

УДК 616.155.392

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ У ДЕТЕЙ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

© 2005 г. И. А. Турабов, В. А. Кудрявцев, *А. Н. Задорин,
*Н. Г. Ревина, Е. Н. Сибилева, *Д. В. Рождественский,
**С. М. Асахин

Северный государственный медицинский университет,

*Областная детская клиническая больница,

**Областной клинический онкологический диспансер, г. Архангельск

В последние годы благодаря совершенствованию тактических подходов и интенсификации терапии достигнуты обнадеживающие результаты лечения большинства злокачественных опухолей у детей. Использование четких программ позволяет существенно улучшить результаты лечения [6, 8, 9].

Наиболее разительные сдвиги отмечаются в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и неходжкинских лимфом (НХЛ) при использовании протоколов BFM (Берлин — Франкфурт — Майнц), самыми совершенными из которых к настоящему времени для этих нозологических форм являются протоколы BFM-90. На фоне терапии постоянно проводится профилактика нейрорлейкоза путем интратекального (эндолюмбального) введения противоопухолевых препаратов. Основной этап лечения заканчивается профилактическим облучением головного мозга (у детей старше 1 года) до суммарной очаговой дозы (СОД) 24 Грей. В последующем в течение 2 лет при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе (Т-ОЛЛ) проводится адъювантная химиотерапия таблетированными формами метотрексата и меркаптопурина. Такое лечение позволяет добиться полной ремиссии продолжительностью свыше 5 лет у пациентов со стандартной группой риска Т-ОЛЛ от 72,6 до 78,6 % [9, 10].

Основными прогностическими факторами НХЛ являются морфологический вариант и распространенность опухолевого процесса [1, 3, 4, 11]. До начала 1990 года на территории России применялись различные программы лечения НХЛ, однако при Т-лимфомах наиболее распространенной являлась программа, разработанная в НИИ ДОГ ОНЦ РАМН, состоящая из следующих основных блоков: индукции — полихимиотерапии ЦОПР/А 6 циклов с интервалом в 1 неделю с максимальным достижением полного эффекта в 77,5 %; консолидации — химиотерапии по схеме «5 + 7» и лучевой терапии на зону поражения в СОД 30 Грей. Для профилактики поражения ЦНС использовались облучение головного мозга до СОД 24 Грей и эндолюмбальное введение метотрексата. Поддерживающая терапия заключалась в проведении циклов химиотерапии ЦОПР/А и «5 + 7». Весь курс лечения составлял от 1,5 до 2 лет. Общая 2- и 5-летняя выживаемость составляла 46 и 33 % соответственно, безрецидивная — 42 и 26 % [5].

Последние существенные изменения в результатах лечения НХЛ связаны с использованием программы NHL BFM-90. Двухлетняя бессобытийная выживаемость колеблется от 73 до 93 % [4, 5]. В ведущих центрах Европы при использовании NHL BFM-базисных протоколов в последние годы 4-летняя выживаемость достигает 93 % [11].

За период 1982—1999 годов в Архангельской областной детской клинической больнице пролечено 297 детей по поводу острого лимфобластного лейкоза, неходжкинских лимфом и болезни Ходжкина. Достигнуты существенные изменения в результатах лечения этих заболеваний после перехода на системное программное лечение. Показана необоснованность фатального отношения к этим болезням. Программное лечение болезни Ходжкина позволяет не только увеличить выживаемость, но и сократить сроки лечения.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, неходжкинские лимфомы, болезнь Ходжкина, дети, химиотерапия.

