

© Коллектив авторов, 2009

М.Б. Белогурова^{1,2}, Г.Г. Рагулеску^{1,2}, Т.Д. Викторович^{1,2},
Э.Д. Чавпецова², Л.И. Шац^{1,2}, Ю.В. Диникина¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПО ПРОТОКОЛАМ DAL-HD И GPON-HD

¹Кафедра онкологии Санкт-Петербургской государственной медицинской педиатрической академии,
²отделение детской онкологии и гематологии Городской клинической больницы №31, г. Санкт-Петербург

В отделении детской онкологии и гематологии ГКБ №31 Санкт-Петербурга с 1992 г. по настоящее время было пролечено 64 пациента с диагнозом лимфомы Ходжкина по протоколам DAL-HD-90 и GPON-HD-95, GPON-HD-2002: общая выживаемость составила 94,86%, безрецидивная — 96,5%. Отдаленные последствия терапии были выявлены лишь у 6,25% больных. С 2009 г. у первичных пациентов используется методика забора ткани яичников у девочек и спермы у мальчиков до начала криотерапии с последующей криоконсервацией с целью восстановления в дальнейшем репродуктивной функции. Полученные данные убедительно показывают, что данная терапия эффективна, безопасна и легко воспроизводима в онкогематологических отделениях.

64 patients with Hodgkin's lymphoma were treated in City Clinic №31 (St-Petersburg) in unit of pediatric oncology/hematology according to DAL-HD-90, GPON-HD-95 and GPON-HD-2002 protocols. Total survival rate was 94,86%, disease-free survival rate was 96,5%. Long-term effects of therapy occurred only in 6,25% of cases. We use cryoconservation of patient's ovarian tissue or sperm in primary-diagnosed cases of lymphoma before therapy start in order to restore patient's reproductive capacity in future. Data of examination shows that this therapy is effective, safe and can be easily repeated in every oncohematological unit.

Болезнь Ходжкина (БХ) как отдельная нозологическая единица впервые была описана английским врачом Т. Hodgkin в 1832 г. За прошедший почти двухвековой период собран огромный материал, который позволил охарактеризовать особенности ее течения, выявить клинико-морфологические сопоставления и изучить пути распространения [1]. Вопросы лечения БХ не теряют своей актуальности и в наши дни в связи частой встречаемостью данной патологии как среди детского, так и взрослого населения. По данным популяционного ракового регистра за 2008 г., в структуре онкологической заболеваемости детей Санкт-Петербурга в возрастной группе 10–14 лет злокачественные лимфомы вышли на 1-е место и составили 30,7%, равно как для девочек, так и для мальчиков. За период 2002–2006 гг. в Санкт-Петербурге было зарегистрировано 386 первичных пациентов детского возраста с онкологической патологией, из них пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) было 57 (что составило 14,7% от общего числа заболевших): в возрасте до 14 лет — 18, подростков (15–17 лет) — 39 [2]. На сегодняшний день достигнуты серьезные успехи в лечении данной патологии, что позволило отказаться от взгляда на этот процесс как неизбежно фатальный и рассматривать его как практически излечимое заболевание. В настоящее время в большинстве публикаций из онкопедиатрических клиник всего мира сообщается о возможности достижения 5–10-летних ремиссий у 90% и более больных, что практически приравнивается к излечению [3, 4]. В связи с хорошим прогнозом у пациентов с БХ появилась

необходимость уменьшения числа негативных последствий лечения без потери его эффективности, и это стало возможным лишь с момента внедрения программного лечения больных. Благодаря более длительным срокам наблюдения за излеченными в детстве пациентами выяснилось, что многие из них, несмотря на полную ремиссию по основному заболеванию, страдают тяжелыми, порой фатальными, осложнениями, связанными с проведенным лечением. Из наиболее частых побочных отдаленных эффектов лечения отмечены вторичные опухоли (лейкозы, рак щитовидной железы, рак желудка, рак пищевода, опухоли мягких тканей), бесплодие, кардиомиопатия, патология сердечных клапанов [4–7]. Потенциальные последствия проводимой терапии и механизмы их возникновения приняты во внимание при разработке новых протоколов. На сегодняшний день «золотым» стандартом является применение риск-адаптированного лечения, т. е. определение необходимого числа циклов химиотерапии (ХТ) с учетом группы риска для конкретного больного с последующим облучением пораженных зон в объеме модифицированных полей облучения. Помимо этого, рандомизированно изучается возможность полного отказа от облучения в определенных ситуациях.

