

Л и т е р а т у р а

- Schultz K.R., Pullen D.J., Sather H.N. et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007;109:926—35.
- Vrooman L.M., Silverman L.B. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:1—8.
- Smith M., Arthur D., Camitta B. et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:18—24.
- Margolin J.F., Poplack D.G. Acute lymphoblastic leukemia. In: Principles and practice of pediatric oncology, 3rd ed. P.A. Pizzo, D.G. Poplack, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
- Ritter J., Schrappe M. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Paediatric hematology, 2nd ed. J.S. Lilleyman, I.M. Hann, V.S. Blanchette, eds. London: Churchill Livingstone, 1999.
- Pui C.-H., Robison L.L., Look A.T. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2008;371:1030—43.
- Schrappe M., Stanulla M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Treatment of acute leukemias. C.-H. Pui, ed. New Jersey, Totowa: Humana Press, 2003.
- Карачунский А.И., Штакельберг А., Мякова Н.В. и др. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: 6-летние результаты нерандомизированного монотрансфузионного исследования с минимальным сроком наблюдения 2 года. *Гематол трансфузиол* 1997;5:14—8.
- Мякова Н.В., Карачунский А.И., Штакельберг А. и др. Сравнительный анализ токсичности полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколам ALL-BFM-90m и ALL-MB-91. *Педиатрия* 1997;4:29—34.
- Mastrangelo R., Poplack D.G., Bleyer W.A. et al. Report and recommendations of the Rome Workshop Concerning Poor-Prognosis Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: Biologic bases for staging, stratification, and treatment. *Med Pediatr Oncol* 1986;14:191—4.
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457—81.
- Wellek S. A log-rank test for equivalence of two survivor functions. *Biometrics* 1993;49:877—81.
- Kalbfleisch J., Prentice R. The statistical analysis of failure time data. NY: John Wiley & Sons, 1980.
- Gray R.J. A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988;16:1141—54.
- Cox D.R. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972;34:187.
- Карачунский А.И., Мякова Н.В., Румянцев Ю.В. и др. Результаты мультицентрового исследования лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB 91/ALL-BFM 90m: анализ эффективности и токсичности. *Тер арх* 2007;(7):19—26.
- Verma A., Stock W. Management of adult acute lymphoblastic leukemia: moving toward a risk-adapted approach. *Curr Opin Oncol* 2001;13(1):14—20.
- Cataland S.R., Larson R.A. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. In: Treatment of acute leukemias. C.-H. Pui, ed., New Jersey, Totowa: Humana Press, 2003.
- Румянцев Ю.В., Козлова О.Б., Бойченко Э.Г. и др. Применение высоких доз метотрексата у детей с острым лимфобластным лейкозом: промежуточные результаты лечения по протоколу ALL-MB-2002. *Вопр гематол онкол иммунопатол педиатр* 2009;8(1):18—26.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У БОЛЬНЫХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТА С И В

Г.И. Сторожаков¹, В.А. Хайленко², В.М. Шерстнев²

¹Кафедра госпитальной терапии №2; ²кафедра онкологии факультета усовершенствования врачей РГМУ, Москва

Контакты: Виктор Михайлович Шерстнев vicont@list.ru

Представлены результаты обследования 59 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ), инфицированных вирусами гепатита С и В. Для сравнения была сформирована контрольная группа пациентов, в которую вошли 59 больных ДВКЛ без вирусных маркеров.

Полученные результаты свидетельствуют о возможной этиопатогенетической роли вируса гепатита С в развитии ДВКЛ, что клинически проявляется более частым поражением селезенки, а также улучшением общей выживаемости в этой подгруппе больных.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, вирус гепатита С, вирус гепатита В

DIFFUSE LARGE B-CELLS LYMPHOMA CLINICAL FEATURES IN PATIENTS WITH HEPATITIS B AND C INFECTION

G.I. Storozhakov¹, V.A. Khailenko², V.M. Scherstnev²

¹Russian State Medical University, Moscow; ²Russian State Medical University: Faculty of Postgraduate education, Moscow

Examination results of 59 patients with diffuse large B-cells lymphoma (DLBCL) and hepatitis C and B infection are presented. Control group was constituted by 59 patients with DLBCL without virus markers.

The obtained results suggest possible etiopathogenetic role of hepatitis C virus in DLBCL development that clinically displayed more frequent spleen lesion and overall survival improvement in this subgroup of patients.

Key words: Diffuse large B-cells lymphoma, hepatitis C virus, hepatitis B virus

Введение

В мире ежегодно более 280 тыс. человек заболевают В-клеточными неходжкинскими лимфомами (НХЛ) [1]. Заболеваемость НХЛ имеет неизменную тенденцию к росту в течение последних лет; она выше в развитых странах мира, где увеличилась более чем на 50% за последние 20 лет и превышает по темпу прироста заболеваемость лимфомой Ходжкина [2]. Доля гемобластозов в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями достигла 4,7%, НХЛ составляют 2,5% от всех злокачественных опухолей. Одним из наиболее распространенных иммуноморфологических вариантов НХЛ взрослых являются диффузные В-крупноклеточные лимфомы (ДВКЛ), которые составляют 25–30% лимфом в западных и значительную часть случаев НХЛ — в развивающихся странах. При этом причины быстрого роста заболеваемости ДВКЛ остаются не исследованными с использованием доказательных методик.

