

На правах рукописи

Сидибе Нелли

**ХИМИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ НОДАЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ
ЛИМФОМ АБДОМИНАЛЬНОЙ И ТАЗОВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

академик РАН, профессор **Солодкий Владимир Алексеевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент - **Виноградова Юлия Николаевна**, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел лучевых и комбинированных методов лечения, главный научный сотрудник

доктор медицинских наук - **Даниленко Анатолий Александрович**, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение лучевой и лекарственной терапии гемобластозов, старший научный сотрудник

Ведущая организация: Институт усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «29» мая 2023 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.056.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации www.rncsr.ru

Автореферат разослан «_» апреля 2023г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор _____ Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Заболеваемость злокачественными лимфомами в нашей стране неуклонно возрастает и в 2020 г. составила 19,01 на 100тыс. населения (27843 случая). С 2010 по 2020 гг. прирост заболеваемости в России составил 22,97% [Каприн А.Д., Старинский В.В., 2021].

Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов показано, что первичная локализация лимфомы, наряду с другими факторами, должна учитываться при выборе персонифицированного плана лечения каждого конкретного больного [Виноградова Ю.Н., 2016; Ansell S.M., 2016]. Среди нодальных лимфом наиболее подробно изучены медиастинальные лимфомы [Заводнова И.З., 2019]. Как следствие этого, программы лечения их наиболее эффективны, 5-летняя выживаемость больных лимфомами средостения достигает 90% [Dabrowska-Iwanicka A., 2014]. В сравнении с медиастинальными лимфомами, нодальные неходжкинские лимфомы абдоминальной и тазовой локализации изучены существенно меньше. В доступной литературе мы нашли лишь единичные публикации [Galunić-Bilić L., 2018; Liu X.-H., 2021], в которых рассматриваются методические аспекты облучения нодальных абдоминальных неходжкинских лимфом и на малых группах (20-25 больных) приводятся результаты химиолучевого лечения без сколь-либо детального их анализа. Обычно эти лимфомы рассматриваются вместе с другими локализациями лимфом при изучении отдельных морфологических вариантов [Pileri S., 2002].

Базовым методом лечения злокачественных неходжкинских лимфом является химиотерапия. Однако, несмотря на введение в практику новых интенсивных схем полихимиотерапии и иммунотерапии, у 45-76% больных агрессивными лимфомами развиваются рецидивы в местах исходного поражения [Roberts K. B., 2016], существенно ухудшающие прогноз больного, а наиболее распространенный морфологический вариант индолентной лимфомы (фолликулярная) признан неизлечимым ввиду неизбежного рецидивирования. [Нестерова Е.С., 2019].

Эффективность химиолучевого лечения доказана для большинства морфологических вариантов и локализаций неходжкинских лимфом, как нодальных, так и экстранодальных [Cheah C. Y., 2014; Грачева А.В., 2013], однако сколь-либо детального исследования эффективности химиолучевого лечения первичных нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализаций до настоящего времени не проведено.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов химиолучевого лечения и химиотерапии агрессивных нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации.
2. Провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов химиолучевого лечения и химиотерапии индолентных нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации.
3. Провести сравнительный анализ рецидивов нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации в группах химиолучевого лечения и химиотерапии.
4. Разработать прогностические модели выживаемости данной группы больных методом многофакторного регрессионного анализа с учетом программы лечения.
5. Разработать алгоритм формирования персонализированной программы химиолучевого лечения для данной категории больных с учетом выявленных прогностических факторов.

Научная новизна

Впервые на самом большом из представленных в доступной литературе контингенте первичных больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации подробно изучены в сравнительном аспекте

непосредственные и отдаленные результаты химиолучевого лечения и химиотерапии.

Впервые, с использованием многофакторного регрессионного анализа разработаны прогностические модели выживаемости, позволяющие обосновать выбор программы лечения для каждого конкретного больного нодальной неходжкинской лимфомой абдоминальной или тазовой локализации путем сравнения 5-летних и 10-летних расчетных показателей общей и беспрогрессивной выживаемости его, в зависимости от программы лечения (химиолучевое лечение vs химиотерапия).

Практическая значимость

Доказана эффективность и безопасность применения адьювантной лучевой терапии для консолидации ремиссии у больных первичными нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации независимо от степени их злокачественности и стадии заболевания.

