Значение лучевой терапии в лечении генерализованных неходжкинских лимфом (IV стадия)

В.П.Харченко, Г.А.Паньшин, В.М.Сотников, П.В.Даценко, Н.Н.Смольцова, Е.В.Николаева
ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава, Москва

Реферат

При локальных неходжкинских лимфомах (НХЛ) химиолучевая программа лечения является фактическим стандартом, улучшая как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения, достоверно уменьшая количество рецидивов в зонах исходного поражения [1, 2].

Целесообразность использования локального облучения в современных программах лечения генерализованных НХЛ, основу которых составляет интенсивная химиотерапия, подвергается критике [3] и продолжает оставаться предметом научного поиска.

Целью данной работы была ретроспективная оценка непосредственных и отдаленных результатов химиолучевого лечения больных генерализованными НХЛ IV стадии, а также селективная оценка эффекта локальной лучевой терапии.

Материалы и методы

За 1975–2005 г. в отделе лучевой терапии РНЦРР наблюдались 488 первичных больных с морфологически подтвержденной генерализованной НХЛ. У всех больных констатирована IV стадия заболевания в связи с поражением костного мозга (309 пациентов – 63,3%), наличием других экстралимфатических очагов поражения (кости, мягкие ткани, внутренние органы). Мужчин было 275 (56,4%), женщин – 213 (43,6%). Возраст больных составлял от 16 лет до 81 года, в среднем 49 лет.

По совокупности клинических и морфологических данных больные были разделены на две группы – индолентных лимфом (255 больных) и агрессивных лимфом (233 больных). Индолентные лимфомы (низкой степени злокачественности) клинически характеризовались медленно прогрессирующим течением, преимущественно без симптомов интоксикации. Среди морфологических вариантов в этой группе больных преобладали фолликулярные и зрелоклеточные диффузные лимфоцитарные лимфомы. Агрессивные лимфомы характеризовались прогрессирующим течением с быстрым ростом опухоли, симптомами интоксикации. Морфологически это были преимущественно крупноклеточные и бластные варианты лимфом.

Основную группу составили 250 больных, которым было проведено химиолучевое лечение. На I этапе лечения больные получали химиотерапию по стандартным схемам (ЦОП, АЦОП и др.), на II этапе – лучевую терапию. Проводилось локальное облучение резистентных либо частично регрессировавших опухолей, а у больных с полной ремиссией после химиотерапии – облучение зон исходно массивного поражения, экстралимфатических очагов. Разовые очаговые дозы составляли 1,5–2 Гр, ритм облучения – 5 фракций в неделю. Суммарные очаговые дозы составляли 20–50 Гр, у больных с полной ремиссией – 20–36 Гр. Контрольную группу составили 238 больных, которым проводилась только химиотерапия. Схемы химиотерапии были аналогичны применявшимся и в основной группе. Непосредственные результаты лечения оценивали согласно критериям [5] как полная ремиссия (ПР), частичная ремиссия (ЧР), стабилизация, прогрессирование. При анализе два последних объединены в группу отсутствия ремиссии (без эффекта – БЭ).

Отдаленные результаты лечения (болезнь, специфичная выживаемость) рассчитывались актуариальным методом. Сроки наблюдения составили 1–22 года, медиана – 54 мес.

Результаты

Непосредственные результаты лечения представлены в табл. 1. Для проспективных исследований, к которым относится и данная работа, весьма важен вопрос о сравнимости основной и контрольной групп. Для этого в табл. 1 для группы комплексного химиолучевого лечения приведены также непосредственные результаты химиотерапии (I этапа лечения). Сравнение результатов химиотерапии в основной и контрольной группах показывает, что по частоте ПР группы эквивалентны, но в основной группе достоверно больше больных, у которых химиотерапия оказалась неэффективной *($p<0,05$)*. Таким образом, основная группа в целом прогностически более неблагоприятна, чем контрольная, тем не менее применение локальной лучевой терапии на втором этапе лечения позволило получить в этой группе достоверно большее количество ПР как в сравнении с контрольной группой так и в сравнении с результатами I этапа лечения – химиотерапии *($p<0,05$)*.

