

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА: ДАННЫЕ МОНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Р.И. Феоктистов^{1,2}, Ю.В. Румянцева², Ю.Г. Абугова¹,
Ю.Ю. Дьяконова¹, О.В. Макарова^{1,2}, Н.В. Мякова^{1,2}, Е.В. Самочатова^{1,2}

¹Российская детская клиническая больница, Москва;

²ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, Москва

Контакты: Роман Игоревич Феоктистов feoktistov-r@yandex.ru

Представлены результаты лечения детей и подростков с лимфомой Ходжкина (ЛХ), проходивших лечение в отделении онкогематологии Российской детской клинической больницы (г. Москва) по модифицированному протоколу DAL-HD-90. В исследование включено 47 пациентов с ЛХ. Ремиссия достигнута у 45 (95,74%) пациентов. При медиане наблюдения 57,6 мес 6-летняя общая, бессобытийная и безрецидивная выживаемость составила 95±3, 91±4 и 95±3% соответственно. Возраст начала терапии 14 лет и старше и 2-й подтип склеронодулярного варианта ЛХ явились прогностически неблагоприятными факторами.

Ключевые слова: дети, подростки, лимфома Ходжкина, комбинированная терапия

Treatment results of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: data of a monocenter study

R.I. Feoktistov^{1,2}, J.V. Rumyantseva², Yu.G. Abugova¹, Yu.Yu. Dyakonova¹,
O.V. Makarova^{1,2}, N.V. Myakova^{1,2}, E.V. Samochatova^{1,2}

¹Russian Children Clinical Hospital, Moscow;

²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Treatment results of children and adolescents with Hodgkin's lymphoma (HL) treated at the Russian Children Clinical Hospital (Moscow) was described. 47 children and adolescents with HL were treated by modified DAL-HD-90 protocol. 45 (95.74%) patients achieved remission. With a median follow-up time of 57.6 month 6-years overall, event-free and relapse-free survival were 95±3, 91±4 and 95±3%, respectively. The age 14 years and older and the 2 type nodular sclerosis of Hodgkin's lymphoma were the poor prognostic factors.

Key words: children, adolescents, Hodgkin's lymphoma, combined modality treatment

Лимфома Ходжкина (ЛХ) в настоящее время — одна из самых высококурабельных злокачественных опухолей.

На смену проводимому в XIX в. хирургическому удалению пораженных лимфатических узлов (ЛУ) при ЛХ была предложена радикальная лучевая терапия на увеличенные ЛУ и сопредельные лимфатические коллекторы.

Применение лучевой терапии у больных ЛХ началось с работы R. Gilbert в 1925 г. [1, 2]. В 1950 г. В. Петерс опубликовала результаты лечения пациентов с I стадией ЛХ с использованием радикальной лучевой терапии: 5- и 10-летняя выживаемость составили 88 и 79% соответственно, однако эффективность такой терапии при распространенных стадиях заболевания оставалась низкой [3]. Революция в лучевой терапии опухолей связана с внедрением в клиническую практику новых терапевтических установок (линейных ускорителей), что позволило разработать методики облучения глубоко расположенных областей и уменьшить лучевую нагрузку на здоровые ткани. Первым применил эти установки при лечении

ЛХ Н.С. Kaplan, который внедрил в практику методу крупнопольного облучения и изготовление индивидуальных сфокусированных защитных блоков, им также была определена оптимальная суммарная очаговая доза (СОД) лучевой терапии 40–44 Гр [4]. В дальнейшем лучевая терапия стала использоваться в комбинации с химиотерапией, что позволило значительно уменьшить поля облучения (от расширенного поля облучения (extended field) до пораженного лимфомой поля (involved field)) и его дозу [1].

Перелом в лечении ЛХ произошел в 60–70-е годы прошлого столетия после создания 4-компонентных схем химиотерапии [5]. Использование схемы МОРП (мустарген, винкристин, прокарбазин и преднизолон) у пациентов с распространенными стадиями ЛХ, по данным V. De Vita и соавт., позволило достичь полных ремиссий (ПР) у 81% пациентов [6]. Схема МОРП получила широкое распространение, однако этот режим за счет включения мустаргена обладал высокой гонадотоксичностью и приводил к частому развитию вторичных опухолей. В связи с этим в более современных протоколах мустарген был заменен на циклофос-

фамид [7]. Создание новых противоопухолевых препаратов позволило группе исследователей из Милана разработать новую схему лечения ЛХ — ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) [2], которая была признана приоритетной для больных с локализованными стадиями заболевания [8].