Легко определяемые и количественно измеряемые параметры в разработанных многофакторных моделях выживаемости можно использовать в программах искусственного интеллекта для поддержки принятия решения практическим врачом-радиотерапевтом о необходимости проведения адьювантной лучевой терапии больному первичной нодальной неходжкинской лимфомой абдоминальной и тазовой локализации.

В юридическом плане результаты исследования необходимы для достижения консенсуса специалистов на междисциплинарном консилиуме, необходимом, согласно действующему приказу Минздрава России от 19.02.2021г. N 116н, для утверждения программы лечения каждого онкологического больного.

Положения, выносимые на защиту

В рамках программы химиолучевого лечения, адьювантная лучевая терапия улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения большинства исследованных групп первичных больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации. При этом наблюдается статистически значимое снижение числа местных рецидивов, как при локальных, так

и распространенных стадиях и агрессивных и индолентных лимфом, что приводит к существенному росту не только 5-летней и 10-десятилетней выживаемости без прогрессирования, но и общей выживаемости.

В условиях современного комплексного лечения злокачественных лимфом, включающего традиционную полихимиотерапию, инновационную иммунотерапию и лучевую терапию кардинально меняются прогностические модели выживаемости, в которых исходные параметры пациента и заболевания в значительной мере замещаются параметрами проведенного лечения и его непосредственной эффективности.

Внедрение результатов исследования

Предложенная методика внедрена в клиническую практику в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация диссертации

Материалы диссертации представлены на научно – практической конференции ФГБУ РНЦРР 21 сентября 2021г., XVIII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» 13-15 октября 2021 г., на V Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», 12-13 февраля 2022г., Форуме онкологов ЦФО 7-8 апреля 2022г, на VI Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», 10-12 февраля 2023г.

Апробация диссертации состоялась 26 декабря 2022 г. на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробации диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Работа рекомендована к защите.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 3 печатные работы в ведущих научных журналах, рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией

Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 121 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 160 источников, из них 27 отечественных и 133 иностранных публикаций. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 52 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материала и методов исследования

Нами ретроспективно проанализированы результаты лечения 208 больных с морфологически подтвержденными первичными нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации, наблюдавшихся в клинике РНЦРР в период с 1980 по 2021 год.

Критерии включения пациентов в исследование: первичные больные возрастом 18 лет и старше, с достигнутой в результате химиотерапии полной ремиссией, частичной ремиссией или стабилизацией. При локальных стадиях - поражение любой группы лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинных лимфатических узлов или лимфатических узлов таза. При распространенных стадиях - массивные конгломераты абдоминальных, или подвздошных лимфатических узлов при небольшом увеличении любых групп лимфатических узлов (периферических, средостения), миндалин и/или отдельные экстралимфатические очаги.

Все пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 111 больных, которым проводилось химиолучевое лечение. Контрольная группа состояла из 97 больных, которым проводилась только химиотерапия.

По большинству параметров основная и контрольная группа были сопоставимы (табл.1). Медиана наблюдения была также сопоставима, и составила 4,8 и 4,2 года соответственно.

На первом этапе лечения всем 208 пациентам проводилась индукционная химиотерапия с или без применения ритуксимаба по стандартным схемам лечения

неходжкинских лимфом, которые хронологически варьировали, учитывая ретроспективный характер исследования. При агрессивных лимфомах

Таблица 1.

Сравнительная характеристика исследуемых групп больных НХЛ тазовой и абдоминальной локализации.