Все сказанное выше полностью относится к непосредственным результатам лечения индолентных лимфом (табл. 2): исходно большее число получивших химиотерапию без эффекта в группе химиолучевого лечения, достоверное увеличение числа ПР и достоверное уменьшение числа леченных без эффекта после лучевого этапа лечения в этой группе.

Несколько иная ситуация наблюдалась в группе агрессивных НХЛ (табл. 3). При сравнимой частоте ПР в группе химиотерапии вдвое чаще отмечены неудачи лечения за счет больных с прогрессированием, которые по очевидным причинам не направлялись на лучевую терапию и, следовательно, отсутствовали в группе химиолучевого лечения. Как следует из табл. 3, при генерализованных агрессивных НХЛ локальная лучевая терапия не влияет на коли-

Таблица 1. Непосредственные результаты лечения 488 больных злокачественными НХЛ с IV стадией заболевания

Программа лечения	Число больных	Результаты лечения, % больных		
		ПР	ЧР	БЭ
Химиотерапия	238	15,1±2,3*	71,0±2,9	13,9±2,2*#
Химиолучевое (после I этапа – химиотерапии)	250	16,0±2,3#	62,4±3,1	21,6±2,6#@
Химиолучевое (после II этапа – лучевой терапии)	250	52,0±3,2*#	40,0±3,1	8,0±1,7*@

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4: *, #, @ $p<0,05$.

Таблица 2. Непосредственные результаты лечения 255 больных НХЛ индолентного течения с IV стадией заболевания

Программа лечения	Число больных	Результаты лечения, % больных		
		ПР	ЧР	БЭ
Химиотерапия	153	9,2±2,3*	81,7±3,1	9,2±2,3*#
Химиолучевое (после этапа – химиотерапии)	102	7,8±2,7#	55,8±4,9	36,3±4,8#@I
Химиолучевое (после II этапа – лучевой терапии)	102	29,4±4,5*#	65,7±4,7	4,9±2,1*@

Таблица 3. Непосредственные результаты лечения 233 больных НХЛ агрессивного течения с IV стадией заболевания

Программа лечения	Число больных	Результаты лечения, % больных		
		ПР	ЧР	БЭ
Химиотерапия	85	25,9±4,8*	51,8±5,4	22,4±4,5*
Химиолучевое (после I этапа лечения – химиотерапии)	148	21,6±3,4#	66,2±3,9@	11,5±2,6*
Химиолучевое (после II этапа лечения – лучевой терапии)	148	66,9±3,9*#	22,3±3,4%@	10,1±2,5

Таблица 4. Длительность ремиссии в группе агрессивных НХЛ (M±m)

Программа лечения	Длительность ремиссии, мес	
	ПР	ЧР
Химиотерапия	22,6±8,0	11,9±2,6*
Химиолучевое (ПР после химиотерапии)	30,0±7,0	–
Химиолучевое (ЧР после химиотерапии)	24,8±3,5*	9,2±3,2

Таблица 5. Длительность ремиссии в группе индолентных НХЛ (M±m)

Программа лечения	Длительность ремиссии, мес	
	ПР	ЧР
Химиотерапия	24,7±6,2	14,9±1,8
Химиолучевое (ПР после химиотерапии)	24,1±6,3	–
Химиолучевое (ЧР после химиотерапии)	33,6±10,1	21,6±4,3

чество неудач лечения и достоверно увеличивает количество ПР только за счет больных с ЧР, полученными в результате химиотерапии.

Целесообразность проведения лучевой терапии в группе больных агрессивными НХЛ с ЧР после химиотерапии подтверждается анализом длительности ремиссий (табл. 4). В группе химиолучевого лечения ПР у больных с ЧР после химиотерапии столь же длительны, как и ПР в группе химиотерапии и достоверно более длительны, чем ЧР в группе химиотерапии.

В группе индолентных лимфом различия в длительности ПР и ЧР не столь значительны (табл. 5) и могут рассматриваться лишь как вероятные тенденции, достоверность которых должна быть подтверждена на большем числе наблюдений.