Этиология гемобластозов носит многогранный характер. Наряду с такими факторами, как наследственность, химические и физические канцерогены, обсуждается роль некоторых вирусов [3]. В последнее время проводятся исследования этиологической роли различных инфекционных агентов, в частности, вирусов гепатита С (ВГС) и В (ВГВ). Вирусная инфекция может быть как этиологическим агентом, вносящим

свой вклад в развитие и клиническое течение ДВКЛ, так и случайным сопутствующим заболеванием [4].

В доступной литературе в основном представлены сведения по изучению молекулярно-биологических механизмов становления и развития ДВКЛ у больных, инфицированных вирусами гепатита, однако не уделено должного внимания особенностям клинического течения, ответу на терапию и прогнозу этих больных.

Материалы и методы

Исследование выполнено на кафедре онкологии ФУВ РГМУ на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

В работу включены данные 59 больных ДВКЛ, инфицированных ВГС и ВГВ, прошедших обследование и лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1998 по 2008 г. Для сравнения была сформирована контрольная группа из 59 больных ДВКЛ без вирусных маркеров, которые проходили обследование и лечение в период с 1999 по 2001 г.

В 1-ю группу был включен 41 больной ДВКЛ с маркерами ВГС. Больные 1-й группы имели положительные данные иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие суммарных антител к ВГС и/или положительные значения полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК ВГС в сыворотке крови. Во 2-ю группу вошли 18 больных ДВКЛ с маркерами ВГВ. У пациентов 2-й группы

выявляли HBsAg и/или определяли дополнительные антигены (HBeAg, HBcAg), наличие антител к ВГВ (анти-HBs, анти-HBc IgG/M, анти-HBe), они также имели положительные значения ПЦР на ДНК ВГВ в сыворотке крови. В контрольную группу включены 59 больных ДВКЛ, у которых серологические и ПЦР-маркеры вирусных гепатитов были отрицательными.

Характеристика пациентов и данные о состоянии ДВКЛ представлены в табл. 1. Демографические характеристики исследуемых групп отличий не имели.

Верификация диагноза ДВКЛ включала результаты цитологического, гистологического и иммуногистохимического методов исследования опухолевой ткани в соответствии с классификацией ВОЗ (2001) [1] и определение стадии согласно классификации Ann

Таблица 1. Характеристика пациентов с ДВКЛ

Показатель	1-я (n=41)	Группа 2-я (n=18)	3-я (n=59)
Возраст, годы, M±m	46±16	39±16	58±15
Мужчины/женщины	22/19	10/8	30/29
Время от диагностики гепатита до выявления НХЛ, годы			
< 5	5/41 (12)	2/18 (11)	—
5–10	6/41 (15)	3/18 (17)	—
>10	11/41 (27)	5/18 (28)	—
Стадия НХЛ:			
I–II	28/41 (68)	13/41 (72)	32/59 (54)
III–IV	13/41 (32)	5/41 (28)	27/41 (46)
Наличие В-симптомов	11/41 (27)	4/18 (22)	20/59 (34)
Селезенка:			
поражение	15/41 (37)	5/18 (28)	5/59 (8)
удаление	5/41 (12)	0/18 (0)	2/59 (3)
Степень активности гепатита:			
вирусоносительство	18/41 (44)	15/18 (83)	—
минимальная	20/41 (49)	2/18 (11)	—
высокая	3/41 (7)	1/18 (6)	—
Повышение уровня ЛДГ до лечения:			
число пациентов	28/41 (68)	12/18 (67)	34/59 (58)
уровень, M±m	823±589	789±533	1036±678

Примечание. Здесь и в табл. 2 представлено число больных (в скобках — %).

Arbog (1971, с дополнениями Costwald — 1989г.), в том числе наличие симптомов интоксикации (В-симптомы).

Клиническое обследование содержало оценку жалоб и данные физикального обследования. По возможности жалобы пациентов группировали в клинические синдромы, а результаты лабораторно-инструментальных методов обследования при их сопоставлении с клиническими данными позволяли выделить клинико-лабораторные синдромы.

При оценке эффективности противоопухолевой терапии ДВКЛ были использованы стандартные критерии эффективности терапии НХЛ, рекомендованные Международной рабочей группой. Наиболее признанными критериями для оценки эффективности отдаленных результатов лечения являются общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость. ОВ рассчитывают от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больного, БСВ — от даты начала лечения до любого «отрицательного» события или также до даты последней явки пациента. Под «отрицательным» событием понимают прогрессирование, отсутствие полной ремиссии (ПР) после окончания всей программы лечения, развитие осложнений лечения, вызвавших его прекращение, смерть от любой причины, а также возникновение второй опухоли или любого другого позднего осложнения лечения, угрожающего жизни больного.