Материалы и методы исследования

В отделении детской онкологии и гематологии Городской клинической больницы №31 Санкт-Петербурга с 1992 г. начал применяться ориги-

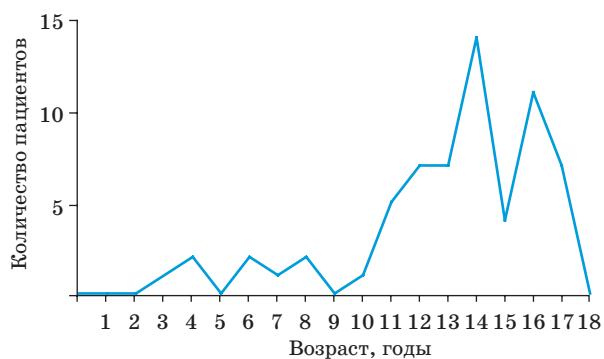


Рис. 1. Распределение детей с LX по возрасту.

нальный протокол группы немецко-австрийских исследователей DAL-HD-90 (и в дальнейшем — последовательные протоколы GPOH) для лечения БХ. За период с 1992 по 2009 гг. было пролечено 60 пациентов по протоколам DAL-HD-90, GPOH-HD-95 и 4 человека — по протоколу GPOH-HD-2002 с впервые диагностированной LX в возрасте от 3 до 17 лет (медиана возраста 14 лет) (рис. 1). Основные характеристики этих больных представлены в табл. 1.

Обследование включало в себя тщательный сбор анамнеза с уточнением наследственности, выяснением наличия сопутствующей патологии, выявление В-симптоматики (за последние 6 месяцев) и объективное обследование: осмотр с оценкой первичных оча-

Таблица 1

Клиническая характеристика наблюдаемых детей и подростков с LX

Клинические характеристики		Абсолютное число	%
Пол	мужской	32	50
	женский	32	50
Стадия	IA	5	7,8
	IB	1	1,5
	IIA	29	45,3
	IIB	11	17,1
	IIIA/ЕА	4/1	6,2/1,5
	IIIB	7	10,9
	IVА	3	4,6
Гистологический тип	нодулярный склероз	52	81,2
	смешанно-клеточный вариант	12	18,8
	лимфоидное преобладание	0	0
	лимфоидное истощение	0	0
Число зон поражения	1–3	39	60,9
	4 и >	25	39,1

гов поражения (локализация, размер); клинический и биохимический анализы крови с оценкой уровня фибриногена, ЛДГ и некоторых других показателей; комплекс лучевых методов диагностики: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗИ зон первичного поражения, КТ органов грудной клетки и брюшной полости, МРТ по показаниям, биопсия пораженного периферического лимфатического узла с гистологическим исследованием. При выявлении у пациентов В-симптомов в обязательном порядке производили трепанобиопсию костного мозга с последующим гистологическим исследованием. На сегодняшний день для установления диагноза LX только гистологического исследования биопсийного материала является недостаточным. В связи с трудностями дифференциального диагноза между LX и неходжкинскими лимфомами иммуногистохимическое исследование биопсийного материала является облигатным. В последние годы метод иммуногистохимии стал обязательным у наших пациентов и был выполнен у 36 детей, что составило 56,2% от общего числа больных.

Результаты и их обсуждение

По данным литературы, пик заболеваемости БХ у детей приходится на возраст старше 10 лет. Заболевание редко встречается у детей до 5 лет и практически не встречается в возрасте до 2 лет. Распределение больных по полу существенно зависит от возраста пациентов. Так, в возрасте до 11 лет среди мальчиков БХ встречается в несколько раз чаще, чем среди девочек [1, 6, 8]. В нашем исследовании прослеживается следующая закономерность заболеваемости LX в зависимости от пола и возраста: в возрасте до 11 лет в числе заболевших преобладали мальчики (соотношение мальчиков и девочек составило 3,5:1), после 11 лет оба пола поражаются практически с одинаковой частотой (1,3:1) (рис. 2).