Параметры		К-во б-х	Группа ХЛЛ		Группа ХТ		Р-двусторонний тест
			п	%	п	%	
Всего больных		208	111	100	97	100	
Мужчины		108	54	48,6	54	56,7	0,24
Женщины		100	57	51,4	43	43,3	0,24
Возраст (диапазон, медиана, М±σ)			17-78 лет, 52 51,9±13,3		16-85 лет, 56 55,3±14,2		0,07
Возраст <60 лет		135	78	70,3	57	58,8	0,08
Возраст ≥ 60 лет		73	33	29,7	40	41,2	0,08
Индекс Карновского	90-80	100	54	48,6	46	47,4	0,86
	70-60	108	57	51,4	51	52,6	0,86
I-II стадия		44	27	24,3	17	17,5	0,23
III-IV стадия		164	84	75,7	80	82,5	0,23
Размер наибольшего очага < 10 см		87	44	39,6	43	44,3	0,49
Размер наибольшего очага ≥10 см		121	67	60,4	54	55,7	0,49
Агрессивные лимфомы		92	48	43,2	44	45,4	0,75
Индолентные лимфомы		116	63	56,8	53	54,6	0,75
Первичный очаг	Абдоминальные л/у	166	81	73,0	85	87,6	0,01
	Подвздошные л/у	42	30	27,0	12	12,4	0,01
Группы риска (согласно IPI)	Низкий риск (IPI= 0-1)	63	37	33,3	26	26,8	0,30
	Промежуточный риск (IPI=2-3)	105	57	51,4	48	49,5	0,78
	Высокий риск (IPI=4-5)	40	17	15,3	23	23,7	0,12
Химиотерапия +Ритуксимаб		85	43	38,8	42	43,3	0,51
Химиотерапия без Ритуксимаба		123	68	55,3	55	46,7	0,21

применялись интенсивные схемы: CHOP-21, CHOP-14, NHL-BFM-90, MACOP-B, R-CHOP-21, R-CHOP-14, R-MACOP-B, DA-R-EPOCH/ R-EPOCH, R-CEOP. При

индолентных лимфомах использовалась как монокимиотерапия (винбластин, циклофосфан), так и полихимиотерапия (схемы COP, CVP, R-CVP, R-CHOP/ R-miniCHOP, RB (ритуксимаб, бендамустин).

Лучевая терапия осуществлялась в клинике радиотерапии ФГБУ РНЦРР МЗ РФ на гамма-аппарате «Рокус-АМ», ЛУЭ CLINAC 2100 C/D, ЛУЭ TrueBeam. Методики предлучевой подготовки и облучения хронологически изменялись по мере совершенствования технологического оснащения клиники радиотерапии. Лучевая терапия проводилась в режиме классического фракционирования 5 раз в неделю, с РОД 1,8 -2 Гр до СОД для индолентных лимфом 8-50Гр (медиана – 30Гр), для агрессивных лимфом 20-54Гр (медиана – 36Гр).

Для оценки непосредственного эффекта лечения использовались критерии Cheson B.D. et al. Лучевые повреждения здоровых тканей оценивались по балльной шкале RTOG-EORTC [Cox J. D., 1995].

Статистический анализ результатов проводился в пакетах статистических программ «StatSoft STATISTICA v.10» и «IBM SPSS Statistics v.17».

Результаты собственных исследований

Оценка результатов лечения агрессивных (92 пациента) и индолентных лимфом (116 пациентов) проводилась отдельно.

В группе агрессивных лимфом наиболее частым морфологическим типом являлась диффузная В-крупноклеточная лимфома, также в эту группу вошли бластные лимфомы (В-лимфобластные лимфомы, лимфома Беркитта, и типа Беркитта) и Т-клеточные лимфомы. В группе индолентных лимфом преобладали фолликулярные лимфомы, помимо них встречались лимфоцитарные, лимфоплазмоцитарные и MALT- лимфомы.

При сравнении непосредственных результатов химиотерапии в основной (48 пациентов) и контрольной группах (44 пациента) с агрессивными лимфомами, оказалось, что последняя была статистически значимо прогностически более благоприятной по сравнению с группой химиолучевого лечения за счет большего количества полных ремиссий (48% vs 19% соответственно, $p=0,003$) и меньшего числа частичных ремиссий (39% vs 75% соответственно, $p=0,0005$). Адьювантная

лучевая терапия позволила увеличить число полных ремиссий в группе химиолучевого лечения более чем в три раза (65% vs 19%, $p=,000.$), уменьшить число частичных ремиссий в 2,5 раза до 31%, и достичь преимущества основной группы перед контрольной по доле полных ремиссий на уровне, близком к статистически значимому ($p=0,1$).

При анализе общей выживаемости агрессивных лимфом выявлено, что химиолучевая программа позволила достигнуть, в сравнении с контрольной группой, статистически значимо больших 5- и 10-летних показателей ОБ у пациентов в возрасте 60 лет и старше (73,3% и 55,0% vs 42,2% и 31,5%, $p=0,030$), в группе высокого риска по МПИ (89,0% и 74,0% vs 36,0% и 27,0%, $p=0,015$), а также у больных, не достигших полной ремиссии в результате I этапа лечения - химиотерапии (60,0% и 51,0% vs 22,5% и 0%, $p=0,003$). Аналогичная тенденция на уровне, близком к статистической значимости ($p<0,13$), наблюдалась в целом по группе, у пациентов с низким соматическим статусом, при размере первичного очага 10см и более, а также при проведении химиоиммунотерапии с ритуксимабом.