Исследования для выявления маркеров вирусных гепатитов включали определение в качестве скрининг-диагностики наличия суммарных антител к ВГС и поверхностному антигену ВГВ с помощью ИФА, при их обнаружении проводилась ПЦР-диагностика: качественное и количественное определение ДНК ВГВ и РНК ВГС.

Установление даты и анализ обстоятельств возможного первичного заражения вирусной инфекцией осуществляли на основании тщательного изучения эпидемиологического анамнеза (анализ имеющейся медицинской документации и подробный опрос пациента). Оценка клинической картины вирусной инфекции включала анализ эпидемиологического анамнеза, жалоб пациентов и симптомов заболевания, результатов физикального и лабораторно-инструментального обследований.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 7.0. Сравнение двух независимых

выборок (опыт-контроль) осуществляли с помощью теста Манна — Уитни. Кривые выживаемости строились с применением методики Каплана — Майера. Для оценки эффективности и отдаленных результатов лечения использовали показатели вероятности ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ). За уровень достоверности статистических показателей принято $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования с использованием указанных выше методик получены следующие результаты (табл. 2).

Данные эпидемиологического анамнеза больных ДВКЛ с маркерами вирусных гепатитов продемонстрировали преобладание у пациентов с маркерами ВГС двух основных источников инфицирования: оперативные вмешательства и применение внутривенных (в/в) наркотиков — у 60% (9 из 15) больных с выявленными путями инфицирования. У пациентов с ДВКЛ с маркерами ВГВ ведущими путями инфицирования были: оперативные вмешательства и трансфузии компонентов крови — 5 (63%) из 8.

Следует отметить, что в 26 (63%) случаях в группе ДВКЛ с маркерами ВГС и в 10 (55%) — с маркерами ВГВ наличия факторов инфицирования вирусами гепатита установлено не было, по крайней мере, их не удалось связать с известными факторами риска.

Согласно данным литературы, у 50—60% больных хроническими вирусными гепатитами в анамнезе не отмечено наличия факторов риска инфицирования. У оставшихся пациентов с обнаруженными факторами риска преобладают следующие пути инфицирования: гемотрансфузии (27—45%), оперативные и другие паренте-

Таблица 2. Результаты лечения ДВКЛ в зависимости от типа вирусной инфекции

Показатель	Группа			P
	1-я (n=41)	2-я (n=18)	3-я (n=59)	
1-я линия терапии				
Смерть в индукции	0	0	0	>0,05
Ответ на лечение:				
ПР	23 (56)	12 (67)	44 (75)	>0,05
ЧР	4 (10)	2 (11)	5 (8)	>0,05
прогрессирование	14 (34)	4 (22)	9 (15)	>0,05
стабилизация	0 (0)	0 (0)	1 (2)	>0,05
Рефрактерность	12 (29)	3 (17)	7 (12)	>0,05
Рецидив	7/23 (30)	2/12 (17)	12/44 (27)	>0,05
LFU после первой линии терапии	0	0	0	>0,05
2-я линия терапии				
Число пациентов	25 (61)	8 (44)	27 (46)	>0,05
LFU после второй линии терапии	3/25 (12)	1/8 (13)	4/27 (15)	>0,05
ППР	18/41 (44)	12/18 (67)	41/59 (69)	>0,05
Медиана наблюдения, мес	14	15	19	>0,05

Примечание. ЧР — частичная ремиссия, LFU — lost to follow-up — выпавшие из-под наблюдения больные, ППР — полная продолжительная ремиссия.

ральные вмешательства (15—31%), инъекционная наркомания (16—25%) [5]. Все эти цифры согласуются с результатами, полученными в нашей работе.

Таким образом, установлено, что исследованная группа больных ДВКЛ с маркерами вирусных гепатитов не отличается по путям инфицирования от пациентов с вирусными гепатитами, что косвенно отражает этиологическое значение вирусной инфекции в развитии ДВКЛ, поскольку не исключает первичной роли инфекции в инициировании онкогенеза посредством длительной антигенной стимуляции. При анализе длительности вирусной инфекции у больных ДВКЛ получены результаты, свидетельствующие о позднем распознавании вирусного гепатита, уже на стадии хронизации (рис. 1). Длительность инфицирования до развития НХЛ удалось установить достоверно у 32 пациентов (см. рис. 1). У 25 (78%) из них от момента диагностирования вирусного гепатита до постановки диагноза ДВКЛ прошло более 5 лет (среднее значение $8,8 \pm 5,6$ года). Эти результаты соответствуют данным литературы, свидетельствующим о развитии НХЛ в среднем через 10—15 лет после выявления хронического вирусного гепатита [5, 6].