Многие авторы отмечают эпидемиологические вариации в возникновении БХ: так, в развивающихся странах мира (Северная Африка, Южная Америка) 70% больных составляют дети в возрасте до 10 лет с преобладанием смешанно-клеточного типа и варианта с лимфоидным истощением, тогда как в высокоразвитых странах чаще болеют дети,

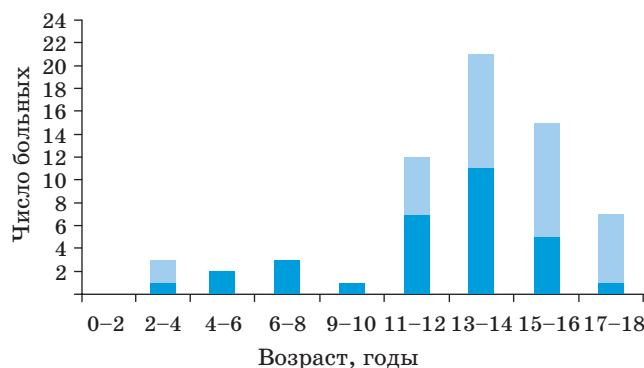


Рис. 2. Распределение детей с LX по полу и возрасту.

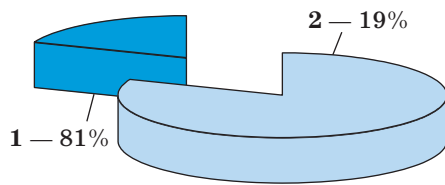


Рис. 3. Распределение пациентов по гистологическим типам опухоли.

1 — смешанно-клеточный вариант, 2 — нодулярный склероз.

относящиеся к подростковой группе, с гистологическим вариантом опухоли нодулярным склерозом и лимфоидным преобладанием [1, 5].

Как видно из рис. 3, в группе наших пациентов преобладал вариант нодулярного склероза, который был выявлен у 52 пациентов, что составило 81% от общего числа больных.

Таблица 2

**Гистологический вариант ЛХ
в зависимости от возраста**

Гистологический вариант	Возраст, годы		
	≤ 7	8–11	≥ 11
Нодулярный склероз 100%	3 (5,7%)	7 (13,4%)	42 (80,7%)
Смешанно-клеточный вариант 100%	3 (25%)	1 (8,3%)	8 (66%)

Из табл. 2 следует, что в возрасте до 7 лет пациенты с нодулярным склерозом составили 5,7% в сравнении с 25% в этой же возрастной группе со смешанно-клеточным вариантом. Таким образом, в нашей когорте больных у детей младше 7 лет смешанно-клеточный вариант опухоли встречался чаще. При обследовании у всех пациентов определяли уровень фибриногена в сыворотке крови перед началом терапии, в период лечения и в процессе динамического наблюдения. По данным некоторых авторов, в проведенных исследованиях

Таблица 3

**Содержание фибриногена
в сыворотке крови больных ЛХ
перед началом терапии**

Количество пациентов	Стадия	Фибриноген, г/л	
		M±m	частота патологических значений, %
5	IA	3,44±0,65	1
1	IB, I _{EA}	3,0	—
29	IIA	3,33±0,3	5
11	II _B , II _{EA}	4,47±0,3	11
5	IIIA	4,03±0,5	1
7	IIIB, II _{EB}	3,28±0,9	2
3	IVA	4,0±0,7	1
3	IVB, IV _{EA}	5,85±3,6	1

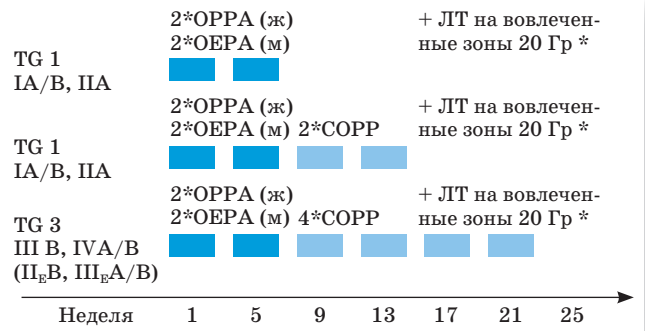


Рис. 4. Программа лечения по протоколу GPOH-ND-95. * доза лучевой терапии варьирует в зависимости от ответа на химиотерапию.