Преимущество химиолучевой программы лечения выявлено и при анализе выживаемости без прогрессирования. Она позволила достоверно увеличить показатели 5- и 10-летней ВБП в целом по группе (65,0% vs 40,0%, $p=0,012$), а также у мужчин ($p=0,023$), у пациентов в возрасте 60 лет и старше ($p=0,019$), пациентов с низким соматическим статусом ($p=0,019$), при В-клеточных агрессивных лимфомах ($p=0,032$), при поражении абдоминальных лимфатических узлов ($p=0,016$), в подгруппе промежуточного/высокого риска по МПИ ($p=0,017$), у пациентов не достигших полной ремиссии в результате химиотерапии ($p=0,0002$), а также у пациентов, получавших химиотерапию с ритуксимабом ($p=0,036$).

В группе индолентных лимфом непосредственные результаты химиотерапии в основной и контрольной группах были идентичными (полные ремиссии - 22% и 28%, частичные ремиссии - 67% и 66% соответственно, $p> 0,05$). В основной группе после завершения лучевого этапа, в сравнении с первым этапом лечения, статистически значимо увеличилось количество полных ремиссий до 56% ($p=0,002$) за счет уменьшения доли частичных ремиссий и стабилизаций.

Химиолучевое лечение позволило получить 10-летнюю ОВ в основной группе более, чем в 2 раза выше по сравнению с группой химиотерапии (54,4% vs 21,0%, $p=0,010$). Статистически значимое преимущество по ОВ химиолучевая программа продемонстрировала также в подгруппе мужчин ($p=0,017$), при высоком соматическом статусе ($p=0,021$), при распространенных стадиях заболевания ($p=0,029$), независимо от размера первичного очага ($p=0,046$ и $0,018$), у пациентов промежуточного риска по МПИ ($p=0,046$), при достигнутой частичной ремиссии после химиотерапии ($p=0,004$), а также при лечении ритуксимабом ($p=0,001$).

Помимо статистически значимого увеличения показателей 5- и 10-летней выживаемости без прогрессирования в целом по группам исследования (47,5% и 47,5% vs 24,3% и 12,2%, $p=0,002$), аналогичный статистически значимый эффект реализован более чем у половины подгрупп больных (у 11 из 20 выделенных), как у мужчин, так и у женщин, у пациентов среднего возраста, при высоком соматическом статусе, распространенных стадиях лимфомы, вне зависимости от размера первичного очага, при фолликулярной лимфоме, в подгруппе низкого риска по МПИ, у пациентов с достигнутой частичной ремиссией после химиотерапии, а также в подгруппе больных, в которой был использован ритуксимаб.

Анализ структуры рецидивов в основной и контрольной группах.

Анализ структуры рецидивов проводился как в общем, по группам исследования, так и отдельно в группе агрессивных и индолентных лимфом. Все рецидивы были разделены на локальные (истинные рецидивы в брюшной полости), генерализованные и смешанные (сочетание локальных с генерализованными). При медиане срока наблюдения 4,5 года всего зарегистрировано 112 рецидивов (54%).

В основной группе отмечено 42% рецидивов, в контрольной – 67% ($p=0,0004$), в том числе: локальных - 7% и 21% ($p=0,0047$), смешанных – 11% и 34% ($p=0,0001$), генерализованных – 24% и 12% ($p=0,028$) соответственно. Общее число локальных рецидивов, учитывая смешанные, составило 13% и 45% ($p=0,0000$), генерализованных - 35% и 46% ($p=0,098$), соответственно.

В группе из 92 больных агрессивными лимфомами зарегистрирован 41 рецидив - 45% (табл. 2).

Таблица 2.