Следовательно, чем больше продолжительность вирусного гепатита, тем выше риск развития ДВКЛ [7, 8]. Полученные результаты позволяют предположить, что срок инфицирования вирусом гепатита (длительность заболевания) может рассматриваться как один из вероятных факторов риска в многоступенчатом этиопатогенетическом процессе развития ДВКЛ. Это согласуется со сведениями о других вирусных инфекциях, например, при вирусе Эпштейна — Барр также показана

связь длительности инфекции с развитием опухолевого заболевания [1, 9]. Развитие опухоли объясняется тем, что длительная антигенная стимуляция при вирусной инфекции создает благоприятные условия для трансформации лимфоцитов, усиливает пролиферацию и подавляет апоптоз в лимфоидных клетках [10]. Это объясняет развитие рецидивов болезни у пациентов с ДВКЛ с вирусной инфекцией, у которых получена ПР [11]. Поскольку данным больным после противоопухолевой терапии не было проведено противовирусного лечения, возможно, имела место сохраняющаяся антигенная стимуляция, которая могла привести в дальнейшем к развитию рецидива. Такое предположение вполне обоснованно, поскольку у некоторых пациентов с агрессивными лимфомами рецидив заболевания может протекать индолентно.

На основании длительности вирусной инфекции и встречаемых признаков трансформации ДВКЛ можно сделать предположение о существовании вирус-ассоциированной лимфомы и лимфомы с сопутствующим вирусным гепатитом. Развитие и течение опухоли при этих вариантах разное. Для того чтобы уверенно утверждать о наличии вирус-ассоциированного заболевания, необходимо это доказать, в частности с помощью определения маркеров вирусов гепатита в опухолевой ткани.

По данным различных эпидемиологических исследований, ДВКЛ имеет склонность к раннему поражению экстранодальных зон, причем экстранодальные локализации весьма разнообразны [12].

Поражение селезенки (критерием его было уменьшение размеров органа или исчезновение очагов поражения после противоопухолевой терапии) у больных ДВКЛ с маркерами ВГС зафиксировано в 37% (15 из 41) случаев, что достоверно ($p=0,02$) чаще по сравнению с контрольной группой. В группе пациентов с ДВКЛ без вирусных маркеров частота поражения селезенки составила 8%, что соответствует опубликованным данным — 10—20% [1, 12].

Наши результаты согласуются с исследованиями С. Visco и соавт. [11], в котором показано, что наиболее часто встречающейся экстранодальной локализацией у больных ДВКЛ с ВГС-инфекцией была селезенка (67%), на 2-м месте — печень (34%). В работе С. Besson и соавт. [13] также продемонстрировано достоверно большее число случаев поражения селезенки у ВГС-инфицированных пациентов ($p<0,001$). Высокая частота поражения селезенки была отмечена также рядом исследователей у больных ДВКЛ с вирусной инфекцией. Это косвенным образом отражает участие вируса гепатита С в этиопатогенезе ДВКЛ [9, 10]. Установлено, что вирусная инфек-

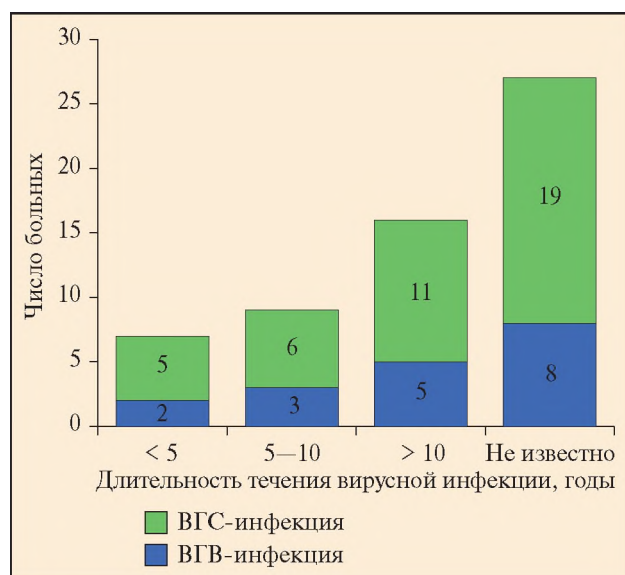


Рис. 1. Распределение больных ДВКЛ с маркерами вирусных гепатитов по длительности течения вирусной инфекции

ция обуславливает длительную вирусную персистенцию не только в печени, но и в селезенке, что способствует развитию опухоли в органе.