отмечена достоверная зависимость между стадией заболевания, наличием В-симптомов и содержанием фибриногена [1]. В табл. 3 представлена корреляция уровня фибриногена и стадии заболевания.

Однако четкого влияния этого показателя на стадию болезни не выявлено ($p > 0,05$). До начала лечения уровень фибриногена был повышен у 22 из 64 больных. Следует отметить, что у детей с распространенными стадиями заболевания или В-симптомами, начиная со II_B стадии, уровень фибриногена был повышен значительно чаще на момент установления диагноза, хотя не во всех случаях эти данные были статистически достоверны. На момент рецидива или прогрессирования заболевания практически во всех случаях уровень фибриногена был выше нормы.

Программа лечения (GPOH-ND-95) (рис. 4):

1) в протоколе GPOH-ND-2002 проведена замена Натулана на Дакарбазин в схемах ОРРА и СОРР снижения вероятности нежелательных токсических воздействий на репродуктивную систему. Все пациенты независимо от пола получали химиотерапию по схеме OEPA и COPDas;

2) лучевая терапия (ЛТ):

- После завершения курсов ХТ проводили облучение вовлеченных зон. Доза ЛТ зависела от статуса больного. Перед началом ЛТ проводилось обследование (рестадирование) с оценкой состояния каждой вовлеченной зоны. При остаточной опухоли <25% и объеме опухолевой ткани менее 50 мл доза локального облучения составляла 20 Гр. При остаточной опухоли >25% и объеме остаточной опухолевой ткани менее 50 мл доза локального облучения составляла 25–30 Гр;

- При остаточном объеме опухолевой ткани 50 мл и более доза локального облучения составляла 35 Гр.

Для оценки статуса больного после проведения ХТ использовались все рутинные методы диагностики, а также КТ. С 2004 г. в диагностический комплекс включена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Критерии оценки эффекта проводимой терапии:

полная ремиссия — отсутствие клинических, рентгенологических и любых других симптомов БХ;

Таблица 4

Оценка эффекта проводимой терапии у наблюдаемых больных ЛХ

Стадия	Полная ремиссия		Частичная ремиссия по завершении терапии	Прогрессирование	Рецидив
	до проведения ЛТ	после проведения ЛТ			
IA/B, IIA	19	13	—	—	1
IIIB, IIIA +IEA/B, IIEA	7	11	—	—	—
IIIB, IVA/B +IIEB, IIIEA/B	3	8	—	—	1

частичная ремиссия — регресс опухоли не менее, чем на 75%, отсутствие В-симптомов;

прогрессирование — увеличение размеров опухоли на 25%, появление новых очагов или возврат к В-симптоматике.

Кривые общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости были построены по методу Kaplan–Meier.

Из табл. 4 видно, что из 64 пролеченных пациентов полная ремиссия была достигнута у 61 (95,3%), причем время достижения ремиссии существенно зависели от стадии заболевания. Так, например, при IA/B, IIA стадиях полной ремиссии удавалось достичь уже после проведения 2 курсов ХТ (у 19 пациентов из 31). При более распространенных стадиях в большинстве случаев полная ремиссия достигалась после проведения ЛТ. Из 64 детей умерло 3 (4,6%), средний возраст составил 15,2 лет (13 лет, 16 лет, 17 лет). У 2 детей развился ранний рецидив заболевания в сроки до года. У одной из пациенток достигнута полная 2-я ремиссия после проведения 2-й линии терапии и аутологичной трансплантации костного мозга, вторая пациентка в настоящее время получает противорецидивное лечение и находится в ремиссии.

