

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УСКОРЕННОГО РЕЖИМА ОБЛУЧЕНИЯ РЕЗИДУАЛЬНЫХ ОЧАГОВ ЛИМфомы ХОДЖКИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

Богатырева Т.И., Скоропад С.Ю., Гоголина Т.Ю., Терехова А.Ю., Фалалеева Н. А., Гулидов И.А.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск
Tel. 8(495)9561439 E-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современная комбинированная терапия излечивает до 95% больных с I-II стадией и 70–85% больных с III-IV стадией лимфомы Ходжкина (ЛХ), поэтому остро стоит проблема уменьшения ятрогенных осложнений и последствий лечения без потери эффективности. Типичная и наиболее частая мишень консолидирующей лучевой терапии (КЛТ) при ЛХ – массивное поражение средостения, когда в половине случаев наблюдается неполная регрессия опухоли. Проведение позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) после завершения химиотерапии позволяет оценить степень жизнеспособности резидуальных очагов. При метаболической активности на уровне 1–3 баллов по шкале Deauville рекомендуются подведение суммарной очаговой дозы (СОД) 30–36 Гр, а при результате в 4–5 баллов предлагается доведение СОД до 40–45 Гр [1, 2]. В отделе лучевой терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба накоплен многолетний опыт 8-дневной КЛТ в режиме ускоренного гиперфракционирования (УГФ) с подведением укрупненной суточной дозы 2,8–3,0 Гр двумя фракциями в день. Ускоренный режим позволил ограничиться СОД 20–22 Гр и составил эффективную и безопасную альтернативу стандартной СОД 36–40 Гр [3, 4].

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность местного контроля резидуальных очагов ЛХ в зависимости от результата ПЭТ/КТ перед началом консолидирующей лучевой терапии и режима фракционирования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективный анализ вошли 166 больных ЛХ I-IV стадий, пролеченных по протоколу риск-адаптированной химиотерапии с выбором схемы первой линии (ABVD, BEACOPP-21 или BEACOPP-14) в зависимости от прогностической группы (табл. 1). КЛТ проводили на установке ТЕРАБАЛТ по методике облучения вовлеченных мест (ISRT). При неполной регрессии опухоли у пациентов основной группы ($n = 104$) применяли УГФ с неравномерным дроблением укрупненной суточной дозы (РОД 1,3 Гр + 1,5 Гр с интервалом 4,5 часа/8 дней/СОД 20–22 Гр), а в группе сравнения ($n = 35$) использовали традиционное фракционирование (РОД 1,8–2 Гр в день/15–17 дней/СОД 30–36 Гр). У 27 пациентов с полной регрессией исходно массивного очага КЛТ проводилась до СОД 20 Гр в традиционном режиме.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение результата ПЭТ/КТ после завершения химиотерапии по 5-балльной шкале Deauville зависело от прогностической подгруппы (рис. 1). Как при ранних (I-II), так и при распространенных (III-IV) стадиях, доля случаев с DS 1 в подгруппах благоприятного прогноза, получавших ABVD, была несравнимо большей, чем в неблагоприятных подгруппах, получавших схему BEACOPP-21 или BEACOPP-14, а случаи с DS 4–5 встречались реже или отсутствовали. Эти данные подтверждали оправданность дифференцированного подхода к выбору первой линии химиотерапии.

При медиане наблюдения 52 мес. (10–100 мес.) общая выживаемость пациентов с локальными (I-II) и распространенными (III-IV) стадиями составила, соответственно, 98,2% и 98,8%, а безрецидивная (БРВ) соответственно 81,5 и 89,4% ($p = 0,296$). При анализе БРВ всех 166 пациентов в зависимости от метаболического ответа на проведенную химиотерапию (рис. 2) худшие результаты были отмечены у пациентов с DS 5 баллов, хотя эти случаи не соответствовали критериям прогрессирования и поэтому пациенты не были кандидатами на ВДХТ. Немного лучше выглядели показатели БРВ у пациентов с ответом DS 4 балла.