Первичный метод лечения болезни Ходжкина (БХ) эволюционировал от преобладания лучевой терапии по радикальной программе к комбинированному химиолучевому лечению, которое качественно отличается от первоначального в широком использовании химиотерапии с последующим облучением только первоначально выявленных очагов и зон поражения [3]. Результаты лечения БХ у детей превосходят таковые у взрослых. До 1988 года в качестве первого этапа лечения применялись схемы химиотерапии МОРР, СОРР/СВРР, МОРР/АВВ, ДОРР с последующими радикальным облучением зоны поражения и путей регионарного лимфооттока и адьювантной химиотерапией. Весь курс лечения продолжается до 2,5 года [3]. Благодаря таким подходам частота достигаемых полных ремиссий составляла 82,5—90,7 % [4]. В настоящее время широкое применение на территории Европы нашел протокол DAL-HD-90 [7]. Длительность и интенсивность противоопухолевой терапии обусловлена распространенностью опухолевого процесса. Выделяются следующие группы риска: 1 — IAB-IIA; 2 — IIB-IIIA; 3 — IIIB-IVAB и морфологический вариант «лимфоидное истощение». Количество циклов индуктивной химиотерапии зависит от группы риска. Пятилетняя бессобытийная выживаемость достигала 67,1—80,0 %, а пятилетняя выживаемость — 88,4—92,4 % [17].

Материалы и методы

По поводу ОЛЛ за период 1982—1999 годов в Архангельской областной детской клинической больнице (ОДКБ) пролечено 122 ребенка. До 1991 года использовались различные программы: ЦОП в комбинации с противоопухолевыми антибиотиками, «5 + 2», «7 + 3». С 1991 и по 2002 год большинству детей с этим заболеванием проводится лечение по программе протокола BFM ALL-90 (Minsk) (табл. 1).

Таблица 1
Характеристика больных острым лимфобластным лейкозом

Признак	Число больных за период	
	1982—1990 1-я группа	1991—1999 2-я группа
Пол		
мужской	39	39
женский	32	34
Возраст, лет		
< 2	8	8
2—10	47	44
> 10	16	21
Группа риска		
стандартный	17	18
средний	47	48
высокий	7	7
Всего	71	73

Как видно из данных таблицы, представленные по полу, возрасту и группам риска группы больных были практически идентичны.

По поводу НХЛ за этот же период в ОДКБ проводилось лечение 87 пациентов (табл. 2).

Таблица 2
Характеристика больных неходжкинскими лимфомами

Признак	Число больных за период	
	1982—1992 1-я группа	1993—1999 2-я группа
Пол		
мужской	43	23
женский	14	7
Возраст, лет		
< 10	41	21
> 10	16	9
Стадия (S. Murphy)		
I	0	0
II	11	10
III	29	14
IV	17	6
Общие симптомы		
A	32	21
B	25	9
Иммунофенотип (клинически)		
T-клеточный	36	19
B-клеточный	21	11
Всего	57	30

До 1993 года применялась программа, разработанная и рекомендованная к использованию в детской клинике ВОНЦ АМН СССР. С 1993 года мы перешли к использованию программной терапии BFM NHL-90 (Minsk).

По поводу болезни Ходжкина проведено лечение 70 больных: до 1993 года применялась химиотерапия с использованием схем СОРР, ДОРР и МОРР и облучение по радикальной программе первичного очага и зон бассейнов регионарного лимфооттока; с 1993-го и по настоящее время всем пациентам проводится лечение по программе DAL-HD-90 (табл. 3).

Таблица 3
Характеристика пациентов с болезнью Ходжкина

Признак	Число больных за период	
	1982—1992 1-я группа	1993—1999 2-я группа
Пол		
мужской	32	17
женский	20	9
Возраст, лет		
< 10	23	7
> 10	29	19
Стадия (Ann Arbor)		
I	11	6
II	31	14
III	10	4
IV	0	2
Общие симптомы		
A	40	20
B	12	6
Гистологический тип		
лимфоцитарное преобладание	15	10
нодулярный склероз	9	5
смешанноклеточный	26	10
лимфоидное истощение	2	1
Всего	52	26

Как следует из данных таблицы, несмотря на значительные различия численности групп, они имели много общих черт по половозрастному составу, стадии опухолевого процесса, наличию общих симптомов и морфологической картине.