Структура рецидивов у больных агрессивными лимфомами в основной и контрольной группах

Вид рецидива	Все 92 б-х		ХЛЛ 48 б-х		ХТ 44 б-х		Р-тест
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Все рецидивы	41	45	15	31	26	59	,0072
Локальный	7	8	1	2	6	14	,0376
Смешанные	19	2	5	10	14	32	,0113
Генерализация	15	16	9	19	6	14	,5001
Все локальные	26	28	6	12	20	45	,0005
Все генерализованные	34	37	14	29	20	45	,1078

В целом по группам сравнения, химиолучевая программа позволила статистически значимо снизить почти в 2 раза ($p=0,0072$) частоту рецидивов у данной группы больных. Такой результат связан со значимым снижением количества локальных рецидивов в основной группе при некотором преимуществе ее также и по всем генерализованным рецидивам ($p=0,1078$).

С целью подробного анализа сопоставлена частота рецидивов у 29 пациентов с локальными стадиями агрессивных лимфом. В основной группе (18 пациентов) выявлено 3 (17%) рецидива (6% смешанных и 11% генерализованных), в контрольной группе (11 пациентов) – 5 (46%) рецидивов ($p=0,092$). Статистически значимое преимущество основной группы наблюдалось только по общему числу локальных рецидивов, включая смешанные (6% и 36%, $p=0,033$), при незначимых различиях в генерализованных рецидивах (17% и 27%, $p=0,4944$).

У 63 пациентов с распространенными стадиями агрессивных лимфом выявлено 33 (52%) рецидива. В основной группе (30 пациентов) выявлено 40% рецидивов, в контрольной (33 пациента) – 64% ($p=0,061$). Наблюдалось статистически значимое преимущество основной группы по смешанным рецидивам (13% vs 36%, $p=0,035$) и всем локальным рецидивам, включая смешанные (17% vs 49%, $p=0,0128$), без значимых различий по всем генерализованным рецидивам (37% vs 52%, $p=0,235$).

По результатам анализа рецидивов в группе агрессивных лимфом можно сделать вывод, что химиолучевое лечение достоверно снижает количество всех

локальных рецидивов независимо от стадии заболевания. При локальных стадиях, отмечаются тенденция к снижению числа всех рецидивов в группе химиолучевого лечения в общем, а также локальных рецидивов, однако, в связи с их малым количеством, данное утверждение остается лишь на уровне, близком к статической достоверности.

У 116 пациентов с индолентными лимфомами зафиксирован 71 рецидив (61%), из них истинных 21 (18%), смешанных – 26 (22%), генерализованных – 24 (21%) (табл. 3).

Таблица. 3.

Структура рецидивов у больных индолентными лимфомами в основной и контрольной группах.

Вид рецидива	Все 116 б-х		ХЛЛ 63 б-х		ХТ 53 б-х		Р-тест
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Все рецидивы	71	61	32	51	41	74	,0121
Локальный	21	18	7	11	14	26	,0330
Смешанные	26	22	7	11	19	36	,0015
Генерализация	24	21	18	29	6	11	,0220
Все локальные	47	41	14	22	33	62	,0000
Все генерализованные	50	43	25	40	25	47	,4227

Как следует из таблицы 3, химиолучевая программа лечения имеет статистически значимое преимущество по количеству рецидивов в целом, локальным рецидивам и смешанным рецидивам, но не влияет статистически значимо на общее число генерализованных рецидивов.

У 15 пациентов с локальными стадиями индолентных лимфом выявлено 9 рецидивов (60%), в основной группе (9 пациентов) – 4 рецидива (44%), в контрольной (6 пациентов) – 5 рецидивов (83%, $p=0,1320$). В основной группе не наблюдалось изолированных локальных рецидивов при 3 рецидивах в контрольной группе (0% vs 50%, $p=0,0177$), за счет чего в основной группе статистически значимо меньше и всех локальных рецидивов, включая смешанные (11% vs 67%, $p=0,0252$). Различия между сравниваемыми группами по числу генерализованных рецидивов статистически не значимы (44% vs 33%, $p=0,6701$).

У 101 пациента с распространенными стадиями индолентных лимфом диагностировано 62 рецидива (61%). В связи с существенно большим количеством

наблюдений выявляется и более четкое различие между основной группой (54 пациента, 52% рецидивов) и контрольной группой (47 пациентов, 72% рецидивов, $p=0,0357$). Статистически значимое преимущество основной группы по общему числу рецидивов связано с меньшим количеством в ней локальных рецидивов, изолированных (13% vs 24%, $p=0,1395$), смешанных (11% vs 38%, $p=0,0014$) и общего числа локальных рецидивов (24% vs 63%, $p=0,0001$), при отсутствии значимых различий по числу всех генерализаций (39% vs 49%, $p=0,3120$).