При анализе наших данных общая выживаемость (рис. 5) составила $94,86 \pm 2,89\%$ (сроки наблюдения от 8 до 210 мес). Практически после 29 месяцев наблюдения показатели выживаемости не менялись, и пациенты с этого момента могут считаться излеченными.

Безрецидивная выживаемость (рис. 6) в нашей группе пациентов составила $96,5 \pm 2,37\%$. Все больные, достигшие 1-й ремиссии живы, 2 пациента с рецидивом заболевания достигли 2-й ремиссии и живы, а у 3 умерших от прогрессирования заболевания пациентов ремиссии не было ни на одном из этапов лечения. Продолжительность ремиссии колебалась от 1 до 210 мес.

Бессобытийная выживаемость (рис. 7) составила $92,1 \pm 3,39\%$. Все события (смерть, рецидив) произошли в период до 11 мес.

В период лечения проводилось динамическое наблюдение за пациентами посредством выполнения следующих обследований: УЗИ пораженных групп лимфоузлов, рентгенограмма органов грудной клет-

ки; КТ/МРТ контроль выполняли в 1-й группе пациентов (TG1) после 2 курсов ХТ и через месяц после окончания ЛТ; во 2-й и 3-й (TG 2, 3) группах — перед началом 3-го и (в случае отсутствия ремиссии) 5-го курсов ХТ соответственно и в конце программы терапии, т. е. через месяц после окончания ЛТ. У 5 пациентов после завершения всей лечебной программы сохранялись увеличенные лимфатические узлы, доступные пальпации или оцениваемые по УЗИ и КТ как специфическое поражение. Несколько лет назад таким пациентам в обязательном порядке выполняли повторную биопсию увеличенного

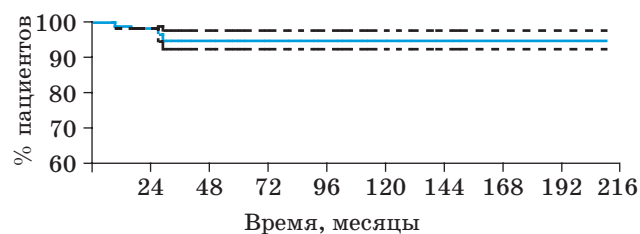


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов. OS=84,86%, SEM=2,893.

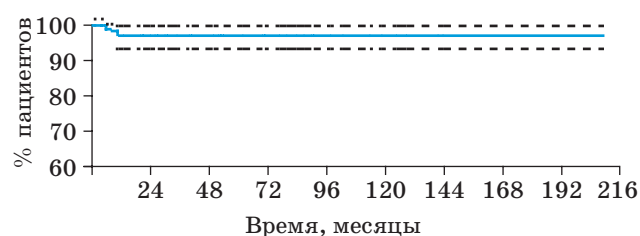


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость пациентов. DFS=96,5%; SEM=2,377; количество пациентов — 64, рецидивов — 2 случая.

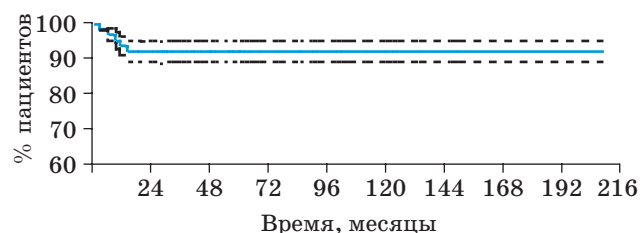


Рис. 7. Бессобытийная выживаемость пациентов. EFS=92,8%; SEM=3,399.

лимфатического узла с последующим гистологическим исследованием материала. Ни в одном случае не была выявлена живая опухолевая ткань. Сегодня с внедрением новой методики — ПЭТ — стало возможным оставлять таких пациентов под динамическим наблюдением при отсутствии метаболической активности в этих очагах по данным ПЭТ.

При проведении ХТ по вышеописанным программам ранних токсических эффектов лечения практически выявлено не было. Из отмеченных проявлений ранней токсичности имели место стоматит I–II степени (1,5%), стоматит II степени (3%), кандидозный эзофагит + язва двенадцатиперстной кишки (1,5%), периферическая нейропатия (1,5%), дисфункция синусового узла слабой степени (1,5%) [1, 9].

