

У ФОКУСІ УВАГИ ОНКОЛОГІВ

СУЧАСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ ГОДЖКІНА: АРГУМЕНТ НА КОРИСТЬ ОПТИМІЗМУ В ОНКОЛОГІЇ

Використано матеріали таких публікацій:

Rosenberg S. A. The management of Hodgkin's disease: half a century change. The Kaplan Memorial Lecture. *Ann Oncol* 1996; 7 (6): 555—560.

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; 14 (5): 1421—1430.

Diehl V., Sieber M., Ruffer U. et al. BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1997; 8 (2): 143—148.

Diehl V., Tesch H., Lathan B. et al. BEACOPP, a new intensified hybrid regimen, is at least equally effective compared with COPP/ABVD in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1997; 16: A5.

*“Аналіз сучасних результатів лікування хвороби
Годжкіна свідчить, що ми наближаємося до можливості
повного одужання всіх пацієнтів”.*

S. A. Rosenberg.

Меморіальна Капланівська лекція 1996 року

Хвороба Годжкіна (лімфогранульоматоз) складає лише 1% всіх злоякісних новотворів у жителів розвинених країн, але ця патологія викликає особливе зацікавлення в онкологів та гематологів. Головною причиною є величезні успіхи в лікуванні хвороби Годжкіна, яких досягнуто протягом останніх років. Справді, лише при окремих злоякісних процесах (особливо у дорослих людей) завданням лікування є повне одужання абсолютної більшості пацієнтів. Успіхи в лікуванні хвороби Годжкіна тим важливіші, що один з піків захворюваності припадає на вікову групу в межах 25 років, причому з незрозумілих причин хвороба Годжкіна частіше трапляється серед більш освічених категорій населення.

Ще в 1832 р. Thomas Hodgkin описав захворювання, яке характеризується збільшенням лімфатичних вузлів: воно “зазвичай розпочинається з шийної ділянки, але поступово розповсюджується на лімфоїдні тканини всього тіла, утворюючи вузли у внутрішніх органах, що призводить до анемії і смертельної кахексії”. Виявилось, що без лікування протягом 5 років живе менше 5% хворих на цю патологію. Нагадаємо декілька важливих позицій, що стосуються класифікації хвороби Годжкіна. Стадіювання здійснюється згідно з системою, запровадженою під час конференції в Ann-Arbor у 1970 р.:

- I стадія** ураження однієї групи лімфатичних вузлів або іншого органа лімфатичної системи;
- II стадія** ураження двох чи більше груп лімфатичних вузлів по один бік діафрагми;
- III стадія** ураження лімфатичних вузлів чи інших органів лімфатичної системи (зокрема, селезінки) по обидва боки діафрагми;
- IV стадія** ураження позалімфоїдних органів (печінки, легень, кісток та ін.).

Залежно від наявності чи відсутності певних клінічних системних симптомів (підвищення температури тіла до 38° С протягом трьох днів поспіль; профузне нічне пітіння; втрата за три місяці більш, ніж 10% початкової маси тіла) у кожній стадії розрізняють дві підгрупи: А — відсутність інтоксикаційних симптомів; В — їх наявність.



Результати лікування хвороби Годжкіна в Станфордському університеті протягом 1960—1996 рр.

Новітня історія лікування хвороби Годжкіна є надзвичайно цікавою, насиченою боротьбою різних концепцій, до того ж може служити дуже доброю ілюстрацією “пишноти і злиденності” наукових догм. Саме дослідженням у ділянці хвороби Годжкіна завдячують своїй славі численні провідні онкологи світу.

Доволі показовим буде розгляд результатів лікування хвороби Годжкіна в одному з найкращих у світі центрів, де проводяться клінічні дослідження в цьому напрямку — Станфордському університеті (рис.). Саме у цьому центрі один з патріархів онкогематології — **Henry S. Kaplan (1918—1984)** на початку 60-х рр. запровадив опромінення зон розташування органів лімфатичної системи (т. зв. “мантійне” опромінення). Це дало можливість досягти першого значного успіху в лікуванні хвороби Годжкіна — безрецидивного виживання 50% хворих протягом 10 років. Дотепер променева терапія залишається “золотим стандартом” лікування I—IIA стадій цієї патології: 10-річне виживання сягає 90%, а безрецидивне протікання — 75—80%. Зауважимо лише, що особливого значення в цьому випадку набувають рівень і якість технічного забезпечення опромінення.