Предложенная в середине 1970-х годов L. Prosnitz и соавт. концепция комбинированной химиолучевой терапии способствовала повышению эффективности лечения, а также уменьшению числа осложнений, вызванных лучевой терапией [9].

Дальнейший прогресс в терапии ЛХ связан с созданием программ, основанных на принципе разделения пациентов на прогностические группы в зависимости от факторов риска: стадии заболевания, наличия симптомов биологической активности, количества пораженных лимфоидных регионов, наличия экстранодальных очагов поражения, большой опухолевой массы [1, 2, 10]. Применение схемы BEACOPP (блеомицин, этопозид, адриамицин, циклофосфан, винкристин, прокарбазин, преднизолон), разработанной немецкой группой по изучению ЛХ (GHSG), позволяет добиться излечения большинства больных с распространенными стадиями заболевания [1, 2, 5].

Внедрение в практику многокомпонентных схем химиотерапии значительно улучшило результаты лечения ЛХ, но при длительном наблюдении за излеченными пациентами выявлялись тяжелые отдаленные последствия терапии: фиброзные изменения в легких, антрациклиновая кардиомиопатия, снижение фертильности и развитие вторичных опухолей. Появилась необходимость уменьшения поздних осложнений терапии без потери ее эффективности. Особенно остро этот вопрос стоял в отношении лечения детей и подростков.

В данной области общепризнаны достижения группы немецких детских онкогематологов (DAL-GPON). Современные протоколы лечения детей и подростков с ЛХ, созданные этой группой, являются результатом длительной работы и проведения ряда последовательных исследований, направленных на выявление оптимального по соотношению эффективность/токсичность лечения.

В первом исследовании DAL-HD-78 предусматривалось разделение больных лишь на 2 терапевтические группы с использованием очень интенсивной по современным понятиям лучевой терапии. Пациентам с локализованными стадиями ЛХ (IA/IIA) проводили 2 цикла OPRA (винкристин, прокарбазин, преднизолон, адриамицин), пациентам с распространенными стадиями — 2 цикла OPRA с последующей консолидацией 4–6 циклами COPP (циклофосфан, винкристин, прокарбазин, преднизолон). Доза лучевой терапии составляла 36–40 Гр для пораженных областей и 36–40 или 18–20 Гр для прилегающих областей [11]. Результаты этого исследования показали необходимость выделения дополнительной группы (промежуточного прогноза),

требующей менее интенсивного лечения, а также снижения дозы лучевой терапии.

В исследовании DAL-HD-82 все пациенты в соответствии со стадией заболевания подразделялись уже на 3 терапевтические группы (ТГ-1, ТГ-2, ТГ-3). Лучевой терапии подвергались только пораженные области, а доза облучения была уменьшена до 35, 30 и 25 Гр соответственно терапевтическим группам. Доза лучевой терапии дополнительно увеличивалась на 5–10 Гр лишь в случае неполного ответа на терапию. Также в этом исследовании были ограничены показания для диагностической спленэктомии, ранее считавшейся рутинной процедурой. Несмотря на то что по сравнению с предыдущим протоколом объем проводимого лечения для большинства пациентов был уменьшен, 13-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 97, 92, и 85% в ТГ-1, ТГ-2 и ТГ-3 соответственно [11].

В программе DAL-HD-85 впервые была предпринята попытка элиминировать прокарбазин, вызывавший развитие азооспермии (цикл OPRA вместо OPRA), или заменить его метотрексатом (COMP вместо COPP), однако высокая частота рецидивов, особенно в группах среднего и высокого риска, привела к прекращению этой программы. В следующем исследовании DAL-HD-87 прокарбазин вновь стал использоваться в циклах OPRA для ТГ-3 и COPP для ТГ-2 и ТГ-3. Пациенты ТГ-1 и ТГ-2 продолжали получать цикл OPRA без прокарбазина. Доза лучевой терапии уменьшена до 30, 25 и 20 Гр соответственно терапевтическим группам. Однако БСВ в ТГ-2 в программе DAL-HD-87 оказалась хуже, чем в DAL-HD-82.