Таким образом, для всех нодальных лимфом абдоминальной и тазовой локализации, наиболее характерным эффектом адьювантной лучевой терапии является уменьшение числа локальных рецидивов, за счет чего снижается и общее количество рецидивов в основной группе.

У пациентов с индолентными лимфомами наблюдалось большее количество генерализованных рецидивов, очевидно, за счет преобладания в этой группе распространенных стадий заболевания, тем не менее, и у них локальный эффект адьювантной лучевой терапии выражен четко.

Полученные результаты, демонстрирующие снижение числа рецидивов в основной группе в сравнении с контрольной, в основном за счет истинных рецидивов, вне зависимости от степени злокачественности и стадии заболевания, свидетельствуют о целесообразности использования адьювантной радиотерапии у пациентов с нодальными неходжкинскими лимфомами тазовой и абдоминальной локализации с целью достижения локального контроля заболевания.

Регрессионный анализ выживаемости.

В анализ вошли следующие факторы: пол, возраст, индекс Карновского, морфологический вариант лимфомы, стадия заболевания, Международный прогностический индекс (PI), степень злокачественности лимфомы (агрессивные vs индолентные), число пораженных зон лимфатических узлов, число экстралимфатических очагов, число массивно пораженных зон лимфатических узлов, число массивных экстралимфатических очагов, локализация первичного очага, максимальный размер опухоли в см, максимальный размер опухоли в см после химиотерапии, максимальный размер опухоли в см после лучевой терапии,

количество циклов химиотерапии, количество введений ритуксимаба, непосредственный эффект химиотерапии, СОД лучевой терапии, непосредственный эффект лечения, программа лечения (химиотерапия vs химиолучевое лечение) - всего 21 фактор.

Вначале было оценено влияние каждого фактора, как на общую выживаемость, так и на выживаемость без прогрессирования методом однофакторного анализа при помощи регрессии Кокса.

При однофакторном анализе общей выживаемости из 21 анализируемого фактора только 18 оказались статистически значимыми, при этом, почти половина из них (8/18) относится к факторам, характеризующим параметры лечения и его эффективность (табл. 4)

Таблица 4.

Результаты однофакторного регрессионного анализа общей выживаемости больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации (n=208).

Фактор	Однофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	P
Пол	1,064	0,742 – 1,527	0,735
Возраст, лет	1,015	1,001 – 1,029	0,039
Стадия по Анн-Арбор	1,278	1,031 – 1,576	0,022
Категория стадии по Анн-Арбор (1-2 или 3-4)	2,102	1,269 – 3,183	0,004
Международный прогностический индекс	1,280	1,090 – 1,477	0,001
Индекс Карнофского на дату диагноза	0,661	0,458 – 0,954	0,027
Общее число зон поражения	1,068	1,020 – 1,119	0,005
Число пораженных лимфатических зон	1,027	1,027 – 1,135	0,003
Число массивно пораженных лимфатических зон	1,222	1,074 – 1,390	0,002
Локализация первичного очага	0,477	0,281 – 0,810	0,006
Максимальный размер опухоли в см	1,033	0,998 – 1,071	0,045
Максимальный размер опухоли в см после химиотерапии	1,128	1,069 – 1,190	0,000
Максимальный размер опухоли в см после лучевой терапии	1,261	1,132 – 1,404	0,000
Химиотерапия количество циклов	0,888	0,813 – 0,970	0,008
Количество введений Ритуксимаба (иммунотерапия)	0,923	0,874 – 0,978	0,006
Непосредственный эффект химиотерапии	1,915	1,387 – 2,646	0,000
Лучевая терапия, СОД в Гр	0,986	0,975 – 0,996	0,007
Непосредственный эффект лечения	3,077	2,240 – 4,228	0,000
Программа лечения (химиотерапия vs химиолучевое лечение)	0,582	0,404 - 0,831	0,003

Таким образом, уже на основании однофакторного регрессионного анализа общей выживаемости можно утверждать, что прогностическое значение клинко-морфологической характеристики нодальной неходжкинской лимфомы брюшной полости и таза может быть существенно модифицировано эффективной программой комплексного лечения, в которой важна роль и химиотерапии и лучевой терапии.

