

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ КОЖИ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

В.В. Тарасов – Саратовский ВмедИ, кожно-венерологическое отделение, врач-дерматовенеролог.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF FOLLOW-UP RESULTS IN PATIENTS WITH SKIN LYMPHOMAS OF LOW DEGREE MALIGNANCY

V.V. Tarasov – Saratov Military Medical Institute, Department of Skin and Venereal Diseases, Dermatovenereologist.

Дата поступления – 22.09.2010 г.

Дата принятия в печать – 24.02.2011 г.

Тарасов В.В. Ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения больных лимфомами кожи низкой степени злокачественности // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 1. С. 115-118.

В лечении лимфом кожи низкой степени злокачественности большую важность имеет назначение специфической химиотерапии (цитостатиков).

С целью изучения отдаленных результатов лечения цитостатиками лимфом кожи низкой степени злокачественности (ЛК НСЗ) проведено ретроспективное изучение выживаемости больных Т-клеточными эпидермотропными лимфомами кожи при использовании специфической терапии и без нее. Проведен сравнительный анализ выживаемости в двух группах больных: 40 пациентов, получавших цитостатики, и 32 пациента, никогда не получавших химиотерапии. В результате выявлено снижение уровня выживаемости, повышение летальности от ЛК НСЗ в группе получавших цитостатики. Полученные результаты позволяют с определенной долей уверенности комментировать влияние цитостатической терапии на выживаемость больных ЛК НСЗ.

Ключевые слова: лимфома кожи, цитостатики, анализ выживаемости.

Tarasov V.V. Retrospective analysis of follow-up results in patients with skin lymphomas of low degree malignancy// Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 1. P. 115-118.

Administration of specific chemotherapy (cytostatics) has great significance in the treatment of skin lymphomas of low degree malignancy. The research goal is to study follow-up results of cytostatic therapy of skin lymphomas. Retrospective observation of survival of patients with T-cell epidermotropic skin lymphomas using special therapy and without its use has been studied. Comparative analysis of survival rate in two groups of patients has been done. 40 patients received cytostatics and 32 patients were not treated by chemotherapy. The first group of patients showed the reduction of survival level and increase of mortality level from skin lymphomas of low degree malignancy. The research findings proved the influence of cytostatic therapy on the survival of patients with skin lymphomas of low degree malignancy.

Key words: skin lymphoma, cytostatics, survival analysis.

Введение. Лимфомы кожи низкой степени злокачественности – это группа злокачественных лимфопрлиферативных заболеваний, возникающих первично в коже. Наиболее часто встречающимся представителем этой группы являются Т-клеточные эпидермотропные лимфомы из малых церебриформных лимфоцитов, или грибовидный микоз (ГМ).

Термин «грибовидный микоз» впервые был введен Алибером, описавшим в 1832 г. заболевание, ныне именуемое классической формой ГМ. Согласно классификации лимфом кожи И.М. Разнатовского 1987 г. [1, 2] он относится к Т-клеточным лимфомам кожи низкой степени злокачественности, сопровождающимся полиморфноклеточной тканевой реакцией на пролиферацию опухолевых клеток. В соответствии с пересмотренной Европейско-американской классификацией лимфом 1994 г. (REAL) и классификацией лимфоидных неоплазий ВОЗ (1999 г.), разработанной Международной группой изучения лимфом (ILSG) [3-5], под термином ГМ объединены все Т-клеточные лимфомы кожи из периферических (зрелых) клеток, проявляющиеся пролиферацией первично в коже малых церебриформных лимфоцитов, обладающих тропностью к эпидермису.

Ответственный автор – Тарасов Виталий Вячеславович.
Адрес: 410010, г. Саратов, ул. Техническая, 2, кв. 42.
Тел.: 8 927 129-60-79
e-mail: vivtar@ya.ru

Характерным для ГМ является многообразие клинических вариантов. Ранними кожными проявлениями при ГМ могут быть пятна, бляшки, опухоли, эритродермия. При этом возможно наличие у одного пациента нескольких указанных типов поражения кожи одновременно или, что более характерно, смена о-дних высыпаний другими по мере прогрессирования заболевания [6]. Дебют высыпаний чаще представлен пятнистыми и пятнисто-бляшечными умеренно шелушащимися элементами. Наряду с выделением клинических вариантов, при ГМ по общим принципам онкологии оценивают распространенность неоплазии в органах и тканях и клиническую стадию опухолевого процесса [6, 7] (таблица).

