолей. Уже имеются данные о том, что уменьшение объема облучения путем облучения вовлеченных мест, по сравнению с облучением вовлеченных областей, сопровождается снижением частоты вторичных опухолей [51]. При химиолучевом лечении начаты исследования оценки влияния сочетания уменьшенного объема облучения и облучения с модулируемой интенсивностью на частоту развития вторичных опухолей у пациентов с ранними стадиями ЛХ. Предварительные результаты свидетельствуют в пользу того, что риск возникновения вторичных опухолей после применения облучения вовлеченных лимфатических узлов меньше, чем после облучения вовлеченных областей [52].

Принимая во внимание, что эта тактика предназначена не для повышения уровня излечения от ЛХ, а для снижения частоты острых и отдаленных последствий лечения и повышения качества и продолжительности жизни, необходимо проведение принципиально новых клинических исследований. К цели таких исследований целесообразно отнести интегрированную оценку эффективности противоопухолевой терапии, частоты возникновения вторичных опухолей, частоты утраты после лечения ЛХ фертильности, а точкой завершения этих исследований может быть либо окончание определенного срока длительного наблюдения, либо появление второй опухоли. Старая модель оценки бессобытийной выживаемости при относительно коротком сроке наблюдения для таких исследований не подходит.

Помимо основных программ лечения больных ЛХ разработано множество режимов ХТ второй линии, предназначенных для проведения противорецидивного лечения. В них включены цитостатики, не входящие в схему ABVD — такие, как цисплатин,

следованиях, можно утверждать, что облучение вовлеченных мест является более консервативным по сравнению с облучением только вовлеченных лимфатических узлов в связи с тем, что при этом учитывается отсутствие диагностической информации, необходимой для облучения только лимфатических узлов.

Для больных с ранними стадиями ЛХ, достигших в результате ХТ полной ремиссии, выбор дозы облучения, по-видимому, целесообразно осуществлять в соответствии с результатами исследований GHSG HD10 и 11. Для пациентов с благоприятными признаками рекомендованная доза облучения составляет 20 Гр, с неблагоприятными — 30 Гр. Остаточная опухоль (частичная регрессия вследствие ХТ) может быть представлена рефрактерными клетками, в связи с чем вполне уместно подведение к ней дозы облучения 36–40 Гр [37, 38]. Результаты этих исследований учтены Международной группой радиационной онкологии лимфом (ILROG) при создании руководства по ЛХ [56].

ЛТ в качестве спасательного лечения должна рассматриваться при рецидиве или прогрессировании ЛХ, а также после неудачи высокодозовой терапии. Для получения продолжительного локального эффекта у пациентов с рефрактерным к ХТ процессом ЛТ может быть назначена на остаточную опухоль большим полем и в большей СОД. ЛТ эффективна при воздействии на резидуальную или рефрактерную ЛХ в качестве компонента, предшествующего или следующего за спасательной высокодозовой терапией с поддержкой трансплантацией стволовых клеток, позволяя некоторым пациентам прожить без рецидива более 5 лет [57].

Применение укрупненных полей облучения в настоящее время ограничено только теми больными, у которых спасательная ХТ оказалась неэффективной, а высокодозовая миелоаблативная ХТ противопоказана в связи с сопутствующими заболеваниями.

В заключение необходимо отметить, что одновременно с внедрением в клинику новых противоопухолевых лекарственных средств и технологий лучевого воздействия должны проводиться исследования, в которых должны оцениваться отдаленные последствия лечения, т.к. при наличии излечивающих технологий неизбежно возникает проблема сохранения качества и продолжительности жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lukes R.J., Butler J.J.* The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. // *Cancer Res.*, 1966, **26**, No. 6, P. 1063–1083.
2. *Kaplan H.S., Rosenberg S.A.* The management of the Hodgkin's disease. // *Cancer*, 1975, **36**, No. 2, P. 796–803.