Этот тезис подтверждается и приведенными ниже результатами многофакторного регрессионного анализа. Нашей задачей было обоснование персонализированного назначения консолидирующей ремиссию лучевой терапии больному, завершившему индукционную химиотерапию. Поэтому, в качестве потенциальных предикторов анализировались не только исходные параметры пациента и заболевания, но и параметры проведенной химиотерапии, фактор «непосредственный эффект лечения» (полная ремиссия vs частичная ремиссия или стабилизация), а также фактор «программа лечения» (химиотерапия vs химиолучевое лечение). При тестировании всех статистически значимых и близких к значимым в однофакторном анализе переменных были выявлены только 7 переменных, оказывающих значимое воздействие на общую выживаемость (табл. 5) и три из них относились к параметрам заболевания, а четыре – к параметрам лечения и его эффективности.

Таблица 5.

Результаты многофакторного регрессионного анализа для прогноза общей выживаемости больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации на этапе завершения индукционной химиотерапии.

Фактор	Хи-квадрат = 87,2298 df = 6 P = 0,00000		
	ОР	95% ДИ	P
Индекс Карнофского на дату иагноза	0,560	0,383-0,819	0,0028
Стадия заболевания	2,174	1,100-3,229	0,0210
Число массивно пораженных лимф. зон	1,322	1,148-1,522	0,0001
Максимальный размер опухоли в см после ХТ	1,120	1,040-1,206	0,0027
Количество введений Ритуксимаба	0,881	0,826-0,938	0,0000
Непосредственный эффект лечения (полная ремиссия vs частичная емиссия/стабилизация).	1,959	1,310-2,929	0,0011
Программа лечения (ХТ vs ХЛЛ)	0,660	0,430-1,013	0,0574

Модель с высокой степенью статистической значимости (Хи-квадрат = 87,2298, P = 0,00000) позволяет построить прогнозные графики общей выживаемости каждого больного при химиотерапии и химиолучевом лечении.

Учитывая, что эффективность лечения определяется не только общей выживаемостью, но и выживаемостью без прогрессирования, с использованием того же алгоритма и математических процедур был выполнен регрессионный анализ выживаемости без прогрессирования больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации.

Однофакторный регрессионный анализ (табл. 6) показал, что из 13 факторов, статистически значимо влияющих на ВБП, только пять относятся к исходной характеристике больного и заболевания. Остальные восемь характеризуют проведенное лечение и его непосредственный эффект.

Таблица 6.

Однофакторный регрессионный анализ ВБП больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации.

Фактор	Однофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	P
Категория стадии по Анн-Арбор (1-2 или 3-4)	1,887	1,125 – 3,167	0,016
Морфологическая классификация лимфом	0,960	0,933 – 0,988	0,006
Общее число зон поражения	1,053	1,008 – 1,101	0,021
Число пораженных лимфатических зон	1,068	1,018 – 1,120	0,007
Число экстралимфатических очагов	1,011	1,003 – 1,019	0,004
Максимальный размер опухоли в см после химиотерапии	1,110	1,051 – 1,173	0,0002
Максимальный размер опухоли в см после лучевой терапии	1,207	1,093 – 1,331	0,0002
Химиотерапия количество циклов	0,893	0,816 – 0,977	0,014
Количество введений Ритуксимаба (иммунотерапия)	0,909	0,858 – 0,963	0,0011
Непосредственный эффект химиотерапии	1,867	1,364 – 2,592	0,0002
Лучевая терапия, СОД в Гр	0,982	0,971 – 0,993	0,0012
Непосредственный эффект химиолучевого лечения	3,061	2,171 – 4,315	0,0000
Программа лечения (химиотерапия vs химиолучевое лечение)	0,492	0,338-0,718	0,0002

Далее был выполнен многофакторный регрессионный анализ для прогноза выживаемости без прогрессирования больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации после окончания химиотерапии (табл. 7).

Модель выживаемости без прогрессирования (алгоритм многофакторной регрессии Кокса) с очень высокой степенью статистической значимости показала, что только 5 переменных значимо влияют на ВБП, при этом лишь одна из них относится к исходной характеристике заболевания: «число пораженных лимфатических зон». Остальные четыре характеризуют лечение и его эффективность и идентичны предикторам ОВ.

Таблица 7.

Результаты многофакторного регрессионного анализа для прогноза выживаемости без прогрессирования больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации после окончания химиотерапии.