В лечении больных лимфомами кожи низкой степени злокачественности в настоящее время используется много методов, в основе которых лежат разные механизмы воздействия на организм человека и опухолевую ткань. Принципиально все методы лечения ГМ могут быть разделены на 1) иммуносупрессивную терапию (цитостатики, глюкокортикостероиды); 2) стимулирующую и общеукрепляющую терапию (витамины и микроэлементы, биогенные стимуляторы, иммуностимуляторы); 3) локальное воздействие на опухолевую ткань (наружное применение кортикостероидов и цитостатиков, лучевая терапия, хирургическое лечение) [2, 6-8].

Распространенность и клиническая стадия опухолевого процесса при грибовидном микозе

TNMB-классификация	Описание
Т (опухоль)	
T1	Ограниченные пятна и бляшки (< 10% общей поверхности кожи)
T2	Распространенные пятна и бляшки (> 10% общей поверхности кожи)
T3	Опухоли
T4	Генерализованная эритродермия
N (лимфатические узлы)	
N0	Лимфатические узлы клинически не вовлечены
N1	Лимфатические узлы увеличены, гистологически не вовлечены (реактивный и дерматопатический лимфаденит)
N2	Лимфатические узлы клинически не вовлечены, гистологически вовлечены
N3	Лимфатические узлы увеличены и гистологически вовлечены
M (внутренние органы)	
M0	Внутренние органы не вовлечены
M1	Внутренние органы вовлечены
В (кровь)	
V0	Атипичные (Сезари) клетки не циркулируют в крови (< 5% общих лимфоцитов)
V1	Атипичные (Сезари) клетки циркулируют в крови (> 5% общих лимфоцитов)

Клиническая стадия	Распространенность
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1-2 N1 M0
IIB	T3 N0-1 M0
IIIA	T4 N0 M0
IIIB	T4 N1 M0
IVA	T1-4 N2-3 M0
IVB	T1-4 N0-3 M1

Иммуносупрессивная терапия может применяться местно и системно. Для локального лечения наиболее часто используются кортикостероидные мази, мази с цитостатиками – проспидином, циклофосфаном. Системная иммуносупрессивная терапия принципиально может быть разделена на моно- и полихимиотерапию. Для монотерапии наиболее часто используется проспидин в различных разовых и курсовых дозах, реже используется циклофосфан, иногда применяются глюкокортикостероиды системно. Полихимиотерапия проводится по стандартизированным схемам с применением различных комбинаций проспидина, циклофосфана, метотрексата, других цитостатиков, глюкокортикостероидов.

Локальное воздействие на опухолевую ткань помимо подавляющих воспаление средств и цитостатиков включает хирургическое лечение единичных очагов, физическое воздействие на очаги поражения с помощью разных видов лучевой терапии, фотохимиотерапии.

Иммуностимулирующее и общеукрепляющее лечение ЛК НСЗ подразумевает воздействие на организм человека с целью стимулировать собственные механизмы противоопухолевой защиты, для чего ранее широко применялись витамины, микроэлементы, биогенные стимуляторы, иммуномодуляторы и стимуляторы, а также стимуляторы неспецифической резистентности.

Одной из сложных задач в лечении больных злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями кожи является решение вопроса о целесообразности применения специфической химиотерапии. В настоящее время растут требования к доказательству эффективности лечения заболевания. Поэтому в качестве аргументов «за» и «против» при подборе конкретного метода терапии важно использовать не только сведения о его эффективности в достижении ремиссии, но и имеющуюся информацию о влиянии лечения на отдаленный прогноз заболевания, в том числе на общую выживаемость пациентов и выживаемость от конкретного заболевания [9]. Высокая токсичность цитостатической терапии, с одной стороны, и накопленные знания об относительно доброкачественном, длительном течении ЛК НСЗ (в частности, грибовидного микоза) даже без лечения – с другой, определяют важность решения этой задачи на данном этапе изучения лимфом кожи.