Эти данные были учтены в протоколе DAL-HD-90. В первых индукционных циклах всем девочкам проводили OPRA, мальчики получали OERA (винкристин, этопозид, преднизолон, адриамицин), в котором прокарбазин был не просто изъят, как в предыдущем протоколе (цикл OPRA), а заменен на этопозид. Кроме того, в DAL-HD-90 ограничили показания для стадирующей лапаротомии, полностью отказались от проведения спленэктомии [12, 13], а доза лучевой терапии была снижена до 25 и 20 Гр соответственно группам риска. Применение такого лечения позволило добиться не худшей, чем при использовании более интенсивных протоколов, выживаемости и при этом снизить частоту поздних осложнений. При лечении по протоколу DAL-HD-90 5-летняя БСВ составила 91%, общая выживаемость (ОВ) — 98%. Замена прокарбазина на этопозид в индукционных циклах значительно снизила частоту нарушения фертильности у мальчиков в ТГ-1, хотя у половины лиц мужского пола в ТГ-2 и ТГ-3 определялось повышенное содержание фолликулостимулирующего гормона [14].

В этом же исследовании показано, что гистологический вариант ЛХ нодулярный склероз 2-го типа

и наличие В-симптомов служат значимыми неблагоприятными факторами [13, 14].

Большое внимание также уделялось риску развития вторичных опухолей. В исследованиях DAL-HD-78 — DAL-HD-87 риск развития вторичных гемобластозов через 15 лет составил около 1% [12]. Важным фактором риска развития вторичных опухолей является лучевая терапия. Поэтому в исследовании GPOH-HD-95 доза лучевой терапии была дополнительно уменьшена до 20 Гр во всех терапевтических группах. Лучевая терапия не проводилась пациентам, у которых была достигнута ПР.

В настоящее время ожидаются результаты нового протокола немецкой группы — DAL-GPOH-2002, в котором прокарбазин как основная причина развития тестикулярной дисфункции заменен на дакарбазин. Дакарбазин как и прокарбазин, представляет собой алкилирующий агент, ингибирует синтез ДНК и РНК, однако обладает меньшей гонадотоксичностью. Препарат широко используется в лечении ЛХ. Протокол предусматривает проведение 2 индукционных циклов ОЕРА (интенсифицированных 5-м введением этопозида в дозе 125 мг/м²) для мальчиков и девочек. Пациентам ТГ-2 и ТГ-3 дополнительно проводится 2 и 4 цикла COPDAC (циклофосфан, винкристин, дакарбазин, преднизолон) соответственно.

Программная терапия на основе протокола DAL-HD-90 используется в РДКБ с 1991 г. В модифицированном протоколе (DAL-HD-90M) для больных всех терапевтических групп суммарная доза облучения, проводившегося на аппарате с изотопным источником γ -излучения Со-60, была увеличена на 5 Гр по сравнению с оригинальным протоколом, для мальчиков ТГ-3 в первых 2 циклах терапии этопозид заменен на прокарбазин. Результаты лечения детей, получивших терапию в 1991–1999 гг., показали высокую эффективность модифицированного протокола DAL-HD-90M: 5-летняя БСВ составила 84%, ОВ — 92% [15].

За последние десятилетия в детской онкологии значительно усовершенствованы диагностические и терапевтические методы. Имеющийся арсенал антибактериальных и противогрибковых средств позволяет в большинстве случаев контролировать течение инфекционных осложнений, возникающих в процессе терапии. В связи с этим мы посчитали интересным провести анализ результатов терапии детей и подростков с ЛХ на современном этапе. Исследование проводилось на базе отделения онкогематологии РДКБ.

Материалы и методы

За период с 01.2002 по 06.2007 г. в отделении онкогематологии РДКБ диагноз ЛХ был поставлен 47 пациентам. Среди детей с ЛХ было 26 мальчиков и 21 девочка (соотношение 1,2:1) в возрасте 3,4–17 лет (медиана 13,6 года). Медиана наблюдения за больными составила 4,8 года (1,9–7,7 года).

Перед началом лечения, в процессе лечения и при дальнейшем наблюдении всем пациентам проводились стандартные клинические, лабораторные, инструментальные исследования.

Для инициального стадирования выполняли ультразвуковое исследование периферических ЛУ, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, трепанобиопсию костного мозга из 1 или 2 точек (за исключением пациентов со стадиями I и II А). При сложностях определения первичных зон поражения, например у пациентов с предшествующей терапией глюкокортикоидами, использовали позитронно-эмиссионную томографию.

Диагноз ЛХ устанавливали на основании гистологического исследования биопсийного материала. Гистологические варианты ЛХ распределились следующим образом: смешанно-клеточный — 24 (51,1%) пациента, нодулярный склероз — 19 (40,4%) пациентов, не установлен гистологический вариант ЛХ вследствие выраженных некробиотических изменений клеточных элементов микроокружения у 4 (8,5%) больных. Гистологическое определение подтипов склеронодулярного варианта ЛХ проводилось не во всех случаях.