3. *Glatstein E., Guernsey J.M., Rosenberg S.A. et al.* The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. // *Cancer*, 1969, **24**, No. 4, P. 709–718.
4. *Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al.* Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. // *Cancer Res.*, 1971, **31**, No. 11, P. 1860–1961.
5. *Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B. et al.* Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswold's meeting. // *J. Clin. Oncol.*, 1989, **7**, No. 11, P. 1630–1636.
6. *Meignan M., Gallarnini A., Itti E. et al.* Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26–27 September 2011 and Menton 2011 consensus. // *Leuk. Lymphoma*, 2012, **53**, No. 10, P. 1876–1881.
7. *Kaplan H.S.* Long-term results of palliative and radical radiotherapy of Hodgkin's disease. // *Cancer Res.*, 1966, **26**, No. 1, P. 1250–1252.
8. *Байсоголов Г.Д., Хмелевская З.И.* Лучевая терапия лимфогранулематоза по радикальной программе (методические рекомендации). — Минздрав СССР, Академия мед. наук СССР, 1972, 45 с.
9. *Шахтарина С.В., Павлов В.В., Даниленко А.А., Афанасова Н.В.* Лечение больных лимфомой Ходжкина с локальными стадиями I, II, I_E, II_E: опыт Медицинского радиологического научного центра. // *Клиническая онкогематология*, 2007, № 4, С. 36–46.
10. *Duhmke E., Franklin J., Pfreundschuh M. et al.* Low-dose radiation is sufficient for the non involved extended field treatment in favorable early stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. // *J. Clin. Oncol.*, 2001, **19**, No. 11, P. 2905–2914.
11. *Huguley C.M., Durant J.R., Moores R.R. et al.* A comparison of nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone (MOPP) vs. nitrogen mustard in advanced Hodgkin's disease. // *Cancer*, 1975, **36**, No. 4, P. 1227–1240.
12. *Canellios G.P., Rosenberg S.A., Friedberg J.W. et al.* Treatment of Hodgkin's lymphoma: A 50-year perspective. // *J. Clin. Oncol.*, 2014, **32**, No. 3, P. 163–168.
13. *Bonadonna G., Zucali R., Monfardini S. et al.* Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. // *Cancer*, 1975, **36**, No. 1, P. 252–259.
14. *Canellios G.P., Niedzwiecki D., Johnston J.L.* Long-term follow up of survival in Hodgkin's lymphoma. // *N. Engl. J. Med.*, 2009, **361**, No. 24, P. 2390–2391.
15. *Hasenclever D., Diehl V.* A prognostic score for advanced Hodgkin's disease: International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. // *N. Engl. J. Med.*, 1998, **339**, No. 21, P. 1506–1514.