Методы. С целью изучения влияния цитостатической терапии на выживаемость больных ГМ нами было проведено ретроспективное статистическое исследование отдаленных результатов лечения при помощи анализа выживаемости моментным методом Каплана–Мейера [6, 9]. Указанный метод специально разработан для изучения выживаемости, он учитывает неизбежное выбывание пациентов в ходе исследования, позволяет включать новых пациентов

в исследование на всем его протяжении. Поэтому подобный вид ретроспективных исследований ещё называют проспективными.

В группу для исследования было включено 72 пациента (38 мужчин, 34 женщины). Все больные имели полностью прослеженный катамнез, гистологически подтвержденный диагноз Т-клеточной лимфомы кожи низкой степени злокачественности и наблюдались в клинике кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии и других лечебных учреждениях г. Санкт-Петербурга в период с 1965 по 2004 г. Дебют заболевания у пациентов происходил в период с 1943 по 1991 гг. При этом обязательным условием для включения в группу был факт начала заболевания с ограниченных пятен и бляшек, что соответствует IA-стадии Т-клеточной эпидермотропной лимфомы (T1N0M0B0). В процессе наблюдения за группой клинические проявления изменялись, и на момент окончания исследования распределение пациентов по клиническим формам было следующим: пятнисто-бляшечная – 25, классическая (Алибера-Базена) – 12, пойкилодермическая – 18, эритродермическая – 15, синдром Сезари – 2.

Представленная выборка была разделена на 2 группы. Принцип, лежащий в основе разделения: факт применения цитостатиков у каждого конкретного больного.

I группа: 40 пациентов, получавших от 1 до 8 курсов специфической химиотерапии (преимущественно проспидином). Из них у 20 применялись также глюкокортикоиды наружно и внутрь и у 9 – локальная рентгенотерапия. Средний возраст больных в группе на момент начала исследования составил 40,4 года.

II группа: 32 пациента, никогда не получавших цитостатики, у которых применялись различные комбинации витаминотерапии, гормонотерапии, иммуностимулирующей и лучевой терапии. Средний возраст в группе составил 41,6 года.

В ходе изучения катамнеза было установлено, что в обеих группах лечение начиналось на одной и той же клинической стадии – ограниченных пятен и бляшек (T1N0M0B0). При этом активность процесса и степень дифференцировки опухолевых клеток (использовались гистологические критерии) у пациентов в группе I и в группе II на момент начала лечения были приблизительно одинаковы.

Оценка выживаемости в указанных группах производилась четырьмя различными методами:

1. Оценка выживаемости в процентах. Вычисляется с помощью моментного метода Каплана–Мейера: графически отображается с помощью «кривых выживаемости». Точкой отсчета для определения выживаемости служит установленная дата начала заболевания. Для математического подтверждения различия между двумя кривыми вводится специальный математический индекс: показатель отношения смертности Ψ («пси») [9], позволяющий утверждать, что две кривые выживаемости отличны друг от друга; $\Psi = \ln S_2(\infty) / \ln S_1(\infty)$, где $S_1(\infty)$ и $S_2(\infty)$ – выживаемость в I и II группах к концу наблюдения. Для определения значимости различий двух кривых выживаемости использован специальный логранговый критерий (z), учитывающий выбывание пациентов из-под наблюдения в ходе исследования. Для компенсации явлений дискретности (устранения излишней «мягкости» критерия) применяется поправка Йейтса [9].

2. Построение медианы выживаемости – обобщенного показателя, измеряющегося в единицах

времени и отражающего минимальное время, в которое выживаемость составляет менее 50%. Иными словами, медиана выживаемости – это время, до которого доживает половина исследуемой выборки. Указанный показатель определяется для каждой группы.

3. Оценка 5- и 10-летней выживаемости в группах с момента начала наблюдения. Показатель вычисляется в процентах, определяются стандартная ошибка и 95%-ные доверительные интервалы.