В зависимости от наличия признаков биологической активности (лихорадка выше 38°C, не связанная с наличием инфекции, ночной обильный пот, потеря массы тела более чем на 10% в течение предшествующих 6 мес) пациенты распределились следующим образом: отсутствие симптомов активности (А) — у 6 (12,8%), наличие хотя бы одного из симптомов активности (В) — у 41 (87,2%) больного.

Инициальное стадирование проводилось в соответствии с Международной клинической классификацией (Ann-Arbor). У большинства пациентов диагностированы продвинутые стадии заболевания: II — 8 (17%), III — 20 (42,6%), IV — 19 (40,4%) больных.

Распределение на терапевтические группы осуществлялось в зависимости от диагностированной стадии: ТГ-2 — 9 (19,1%), ТГ-3 — 38 (80,9%) пациентов. Химиотерапия проводилась по модифицированному протоколу DAL-HD-90m (рис. 1). Как и в оригинальном протоколе, мальчикам проводили 2 индукционных цикла ОЕРА, девочкам — ОРРА, с последующей консолидацией циклами COPP (табл. 1).

Однако 5 из 9 пациентов ТГ-2 с наличием остаточной опухоли после химиотерапии и предшествующей верификации диагноза терапией глюкокортикоидами дополнительно проведено 2 цикла химиотерапии (т. е. эти пациенты получали лечение, предусмотренное для ТГ-3).

Лучевая терапия проводилась на аппарате с Со-60 в отделении детской лучевой терапии Российского научного центра рентгенорадиологии. Для больных всех терапевтических групп суммарная доза облучения была увеличена на 5 Гр по сравнению с оригинальным

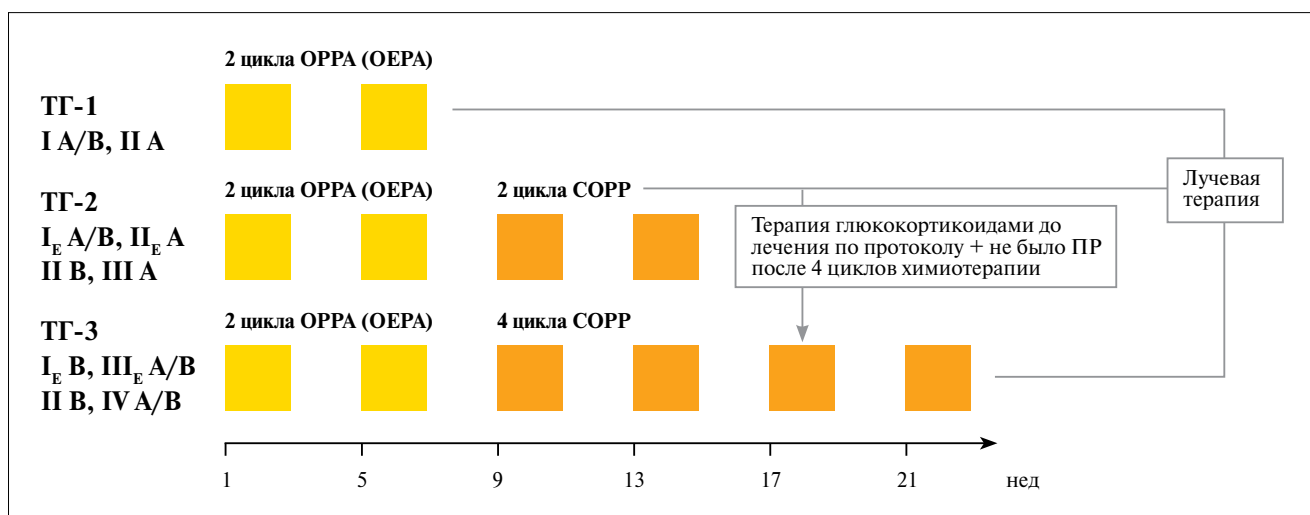


Рис. 1. Дизайн модифицированного протокола DAL-HD-90t

протоколом. На зоны с неполной регрессией опухоли после проведенной химиотерапии проводилась лучевая терапия в дозе 30–35 Гр. Родители 4 пациентов от проведения лучевой терапии отказались. По оконча-

нии предусмотренной протоколом терапии пациенты оставались под динамическим наблюдением.

