

О.В. Шайда  
О.В. Балицкая

Институт онкологии  
АМН Украины, Киев, Украина

**Ключевые слова:** опухоли у детей, неходжкинские злокачественные В-клеточные лимфомы, протокол VFM.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕСЯТИЛЕТНЕГО ОПЫТА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С В-КЛЕТОЧНЫМИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ ПО ПРОТОКОЛУ VFM

**Резюме.** Представлен десятилетний опыт работы отделения детской онкологии Института онкологии АМН Украины в лечении детей с В-клеточными неходжкинскими злокачественными лимфомами (В-НХЛ) с использованием протокола VFM (Берлин—Франкфурт—Мюнстер) в модификациях VFM-92 и НХЛ-ДГЛЛУ-99. В 1995—2005 гг. по данной программе пролечено 78 детей в возрасте от 2 до 14 лет с первичной В-НХЛ II—IV стадии. Пролечены непосредственные и отдаленные результаты лечения. В состоянии ремиссии находится 61 (78,2%) пациент из 78, в том числе с В-НХЛ II стадии — 86,7% пациентов, III стадии — 80%. Десятилетняя бессобытийная выживаемость составила 76%.

В-клеточные неходжкинские лимфомы (В-НХЛ) составляют более 50% всех НХЛ детского возраста. Около 90% из них имеют интраабдоминальную локализацию, относятся к НХЛ высокой степени злокачественности (чаще всего — к НХЛ типа Беркитта). Для данных новообразований характерен быстрый рост (короткое время удвоения массы), крайне агрессивное течение, возможность ранней генерализации и/или диссеминации процесса [1, 2, 4]. До недавнего времени В-НХЛ относились к онкопатологии детского возраста, имеющей крайне неблагоприятный прогноз. В последние десятилетия в мировой онкопедиатрии, в частности терапии НХЛ, были достигнуты принципиальные успехи, связанные с разработкой и широким внедрением в практику современных программ лечения, основным компонентом которых является интенсивная полихимиотерапия (ПХТ) с применением цитостатиков в высоких и/или средневысоких дозах [3—5]. При применении данных программ уровень 3—5-летней полной ремиссии, приравняваемой к практическому выздоровлению у детей с НХЛ (в том числе и В-НХЛ), достигает 70—80% [4—6].

Одним из таких режимов с доказанной в рамках мирового опыта высокой результативностью и воспроизводимостью, признанным мировым сообществом детских онкологов в качестве лучшего протокола лечения НХЛ, является протокол VFM (Берлин—Франкфурт—Мюнстер) [5], хорошо известный в Украине и используемый в практике детских онкогематологов и онкологов с начала 1990-х гг.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении детской онкологии Института онкологии АМН Украины использовали протокол VFM в

модификациях VFM-92 и НХЛ-ДГЛЛУ-99 у 38 больных с 1995 по 1999 г. и у 40 пациентов — с 1999 по 2005 г. Учитывая, что в работе использованы модификации одного и того же протокола, не имеющие принципиальных различий, мы сочли возможным объединить пациентов, получавших терапию по данным программам, в одну группу наблюдения. При применении протокола были внесены следующие изменения. Во-первых, длительность инфузии метотрексата (в дозе 500—1000 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела) сократили с 24 до 12 ч, во-вторых, кратность введения кальция фолината составила 6 введений каждые 6 ч (предусмотренных протоколом 2 введения). Интервал от конца инфузии метотрексата до начала введения кальция фолината и дозы соответствовали протоколу. Изменения в протокол были внесены на основе опыта, накопленного в отделении при использовании высокодозового метотрексата в терапии солидных опухолей, в частности — при остеогенных саркомах. Увеличение кратности введения кальция фолината позволило снизить частоту глубокой нейтропении и, возможно, вероятность развития такого осложнения, как энтероколит, поскольку согласно данным литературы одной из причин развития осложнений являются низкие остаточные концентрации метотрексата (ниже критического уровня, представленного в протоколе) [5].

За указанный период терапию по данной программе получали 78 детей в возрасте от 2 до 14 лет с первичной В-НХЛ II—IV стадии по Murphy (II стадия — у 15, III — у 60, IV — у 3 пациентов: 2 с поражением ЦНС и 1 — костного мозга). Морфологическая верификация диагноза, а также определение иммунофенотипа опухоли проведены у всех больных,

## ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ У ДІТЕЙ

при этом у 59 (75,6%) из 78 детей НХЛ были отнесены к лимфомам типа Беркитта.