Важным неспецифическим лабораторным показателем, указывающим на наличие опухолевого заболевания, является фермент лактатдегидрогеназа (ЛДГ). По данным литературы, более чем у половины больных ДВКЛ отмечается ее повышенный уровень [1]. В нашем исследовании уровень ЛДГ до начала терапии был повышен во всех группах, особенно у пациентов с маркерами вирусных гепатитов (см. табл. 1). При анализе литературы выявлены схожие данные. Так, С. Visco и соавт. [11] в работе по изучению больных ДВКЛ с ВГС-инфекцией отмечали повышение ЛДГ в 62% случаев. С. Besson и соавт. [13] выявили повышение ЛДГ у 76% пациентов; N. Tomita и соавт. [14] — у 77%. Повышенный уровень ЛДГ у больных ДВКЛ с маркерами вирусных гепатитов формируется из двух составляющих, одна из которых связана с вирусным поражением печени, другая — с наличием лимфомы. Вследствие этого применение ЛДГ как маркера опухолевой активности у этих пациентов затруднительно, так как ее уровень может повышаться из-за печеночных изоформ (ЛДГ-4, ЛДГ-5), которые обычно высвобождаются при гепатите и тем самым создают запутывающий эффект, приводя к увеличению суммарного значения ЛДГ. Подтверждает это заключение и тот факт, что ЛДГ чаще всего была повышена у больных с высокими значениями печеночных аминотрансфераз. По этой причине прогностическая ценность международного прогностического индекса (МПИ), как показателя, включающего в себя ЛДГ, у больных ДВКЛ с маркерами вирусных гепатитов не является достоверным фактором риска при оценке прогноза раннего прогрессирования.

ДВКЛ — агрессивное, но потенциально излечимое с помощью полихимиотерапии (ПХТ) заболевание [1, 15]. Использование химиотерапевтического (ХТ) режима $R\pm CNOR$ ($\pm$ циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) в последние годы рассматривается как «золотой стандарт» [1].

В данной работе проведен анализ как первичных больных, так и пациентов, получавших 1-ю линию терапии не в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. В 1-й группе (больных ДВКЛ с маркерами ВГС) у 95% (38 из 41) пациентов в качестве 1-й линии ПХТ была выполнена программа $R\pm CNOR$ и у 2 (5%) — проведено лечение по схеме COR (циклофосфамид, винкристин, преднизолон). Во 2-й группе (ДВКЛ с маркерами ВГВ) в качестве 1-й линии ПХТ осуществлялась программа $R\pm CNOR$ у 94% (17 из 18) больных и у 1 (6%) пациента была выбрана схема COR . У больных контрольной группы (ДВКЛ без вирусных маркеров)

в 97% (57 из 59) случаев в качестве 1-й линии ПХТ использовали схему $R\pm CNOR$ и в 3% ($n=2$) — режим COR .

ХТ 1-й линии в комбинации с ритуксимабом получили 5 (12%) больных 1-й группы, 1 (6%) — 2-й и 10 (17%) — контрольной группы. Всем пациентам ритуксимаб (375 мг/м^2 , в/в инфузия) назначали в день 0, предшествующий началу проведения ХТ-режима $CNOR$.

При анализе эффективности 1-й линии терапии (рис. 2) показано, что частота достижения ПР больше у больных ДВКЛ без вирусных маркеров (56, 67 и 75% в 1-й, 2-й и контрольной группах соответственно, $p>0,05$). Число ЧР равно 10, 11 и 8% соответственно. Таким образом, общий клинический ответ был хуже у больных ДВКЛ с вирусными маркерами (66, 78 и 83%). Однако эти результаты статистически не достоверны ($p>0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о наличии худшего прогноза у пациентов с ДВКЛ с маркерами вирусных гепатитов, особенно это заметно в группе больных ДВКЛ с маркерами ВГС (см. рис. 2).

Плохой ответ на противоопухолевую терапию может быть обусловлен многими причинами, например, особенностями морфологического варианта, при котором чаще происходит трансформация индолентной лимфомы в ДВКЛ, что является плохим прогностическим признаком [16]. Также плохой ответ был частично связан со снижением доз химиопрепаратов и удлинением интервалов между циклами, что было вызвано развитием у больных с вирусными маркерами синдрома печеночного цитолиза. Частично наличие плохого ответа можно также объяснить неисполь-

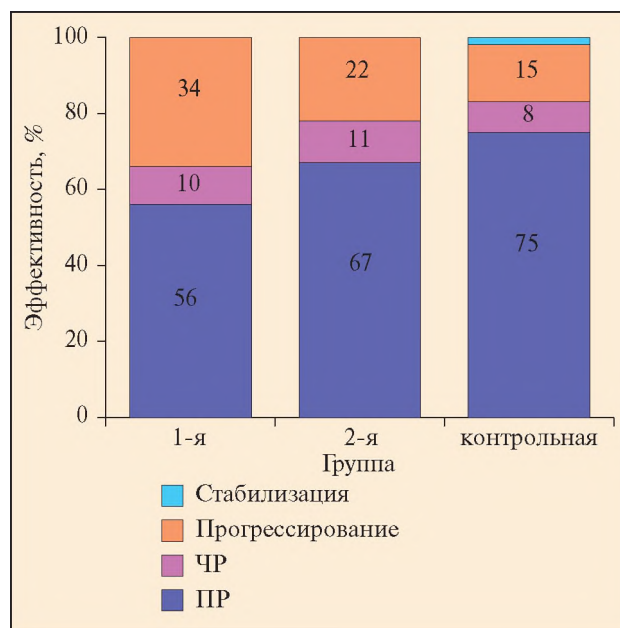


Рис. 2. Эффективность 1-й линии терапии

зованием ритуксимаба у большинства этих пациентов: только 5 (12%) больных 1-й группы и 1 (6%) — 2-й получали ритуксимаб; в контрольной группе этот препарат использовали в лечении 10 (17%) пациентов. Такая тактика применения ритуксимаба была связана с опасением возникновения возможной реактивации вирусной инфекции и развития фульминантного гепатита, что описано в литературе [17]. Кроме того, вероятно, следовало интенсифицировать сопроводительную терапию, что делалось только при развитии выраженного синдрома печеночного цитолиза, приводящего к затягиванию перерывов в лечении.