16. Diehl V., Franklin J., Hasenclever D. et al. BEACOPP: a new regimen for advanced Hodgkin's disease — German Hodgkin's Lymphoma Study Group. // *Ann. Oncol.*, 1998, **9**, Suppl. 5, P. 67–71.
17. Horning S.G., 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 **20**, No. 3, P. 630–637.
18. Kelly K.M., Sposto R., Hutchinson R. et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. // *Blood*, 2011, **117**, No. 9, P. 2596–2603.
19. Fuller L.M., Hagemester F.B., North L.B. et al. The adjuvant role of two cycles of MOPP and low-dose lung irradiation in stage I through IIB Hodgkin's disease: preliminary results. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1988, **14**, No. 4, P. 683–692.
20. Longo D.L., Glatstein E., Duffey P.L. et al. Radiation therapy versus combination chemotherapy in the treatment of early-stage Hodgkin's disease: seven-year results of a prospective randomized trial. // *J. Clin. Oncol.*, 1991, **9**, No. 6, P. 906–917.
21. Шахтарина С.В. Лучевое, полихимио-лучевое, лекарственное лечение первичных форм лимфогранулематоза I–IV стадий. — Обнинск. Дисс. докт. мед. наук, 1995, 413 с.
22. Lister T.A. Treatment of stage IIIa Hodgkin's disease: Long follow-up perspective. // *J. Clin. Oncol.*, 2008, **26**, No. 2, P. 5144–5146.
23. Шахтарина С.В. Комбинированное (лучевое и лекарственное) лечение больных лимфогранулематозом I–II стадий. — Обнинск. Дисс. канд. мед. наук, 1985, 175 с.
24. Straus D.J., Portlock C.S., Qin G. et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II and IIIA nonbulky Hodgkin's disease. // *Blood*, 2004, **104**, No. 12, P. 3483–3489.
25. Campbell B.A., Hornby C., Cunningham J. et al. Minimising critical organ irradiation in limited stage Hodgkin's lymphoma: A dosimetric study of the benefit of involved node radiotherapy. // *Ann. Oncol.*, 2012, **23**, No. 5, P. 1259–1266.
26. Исаев И.Г. Лучевая терапия в комбинированном лечении больных лимфогранулематозом III–IV стадий. — Обнинск. Дисс. канд. мед. наук, 1981, 182 с.
27. Zittoun R., Audebert A., Hoerni B. et al. Extended versus involved fields irradiation combined with MOPP chemotherapy in early clinical stages of Hodgkin's disease. // *J. Clin. Oncol.*, 1985, **3**, No. 2, P. 207–214.
28. Даценко П.В. Методика лучевой терапии с поэтапным зональным сокращением полей. // В кн.: «Лимфома Ходжкина». — ООО «ТИД «Русское слово-РС». 2009, С. 145–148.
29. Shakhtarina S.V., Pavlov V.V., Danilenko A.A., Lashkova O.E. Treatment of Hodgkin's disease patients with radio-chemotherapy using reduced (20–30 Gy) total tumor doses. // Abstracts for the 6th Intern. Symp. on Hodgkin's lymphoma. Cologne, Germany, 18–21 Sept. 2004. // *Haematol.*, 2004, **73**, Suppl. 65, P. 39–40.
30. Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Павлов В.В., Двинских Н.Ю. Комбинированное лечение первичных больных лимфомой Ходжкина I–II стадий с применением лучевой терапии в уменьшенных суммарных очаговых дозах (20–30 Гр) и химиотерапии по схемам COPP, ABVD, BEACOPP-21. // Мат-лы научно-практ. конф. «Актуальные вопросы диагностики и лечения лимфомы Ходжкина (по результатам лечебных программ 1998–2008 г.)». 15–17 апреля 2010, Обнинск, 64 с.
31. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). — М.: Изд. группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010, 433 с.
32. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под рук. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. — М.: Медиа Медика, 2013, 102 с.
33. Meyer R.M., Gospodarowicz M.K., Connors J.M. et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. // *N. Engl. J. Med.*, 2012, **366**, No. 5, P. 399–408.
34. Bonadonna G., Bonfante V., Viviani S. et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. // *J. Clin. Oncol.*, 2004, **22**, No. 14, P. 2835–2841.
35. Ferme C., Eghbali H., Meerwaldt J.H. et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. // *N. Engl. J. Med.*, 2007, **357**, No. 19, P. 1916–1927.
36. Franklin J., Plutshow A., Paus M.D. et al. Second malignancy risk associated with treatment for Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomized trials. // *Ann. Oncol.*, 2006, **17**, No. 12, P. 1749–1760.
37. Engert A., Plutshow A., Eich H.T. et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. // *N. Engl. J. Med.*, 2010, **363**, No. 7, P. 640–652.
38. Eich H.T., Diehl V., Gorgen H. et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. // *J. Clin. Oncol.*, 2010, **28**, No. 27, P. 4199–4206.

