

УДК 616-006.442

З.Б.Ахмедова

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ЖЕНЩИН В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН

*Государственное учреждение «Республиканский онкологический научный центр»**(Представлено членом-корреспондентом АН Республики Таджикистан М.Ф.Додхоевой 11.03.2013 г.)*

В статье приведено обоснование непосредственной эффективности различных схем химиотерапевтического лечения больных лимфомой Ходжкина (ЛХ). Такие осложнения лечения, как лекарственная интоксикация, угнетение ростков костного мозга, нарушения оварио-менструального цикла часто имеют место у пациенток репродуктивного возраста, страдающих ЛХ. Кроме того, в связи с высокой частотой нарушения ритма лечения отмечались неудовлетворительные отдаленные результаты химиотерапии.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина – репродуктивный возраст – химиотерапия – выживаемость.

На лимфому Ходжкина в структуре общей онкологической заболеваемости приходится 0.5%, и на её долю – около 30% от всех лимфом, по данным зарубежных авторов, и 50% – в Республике Таджикистан. В заболеваемости ЛХ наблюдаются два возрастных пика: 15-35 лет и 50-60 лет. Мальчики до семи лет болеют в три раза чаще девочек, но к 15-16 годам это соотношение выравнивается [1-4]. За период с 2006 по 2009 гг. отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ЛХ среди женского населения Республики Таджикистан [3]. В последние 30 лет ЛХ признана одним из самых высококурабельных онкологических заболеваний. У больных с локализованными стадиями ЛХ полные ремиссии отмечаются более чем в 90%, из них 80% переживают 10-летний рубеж без рецидивов, а интенсифицированные программы химиотерапии позволили повысить безрецидивную выживаемость у больных с распространённым процессом в 80-90% случаях [5].

Все это стало возможным благодаря разработке и внедрению новых схем химиотерапии [4]: ABVD (Доксорубин – 25 мг/м²/сут. в/в в 1 и 15 день; Блеомицин, 10 мг/м²/сут. в/в в 1 и 15 день; Винбластин, 6 мг/м²/сут. в/в в 1 и 15 день; Дакарбазин, 150 мг/м²/сут. в/в в 1, 2, 3, 4 и 5 дни (или 375 мг/м²/сут. в/в в 1 и 15 день; курс повторяют каждые 28 суток) и BEACOPP (Блеомицин – 10 мг/м² в/в в 8 день; Этопозид – 200 мг/м² в/в в 1-3 дни; Доксорубин – 35 мг/м² в/в в 1 день; Циклофосфамид – 1200 мг/м² в/в в 1 день; Винкристин – 2 мг/м² в/в в 8 день; Прокарбазин – 100 мг/м² внутрь в 1-7 дни; Преднизолон – 20 мг/м² внутрь в 1-14 дни; курс повторяют каждые 21 сутки).

Особое внимание надо уделять пациенткам молодого репродуктивного возраста, так как именно на эту возрастную группу приходится высокая частота заболеваемости. К сожалению, высокие показатели инвалидизации и смертности наносят непоправимый экономический и социальный ущерб государству, пациенткам и членам их семей. Следует отметить, что в нашей республике ис-

Адрес для корреспонденции: Ахмедова Заррина Баходуровна. 734026, Республика Таджикистан, г.Душанбе, ул.И.Сомони, 59а, Республиканский онкологический научный центр РТ. E-mail: zorri@mail.ru

следований в данном направлении до настоящего времени не проводились. В связи с этим изучение результатов лечения пациенток с ЛХ в Республике Таджикистан для оптимизации методов терапии является актуальным и своевременным.

Целью работы являлось изучение результатов лечения больных ЛХ репродуктивного возраста в Республике Таджикистан на основе архивного материала Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» МЗ РТ и Согдийского областного онкологического центра за 1982-2011 гг.

Методы исследования

Материалом для исследования послужили данные по обследованию и лечению 43 пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом «Лимфома Ходжкина», получавших лечение в Государственном учреждении «Республиканский онкологический научный центр» (ГУ РОНЦ) МЗ РТ и Согдийском областном онкологическом центре (СООЦ) за 1982-2011 гг. Данным больным проводились как общеклиническое обследование, так и ультразвуковое, рентгенологическое и морфологическое исследования. С 1982 по 1994 гг. морфологический диагноз ЛХ устанавливался в соответствии с критериями классификации R.J.Lukes, J.J.Butler, E.D.Hicks (1966), с 1994 г. по настоящее время – в соответствии с классификацией REAL (Revised European American Lymphoma Classification), утверждённой ВОЗ в 2001 г. Распределение по стадиям, выявление симптомов интоксикации (В) проводились в соответствии с критериями клинической классификации, утверждённой в Ann-Arbor (1971), дополненной в Cotswold (1989, 1998 гг.). Непосредственные результаты противоопухолевого лечения оценивались в соответствии с рекомендациями EORTC [4]:

“Полная ремиссия” – полное исчезновение всех опухолевых проявлений заболевания на срок не менее четырёх мес. после окончания лечения.