Эффективность повторного лечения, основанием для назначения которого служило развитие рецидива, достижение ЧР, прогрессирование, оказалась заметно ниже таковой при первичном. Во многом она зависела от результатов предыдущей терапии, срока наступления рецидива, длительности и полноты ремиссии. При рецидивах, особенно первых, можно получить повторные ремиссии у 70–80% больных, из них у 30–35% — ПР. Преодолеть первичную резистентность трудно: ремиссий удастся достигнуть лишь у 1/3 пациентов, и лишь в 8–10% случаев они полные [15].

По результатам нашей работы эффективность 1-й линии терапии хуже у больных ДВКЛ с вирусными маркерами, особенно у пациентов с маркерами ВГС. Это потребовало назначения 2-й линии лечения в 61 (25 из 41), 44 (8 из 18) и 46% (27 из 59) случаев в 1-й, 2-й и контрольной группах соответственно. Вторая линия терапии включала в себя следующие режимы: BEAM — кармустин, этопозид, цитозар, мелфалан ($n=15$), mini-BEAM и dеха-BEAM — BEAM + дексаметазон

($n=12$), ДНАР — дексаметазон, цисплатин, цитозар ($n=5$), ESHAP — этопозид, цитарабин, цисплатин, дексаметазон ($n=2$), ICE — ифосфамид, этопозид, карбоплатин ($n=6$), IVAM — ифосфамид, этопозид, цитозар, метотрексат ($n=3$), LABO — ломустин, доксорубицин, блеомицин, винкристин ($n=2$), МОВР — алкеран, винкристин, блеомицин, преднизолон ($n=2$), САМР — циклофосфамид, метотрексат, 6-меркаптопурин, преднизолон ($n=3$) и другие, — что не позволило нам сделать однозначного вывода о ее эффективной тактике. Также ко 2-й линии лечения мы отнесли высокодозную ХТ с аутологичной трансплантацией костного мозга ($n=12$).

При анализе эффективности 2-й линии терапии выяснилось, что частота достижения ПР выше у больных ДВКЛ без вирусных маркеров — 24, 38 и 44% в 1-й, 2-й и контрольной группах соответственно (рис. 3). Число ЧР одинаково (12, 12 и 8%). Таким образом, противоопухолевый ответ был наименьшим у пациентов с ДВКЛ с маркерами ВГС — 36, 50 и 52% (см. табл. 2). Однако эти результаты не показали статистической значимости ($p>0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о худшем прогнозе у больных ДВКЛ с маркерами ВГС. Причиной такой низкой эффективности лечения, по-видимому, является большое число пациентов с прогрессированием болезни (52, 38 и 33% — от числа больных, которым была проведена 2-я линия ХТ — в 1-й, 2-й и контрольной группах соответственно). Одной из причин прогрессирования, возникшего при проведении 2-й линии терапии, является первичная резистентность. Полученные результаты отражают худший прогноз у больных ДВКЛ с вирусными маркерами, особенно с маркерами ВГС.

Таким образом, нами выявлена недостоверная разница в показателях ОВ и БРВ (рис. 4) у пациентов с ДВКЛ, инфицированных вирусами гепатита, по сравнению с больными ДВКЛ без вирусных маркеров.

Двухлетняя ОВ в группе больных ДВКЛ с маркерами ВГС составила 62%, 2-летняя БРВ — 59%. Это не отличается от данных С. Besson и соавт. [13], которые продемонстрировали 2-летнюю ОВ больных ДВКЛ с ВГС-инфекцией, равную 56%, и 2-летнюю БСВ, равную 53%. В работе С. Visco и соавт. [11] отмечены лучшие показатели выживаемости: 2-летняя ОВ — 84%, а 2-летняя БРВ — 67%, что было связано с применением ритуксимаба у большего числа пациентов — 27% (35 из 132). По данным М. Provencio и соавт., 2-летняя ОВ у больных ДВКЛ с ВГС-инфекцией составила 75%, в этом исследовании также чаще применяли иммуно-ХТ.