Лучевая терапия проводилась в областном клиническом онкологическом диспансере.

Выживаемость рассчитывалась по методике Kaplan-Mayer.

Результаты и обсуждение

В 1982—1999 годах по поводу ОЛЛ лечилось 144 ребенка, пятилетняя выживаемость составила 34,9 %. До 1991 года лечение ОЛЛ проводилось по программам: ЦОП в комбинации с противоопухолевыми антибиотиками, «5 + 2», «7 + 3». С 1991-го и по настоящее время большинству детей с этим заболеванием проводится лечение по программе протокола BFM ALL-90 (Minsk). Отмечена существенная разница в результатах лечения при применении «старых» программ терапии и использовании BFM-протоколов (рис. 1).

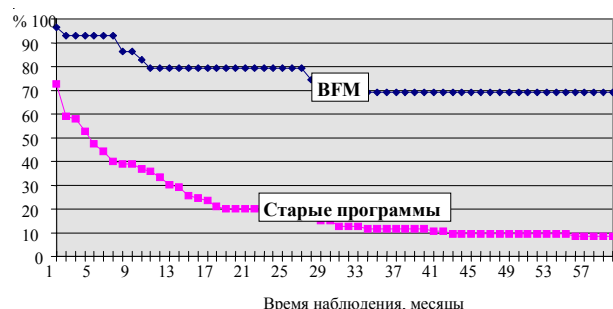


Рис. 1. Выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от программ терапии

В первой группе детей пятилетняя бессобытийная выживаемость не превышала 8,9 %, а во второй достигла 69,2 %.

По поводу НХЛ получали лечение 87 детей, пятилетняя выживаемость составила 18,2 %. До 1992 года применялась программа, разработанная и рекомендованная к использованию в детской клинике ВОНЦ АМН СССР. Основными методами ее являлись: цикловая химиотерапия ЦОПР и «7 + 3», профилактика нейролейкоза путем эндолумбального введения метотрексата (12 мг/м^2) и облучения головного мозга, а также в проведении лучевой терапии на первичный очаг. Подобным образом было пролечено 57 детей.

С 1993 года мы перешли к использованию программной терапии BFM NHL-90 (Minsk). Особенности этих программ являются различные терапевтические подходы к В- и Т-лимфомам. Общим для этих различных по своей сути программ является поликомпонентное консервативное лечение с обязательным проведением профилактики поражения головного мозга путем эндолумбального введения противоопухолевых препаратов и облучением головного мозга у детей старше 3 лет. С 1992 по 1999 год таким образом пролечено 25 больных, из них с Т-лимфомой — 17 человек, с В-лимфомой — 8. Остальным ($n = 5$) больным из-за отсутствия необходимых противоопухолевых препаратов в этот период лечение по этой программе проведено не полностью.

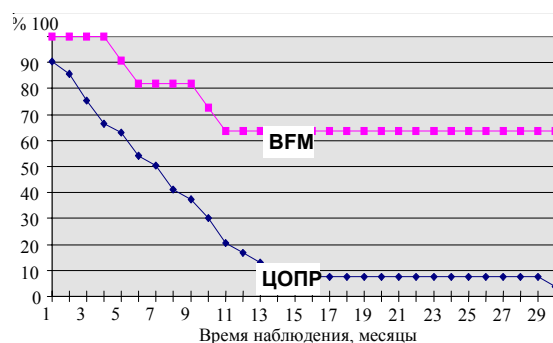


Рис. 2. Выживаемость детей, страдавших неходжкинскими лимфомами

В 1 группе больных вскоре после достижения ремиссии (в 90 % случаев) возникал рецидив заболевания и вскоре, несмотря на дальнейшее проведение специфической терапии, наступал летальный исход. Медиана выживаемости пациентов в этой группе составила 8,88 месяца, а двухлетняя выживаемость — у 3 %. Во 2 группе при проведении лечения по программам протокола BFM NHL-90 (Minsk) ремиссия была достигнута у всех детей.