Определения и статистический анализ

Регистрация ПР проводилась при полном исчезновении всех клинических, лабораторных и радиологических признаков ЛХ к моменту окончания запланированной программы лечения. Неподтвержденная ПР констатировалась при отсутствии клинических симптомов ЛХ и сокращении инициальной массы опухоли > 75%. Парциальная ремиссия регистрировалась при отсутствии клинических симптомов заболевания и регрессии опухоли на 50–75%. При достижении ремиссии дальнейшая терапия проводилась лишь при появлении признаков рецидива заболевания.

Как первично-рефрактерные расценивались больные, достигшие менее значимого уменьшения очагов к моменту окончания терапии, и пациенты, у которых отмечалось увеличение размеров ранее существовавших опухолевых очагов или появление новых в процессе лечения. При выявлении первичной рефрактерности больной переводился на другой вид терапии.

Под рецидивом в исследовании понималось прогрессирование заболевания (увеличение остаточной опухоли и/или появление новых очагов) после ранее достигнутой ремиссии.

Выживаемость рассчитывалась от момента начала терапии по протоколу до неблагоприятного события или даты последнего наблюдения за больным (если неблагоприятное событие на этот момент не произошло). Неблагоприятным событием для ОВ считалась смерть от любой причины, для безрецидивной выживаемости (БРВ) — рецидив или смерть от любой причины (в анализ БРВ включались только больные, достигшие ремиссии), для БСВ — прогрессирование в процессе лечения, первичная резистентность, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, рецидив, смерть от любой причины и появление вторичной опухоли.

Таблица 1. Схема циклов химиотерапии

Цикл	Препарат	Дозировка	Дни приема
ОЕРА	Преднизолон	60 мг/м ² /сут р.о. на 3 приема	1–15-й
	Винкристин	1,5 мг/м ² (макс. 2 мг) в/в струйно	1, 8, 15-й
	Адриамицин	40 мг/м ² 1–6 ч инфузией	1-й, 15-й
	Этопозид	125 мг/м ² 1–2 ч инфузией	3–6-й
ОРРА	Преднизолон	60 мг/м ² /сут р.о. на 3 приема	1–15-й
	Винкристин	1,5 мг/м ² (макс. 2 мг) в/в струйно	1, 8, 15-й
	Адриамицин	40 мг/м ² 1–6 ч инфузией	1-й, 15-й
	Прокарбазин	100 мг/м ² р.о. в 2–3 приема	1–15-й
СОРР	Преднизолон	40 мг/м ² /сут р.о. на 3 приема	1–15-й
	Винкристин	1,5 мг/м ² (макс. 2 мг) в/в струйно	1-й, 8-й
	Циклофосфан	500 мг/м ² 1–6 ч инфузией	1-й, 8-й
	Прокарбазин	100 мг/м ² р.о. в 2–3 приема	1–15-й

Примечание. р.о. — перорально; в/в — внутривенно.

В случае если к моменту анализа пациент, у которого на момент последнего наблюдения не произошло неблагоприятного события, был недоступен контакту в течение года и более, то он считался потерянным из-под наблюдения (lost to follow up — LFU). Такие больные при анализе выживаемости считались цензурируемыми (остающимися под наблюдением без отрицательного события) на дату последнего наблюдения.

Анализ выживаемости производился с использованием метода Каплана—Майера. Для сравнения показателей использовался Log-rank-тест. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ результатов проводился с использованием программы для статистической обработки данных Statistica for Windows V.6.0.

Результаты исследования и обсуждение

Из 47 пролеченных пациентов ремиссия была достигнута у 45 (95,74%): ПР у 37 и неподтвержденная ПР у 8 человек.

У 1 пациента на фоне программной терапии отмечалось увеличение размеров опухоли и появление новых очагов поражения; после проведения противорецидивных блоков химиотерапии не удалось достичь ремиссии, на пораженные области была проведена лучевая терапия, однако отмечалось дальнейшее прогрессирование заболевания, вследствие которого больной умер. В 1 случае после 4 циклов химиотерапии наблюдалось увеличение размеров опухоли. Ребенку проведены 4 блока противорецидивной химиотерапии и лучевая терапия. При обследовании выявляется ПЭТ-отрицательная остаточная опухоль. У 1 пациента из ТГ-2 проведено лечение, предусмотренное для ТГ-3; через 3,5 мес от окончания терапии был диагностирован ранний рецидив. После высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза была достигнута 2-я ремиссия, но в связи с гипопункцией трансплантата была проведена аллогенная гаплоидентичная трансплантация, от осложнений которой наступила смерть пациента. У 1 больного диагностирован поздний рецидив (через 1,5 года от окончания химиолучевой терапии). После проведения противорецидивной терапии достигнута ремиссия. Случаев возникновения вторичных опухолей не было (табл. 2).