39. Gallamini A., Hutchings M., Rigacci L. et al. Early interim 2- [¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A report from a joint Italian-Danish study. // *J. Clin. Oncol.*, 2007, **25**, No. 24, P. 3746–3752.
40. Press O.W., LeBlanc M., Rimsza H. et al. Front-line treatment of Hodgkin's lymphoma — A phase II trial of response-adapted therapy of Stage III–IV Hodgkin's lymphoma using early interim FDG-PET imaging: US Intergroup S0816. // *Hematol. Oncol.*, 2013, Suppl. 1, abstr. 124.
41. Girinsky T., van der Maazen R., Specht L. et al. Involve-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin's lymphoma: concepts and guidelines. // *Radiother. Oncol.*, 2006, **79**, No. 3, P. 270–277.
42. Raemaekers J.M., Andre M.P., Federico M. et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin's lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. // *J. Clin. Oncol.*, 2014, **32**, No. 12, P. 1188–1194.
43. <http://en.ghsg.org/active-trials/articles/hd16-study>
44. Radford J., Barrington S., Counsell N. et al. Involved field radiotherapy versus no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin's lymphoma and a “negative” PET scan after 3 cycles ABVD: Results of the UK NCRI RAPID Trial. // *Blood*, 2012, **120**, abstr. 547.
45. Filippi A.R., Boticella A., Bello M. et al. Interim positron emission tomography and clinical outcome in patients with early stage Hodgkin's lymphoma treated with combined modality therapy. // *Leuk. Lymph.*, 2013, **54**, No. 6, P. 1183–1187.
46. Gallamini A., Barrington S.F., Biggi A. et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin's lymphoma treatment outcome in confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. // *Haematol.*, 2014, **99**, No. 6, P. 1107–1113.
47. Jahalom J., Mauch P. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. // *Ann. Oncol.*, 2002, **13**, Suppl. 1, P. 79–83.
48. Maraldo M.V., Brodin P., Aznar M.C. et al. Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early stage mediastinal Hodgkin's lymphoma. // *Ann. Oncol.*, 2013, **24**, No. 8, P. 2113–2118.
49. Ricardi U., Filippi A.R., Piva C., Franco P. The evolving role of radiotherapy in early stage Hodgkin's lymphoma. // *Mediterr. J. Hematol. Infect.*, 2014, **6**, No. 1, doi:10.4084/MJHID.2014.035.
50. Campbell B.A., Hornby C., Cunningham J. Minimising critical organ irradiation in limited stage Hodgkin's lymphoma: A dosimetric study of the benefit of involved node radiotherapy. // *Ann. Oncol.*, 2012, **23**, No. 50, P. 1259–1266.
51. De Bruin M.L., Sparidans J., van't Veer M.B. et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. // *J. Clin. Oncol.*, 2009, **27**, No. 26, P. 4239–4246.
52. Maraldo M.V., Aznar M.C., Vogelius I.R. et al. Involved node radiation therapy: an effective alternative in early-stage Hodgkin's lymphoma. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2013, **85**, No. 4, P. 1057–1065.
53. Engert A., Horning S.J. Hodgkin Lymphoma: a Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics. — Berlin — Heidelberg; 2011, 381 pp.
54. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. // *J. Clin. Oncol.*, 2012, **30**, No. 18, P. 2183–2189.
55. Deluca P., Jones D., Gahbauer R. et al. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT [report 83]). // *JICRU*, 2010, **10**, No. 1, P. 1–106.
56. Specht L., Yahalom J., Illidge T. et al. ILROG. Modern radiation therapy for Hodgkin's lymphoma: Field and dose guidelines from the International lymphoma radiation oncology group (ILROG). // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2014, **89**, No. 4, P. 854–862.
57. Goda J.S., Massey C., Kuruvilla J. et al. Role of salvage radiation therapy for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma who failed autologous stem cell transplant. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, **84**, No. 3, P. 329–335.

Поступила: 31.12.2014

Принята к публикации: 27.05.2015