У 5 детей возникли рецидивы через 11—30 месяцев с момента начала лечения: у 3 выявлено поражение костного мозга, у 2 — ЦНС. Еще у 2 детей во время проведения М-протокола на 145-й и 157-й дни с момента начала лечения смерть наступила на фоне развившихся осложнений лекарственной терапии IV стадии (в обоих случаях отмечались тяжелые мукозиты; у одного из них на фоне агранулоцитоза присоединилась вторичная инфекция, которая привела к развитию сепсиса, во втором случае причиной смерти явились тяжелая анемия и тромбоцитопения, сопровождавшиеся кровотечением). Остальные дети живы, им закончено проведение адъювантной химиотерапии. Двухлетняя бессобытийная выживаемость составила 64 % (рис. 2).

Полученные результаты подтверждают данные о высокой эффективности протокола BFM-90 при лечении ОЛЛ и НХЛ, что ведет к практическому выздоровлению большинства больных с этими заболеваниями [6]. Однако большое значение при этих заболеваниях играет своевременное определение неблагоприятных факторов прогноза и соответствующей интенсификации лечения [2, 4].

До 1993 года по поводу БХ было пролечено 52 ребенка с использованием схем СОПР, ДОПР и МОПР. Практически у всех больных в связи с перебоями в поступлении противоопухолевых препаратов производилась неоднократная за время лечения смена схем химиотерапии, и только 12 человек были пролечены от начала лечения и до его прекращения по схеме СОПР. Облучение проводилось по радикальной программе. Весь комплекс терапии в зависимости от стадии опухолевого процесса занимал период от 6 месяцев до 2,5 года. С 1993 года все дети (26 человек) получали лечение в соответствии с протоколом DAL-ND-90. Детям при I—IIA стадии (1 группа риска)

проводилось 2 цикла химиотерапии, при IIB—IIIA (2 группа риска) — 4 цикла, при IIIB—IV стадии (3 группа риска) — 6 циклов. У детей 1 группы риска облучению подвергались зоны регионального лимфооттока. Несмотря на различные подходы к лечению данной патологии, 5-летняя выживаемость в этой группе больных составила 80 %, а бессобытийное течение было отмечено в 65 % случаев (рис. 3).

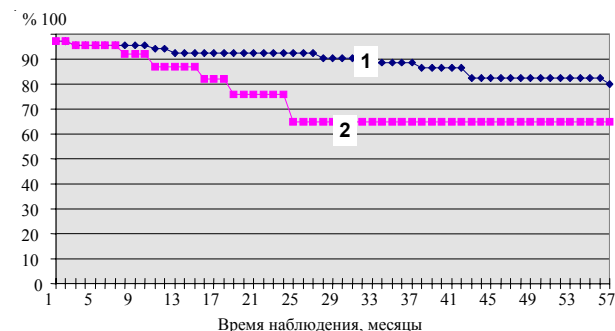


Рис. 3. Выживаемость пациентов с болезнью Ходжкина (1) и бессобытийное течение БХ (2)

К настоящему моменту существенных различий в результатах при применении программы DAL-HD-90 мы не отметили. Однако значительно (более чем в 2 раза) сократились сроки лечения, что свидетельствует об экономической эффективности данной программы лечения. Полученные результаты соответствуют выводам и других авторов [3, 7].

Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют о безусловном улучшении оказания помощи детям с гемобластозами в Архангельской области за последние 20 лет.

2. Использование системного программного лечения ОЛЛ и НХЛ позволяет радикально изменить представление о «фатальности» этих заболеваний.

3. Улучшение результатов лечения злокачественных заболеваний зависит от раннего их выявления.