“Неуверенная полная ремиссия” – уменьшение опухолевых проявлений заболевания (после окончания лечения определялись увеличенные не более чем до 1.0-1.5 см отдельные лимфатические узлы и их размеры не увеличивались в течение четырёх и более месяцев после окончания лечения).

“Частичная ремиссия” – уменьшение опухолевых проявлений заболевания на 25-50%.

“Без эффекта” – уменьшение опухолевых проявлений заболевания менее чем на 25% или прогрессирование.

“Прогрессирование” – появление новых опухолевых очагов в процессе лечения или увеличение исходных очагов поражения на 25% от их минимального размера, а также у больных с полной ремиссией появление новых очагов или возобновление роста опухоли в исходных зонах в течение четырёх мес. после окончания лечения.

Отдалённые результаты лечения оценивались по следующим критериям: 1) общая выживаемость рассчитывалась от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больной; 2) безрецидивная выживаемость – рассчитывалась от даты констатации полной ремиссии до даты рецидива или последней явки больной.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст обследуемых пациенток составлял 32 г.

Наибольшее количество заболевших ЛХ было выявлено в Согдийской области - 18 (41.9%) и г. Душанбе – 16 (37.2%) случаев, на Хатлонскую область пришлось 8 (18.6%), РРП – один (2.3%) случай. При обращении в медицинское учреждение пациентки считали себя больными в течение 8.4 мес. (от 1 до 48 мес.) и в четырёх (9.3%) случаях болезнь сопровождалась беременностью, что являлось причиной отсрочки сроков начала лечения.

После проведённого комплексного обследования I стадия была установлена у трёх (7%) больных, II стадия – у 24 (55.8%), III стадия – у 12 (27.9%), IV стадия – у четырёх (9.3%) пациенток, из чего следует, что преобладали пациентки со II (55.8%) и III (27.9%) стадиями заболевания. У 32 (74.4%) пациенток были отмечены симптомы интоксикации. Поражение экстранодулярных органов встречалось в трёх (7%) случаях.

Биопсия поражённых лимфатических узлов с морфологическим исследованием установила, что основная доля гистологических вариантов относилась к смешанно-клеточному варианту (44.2%) и варианту лимфоидного преобладания (39.5%), что не характерно по данным российских авторов [6] (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных ЛХ по гистологическим вариантам опухоли (n=43)

Гистологический вариант	абс.	%
Вариант лимфоидного преобладания	17	39.5
Смешанно-клеточный вариант	19	44.2
Нодулярный склероз	7	16.3
Итого:	43	100%

Так как наблюдение охватывает период в 29 лет, естественно, что протоколы лечения ЛХ менялись. Несмотря на это, все больные получали химиотерапевтическое или химиолучевое лечение, в соответствии со степенью распространённости заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Варианты терапии больных ЛХ (n=69)

Методы лечения	абс.	%
Комбинированное лечение:		
Полихимиотерапия+лучевая терапия	15	34.9
Полихимиотерапия	28	65.1
Итого:	43	100%

Для оценки эффективности противоопухолевой терапии пациентки в возрасте от 12 до 52 лет, получившие на первом этапе химиотерапевтическое лечение, были распределены на две группы: больные первой группы (n=14) получили в качестве первой линии химиотерапии схемы ABVD и BEACOPP (табл. 3). Во II-ой группе (n=29) были применены следующие схемы и их вариации: CVPP (Ломустин – 75 мг/м² внутрь в 1 день; Винбластин, 4 мг/м²/сут. в/в в 1 и 8 день; Прокарбазин – 100 мг/м²/сут. внутрь в 1-14 дни; Преднизолон – 30 мг/м²/сут. внутрь в 1-14 дни (только в 1-й и 4-й курсы лечения); курс повторяют каждые 28 сут.); COPP (Циклофосфамид – 600 мг/м² в/в 30-мин. инфузия в 1 день; Винкристин – 1.4 мг/м² в/в в 1 день; Прокарбазин – 100 мг/м² внутрь в 1-7 дни; Преднизолон – 20 мг/м² внутрь в 1-14 дни; курс повторяют каждые 28 сут.), CNOP (Циклофосфамид – 750 мг/м² в/в в

1 день; Доксорубин – 50 мг/м² в/в в 1 день; Винкрестин – 1.4 мг/м² в/в (максимальная доза 2 мг) в 1 день; Преднизолон – 100 мг/м²/сут. внутрь в 1, 2, 3, 4 и 5 дни; курс повторяют каждые 21 сут.).