При медиане наблюдения 4,8 года 6-летняя ОВ составила $95 \pm 3\%$, БРВ — $95 \pm 3\%$, БСВ — $91 \pm 4\%$ (рис. 2). Полученные данные сопоставимы с результатами, опубликованными немецкой кооперативной группой (табл. 4).

У пациентов ТГ-3 ОВ (без учета пациентов ТГ-2, получивших терапию по программе, предусмотренной для ТГ-3) составила $97 \pm 3\%$, БСВ — $92 \pm 4\%$, БРВ — $97 \pm 3\%$.

Мы оценили влияние ряда факторов (пол, возраст начала терапии, гистологический вариант ЛХ,

Таблица 2. Результаты лечения пациентов по протоколу DAL-HD-90m

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Всего пациентов	47	100
Рефрактерность	2	4,26
Достигли ремиссии	45	95,74
Рецидивы:		
ранний	1	2,13
поздний	1	2,13
Вторичная опухоль	0	0
Смерть в ремиссии	0	0
Выбыли из-под наблюдения	2	4,26
Находятся в первой ремиссии	41	87,23

стадия, длительность перерывов в проведении терапии) на результаты лечения. Ни один из анализируемых факторов на ОВ и БРВ статистически значимо не влиял, однако было выявлено статистически значимое влияние гистологического подтипа опухоли и возраста пациентов на БСВ.

В группе больных со смешанно-клеточным вариантом ЛХ БСВ составила 100%, в группе со склеронодулярным вариантом ЛХ — 84% ($p = 0,0468$) (рис. 3). Следует отметить, что из 4 пациентов, у которых зарегистрированы отрицательные события (рецидив, рефрактерность) у 3 верифицирован 2-й тип склеронодулярного варианта ЛХ, у 1 пациента определить гистологический вариант ЛХ не удалось.

У больных в возрасте < 14 лет БСВ составила 100%, в возрасте ≥ 14 лет — 80% ($p = 0,0175$) (рис. 4).

Данные о влиянии отдельных анализируемых признаков на различные виды выживаемости представлены в табл. 3.

У 9 пациентов (19,1% всей группы) вследствие развития инфекционных осложнений и выраженной гематологической токсичности химиотерапии перерывы между циклами превысили на 5–21 день (в среднем 12,2 дня), допустимые протоколом. У 3 больных было отложено проведение 2 циклов химиотерапии, у 6 — одного. Перерывы между индукционными циклами ОЕРА были в 1 случае, между ОЕРА и СОРР — в 2 случаях, между СОРР (4-й цикл) и СОРР (5-й) — в 5 случаях и между СОРР (5-й) и СОРР (6-й) — в 4 случаях. Данных о влиянии длительности перерывов между циклами терапии на результаты лечения получено не было, так как все эти пациенты в настоящее время находятся в стадии ремиссии.

Заключение

Сравнительный анализ групп пациентов и результатов лечения детей и подростков с ЛХ по протоколу DAL-HD-90 представлен в табл. 4.