Рецидивы развились у 21 (15,1%) из 139 пациентов с резидуальными образованиями: 5 в поле облучения, 11 в поле и вне поля и 5 только вне поля, зависимости от методики лучевой терапии не наблюдалось (табл. 2). Большинство (90%) неудач лечения выявлено в первые два года после завершения лечения и сопровождалось общей генерализацией заболевания, что указывало, прежде всего, на недостаточную эффективность системного (лекарственного) контроля. При подсчете кумулятивной частоты местного рецидива в зависимости от способа лучевой терапии мы объединили случаи рецидива «только в поле» со случаями «в поле и вне поля» (рис. 3). Отсутствие достоверных различий подтверждало эффективность ускоренного курса облучения.

Эффективность разработанной нами методики была отдельно оценена для тех случаев, когда метаболическая активность сохранялась на уровне DS 4–5 в резидуальной опухоли средостения. Согласно стандартам, должны были использоваться СОД 40–45 Гр, чреватые риском отдаленных лучевых повреждений. Подобные пациенты были немногочисленны, местный рецидив был зарегистрирован у трех из 11 после СОД 20 Гр в режиме УГФ и у двух из шести пациентов, получивших стандартную СОД 30–36 Гр.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	N (%)
Всего больных	166 (100)
Возраст: медиана	30
диапазон	18-65
Пол: мужчины	55 (33,1)
Стадия: I-II/III-IV	69/97 (42/58)
МТИ $\geq 0,35$	77 (46)
В-симптомы	75 (45)
Первая линия ПХТ:	
ABVD	60 (36)
BEACOPP-21 (баз)	49 (30)
BEACOPP-14	57 (34)
Лучевая терапия:	
20 Гр в режиме УГФ	104 (63)
30–36 Гр в режиме ТФ	35 (21)
20 Гр в режиме ТФ	27 (16)
Медиана наблюдения, мес.	52 (10–100)