Таблица 3

Показатели эффективности противоопухолевой терапии у пациенток, страдающих ЛХ, %

Эффективность терапии	I группа (n=14)	II группа (n=29)
Критерии эффективности противоопухолевой терапии, %		
Полная ремиссия	71.4±12.1	37.9±9.01
Неуверенная полная ремиссия	14.3±9.35	10.3±5.65
Частичная ремиссия	14.3±9.35	31.03±8.59
Без эффекта	0	17.24±7.01
Прогрессирование	0	3.44±3.38
Нарушение ритма лечения	57.2±13.2	58.6±9.14
Выживаемость, мес.		
Общая выживаемость	22.6±4.55	35.2±5.2
Безрецидивная выживаемость	14.8±3.74	15.5±4.19
Осложнения, %		
Ранние осложнения:	35.7±12.8	51.7±9.3
Анемия легкой и средней степени тяжести	7.1±6.9	6.9±4.7
Лекарственная интоксикация	7.1±6.6	10.3±5.6
Лейкопения	21.4±10.9	17.2±7
Токсический гепатит	0	10.3±5.6
Функциональное нарушение зрения	0	3.4±3.4
Нарушение менструального цикла	0	3.4±3.4
Рецидив	14.3±9.3	34.5±8.8
Повторные рецидивы	0	13.8±6.4
Отказ от лечения в ходе химиотерапии	0	10.3±5.6
Судьба не известна	35.7±12.8	41.4±9.1
Летальный исход	7.1±6.9	31±8.6

У больных I группы отмечается высокая непосредственная эффективность противоопухолевой терапии, а также отсутствие прогрессирования заболевания в ходе лечения по сравнению с таковыми во II группе.

Реиндукционная лучевая терапия проводилась на первичные очаги поражения лимфатических узлов (шейные, над- и подключичные, подмышечные, медиастенальные), разовой очаговой дозой (РОД) – 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) варьировала от 30 до 46 Гр. В обеих группах среди ранних осложнений лучевой терапии наиболее часто встречались лейкопения и постлучевой дерматит, а среди поздних осложнений – кардиосклероз, пневмосклероз, дисфункция щитовидной железы; вторичная злокачественная опухоль в лёгком была обнаружена в одном случае (при облучении органов средостения).

Основными причинами прогрессирования заболевания и летального исхода были: негативное отношение к химиолучевой терапии и отказ от лечения (n=10), нарушение ритма лечения (n=38), низкий социально-экономический статус пациентки и её родственников (n=22), морфологические ошибки (n=4). В большинстве случаев имела место совокупность нескольких причин.

В ы в о д ы

Таким образом, непосредственная эффективность химиотерапевтического лечения у больных I группы, получавших схемы ABVD, BEACOPP, была выше, чем во II группе. Такие осложнения лечения, как лекарственная интоксикация, угнетение ростков костного мозга, нарушения оварио-

менструального цикла, чаще имели место во II группе. Однако, в связи с высокой частотой нарушения ритма лечения, у пациенток репродуктивного возраста, страдающих ЛХ, в обеих группах отмечались неудовлетворительные отдаленные результаты химиотерапии.

Поступило 12.03.2013 г.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Swerdlow A.J. – Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2003, v.30, pp.3-12.
2. Herbertson R. – Cancer. Treat. Rev, 2005, v.31, pp.339-360.
3. Ахмедова З.Б., Умарова С.Г. – Проблемы и достижения современной медицины. – Душанбе, 2011, с. 38-40.
4. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – 3-е изд., доп. и пер. – М.: Практическая медицина, 2011, 512 с.
5. Abrahamsen A.F. – Ann. Oncol, 1996, v.7, pp.145-150.
6. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Руководство по онкологии. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008, 840 с.

З.Б.Ахмедова

НАТИҶАИ ТАБОБАТИ ЛИМФОМАИ ХОДЖКИН ДАР ЗАНҶОИ ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН

Муассисаи давлатии «Маркази Ҷумҳуриявии илмӣ саратон»

Дар мақола асоснокӣ таъсири бевоситаи нақшаҳои гуногуни табобати кимиёвӣ беморӣ лимфомаи Ходжкин оварда шудааст. Аворизҳои табобат ба монанди интоксикасияи доругӣ, пастшавии фаъолияти мағзи устухон, вайроншавии давраи ҳайзбинӣ дар беморони синну соли репродуктивӣ мушоҳида мешавад. Файр аз ин, бинобар вайрон кардани реҷаи табобат, натиҷаҳои он қаноатбахш нест.

Калимаҳои калидӣ: лимфомаи Ходжкин – синну соли репродуктивӣ – табобати кимиёвӣ – умрбинӣ.

Z.B.Ahmedova

RESULTS OF HODGKIN'S LYMPHOMA TREATMENT IN THE WOMEN IN THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN

Government Department "The Republican Oncological Scientific Center"

The article illustrates immediate efficiency of various schemes of chemotherapy in the patients with Hodgkin's lymphoma. Such complications as a medicinal intoxication, oppression of bone marrow sprouts, infringement of ovario-menstruation cycle, took place in the patients of active reproductive age with Hodgkin's lymphoma. In connection with high frequency of infringement of the treatment rhythm, the unsatisfactory remote results of chemotherapy were marked.

Key words: Hodgkin's lymphoma – reproductive age – chemotherapy – survival rate.