Наступне десятиріччя (70-і рр.) пройшло під знаком успіхів комбінованої хіміотерапії, яка доповнювалася опроміненням. Першою ластівкою була комбінація MOPP¹ (мустарген + онковін/вінкрисдин + прокарбазин/натулан

¹ На “пострадянському” медичному просторі при хворобі Годжкіна найширше застосовується комбінація COPP, у якій мустарген замінено на циклофосфамід. Основний мотив — економічний, до того ж мустарген значно менше доступний в Україні, ніж циклофосфамід. Проте слід зауважити, що комбінація COPP досліджена не так глибоко, як режим MOPP.

+ преднізолон), запроваджена Vincent T. DeVita з Національного онкологічного інституту США. Поява цієї комбінації знаменувала новий етап розвитку протипухлинної терапії взагалі. Принципи, які застосовувалися при розробці схеми MOPP, стали згодом еталоном для розробки комбінацій хіміотерапії при інших типах злоякісних процесів. Добір медикаментів ґрунтувався на їх самостійній протипухлинній активності. З іншого боку, токсичність цитостатиків мала різний характер, що дозволило використати ці препарати в повних дозах. Ефективність режиму MOPP підтвердила правильність концепцій кінетики росту клітин пухлини, що були взяті за теоретичну основу при розробці цієї комбінації — перерва між циклами лікування сприяла кращому відновленню клітин організму, аніж пухлини. Декілька характеристик комбінації MOPP робили її принципово новим підходом до хіміотерапії злоякісних пухлин. Вперше за мету було поставлено радикальне, а не паліативне лікування. Вперше продемонстровано безпечність застосування хіміотерапії протягом 6 місяців. Нарешті, комбінація MOPP стала основою для розробки стратегії і тактики в боротьбі з мієлотоксичністю хіміотерапії — основним ускладненням протипухлинного лікування.

MOPP та подібні комбінації суттєво підвищили ефективність лікування хвороби Годжкіна. Стало зрозумілим, що завдання-мінімум виконано — у більшості пацієнтів стало можливим тривале стійке вилікування. Разом з тим виявилось, що комбінація MOPP спричинює значну кількість ускладнень, в т. ч. у віддаленому періоді (зокрема, суттєво підвищувався ризик розвитку вторинних злоякісних пухлин), що зумовило активний пошук нових режимів хіміотерапії, які б не мали таких недоліків. На початку 70-х рр. у відомому Міланському онкологічному інституті під керівництвом одного з провідних сучасних онкологів Gianni Bonadonna почалося вивчення комбінації ABVD (адриабластин/доксорубіцин + блеоміцин + вінбластин + дакарбазин). Названий режим має дещо вищу ефективність при нижчій токсичності, до того ж ця схема діяла навіть тоді, коли застосування MOPP було невдалим (тобто перехресна резистентність відсутня).

На хіміотерапії хвороби Годжкіна в клінічних умовах досліджено дуже важливу теоретичну концепцію сучасної онкології — теорію розвитку резистентності до дії цитостатиків, яку запропонували у 70-х рр. Goldie та Coldman. Згідно з її положеннями, режими хіміотерапії злоякісних пухлин повинні включати максимальне число протипухлинних агентів, які не мають перехресної резистентності, щоб запобігти розвитку нечутливості до терапії. Goldie та Coldman пропонували застосовувати цитостатики “з мінімальними інтервалами в максимальних дозах”. Крім того, хвороба Годжкіна дала переконливий клінічний матеріал для підтвердження правильності ще однієї основоположної теорії протипухлинної терапії — концепції “інтенсивності дози”. Її запропонував у середині 80-х рр. відомий американський онколог William Hryniuk (спосіб написання прізвища підкаже родинні корені цього дослідника). Згідно з концепцією “інтенсивності дози”, ефективність цитостатичного лікування залежить не стільки від одноразової дози препаратів чи ритму їх введення, як від комплексу цих факторів (дози препарату за одиницю часу). Згаданий раніше V. DeVita продемонстрував правильність цієї концепції щодо хвороби Годжкіна. При розробці нових комбінацій хіміотерапії обов’язково враховується фактор “інтенсивності дози”.