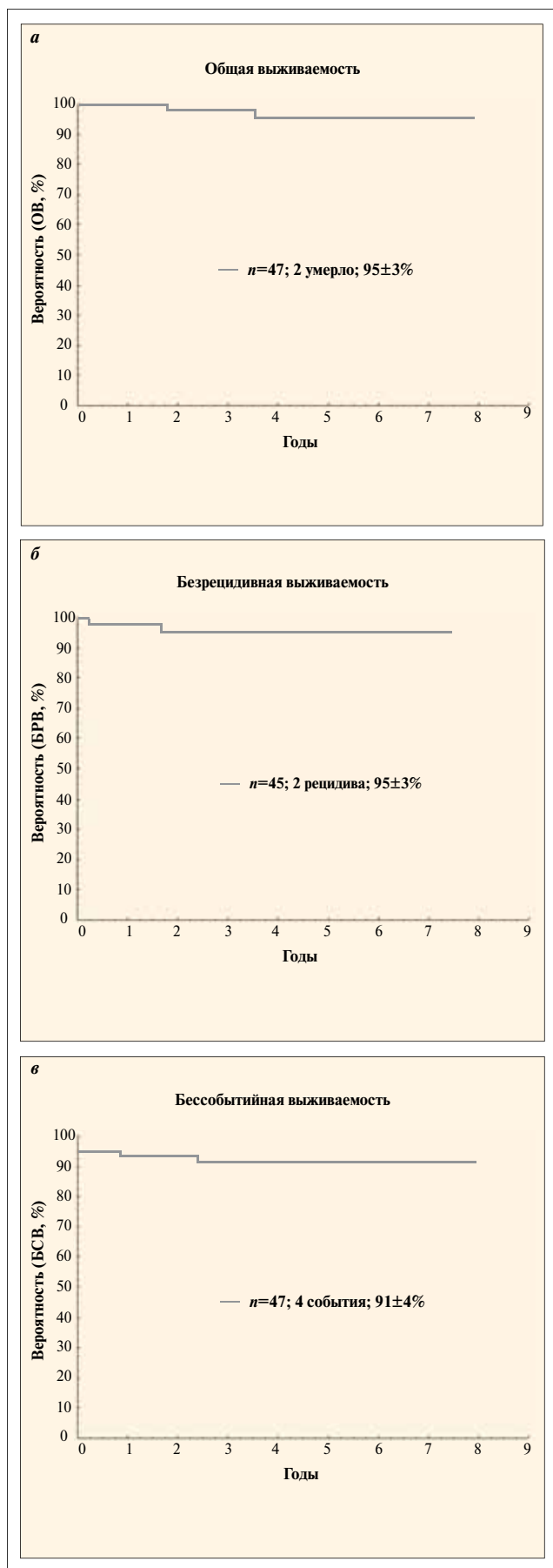


Рис. 2. Выживаемость пациентов: а — ОВ, б — БРВ, в — БСВ

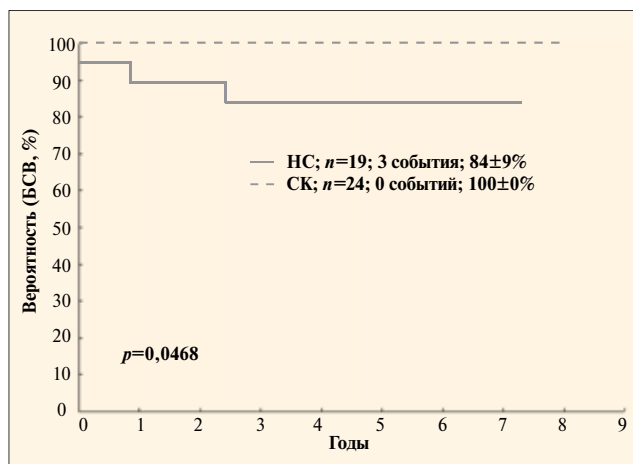


Рис. 3. БСВ пациентов в зависимости от гистологического варианта; НС — нодулярный склероз, СК — смешанно-клеточный

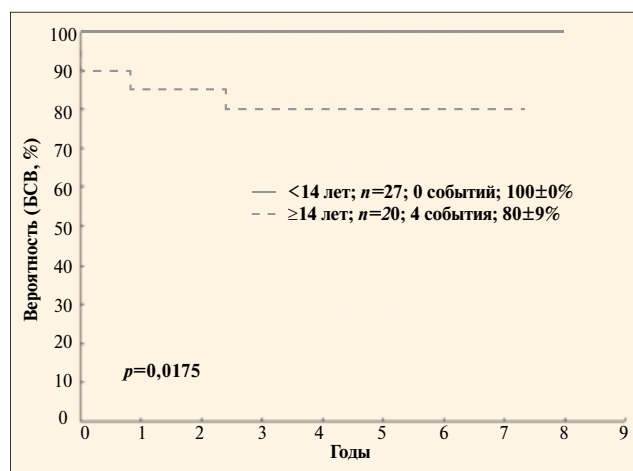


Рис. 4. БСВ пациентов в зависимости от возраста начала терапии

Таблица 3. Выживаемость пациентов в зависимости от пола и стадии заболевания

Признак	Число больных	6-летняя выживаемость, %		
		ОВ	БСВ	БРВ
Пол:				
мальчики	26	96±4	88±7	95±4
девочки	21	94±6	95±5	95±5
<i>p</i>		0,9025	0,3914	0,9474
Стадия:				
II	8	83±2	88±1	88±1
III	20	100±0	100±0	100±0
IV	19	94±5	84±9	94±6
<i>p</i>		0,5277	0,8102	0,5687
Симптомы биологической активности:				
A	6	100±0	100±0	100±0
Б	41	94±4	90±5	95±4
<i>p</i>		0,5366	0,4204	0,5612

Таблица 4. Характеристика пациентов и результаты их лечения по протоколу DAL-HD-90