У 62 (79,5%) детей группы наблюдения были диагностированы НХЛ интраабдоминальной локализации. У 49 пациентов отмечена распространенная (нерезектабельная) форма заболевания, сопровождающаяся механической желтухой с уровнем билирубина 70–230 ммоль/л (6 пациентов), частичной кишечной непроходимостью (7 пациентов), гидронефротической трансформацией почек (8 детей), выраженным асцитом (21 пациент — 26,9%). Экстранодальные поражения носили следующий характер: первичное вовлечение почек — у 4, желудка — у 3, яичника — у 4, илеоцекального угла — у 8 пациентов. У 8 больных выполнены радикальные операции, у 7 из них — резекция илеоцекального угла, у 1 — правосторонняя тубовариоэктомия. В условиях нашей клиники 2 пациентам мы вынуждены были осуществлять чрескожную пункцию и дренирование почечных лоханок, учитывая выраженную компрессию мочеточников опухолью.

У остальных 29 детей выявлена НХЛ с инициальным поражением лимфоузлов шеи и/или подмышечных областей (17) и носоглотки (15).

Согласно критериям протокола VFM 18 (23,1%) детей были отнесены ко II группе риска, 57 (73,1%) — к III. Поражение ЦНС диагностировано у 2 (2,6%) пациентов, костного мозга (24,5% blastov) — у 1 (1,3%). Следует отметить, что у 11 пациентов с III и IV стадией заболевания (в основном дети с распространенными нерезектабельными формами НХЛ с поражением брюшной полости) было проведено от 1 до 3 блоков ПХТ метотрексатом в дозе 5 г/м<sup>2</sup> в соответствии с оригинальным протоколом. Показаниями к применению метотрексата в дозе 5 г/м<sup>2</sup> в нашем исследовании были: IV стадия с поражением ЦНС, отсутствие своевременной ремиссии в случае приема метотрексата в дозе 1 г/м<sup>2</sup>.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Непосредственная эффективность ПХТ по протоколу VFM могла быть оценена только у 70 больных, так как 8 пациентам были проведены оперативные вмешательства по месту жительства и оценить ответ первичной опухоли на ПХТ не представлялось возможным. У 53 (75,7%) больных отмечалась полная регрессия опухоли после 2–3 блоков. У 11 (14,1%) детей выявлено прогрессирование опухолевого процесса на фоне лечения, в том числе и у больного с инициальным поражением костного мозга. У 2 больных развились ранние рецидивы заболевания (в течение от 1 до 3 мес). У 1 пациента возник поздний рецидив через 1 год после окончания лечения. У 2 больных с поражением ЦНС ремиссии достигнуть не удалось, несмотря на то что метотрексат у них применяли в дозе 5 г/м<sup>2</sup> согласно оригинальному протоколу VFM. У 1 из пациентов через 1,5 года после окончания лечения диагностирован вторичный миелоидный лейкоз. 1 ребенок

погиб в период ремиссии от печеночной недостаточности, развившейся на фоне обострения вирусного гепатита В.

В настоящее время в состоянии ремиссии находится 61 (78,2%) ребенок. Сроки наблюдения этих пациентов представлены в таблице.

Таблица  
Сроки наблюдения детей с В-НХЛ, находящихся в состоянии полной ремиссии, после лечения по программе VFM (n = 61)

Сроки наблюдения	Количество наблюдений	
	n	%
< 6 мес	2	3,3
6–12 мес	4	6,6
> 1 года	3	4,9
> 3 лет	18	29,5
> 5 лет	34	55,7

В группе пациентов со II стадией заболевания в настоящее время в состоянии ремиссии находятся 86,7% пациентов, с III стадией — 80%.

Для оценки бессобытийной выживаемости больных использован статистический метод Каплана — Мейера, полученные данные представлены на рисунке.