На хіміотерапії хвороби Годжкіна в клінічних умовах досліджено дуже важливу теоретичну концепцію сучасної онкології — теорію розвитку резистентності до дії цитостатиків, яку запропонували у 70-х рр. Goldie та Coldman. Згідно з її положеннями, режими хіміотерапії злоякісних пухлин повинні включати максимальне число протипухлинних агентів, які не мають перехресної резистентності, щоб запобігти розвитку нечутливості до терапії. Goldie та Coldman пропонували застосовувати цитостатики “з мінімальними інтервалами в максимально можливих дозах”.

На основі теорій Goldie-Coldman і Hryniuk’a побудовано т. зв. “альтернуючі” (наприклад, чергування циклів MOPP та ABVD) та “гібридні” (введення препаратів обох комбінацій одночасно, але у дещо знижених дозах) цикли хіміотерапії. Виявило-

Найефективніші комбінації хіміотерапії хвороби Годжкіна

Цитостатик	Доза (мг/м ²)	Спосіб застосування	Дні циклу
МОРР^{a,b}			
Мустарген	6	в/в	1-й та 8-й
Вінкрестин ^c	1,4	в/в	1-й та 8-й
Прокарбазин	100	р/о	з 1-го по 14-й
Преднізон	40	р/о	з 1-го по 14-й
Кожних 4 тижні (6 циклів)			
ABVD			
Доксорубіцин	25	в/в	1-й та 15-й
Блеоміцин	10	в/в	1-й та 15-й
Вінбластин	6	в/в	1-й та 15-й
Дакарбазин	375	в/в	1-й та 15-й
Кожних 4 тижні (6 циклів)			
Stanford V^{d,e}			
Доксорубіцин	25	в/в	1-й та 15-й
Вінбластин	6	в/в	1-й та 15-й
Мустарген	6	в/в	1-й
Вінкрестин ^c	1,4	в/в	8-й та 22-й
Блеоміцин	5	в/в	8-й та 22-й
Етопозид	60	в/в	15-й та 16-й
Преднізон	40	р/о	через день
Кожних 4 тижні (3 цикли)			
BEACOPP II			
Циклофосфамід	650	в/в	1-й
Доксорубіцин	25	в/в	1-й
Етопозид	100	в/в	з 1-го по 3-й
Прокарбазин	100	р/о	з 1-го по 7-й
Преднізон	40	р/о	з 1-го по 14-й
Вінкрестин ^c	1,4	в/в	8-й
Блеоміцин	10	в/в	8-й
Кожних 3 тижні (8 циклів)			

Скорочення: в/в — внутрішньовенно; р/о — per os.

Примітки:

a — у “класичному” вигляді преднізон застосовується лише протягом 1-го і 4-го циклів;

b — у режимі COPP мустарген замінено циклофосфамідом (650 мг/м²);

c — максимальна разова доза вінкрестину — 2 мг;

d — доза вінбластину зменшується до 4 мг/м², а вінкрестину до 1 мг/м² під час 3-го циклу у хворих віком понад 50 років;

e — починаючи з 10-го тижня доза преднізону зменшується на 10 мг кожен другий день.



ся, що такий підхід дав можливість досягти ще кращих результатів, ніж при застосуванні окремих схем. Саме на основі “гібридних” комбінацій побудовано декілька режимів новітньої генерації, які розпочинають нову еру в лікуванні хвороби Годжкіна — на порядку денному стоїть вилікування всіх пацієнтів. Широке дослідження в цьому напрямку розпочалися у згаданому Станфордському університеті під керівництвом Saul Rosenberg. Особливі успіхи і надії покладаються на комбінацію “Stanford V”, запровадження якої дозволило досягти повного вилікування всіх хворих віком до 10 років і майже 95% віком до 60 років. Лише у старших пацієнтів показники вилікування гірші — у 80% хворих.

