

3. Нгуен Кы Донг // Вопр. онкол.— 1986.— № 4.— С. 77—80.
4. Пирогов А. И., Свиридова С. П., Лактионов К. П. и др. // Там же.— 1985.— № 10.— С. 9—14.
5. Слоним А. А. Осложнения хирургического лечения рака молочной железы у женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1989.
6. Спицина Т. А., Смолянская А. З., Ананьев В. С., Кныш В. И. // Антибиотики и химиотерапия.— 1989.— № 9.— С. 705—707.
7. Anassie E., Kantarjian H., Ro-J. et al. // Medicine (Baltimore).— 1988.— Vol. 67, N 2.— P. 77—83.
8. Becker R. C., Giuliani U., Savage R. A., Weick G. K. // J. Surg. Oncol.— 1987.— Vol. 35, N 1.— P. 13—18.
9. Dauch W., Landau G., Krex D. // J. Neurosurg.— 1989.— Vol. 70.— P. 862—868.
10. Gomer S., Steinbrenner L., Han T., Hendersen E. E. // Amer. Soc. Clin. Oncol.— 1988.— Vol. 7.— P. 912—915.
11. Perlman E., Bang K., Kassim O. et al. // Ibid.— 1988.— Vol. 7A.— P. 11150.
12. Smolyanskaya A. Oncology Reviews (SMR). Section F.— Vol. 3, Pt 2.— P. 99—121.

Поступила 20.03.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616-006.444-08

Г. В. Круглова, И. А. Финогенова, Э. Г. Брагина, А. Ф. Шрамко

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОСАРКОМАМИ

НИИ клинической онкологии

В последнее время все большее распространение приобретает мнение, что лечение больных лимфосаркомами, или, как их чаще всего называют за рубежом, злокачественными лимфомами, на ранних стадиях следует начинать сразу с комбинированного химиолучевого лечения, а не с одной лучевой терапии, как это считалось совсем недавно [2, 6, 9, 10, 12]. Показания к начальной лучевой терапии остались только для больных с опухолями низкой степени злокачественности в точно доказанной патологической I стадии [2, 12]. Объясняется это не только различиями в характере рецидивов (преимущественно местных после химиотерапии и появлении новых опухолевых очагов — после лучевой терапии), но и тем, что в процессе проведения лучевой терапии у 10—25 % больных наблюдается диссеминация опухолевого поражения [2, 5, 9, 11], тогда как после первоначальной интенсивной полихимиотерапии почти у всех больных в I—II стадиях лимфосарком могут быть получены полные ремиссии [3, 4, 7, 8]. Если преимущества комбинированного лечения перед одной лучевой терапией теперь почти ни у кого не вызывают сомнений, то его превосходство перед одной химиотерапией еще не подтверждено. Больших рандомизированных исследований пока не проводилось, а приводимые некоторыми авторами результаты полихимиотерапии в I—II стадиях лимфосарком не уступают, а иногда и превосходят результаты комбинированного лечения [4, 7, 8].

В зарубежной литературе за последние 15 лет удалось найти 18 публикаций, где приведены собственные данные авторов об эффективности химиолучевого лечения лимфосарком (злокачественных лимфом), в отечественной — всего одну [1]. Поскольку накопление данных по разным вопросам комбинированной терапии может оказать существенную помощь в разработке этого многообещающего перспективного метода лечения лимфосар-

ком, были оценены результаты его применения у 117 больных (62 мужчин и 55 женщин) в возрасте от 15 до 70 лет, медиана — 45 лет. Никто из больных до начала комбинированной терапии никакого противоопухолевого лечения не получал. В основном комбинированное лечение проводилось больным в I—II стадиях опухолевого поражения: 97 (83 %) больных из 117. Лишь у 20 (17 %) больных к началу лечения была установлена III стадия на основании небольшого увеличения отдельных лимфатических узлов по другую сторону диафрагмы по отношению к преимущественному опухолевому поражению. Нерезко выраженные симптомы общей интоксикации (Б-симптомы) имелись только у 7 из 117 больных. Все больные находились в удовлетворительном состоянии, соответствующем 80—90 % по шкале Карновского.

По техническим причинам у 17 больных морфологический вариант лимфосаркомы не был установлен. Среди оставшихся 100 больных подавляющее большинство (78 %) имели лимфосаркомы высокой степени злокачественности — бластные: лимфобластную (51 больной) и иммунобластную (27 больных). У значительно меньшего числа больных (22 %) имелись лимфосаркомы низкой и промежуточной степени злокачественности — небластные: пролимфоцитарная (19 больных) и лимфоплазматическая (3 больных).