4. Оценка летальности в группах от лимфомы кожи в абсолютных числах и процентах с последующим сравнением полученного показателя в двух группах.

Результаты.

1. Выживаемость пациентов с момента начала заболевания в группе II лучше, чем в группе I (рис. 1); $\Psi < 1$, что подтверждает выявленное различие выживаемости в двух группах; z (с поправкой Йейтса) = 2,547, что соответствует $P < 0,05$.

2. Медиана выживаемости в группе I составила 24 года, в группе II медиана выживаемости не определяется, так как за время наблюдения за группой умерло менее половины наблюдаемых (рис. 2).

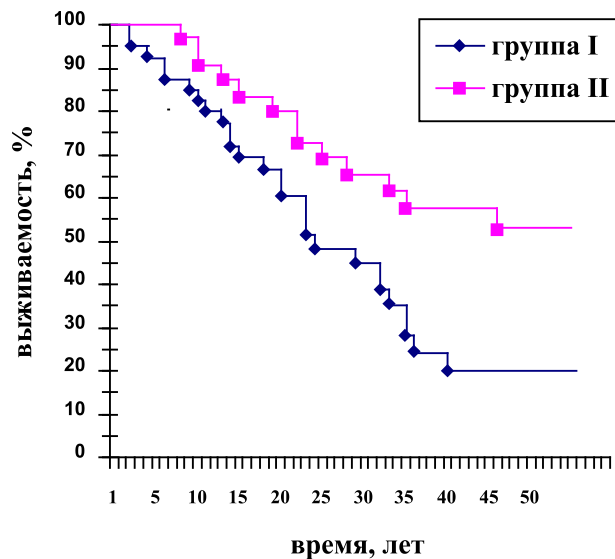


Рис. 1. Выживаемость больных в исследуемых группах с момента первых клинических проявлений

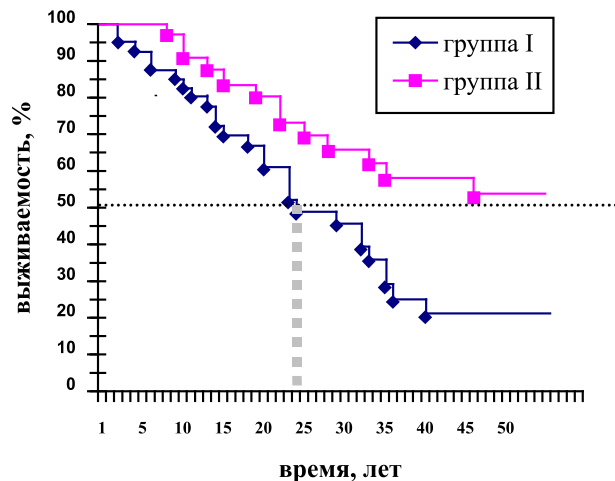


Рис. 2. Медиана выживаемости в исследуемых группах

3. В группе I 5-летняя выживаемость составила $92,5 \pm 7,2$ %; 10-летняя выживаемость составила: $82,5 \pm 11,3$ %.

В группе II 5-летняя выживаемость составила 100%; 10-летняя выживаемость составила $90,6 \pm 8,4$ %.

4. За время наблюдения в группе I от лимфомы кожи умерло 14 человек. В группе II от ЛК умерло 4 пациента. Таким образом, летальность от ЛК составила: в группе I 35%; в группе II 12,5%. $P < 0,05$.

Обсуждение. Анализ выживаемости – особый вид статистических медицинских исследований. Его особенности: длительный срок наблюдения пациентов (от начала болезни до смерти), включение новых больных в исследование на всем его протяжении, необходимость закончить эксперимент до наступления исхода (смерти) у всех наблюдаемых, неизбежное выбывание из-под наблюдения части пациентов в ходе исследования. При этом истинная продолжительность болезни и жизни выживших к концу исследования остается неизвестной. Очевидно, что к анализу выживаемости не применимы обычные способы оценки различий, рассчитанные на наличие полных исчерпывающих данных. Поэтому в данной работе нами использовался специальный статистический метод, разработанный для исследований выживаемости и учитывающий указанные особенности подобных исследований. Это моментный метод Каплана – Мейера, который позволяет получать достоверные результаты, оценивать статистическую значимость различий выживаемости в изучаемых группах, несмотря на включение новых пациентов и выбывание части наблюдаемых в ходе исследования.