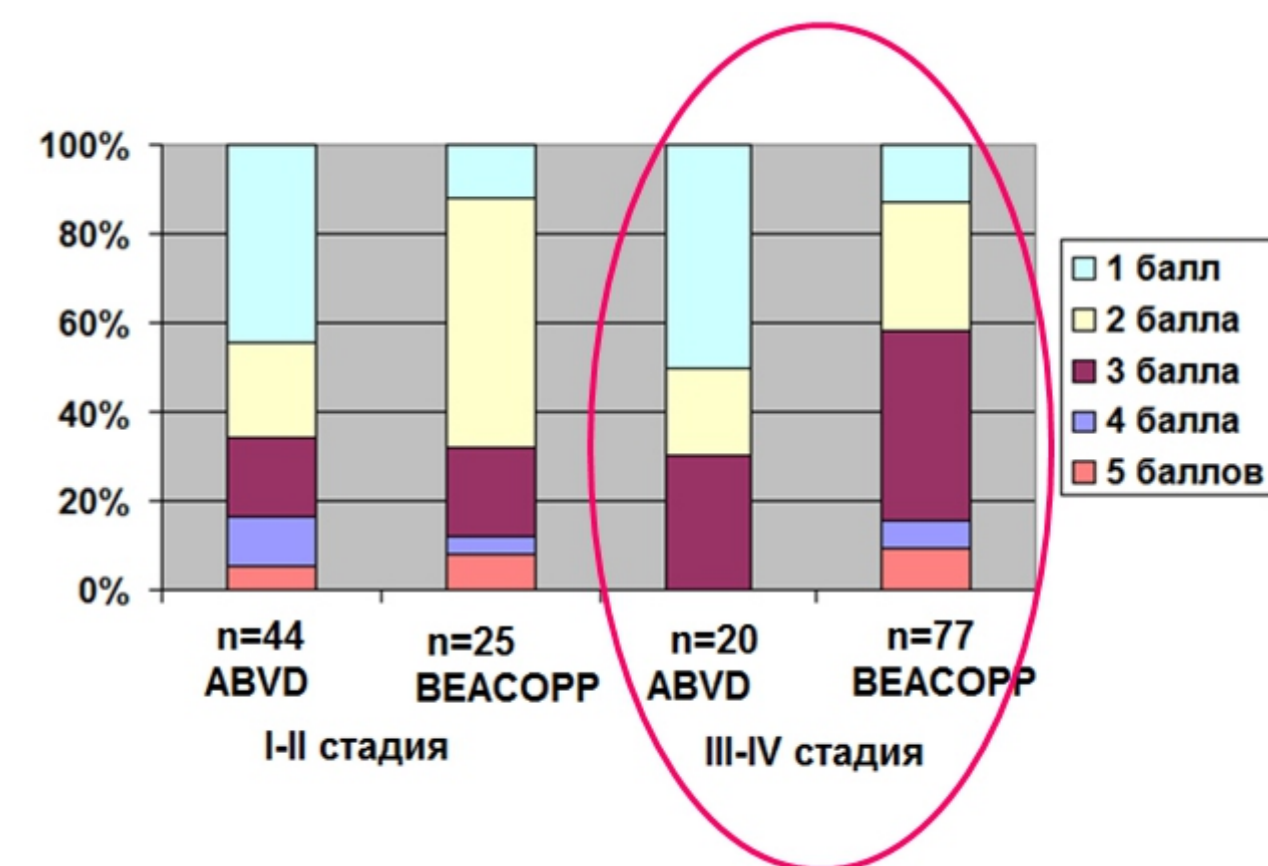


Рис. 1. Распределение результата ПЭТ/КТ в баллах по шкале Deauville после завершения планового объема химиотерапии в зависимости от прогностической группы

Таблица 2. Виды рецидива и их частота в зависимости от режима облучения

	Число пациентов с резидуальной опухолью n = 139	Методика облучения	
		СОД 20 Гр УГФ n = 104	СОД 30–36 Гр ТФ n = 35
Всего с рецидивом	21 (15,1%)	16 (15,4%)	5 (14,2%)
- в поле облучения	5 (3,6%)	3 (2,9%)	2 (5,7%)
- в поле и вне поля	11 (7,9%)	8 (7,7%)	3 (8,6%)
- вне поля	5 (3,6%)	5 (4,8%)	0
- в очаге с метаболической активностью 4–5 баллов	5 / 17 (29,4%)	3 / 11 (27,3%)	2 / 6 (33,3%)

ЛИТЕРАТУРА

- Стандарты лучевой терапии / Под ред. А.Д. Каприна, А.А. Костина, Е.В. Хмелевского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 283–291.
- Hodgkin Lymphoma. Version 2.2020 // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2020. № 18(6). P. 755–781.
- Богатырева Т.И. и соавт. Снижение суммарной дозы при облучении химиорезистентных очагов лимфомы Ходжкина в режиме ускоренного гиперфракционирования // Вопросы онкологии. 2006. № 52(5). С. 544–549.
- Bogatyreva T.I. et al. Low-dose consolidative mediastinal irradiation in accelerated hyperfractionated regimen for advanced Hodgkin lymphoma. NemaSphere, 2018. ISHL11 Abstract Book. P. 33–34. Poster 083.