Почти у всех больных первичный опухолевый очаг располагался в пределах лимфоидных органов: различных группах периферических лимфатических узлов (55 больных), лимфатических узлов средостения (11 больных), лимфоидного глоточного кольца (43 больных) и селезенки (2 больных). Лишь у 6 больных первично были поражены экстралимфатические органы: кости (2 больных), мягкие ткани (2 больных), щитовидная и околоушная железа (по 1 больному).

Комбинированное лечение проводилось по 2 методам: 68 больных получали 3 цикла полихимиотерапии, затем облучение зон поражения и снова — 3 цикла полихимиотерапии; 49 больным дополнительные циклы полихимиотерапии после лучевой терапии не проводились. В качестве полихимиотерапии были использованы сочетания ЦОП и АЦОП в стандартных дозах и режимах: у 76 (65 %) и 41 (35 %) больного соответственно. Лучевая терапия в виде локального облучения зон поражения проводилась в дозах 35—40 Гр (суммарно) при разовых дозах 2 Гр. Поддерживающее лечение после завершения комбинированной терапии не проводилось, больные оставались

Таблица 1

Результаты комбинированной терапии в зависимости от метода ее проведения

Метод	Число больных	Ремиссия (%)		
		полная	частичная	не было
Химиотерапия+лучевая терапия	49	46(94)	3(6)	—
Химиотерапия+лучевая терапия+химиотерапия	68	60(88)	2(3)	6(9)
Всего...	117	106(91)	5(4)	6(5)

Таблица 2

Результаты лечения в зависимости от гистологического варианта лимфосаркомы

Вариант	Число больных	Ремиссия (%)		
		полная	частичная	не было
Бластный	78	69(88)	3(4)	6(8)
Небластный	22	20(95)	2(5)	—
Не установлен	17	17(100)	—	—
Всего...	117	106(91)	5(4)	6(5)

под наблюдением без специфической терапии до рецидива.

Результаты лечения оценены у всех больных, получивших запланированные 3 цикла химиотерапии и начавших облучение независимо от того, было оно закончено или нет. Вместе с тем при оценке результатов проведенного лечения не учитывались больные, у которых в перерывах между начальными циклами химиотерапии возобновлялся рост уменьшившихся ранее опухолей, увеличивались прежние или появлялись новые опухоли, так как в этих случаях больные в дальнейшем получали только химиотерапию, и лечение не могло считаться комбинированным. При прогрессировании опухолевого заболевания в процессе проведения лучевой терапии или последующей химиотерапии общие результаты комбинированного лечения считались отрицательными.

Даже при таком строгом подходе после проведенного химиолучевого лечения получены очень хорошие результаты: у 91 % больных получены полные ремиссии, у 4 % — частичные и лишь у 5 % — лечение оказалось безрезультатным. У всех 6 безрезультатно леченных больных появились новые опухолевые образования в процессе проведения лучевой терапии или сразу после ее окончания, до начала последующей химиотерапии.

Эффективность более интенсивного метода лечения была несколько ниже (табл. 1), скорее всего потому, что исследование не было рандомизированным, и среди получавших этот метод комбинированного лечения 6 больных оказались с массивными инфильтрирующими опухолями высокой степени злокачественности.

Отсутствие лечебного результата у этих 6 больных и определило более низкую эффективность комбинированного лечения при бластных лимфосаркомах по сравнению с небластными (табл. 2), при которых ремиссии были получены всегда, хотя статистически разница в результатах комбинированного лечения у больных лимфосаркомами

Таблица 3

Результаты лечения в зависимости от стадии лимфосаркомы

Стадия	Число больных	Ремиссия (%)		
		полная	частичная	не было
I	31	29(94)	—	2(6)
II	66	59(89)	4(6)	3(5)
III	20	18(90)	1(5)	1(5)
Всего...	117	106(91)	5(4)	6(5)

Таблица 4

Результаты лечения в зависимости от первичной опухолевой локализации

Локализация	Число больных	Ремиссия (%)		
		полная	частичная	не было
Лимфатические узлы периферические, внутрибрюшинные и забрюшинные	55	49(89)	4(7)	2(4)
Лимфатические узлы средостения	11	7(64)	1(9)	3(27)
Глоточное кольцо	43	42(98)	—	1(2)
Прочие	8	8(100)	—	—
Всего...	117	106(91)	5(4)	6(5)

разной степени злокачественности недостоверна ($p > 0,05$).