Показатель	DAL-HD-90 (немецко-австрийская группа)	DAL-HD-90 M (1991–1999)	DAL-HD-90 m (2002–2007)
Число пациентов	578	99	47
Средний возраст, лет	13	7,4	13,6
Симптомы, %:			
А	66,6	20,2	12,8
В	32	79,8	87,2
Гистологический вариант, %			
нодулярный склероз	65	22,2	40,4
смешанно-клеточный	24,2	70,7	51,1
лимфоидное преобладание	9,8	1	0
лимфоидное истощение	0,5	6	0
не уточнен	0,2	—	8,5
Стадия, %:			
I	16,2	2	0
II	50,5	45,5	17
III	18,7	40,4	42,6
IV	14,5	12,1	40,4
Группы риска, %:			
ТГ-1	47,5	13,1	0
ТГ-2	21,4	39	19,1
ТГ-3	31	47	80,9
ОВ	98 (5-летняя)	92 (5-летняя)	95 (6-летняя)
БСВ	91 (5-летняя)	84 (5-летняя)	91 (6-летняя)
Частота возникновения рецидива, %	6,4	7,4	4,26
Частота возникновения вторичных опухолей, %	0,5	1,05	0
Смертность на этапе терапии, %	2,2	3,1	0

Обращает на себя внимание значительное преобладание в нашем исследовании пациентов со стадиями III и IV, имеющих признаки биологической активности опухоли. При этом общие результаты лечения (выживаемость всей группы пациентов) сопоставимы с результатами, полученными в оригинальном исследовании. Возможно, это связано с совершенствованием диагностических методов при инициальном стадировании, приведшему к перераспределению больных между терапевтическими группами. К сожалению, малое число наблюдений не позволяет нам выявить влияние (или отсутствие такового) внесенных в оригинальный протокол изменений. Применение программной терапии ЛХ является высокоэффективным и позволяет добиться хороших результатов при переносимой токсичности. По нашим данным, при использовании модифицированного протокола DAL-HD-90m ОВ пациентов составляет 95%. Летальных исходов от инфекционных осложнений, возникших на фоне проведения терапии, не зарегистрировано.

Несмотря на хорошие результаты терапии, в 6–7% случаев отмечается развитие рецидива и/или рефрактерное течение заболевания. В работе показано, что возраст начала терапии ≥ 14 лет, а также вариант ЛХ с нодулярным склерозом 2-го типа служат неблагоприятными прогностическими факторами. Возможно, этой группе пациентов инициально требуется проведение более интенсивной химиотерапии. В то же время мы не получили данных о том, что пол, наличие В-симптомов, а также длительность перерывов в терапии (в среднем > 12 дней сверх допустимых протоколом) оказывают существенное влияние на результаты лечения.

Вероятно, в дальнейшем для определения оптимальной терапевтической тактики потребуются поиск новых прогностических факторов, которыми могут стать молекулярно-биологические особенности опухоли.

Л и т е р а т у р а

- Hoppe R.T., Mauch P.T., Armitage J.O. et al. Hodgkin Lymphoma. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia, 2007.
- Демина Е.А. Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней. Клин онкогематол 2008;1(2):114–8.
- Peters M.V. A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. Am J Roengenol 1950;63:299–311.
- Самочатова Е.В., Владимирская Е.Б., Жесткова Н.М. и др. Болезнь Ходжкина у детей. М.: Алтус, 1997.
- Дашенко П.В., Панышин Г.А., Сотников В.М. и др. Новые программы комбинированного лечения лимфомы Ходжкина. Онкогематология 2007;4:27–35.
- De Vita V.T., Serpick A.A. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Proc Am Assoc Cancer Res 1967;8:13.
- Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Гематология/онкология детского возраста. М.: Медпрактика-М, 2004.
- Mauch P.V., Armitage J.O., Diehl V. et al. Hodgkin's disease. Philadelphia, 1999.
- Prosnitz L.R., Farber L.R., Fisher J.J. et al. Long term remissions with combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease. Cancer 1976; 37:2826–33.
- Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Elsevier academic press 2005.
- Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian Study-Group since 1978. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. Ann Oncol 1996;4:67–72.
- Schellong G. Treatment of children and adolescents with Hodgkin's disease: the experience of the German-Austrian Paediatric Study Group. Baillieres Clin Haematol 1996;9(3):619–34.
- Dorff W., Luders H., Ruhl U. et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD-95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. Klin Padiatr 2003;215(3):139–45.
- Schellong G., Potter R., Bramswig J. et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. JCO 1999;17(12):3736–44.
- Токалова Н.Р. Программная терапия болезни Ходжкина у детей в условиях специализированного амбулаторного отделения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.