Двухлетняя ОВ во 2-й группе больных составила 51%, 2-летняя БРВ — 69%. В контроль-

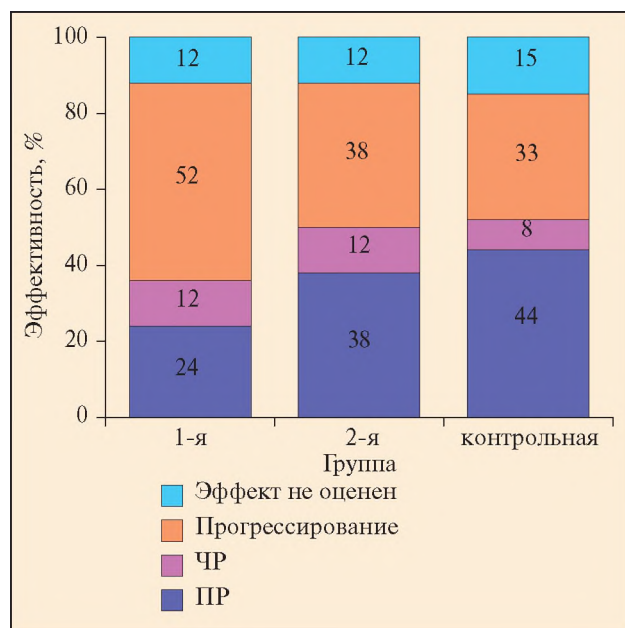


Рис. 3. Эффективность 2-й линии терапии

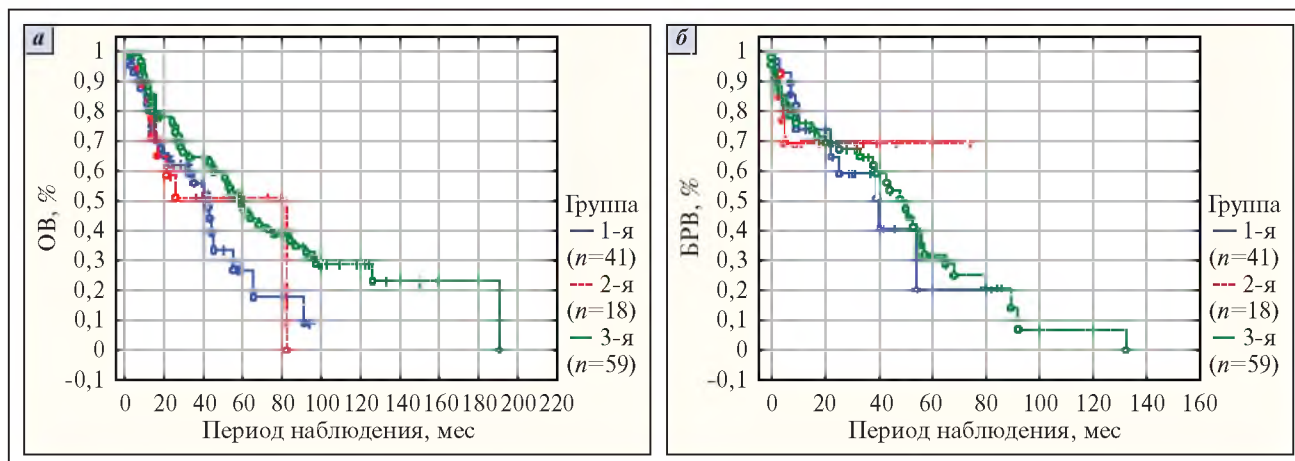


Рис. 4. Выживаемость пациентов:
а — общая; б — безрецидивная

ной группе эти показатели равнялись 75 и 67% соответственно. В исследовании Л.Г. Бабицкой [18], 2-летняя ОВ для пациентов с ДВКЛ составила 45%. По данным С. Besson и соавт. [13], 2-летняя ОВ в контрольной группе (без вирусных инфекций) была 80%, а 2-летняя БСВ — 75%. Различия с представленными данными обусловлены более активной терапевтической тактикой и включением в терапию ритуксимаба в последние годы.

С учетом того, что при анализе частоты экстра nodальных локализаций нами показана достоверно более частая встречаемость случаев поражения селезенки у больных ДВКЛ с маркерами ВГС было проведено сравнение ОВ в подгруппах без поражения селезенки и с ее поражением (рис. 5).

Выявлена достоверная ($p=0,03$) разница показателей ОВ между подгруппами пациентов без поражения селезенки и с ее увеличением, которым на I этапе лечения была выполнена спленэктомия — все больные имели специфическое поражение селезенки ($n=5$). Более высокие показатели ОВ зафиксированы у пациентов с поражением селезенки, у всех этих больных сохраняется ПР при продолжительном наблюдении от 20 до 57 мес.

Спленэктомия — важный этап лечения взрослых пациентов с поражением селезенки [19, 20]. A. de Renzo и соавт. [21] показали, что выполнение спленэктомии после ПХТ позволяет достичь у больных ПР, 92% пациентов живы при медиане наблюдения 79 мес.