Сколько-нибудь заметных различий в эффективности лечения в зависимости от стадий опухолевого поражения не отмечено (табл. 3): частота безрезультатно леченных больных во всех стадиях одинакова.

В отличие от степени распространения локализация опухолевого поражения оказывает определенное влияние на результаты химиолучевого лечения (табл. 4): наихудшие результаты получены при поражении лимфатических узлов средостения ($p < 0,01$). Лимфосаркомы всех других первичных локализаций оказались чувствительными к комбинированному лечению в равной степени.

Отдаленные результаты лечения также оказались вполне удовлетворительными. При расчете длительности безрецидивного течения выяснилось, что ремиссии у половины больных сохранялись 5 лет и более. При сопоставлении длительности ремиссий у всех больных и имевших только полные ремиссии обнаружена хотя и небольшая, но достоверная ($p < 0,05$) разница за счет коротких сроков частичных ремиссий (от 5 до 18+ мес, из них у 3 менее года), несмотря на то что они имели место всего у 5 больных, т. е. у несравнимо меньшего числа больных, чем полные, — 106 больных.

На сроки ремиссий оказывали существенное влияние гистологический вариант лимфосаркомы и степень распространения опухоли. Оказалось совершенно неожиданным, что при бластных, более злокачественных лимфосаркомах ремиссии были заметно длиннее, чем при небластных: $p < 0,05$ (табл. 5). В течение 5 лет у 63 % больных бластными лимфосаркомами ремиссии сохранялись, а небластными — у всех наступили рецидивы. Убедительного объяснения этому факту пока найти не удалось. Можно лишь предположить, что здесь имеют значение особенности

Таблица 5

Длительность безрецидивного течения в зависимости от гистологического варианта лимфосаркомы

Вариант лимфосаркомы	Число больных	Безрецидивное течение, %			
		1 год	2 года	3 года	5 лет и более
Бластный	72	75	68	63	63
Небластный	22	65	57	57	0

Таблица 6

Длительность безрецидивного течения в зависимости от стадии лимфосаркомы

Стадия	Число больных	Безрецидивное течение, %			
		1 год	2 года	3 года	5 лет и более
I	29	92	77	69	69
II	63	66	66	66	55
III	19	68	62	62	31
Всего...	111	73	67	64	50

рецидивирования небластных лимфосарком, при которых рецидивы появляются на всем протяжении заболевания, в том числе в поздние сроки ремиссий, в отличие от бластных, которые рецидивируют преимущественно в первые 2 года ремиссии.

Что касается стадий, то совершенно закономерно длительность ремиссий в I стадии была существенно ($p < 0,05$) больше, чем во II и III стадиях (табл. 6), причем в III стадии ремиссии заканчивались еще раньше, чем во II ($p < 0,05$). То обстоятельство, что среди больных, имевших ремиссии, III стадия к началу лечения была у 32 % больных небластными лимфосаркомами (7 из 22) и только у 14 % — бластными (10 из 72) наряду с особенностями рецидивирования может служить объяснением более коротким срокам ремиссий при небластных, прогностически более благоприятных лимфосаркомах.

Соответственно высокой эффективности лечения и длительным ремиссиям общая выживаемость всех лечившихся больных была тоже очень высокой. Медицина за период наблюдения не была достигнута, к 5 годам оставались в живых почти 80 % больных. Выживаемость не зависела от гистологического варианта лимфосаркомы ($p > 0,05$), первичная высокая чувствительность к лечению сделала различия по степени злокачественности незначительными.

Вместе с тем степень опухолевого поражения к началу лечения имела большое значение для сроков жизни больных. Выживаемость в I стадии на протяжении 5 лет и более была очень высокой (~100 %). Но уже во II стадии она была заметно ниже ($p < 0,05$) и не различалась по продолжительности в III стадии ($p > 0,05$; табл. 7).

Полученные данные свидетельствуют о том, что путем совместного использования облучения и химиотерапии могут быть получены очень хорошие лечебные результаты. Однако объяснить такую большую частоту полных ремиссий, длительные сроки безрецидивного периода и продолжитель-

ности жизни больных только более высокой эффективностью комбинированного лечения по сравнению с одной химиотерапией пока было бы преждевременным. Это лечение получила отобранная группа больных, даже не все больные в I—II стадиях, не говоря уже о III, когда почти всегда проводится одна химиотерапия.