В подгруппе агрессивных лимфом 5- и 10-летняя болезньспецифичная выживаемость составили: химиолучевое лечение, ПР после химиотерапии – 92,8±4,8 и 92,8±4,8%; химиолучевое лечение, ЧР после химиотерапии, ПР после лучевой терапии – 80,0±6,1%* ($p \leqslant 0{,}05$) и 60,8±8,7%; химиотерапия, ПР – 67,8±12,1 и 45,2±15,8%; химиотерапия, ЧР – 35,0±8,8 ($p<0{,}05$) и 14,0±8,4%; химиолучевое лечение, ЧР – 33,8±10,4%.

В подгруппе индолентных лимфом 5- и 10-летняя болезньспецифичная выживаемость составили: химиолучевое лечение, ПР после химиотерапии – 83,3±15,2% и нет данных; химиотерапия, ПР – 85,7±9,4 и 45,2±20,8%; химиолучевое лечение, ЧР после химиотерапии, ПР после лучевой терапии – 93,3±6,3 и 84,9±9,9%* ($p<0{,}05$); химиотерапия, ЧР – 76,6±4,1% и 27,9±5,2%* ($p<0{,}05$).

При генерализованных агрессивных НХЛ золотой стандарт химиотерапии – схема CHOP – позволяет излечивать менее 40% больных [4], схемы III поколения – не более 50% больных [9]. Не решая глобальных проблем резистентности к химиотерапии, локальное облучение позволяет контролировать отдельные клинически наиболее значимые очаги и зоны поражения. Таким образом, в лечении как локальных, так и генерализованных НХЛ роль лучевой терапии заключается в предотвращении локальных рецидивов в зонах и очагах исходного поражения [6]. Наряду с появлением новых технологий лучевой терапии (моноклональные антитела, меченные радиоактивными изотопами), традиционная лучевая терапия сохраняет свое значение в лечении НХЛ [7]. Эффективность ее оправдывает применение самых современных технологий, таких как протонное излучение [8]. Представленные результаты применения лучевой терапии в программах комплексного лечения НХЛ наиболее убедительны для агрессивных вариантов. В группе индолентных лимфом не выявлено лечебного эффекта адъювантной лучевой терапии при уже достигнутой ПР, что можно объяснить менее предсказуемым характером их рецидивирования. Улучшение отдаленных результатов химиолучевого лечения индолентных лимфом с ЧР, возможно, объясняется меньшим объемом последующей химиотерапии. Вопрос требует более детального изучения.

Выводы

1. При агрессивных НХЛ IV стадии локальное облучение улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения только у больных с эффективной химиотерапией (ПР или ЧР после химиотерапии).

2. У больных индолентными лимфомами IV стадии локальное облучение эффективно у больных с ЧР после химиотерапии, а также у части больных, резистентных к химиотерапии.

Литература

1. Поддубная И.В. Идарубицин в терапии неходжкинских лимфом. Рос. онкол. журн. 1998; 6: 54–7.

2. Сотников В.М. Лучевая терапия в современных программах лечения неходжкинских лимфом. Автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 1996.

3. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2001; с. 348.

4. Couderc B, Dujlos JP, Mokhtari F et al. The managment of adult aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Crit Rev Oncol Hematol 2000; 35 (1): 33–48.

5. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 1999; 17: 1244–53.

6. Horsman JM, Thomas J, Hough R et al. Primary bone lymphoma: a retrospective analysis. Int J Oncol 2006; 28 (6): 1571–5.

7. Lee CK. Evolving role of radiation therapy for hematologic malignancies. Hematol Oncol Clin North Am 2006; 20 (2): 471–503.

8. Ronson B, Rossi C, Johnson S et al. Locoregional Proton Radiotherapy of a Primary Cavernous Sinus Non-Hodgkin's Lymphoma: Case Report. Technol Cancer Res Treat 2006; 5 (3): 281–4.

9. Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M et al. How do patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with third generation regimens (MACOP-B, F-MACHOP) fare in the long-term? Haematologica 1999; 84 (11): 996–1001.

*