Выводы

На основании проведенной работы можно заключить следующее:

- у больных ДВКЛ, инфицированных ВГС, достоверно чаще встречается поражение селезенки по сравнению с неинфицированными пациентами;

- МПИ утрачивает часть своей предсказательной ценности в связи с повышением уровня ЛДГ у пациентов, инфицированных ВГС и ВГВ;
- при первичном поражении селезенки у больных ДВКЛ, инфицированных ВГС, 2-летняя ОВ достоверно лучше, чем у пациентов без поражения селезенки.

Инфицирование ВГС может быть одним из этиопатогенетических факторов развития В-НХЛ (ДВКЛ), при этом частота случаев возрастает по мере увеличения длительности срока инфицирования. Сочетание ДВКЛ с ВГС-инфекцией ухудшает прогноз ДВКЛ, в основном, за счет снижения интенсивности и качества лечения как по объективным причинам, так и вследствие неадекватной тактики сопроводительной терапии.

Данная проблема является актуальной, и необходимо продолжение ее изучения в многоцентровых спланированных исследованиях больших групп больных, получающих программную унифицированную риск-адаптированную терапию.

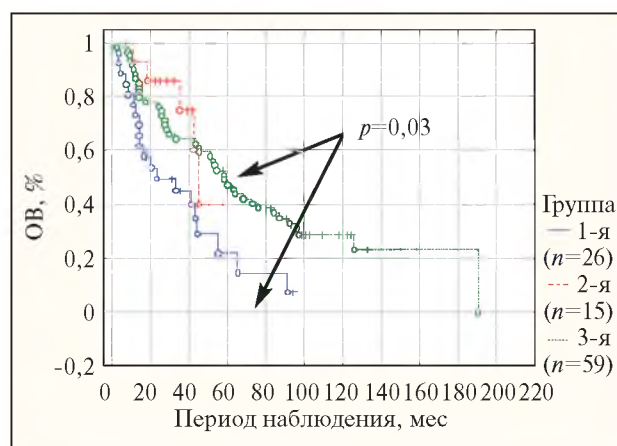


Рис. 5. ОВ больных ДВКЛ с маркерами ВГС в подгруппах без поражения селезенки и с ее поражением в сравнении с контрольной группой

Л и т е р а т у р а

1. Stein H., Warnke R.A., Chan W.C. et al. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Ed. Lyon, 2008.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2008;(2 прил 1):52—7.
3. Сторожаков Г.И., Никитин И.Г., Лепков С.В. и др. Вирусные инфекции у онкологических больных. В кн.: Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И. Давыдова, Г.Л. Вышковского. М.: РЛС, 2004. с. 888—94.
4. Рейзис А.Р. Вирусные гепатиты у больных с онкогематологическими заболеваниями. В кн.: Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. с. 1077—89.
5. Bellentani S., Miglioli L., Bedogni G. et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection. Gastroenterol dietol 2005;51(1):15—29.
6. Cocco P., Piras G., Monne M. et al. Risk of malignant lymphoma following viral hepatitis infection. Int J Hematol 2008;87(5):148—54.
7. Gisbert J.P., Garcia-Buey L., Pajares J.M. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2003;125:1723—32.
8. Idilman R., Colanntoni A., De Maria N. et al. Lymphoproliferative disorders in chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2004;11(4):302—9.
9. Гурцевич В.Э. Вирусы, онкогенные для человека. Первичн профилактик рака 2006;1(3):7—11.
10. Zignego A.L., Giannini C., Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview. World J Gastroenterol 2007;13(17):2467—78.
11. Visco C., Arcaini L., Brusamolino E. et al. Distinctive natural history in hepatitis c virus positive diffuse large B-cell lymphoma: analysis of 156 patients from northern Italy. Ann Oncol 2006;17: 1434—40.
12. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Дополнительные клинико-лабораторные факторы прогноза при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. Совр онкол 2006;8(1):17—22.
13. Besson C., Canioni D., Lepage E. et al. Characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C virus-positive in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adulte programs. J Clin Oncol 2006;24:953—60.
14. Tomita N., Kodama F., Takabayashi M. et al. Clinical features and outcome in HCV-positive aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymph 2003;44:1159—64.
15. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. В кн.: Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. с. 724—70.
16. Османов Д.Ш., Тупицын Н.Н., Кондратьева Т.Т. Синдром Рихтера. В кн.: Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. с. 813—8.
17. Yang S.H., Kuo S.H. Reactivation of hepatitis B virus during rituximab treatment of a patient with follicular lymphoma. Ann Hematol 2008;87(4):325—7.
18. Бабичева Л.Г. Значение прогностических факторов при лечении больных диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой антрациклинсодержащими режимами химиотерапии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
19. Szynglarewicz B., Matkowski R., Smorag Z. et al. Hepatitis C virus infection and locally advanced splenic marginal zone lymphoma. Pathol Oncol Res 2007;13(4):382—4.
20. Garcia M., Carranza M.E. Primary splenic lymphoma and hepatitis B virus. An Med Intern 2007;24(8):405—6.
21. De Renzo A., Perna F., Persico M. et al. Excellent prognosis and prevalence of HCV infection of primary hepatic and splenic non Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematol 2008;4:28—34.