Дело в том, что I—II стадия опухолевого поражения была установлена еще у 49 больных, но они комбинированного лечения не получали, им проводилась одна химиотерапия, также по схемам ЦОП и АЦОП. В результате у 20 из 49 больных после кратковременного уменьшения опухолей, иногда весьма значительного, вплоть до полного исчезновения, в перерывах между первыми 3 циклами их рост возобновлялся, т. е. наступали так называемые «ранние рецидивы». По этой причине именно этим больным комбинированное лечение не проводилось, а продолжалась химиотерапия по новым схемам, и они из исследования были исключены. Согласно существующим правилам (ВОЗ, 1979), при быстром, в сроки до 1 мес, возобновлении роста опухолей лечение считается неэффективным. Поэтому если бы эти 20 больных были учтены, результаты комбинированного лечения оказались бы хуже: не 95 % ремиссий, а всего 81 % (111 больных из 137, а не из 117). Справедливость требует, чтобы при сравнении с комбинированным лечением таких больных не учитывали и в оценке результатов химиотерапии. При несоблюдении этого условия результаты химиотерапии будут заведомо хуже, так как комбинированное лечение получали только те больные, у которых первые 3 цикла химиотерапии были проведены без возобновления роста опухолей между ними и тем более без признаков прогрессирования заболевания.

Из остальных 29 больных, получавших химиотерапию в I—II стадии, у всех получены ремиссии: у 20 (69 %) — полные, у 9 (31 %) — частичные. Как видно, соотношение полных и частичных ремиссий хуже, чем после комбинированного лечения, но нельзя исключить, что на самом деле полных ремиссий было больше, чем зарегистрировано, так как почти все больные продолжали химиотерапию по месту жительства и, как правило, являлись повторно только при появлении рецидивов. До этого, в процессе лечения, могли наступать и полные ремиссии. На это косвенно указывает тот факт, что общая длительность полных и частичных ремиссий мало отличается от длительности одних полных (табл. 8), тогда как частичные ремиссии всегда значительно короче полных.

Таким образом, если оценивать эффективность полихимиотерапии тоже только после успешно проведенных первых 3 циклов, т. е. поставить ее в равные для сравнения условия с комбинированным

Таблица 7

Выживаемость больных в зависимости от стадии лимфосаркомы

Стадия	Число больных	Выживаемость, %			
		1 год	2 года	3 года	5 лет и более
I	31	96	96	96	96
II	66	91	83	77	69
III	20	85	80	80	80
Всего...	117	91	86	83	79

Таблица 8

Длительность безрецидивного течения после полихимиотерапии в зависимости от характера ремиссий

Характер ремиссий	Число больных	Безрецидивное течение, %			
		1 год	2 года	3 года	5 лет и более
Полные	20	60	52	52	52
Полные + частичные	29	52	45	45	45

лечением, то результаты применения этих двух методов лечения могут оказаться аналогичными и доказать превосходство одного из них можно только после специально проведенного строго рандомизированного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сотников В. М., Полянская А. М., Паньшин Г. А. и др. // Тер. арх.— 1989.— № 7.— С. 20—23.
2. Bron D., Stryckmans A. // Europ. J. Cancer clin. Oncol.— 1987.— Vol. 23, N 5.— P. 459—463.
3. Cabanillas F. // Hemat. Oncol.— 1985.— N 3.— P. 25—31.
4. Coiffier B., Bryon P. A., Berger F. et al. // J. Clin. Oncol.— 1986.— N 4.— P. 147—153.
5. Landberg T. G., Hakansson L. G., Moller T. R. et al. // Cancer.— 1979.— Vol. 44.— P. 831—838.
6. Manch P., Leonard R., Skarin A. et al. // J. Clin. Oncol.— 1985.— N 3.— P. 1301—1308.
7. Miller T. P., Jones S. E. // Lancet.— 1979.— N 1.— P. 358—360.
8. Miller T. P., Jones S. E. // Blood.— 1983.— Vol. 62.— P. 413—418.
9. Monfardini S., Banfi A., Bonadonna S. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.— 1980.— Vol. 6.— P. 125—134.
10. Prestidge B. R., Horning S. J., Hoppe R. T. // Int. J. Radiat. Oncol.— 1988.— Vol. 15.— P. 633—639.
11. Wagstaff J., Todd I., Deakin D. et al. // Cancer Chemother. Pharmacol.— 1987.— Vol. 20.— P. 53—58.
12. Wasserman T. H., Tubiana M. // Int. J. Radiat. Oncol., Biol. Phys.— 1988.— Vol. 14.— P. 187—201.