За время наблюдения за пациентами после окончания терапии были выявлены следующие поздние последствия ЛТ в сроки от 2 до 8 лет:

1) атрофия мышц шеи слева + атрофия проксимального отдела ключицы после облучения шейно-надключичной области + носоглотки в дозе 26 Гр;

2) атрофия мышц шеи слева после облучения шейно-надключичной области + средостения в дозе 26 Гр;

3) оксифильная аденома околоушной слюнной железы — доза на шейно-надключичную область составила 35Гр, на средостение — 35 Гр;

4) медуллярная карцинома щитовидной железы — доза облучения на над/подключичные области 20 Гр, лимфоузлы средостения + легкие — 20 Гр.

По данным некоторых авторов, у женщин, получавших в детском возрасте лечение прокарбазином, циклофосфамидом и другими алкилирующими препаратами, стали выявляться признаки субфертильности [1, 10]. В исследовании S. Clark и соавт. (1995) отмечено, что у 76% женщин, получавших в детстве указанные препараты, диагнос-

тируется аменорея; при наблюдении в динамике менструальный цикл восстанавливался лишь у 10 из 26 пациенток, у остальных требовалась заместительная гормональная терапия. В связи с различной природой цитотоксического повреждения и индивидуальной чувствительностью достаточно трудно предсказать вероятность бесплодия в последующей жизни. Согласно типу опухоли и ассоциированным с ней лечением (применение алкилирующих агентов), пациентов с ЛХ следует относить к среднему/высокому риску возникновения субфертильности [7, 10, 11]. С внедрением новой методики сохранения фертильности у девочек — криоконсервации ткани яичников — стало возможным улучшить качество жизни пациенток по завершении терапии [11]. С 2009 г. у первичных пациентов перед началом терапии в нашем отделении внедрена методика забора ткани яичника у девочек и спермы у мальчиков с последующей криоконсервацией с целью восстановления в дальнейшем репродуктивной функции.

Выводы

1. ЛХ у детей в настоящее время может рассматриваться как практически излечимое заболевание.

2. Доза лучевой терапии 20 Гр может считаться необходимой и достаточной для детей с ЛХ. Снижение дозы ЛТ в сравнении с историческим контролем (35–40 Гр) дает основание предполагать, что это приведет к уменьшению поздних осложнений ЛТ без потери ее эффективности.

3. Практика забора спермы у мальчиков и ткани яичника у девочек до начала терапии ЛХ с последующей криоконсервацией должна быть включена в стандарт лечения больных с ЛХ с целью восстановления в дальнейшем репродуктивной функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колыгин Б.А. Лимфогранулематоз у детей. СПб.: Гиппократ, 2006.

2. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2007 г. Ежегодник Популяционно-ракового регистра. СПб: Коста, 2008: 139–185.

3. Doerffel W, Lueders H, Ruehl 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. Paediatr.* 2003; 215: 139–145.

4. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's lymphoma. Factors Project on Advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1506–1514.

5. Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R. *Paediatric Oncology*. 3rd ed. London, 2004: 267–283.

6. Stiller CA. What causes Hodgkin's disease in children. *Review. Eur. J. Cancer.* 1998; 34: 523–528.

7. Thomson AB, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WH. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Bailliere's Best Practice*

and Research. *Clin. Endocrinol. Metabol.* 2002; 16: 311–334.

8. Schellong G, Poetter R, Braemswig JH et al. For the German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group: High Cure Rates and Reduced Long-Term Toxicity in Pediatric Hodgkin's Disease. The German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3736–3744.

9. Schellong G, Riepenhausen M. Late effects after therapy of Hodgkin's Disease: Update 2003/2004 on overwhelming post-splenectomy infections and secondary malignancies. *Klin. Paediatr.* 2004; 216: 364–369.

10. Gerres L, Braemswig JH, Schlegel W. The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1998; 83: 2217–2222.

11. Быстрова О.В., Тапильская Н.И., Лисянская А.С., Манихас Г.М. Криоконсервация ткани яичника у пациенток со злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы. Материалы XVII ежегодной международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». Казань, 2007: 44–45.