При подборе больных для исследования основной задачей было создать однородную, статистически корректную выборку. В группу для исследования включались больные с наиболее распространенной формой Т-клеточной лимфомы кожи низкой степени злокачественности, клинически и гистологически подтвержденной эпидермотропной лимфомой из малых церебриформных лимфоцитов. Как было отмечено, в соответствии с основными современными классификационными системами все клинические варианты эпидермотропной лимфомы кожи из малых церебриформных лимфоцитов соответствуют диагнозу «грибовидный микоз». Именно это положение принято нами за основу при выработке методики сбора и обработки полученных данных. Поэтому в группу для исследования могли включаться больные с разными клиническими формами ГМ. При этом у всех наблюдаемых заболевание начиналось с ограниченных пятен и бляшек (IA-стадия, T1N0M0B0). Однородность выборки достигалась принятием за точку отсчета выживаемости именно этой стадии болезни. Разделение в ходе исследования пациентов на клинически разные подгруппы рассматривается

нами как индивидуальная особенность опухолевой прогрессии, обусловленная комплексом сопутствующих факторов: состоянием сопротивляемости макроорганизма пролиферации опухолевых клеток, проводимым лечением и др., и, следовательно, не нарушает нозологической однородности группы. Опыт исследования выживаемости больных Т.Н. Kim и соавт. [6] оправдывает подобный унитарный подход к формированию выборки.

Разделение больных на две группы осуществлялось на основании только одного фактора – факта применения цитостатической терапии, чем обеспечивалось выполнение еще одного обязательного условия – случайности выборки. Первичность же повышения активности процесса по отношению к назначению цитостатиков, а также более выраженное снижение дифференцировки опухолевых клеток в группе I на момент начала лечения выявлены не были.

Заключение. Результаты нашего исследования, проведенного четырьмя различными методами оценки выживаемости, позволяют сделать вывод о том, что цитостатическая терапия отрицательно повлияла на продолжительность жизни больных лимфомами кожи низкой степени злокачественности в изученной группе. Проведенный ретроспективный анализ выживаемости выявил отчетливую закономерность во влиянии проводимой терапии на отдаленные результаты лечения и выживаемости пациентов, что может послужить достаточным базисом для выработки обоснованной тактики лечения больных изученной патологией.

Библиографический список

1. Разнатовский И.М. Диагностика лимфопролиферативных заболеваний в госпитале. Л.: ВМедА, 1984. С. 32.
2. Разнатовский И.М., Ястребов В.В. Лимфомы кожи. СПб.: С.-Петербург. ГМУ им. И.П. Павлова, 1997. С. 56.
3. Новик А.А. Классификация злокачественных лимфом (рекомендации ВОЗ). СПб.: ЭЛБИ, 2000. С. 126.
4. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group / N.L. Harris, E.S. Jaffe, H. Stein [et al.] // *Blood*. 1994. № 84. P. 1361-1392.
5. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting / N.L. Harris, E.S. Jaffe, J. Diebold [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 1999. № 17. P. 3835-3849.
6. Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides / T.H. Kim, R.A. Jensen, G.L. Watanabe [et al.] // *Arch. Dermatol.* 1996. № 132. P. 1309-1313.
7. Diamandidou E. Cohen P.R., Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome // *Blood*. 1996. № 88. P. 2385-2409.
8. New perspectives in experimental and clinical research for cutaneous T-cell lymphomas / G. Burg, A. Haffner, R. Boni [et al.] // *Recent Results in Cancer Research*. 1995. № 139. P. 225-237.
9. Glanz S.A. Primer of biostatistics. Inc, N.Y.: Mc GRAW-HILL, 1994.