4. Дальнейшее совершенствование программ лечения гемобластозов, в том числе в форме участия в мультицентровых кооперативных исследованиях, приведет к дальнейшему улучшению результатов лечения.

Список литературы

1. Атаманов И. А. О работе Кемеровского межобластного отделения детской онкологии / И. А. Атаманов, В. М. Степин, Н. М. Головкина и др. // Вопросы онкологии. — 1992. — Т. 38, № 7. — С. 842—847.
2. Гордина Г. А. Критерии диагностики и прогноза при поражении средостения у детей, больных лимфосаркомой / Г. А. Гордина, Л. А. Махонина, А. В. Киселев и др. // Там же. — 1997. — Т. 43, № 4. — С. 407—410.

3. Колыгин Б. А. Эволюция методов диагностики и лечения лимфогранулематоза у детей / Б. А. Колыгин, С. А. Сафонова, А. П. Малинин и др. // Там же. — С. 389—392.

4. Малинин А. П. Злокачественные неходжкинские лимфомы у детей: факторы прогноза и результаты лечения / А. П. Малинин, М. С. Кудинова, А. А. Никонов, Ю. А. Пунанов // Там же. — С. 402—407.

5. Привалова Л. П. Сравнительные оценки лечения неходжкинских лимфом по двум протоколам / Л. П. Привалова, А. М. Горохов, В. А. Крюков // Детская онкология. — 1997. — № 3—4. — С. 14.

6. Хондкарян Г. Ш. Качество жизни детей с острым лимфобластным лейкозом / Г. Ш. Хондкарян, А. М. Тимков, О. Г. Желудкова и др. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 2. — С. 67—69.

7. Целоусова О. Н. Болезнь Ходжкина: первые результаты применения протокола DAL-HD-90 / О. Н. Целоусова, Т. И. Рябова, Е. Н. Тимкина // Детская онкология. — 1997. — № 3—4. — С. 9.

8. Bleyer W. A. The U.S. pediatric cancer clinical trials programmes: international implications and the way forward / W. A. Bleyer // Eur. J. Cancer. — 1997. — Vol. 33(9). — P. 1439—1447.

9. Magnani C. Survival of childhood cancer patients in Italy, 1978—1989. ITACARE Working Group / C. Magnani, G. Pastore // Tumori. — 1997. — Vol. 83(1). — P. 426—489.

10. Ritchey A. K. Curing children with leukemia in West Virginia / A. K. Ritchey, K. A. Starling, F. G. Keller et al. // W. V. Med. J. — 1997. — Vol. 93(4). — P. 179—181.

11. Wagner H. P. Childhood Non-Hodgkin Lymphoma in Switzerland: Incidence and Survival of 120 Study and 42 Non-Study Patients / H. P. Wagner, I. Dingeldein-Bettler, W. Berchthold et al. // Med. and Ped. Oncology. — 1995. — Vol. 24, N 5. — P. 281—286.

RESULTS OF HEMOBLASTOSIS TREATMENT IN CHILDREN OF THE ARKHANGELSK REGION

I. A. Turabov, V. A. Kudryavtsev, *A. N. Zadorin, N. G. Revina, E. N. Sibileva, *D. V. Rozhdestvensky, **S. M. Asakhin

Northern State Medical University,

*Regional Children's Clinical Hospital,

**Regional Clinical Oncologic Dispensary, Arkhangelsk

During 1982—1999 in the Arkhangelsk Children's Clinical Hospital, 297 children with acute lymphoblast leucosis, non-hodgkin lymphomas and Hodgkin's disease were treated. Significant changes in these diseases' treatment results were achieved after transition to the system programmed treatment. The groundlessness of fatal attitude to these diseases is shown. Programmed treatment of Hodgkin's disease allows not only to increase survival rate but also to reduce time of treatment.

Key words: acute lymphoblast leucosis, non-hodgkin lymphomas, Hodgkin's disease, children, chemotherapy.