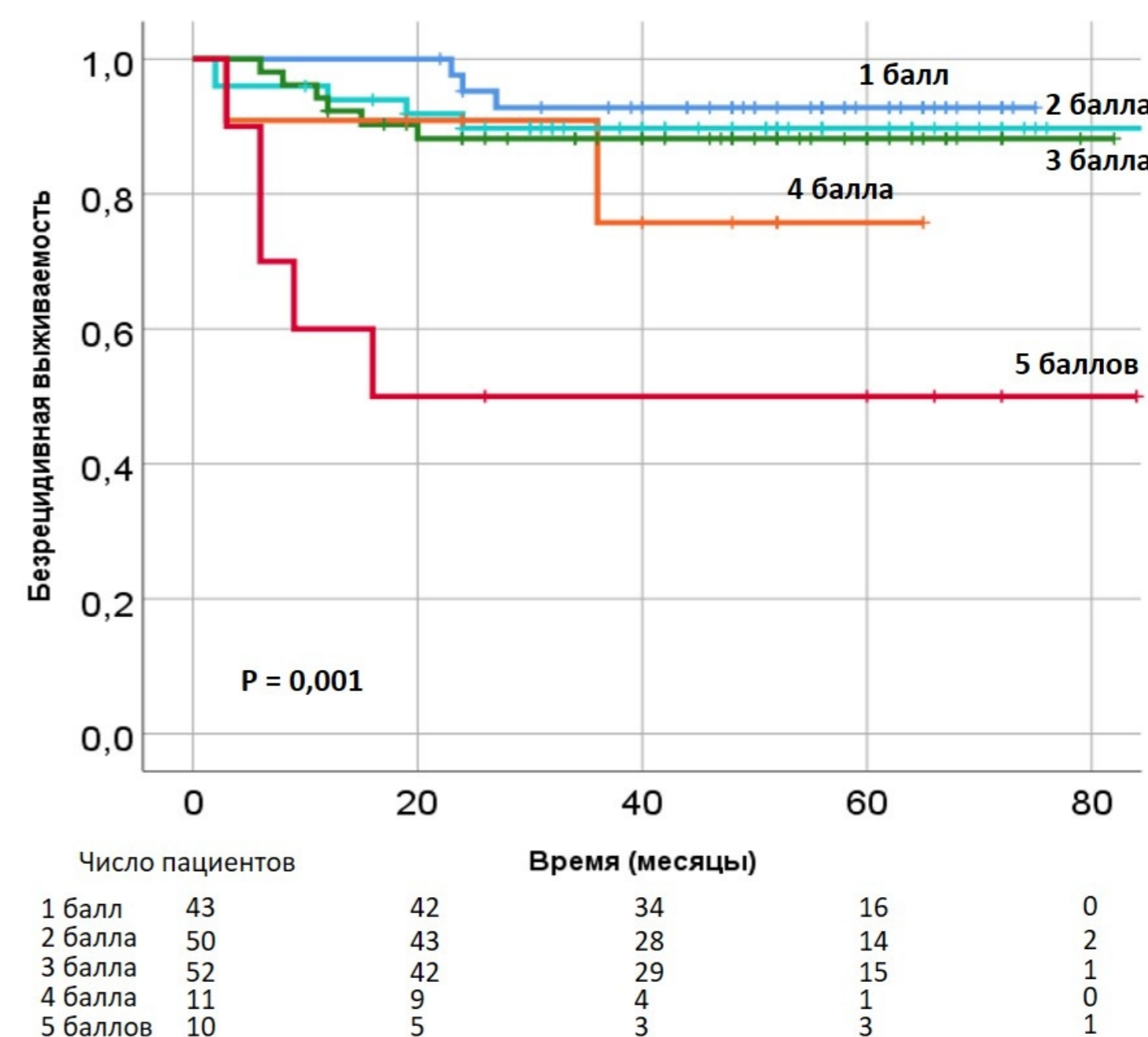


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость 166 больных ЛХ в зависимости от метаболической активности резидуальной опухоли в баллах по шкале Deauville

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эпоху ПЭТ/КТ облучение устойчивых очагов лимфомы Ходжкина до СОД 20–22 Гр в режиме дневного дробления укрупненной суточной дозы остается эффективной и безопасной альтернативой конвенциональной лучевой терапии в СОД 30–36 Гр.