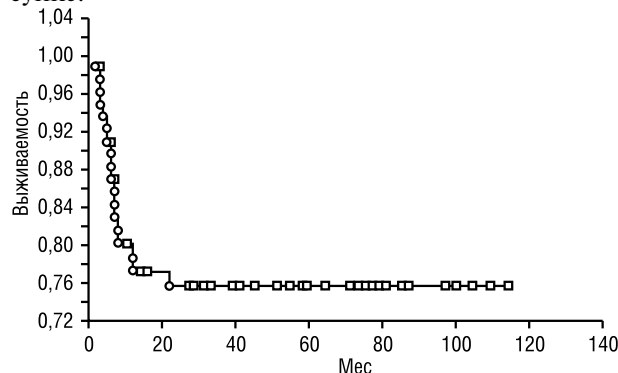


Рисунок. Десятилетняя бессобытийная выживаемость больных с В-НХЛ, получавших лечение по протоколу VFM (n = 78; p = 0,038)

Десятилетняя бессобытийная выживаемость составила 76%.

Анализ характера и частоты осложнений (оценивали по критериям ВОЗ), отмечаемых при лечении детей с В-НХЛ по протоколу VFM, осуществляли в расчете на суммарное количество проведенных блоков интенсивной ПХТ (n = 440). Основным проявлением токсического действия ПХТ была миелосупрессия. Лейкопения III–IV степени выявлена в 37,5–40,4% случаев. В 35,9% наблюдений она носила фебрильный характер, в 26 (5,9%) случаях сопровождалась развитием серьезных инфекционных осложнений (сепсис и/или пневмония). Тромбоцитопения IV степени развилась в 184 (41,8%) случаях. Мукозиты различной тяжести отмечали в 30,6%, гепатотоксичность I–II степени в 6,7% случаев. 2 больных погибли после 1-го и 2-го блоков ПХТ на фоне агранулоцитоза, тромбоцитопении IV степени с массивным геморрагическим синдромом с аутоиммунным компонентом, развившимися на 1-е и 7-е сутки после окончания блока ПХТ. Еще 1 больной умер после 6-го блока ПХТ на фоне прогрессирования основного заболевания. Причиной смерти стало внутриплевральное кровотечение, обуслов-

ленное некупируемой тромбоцитопенией IV степени. Таким образом, смертность в группе наблюдения, вызванная токсическими осложнениями ПХТ, составила 3,8%.

### ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что данная модификация протокола BFM, применяемая в Украине, высокоэффективна и легко воспроизводима в условиях отечественной клиники. Частота полной стойкой ремиссии, а также уровень токсических осложнений и смертности, сопоставимы с таковыми, приведенными авторами оригинального протокола.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Percy CL, Smith MA, Linet M, *et al.* Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, *et al.*, eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. No. 99–4649.
2. Lones MA, Perkins SL, Sposto R, *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma arising in bone in children and adolescents is associated with an excellent outcome: a Children's Cancer Group report. *J Clin Oncol* 2002; **20** (9): 2293–301.
3. Pinkerton CR. The continuing challenge of treatment for non-Hodgkin's lymphoma in children. *Br J Haematol* 1999; **107** (2): 220–34.
4. Dalle JH, Mechinaud F, Michon J, *et al.* Testicular disease in childhood B-cell non-Hodgkin's lymphoma: the French Society of Pediatric Oncology experience. *J Clin Oncol* 2001; **19** (9): 2397–403.
5. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, *et al.* Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin–Frankfurt–Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; **94** (10): 3294–306.
6. Atra A, Imeson JD, Hobson R, *et al.* Improved outcome in children with advanced stage B-cell non-Hodgkin's lympho-

## ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ У ДІТЕЙ

ma (B-NHL): results of the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG) 9002 protocol. *Br J Cancer* 2000; **82** (8): 1396–402.

### OUTCOMES OF TEN-YEAR EXPERIENCE OF BFM PROTOCOL B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA TREATMENT IN CHILDREN

*O. V. Shayda, O. V. Balitskaya*

**Summary.** *The paper presents ten-year experience of the Children's Department of the Oncology Institute of the Academy of Medical Sciences of Ukraine dealing with treatment of B-cell non-Hodgkin malignant lymphomas (B-NHL) in children according to the BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) protocol, BFM-92 and NHL-DGLLU-99 modifications. Over the period between 1995 and 2005, this program was applied in 78 children of 2 to 14 years of age with primary B-NHL, stages II to IV. Immediate and remote outcomes of treatment were followed. Out of 78 patients, 78.2% (61 children) are in remission, including 86.7% stage II patients and 80.0% stage III patients. The ten-year occurrence-free survival rate is 76%.*

**Key Words:** tumors in children, B-cell non-Hodgkin malignant lymphomas, BFM protocol.

#### Адрес для переписки:

Шайда Е.В.  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Институт онкологии АМН Украины,  
отделение детской онкологии