На основі “гібридних” комбінацій побудовано декілька режимів новітньої генерації, які розпочинають нову еру в лікуванні хвороби Годжкіна — на порядку денному стоїть вилікування всіх пацієнтів.

Крім вікового фактора, дуже важливою для прогнозу є стадія процесу, але, на відміну від попередніх років, значення конкретної стадії суттєво зменшилося. Нині виділяють лише дві прогностичних групи — стадії I-IIIА та стадії IIIВ-IV. У першій групі, за даними Станфордського університету, нові режими лікування дають можливість досягти повного вилікування у 96% хворих, тоді як у другій — у 80%.

Навіть неонкологи зі студенської лави пам’ятають про гістологічну класифікацію хвороби Годжкіна, згідно з якою виділяють чотири морфологічних варіанти захворювання: лімфоїдної переваги (лімфогістіоцитарний), нодулярний склероз, змішаноклітинний та варіант лімфоїдного виснаження. Тривалий час вважалося, що ці варіанти мають неодинакову чутливість до лікування і через те мають різний прогноз. Проте протягом останніх років значення цього прогностичного фактора суттєво зменшилося. По-перше, імунологічні методи діагностики значно знизили відсоток варіанту лімфоїдного виснаження. Раніше він вважався особливо несприятливим, а нині виявилось, що багато таких випадків просто є іншим захворюванням з гіршим прогнозом — негоджкінськими лімфомами. Тому багато спеціалістів навіть висловлюють сумнів щодо існування такого морфологічного варіанту хвороби Годжкіна. До того ж (і це важливіше) сучасні методики лікування хвороби Годжкіна є однаково успішними при всіх морфологічних підтипах хвороби Годжкіна — наприклад, за даними Станфордського університету, різниці у виживанні хворих при наявності нодулярного склерозу та змішаноклітинного варіанту (що вважалося “класичним”) немає. Взагалі можна відзначити дуже цікаву і обнадійливу тенденцію — результати лікування у групах з несприятливим прогнозом поступово поліпшуються і наближаються до таких при доброму прогнозі. Ця тенденція добре простежується і у хворих з різними стадіями процесу — сучасні методи лікування дозволяють досягти майже однакових результатів при I-IIА стадіях і IIВ-IIIА стадіях.

Дев’яності роки минають під знаком пошуку таких комбінацій хіміотерапії, які могли б вилікувати всіх пацієнтів з хворобою Годжкіна і до того ж мали якнайменшу токсичність. Під час недавньої конференції Американського товариства клінічної онкології (Денвер, травень 1997 р.) особливе зацікавлення викликала доповідь про перші результати застосування режиму ВЕАСОРР, який запропонували німецькі онкологи (група під керівництвом Volker Diehl з Кельна). Виявилось, що ця комбінація дуже ефективна навіть при запущених стадіях хвороби Годжкіна (в т. ч. при IV) і “принаймні однакова за ефективністю порівняно з режимом СОРР/АВВД” (автори дослідження перестали застосовувати у своїх клініках СОРР/АВВД, вважаючи цю комбінацію гіршою). Багато з онкологів та гематологів світу вважає, що саме з комбінацією ВЕАСОРР розпочнеться нове століття в лікуванні хвороби Годжкіна. Все більше клінік світу застосовують саме цей режим. Сподіватимемося, що так буде і в Україні. На першому економічному чиннику — медикаменти для ВЕАСОРР втричі дорожчі, ніж для звичної комбінації СОРР.

Всього за декілька десятиліть досягнуто величезних успіхів у лікуванні хвороби Годжкіна. Це дає всі підстави для оптимізму: вилікування всіх хворих з цією патологією вже не мрія, а реальна можливість недалекого майбутнього.

Ярослав Шпарик