Поступила 04.02.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.155.392-036.11.-085.28

А. А. Перилов, М. А. Волкова, Г. Н. Калетин

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ ВЗРОСЛЫХ АКЛАЦИНОМИЦИНОМ А И ЦИТОЗАРОМ

НИИ клинической онкологии

В течение последних 10—15 лет эффективность терапии острых нелимфобластных лейкозов (ОНЛЛ) остается неизменной — 50—70 % полных ремиссий с медианой продолжительности около 18 мес [1]. Однотипность результатов определяется однотипностью терапевтических программ. Все без исключения современные программы терапии ОНЛЛ включают цитозар и какой-либо из антрациклиновых антибиотиков, чаще всего даунорубин. Поиски путей повышения эффективности терапии привели к трем наиболее значительным достижениям. Во-первых, появился принципиально новый метод — терапия высокими дозами цитозара, которая первоначально испытывалась при резистентных и рецидивных острых лейкозах, а сейчас все чаще используется в качестве терапии первой линии [3, 11]. Во-вторых, в программы терапии стали включать новые препараты-цитостатики, в частности амсакрин [3, 7] и вепезид [12]. В-третьих, были созданы и в настоящее время широко изучаются новые антрациклиновые антибиотики, в частности идарубин [6], митоксантрон [2] и аклациномицин А.

Аклациномицин А был выделен Т. Оки и соавт. [9] в 1975 г. из *Streptomyces galilaeus*. Проведенные в 80-е годы испытания препарата по второй фазе клинического изучения показали, что аклациномицин А вызывает при резистентных и рецидивных острых лейкозах от 17 до

34 % полных ремиссий [5, 8, 13]. Более того, выяснилось, что аклациномицин А способен вызывать полные ремиссии даже у тех больных, которые стали резистентными к другим антрациклинам, по данным Р. Mitrou и соавт. [8], доля таких больных может достигать 17 %, а Д. Machover и соавт. [5] — даже 35 %. Возможно, это объясняется тем, что механизм действия этих препаратов имеет некоторые отличия [4].

В связи с испытаниями аклациномицина А, проводившимися в нашей клинике с целью его регистрации в СССР, с 1987 г. 31 пациент с различными вариантами острых лейкозов получил лечение комбинацией этого препарата с цитозаром. Аклациномицин А применялся в трех формах: аклапластин («Behring», ФРГ), аклакур («Leiras», Финляндия) или акларубин (НИИ антибиотиков Минмедбиопрома СССР). Первоначально эти препараты были испытаны у больных резистентными и рецидивными острыми лейкозами, а в дальнейшем, с 04.88, аклакур и акларубин стали использоваться у первичных больных ОНЛЛ.

Программа химиотерапии и характеристика больных. Программа химиотерапии, названная нами «5+5», включала аклациномицин А в дозе 25 мг/м²/сут в течение 5 дней 30-минутными внутривенными инфузиями или реже болюсными введениями, цитозар вводили также в течение 5 дней различными, но равноэффективными методами [1]: по 100 мг/м²/сут непрерывной внутривенной или подкожной инфузией или по 100 мг/м² каждые 12 ч внутривенно или подкожно. Первые 9 больных резистентными и рецидивными острыми лейкозами, лечившиеся аклапластином и цитозаром, получали также 6-меркаптопурин в дозе 100 мг/м²/сут 5 дней (программа ААМ); в дальнейшем, поскольку пуриновые антиметаболиты не улучшают результатов лечения ОНЛЛ [10], 6-меркаптопурин из комбинации был исключен.

Резистентные и рецидивные острые лейкозы были у 14 больных (1-я группа). Среди них было 9 мужчин и 5 женщин в возрасте от 15 до 58 лет (медиана 33 года). Распределение больных в зависимости от FAB-варианта острого лейкоза было следующим: М2 — 4, М5а — 3, М3 и М6 — по 2, L2 — 2 и L1 — 1 больной. У 2 больных этой группы острые лейкозы типа М2 и М6 развились на фоне предшествовавшего малопроцентного лейкоза (РАИБ-транс по FAB-классификации), а у 2 других (М2 и М3) в анамнезе была массивная лучевая и лекарственная терапия по поводу семиномы яичка и бластной гематосаркомы миндалины.

У 3 больных 1-й группы, страдавших острыми лейкозами, резистентными к химиотерапии, до начала лечения аклациномицином А было проведено без эффекта от 1 до 3 различных противолейкозных курсов и длительность заболевания от начала специфической терапии колебалась от 2 до 5 мес. Из 11 больных с рецидивами острых лейкозов у 9 аклациномицин А применялся в первом, а у 2 — во втором рецидиве. Длительность 1 ремиссии колебалась от 2,5 до 25 мес (медиана 8 мес), длительность 2 составила соответственно 4 и 5 мес. У 8 из 11 больных