Фактор	Хи квадрат = 71,5326 df = 5 P = ,00000		
	ОР	95% ДИ	P
Число пораженных лимфатических зон	1,053	1,001 – 1,109	0,0438
Количество введений ритуксимаба	0,884	0,831 – 0,940	0,00009
Максимальный размер опухоли в см после химиотерапии	1,115	1,104 – 1,199	0,00000
Непосредственный эффект лечения (полная ремиссия vs частичная ремиссия/стабилизация)	2,088	1,137 – 3,168	0,00053
Программа лечения (химиотерапия vs химиолучевое лечение)	0,553	0,357-0,858	0,00818

Основываясь на этих прогностических моделях, предложен алгоритм выбора программы лечения для каждого пациента, завершившего химиотерапию, заключающийся в построении в модуле статистической программы «Многофакторный регрессионный анализ, модель пропорциональных рисков Кокса» прогнозных графиков общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в результате химиотерапии или химиолучевого лечения по индивидуальным значениям параметров, входящих в представленные прогностические модели.

Выбранная программа лечения должна соответствовать большим значениям 5-летней и 10-летней выживаемости.

Осложнения химиолучевого лечения.

С учетом локализации облучаемых объемов у изучаемого контингента больных, возможна суммация токсических эффектов химиотерапии и лучевой терапии в отношении кроветворения и желудочно-кишечного тракта, поскольку практически невозможно исключить из зоны облучения кишечник, а также поясничный отдел позвоночника, крестец и тазовые кости, которые в совокупности содержат около 50% красного костного мозга [Наyman J., 2011]. Для выявления аддитивной гематологической токсичности адьювантной лучевой терапии мы сравнили степень цитопений после окончания индукционной химиотерапии и после окончания лучевой терапии по шкале RTOG-EORTC [Cox J.D. et al., 1995]. Установлено, что адьювантная лучевая терапия не увеличила гематологическую токсичность, наблюдавшуюся при индукционной химиотерапии. Лейкопения 1-2 степени наблюдалась у 51% пациентов и лишь у 8% пациентов она достигла III степени и потребовала краткосрочного (4-5 дней) перерыва в облучении, назначения стимуляторов гемопоэза. Тромбоцитопения I-II степени наблюдалась у 30% больных, но не сопровождалась геморрагическим синдромом и не потребовала трансфузий тромбоцитной массы. Анемия I степени отмечена у 14% больных, II степени - у 1% больных и не потребовала трансфузий эритроцитной массы.

Лучевые реакции со стороны желудочно-кишечного тракта I-II степени наблюдались менее чем у четверти больных (23%) и выражались в снижении аппетита, тошноте, метеоризме, учащении стула до 2-3 раз в день и купировались диетой, назначением антиэметиков, пищеварительных ферментов. Гастроинтестинальной токсичности III-IV степени не зарегистрировано. При последующем наблюдении за пациентами группы химиолучевого лечения (до 20 лет и более) поздних лучевых повреждений органов пищеварительной системы, почек не отмечено. Не отмечено также нарушения проходимости мочевыделительных путей и вен бассейна нижней полой вены, обусловленных постлучевым фиброзом забрюшинной клетчатки.

ВЫВОДЫ

1. Программа химиолучевого лечения первичных больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации позволяет получить лучшие непосредственные и отдаленные результаты по сравнению с химиотерапией. В то же время, адьювантная лучевая терапия, применяемая в рамках программы химиолучевого лечения неходжкинских лимфом данной локализации, не вызывает тяжелых лучевых реакций (3 степени и выше) и не приводит к поздним лучевым повреждениям жизненно важных органов, ухудшающим качество жизни больного и влияющим на продолжительность его жизни.

2. При лечении агрессивных лимфом, химиолучевая программа дает лучшие непосредственные результаты по сравнению с химиотерапией, статистически значимо увеличивая количество полных ремиссий в основной группе. Химиолучевая программа позволила статистически значимо повысить показатели 10-летней общей выживаемости (51,0% vs 17,2%, соответственно, $p=0,003$), и 10-летней выживаемости без прогрессирования (58,7% vs 17,4%, $p=0,0002$) у прогностически неблагоприятной группы пациентов с неполным эффектом индукционной химиотерапии. Улучшение отдаленных результатов в равной мере отмечено как при локальных, так и при распространенных стадиях заболевания.

3. Химиолучевая программа лечения индолентных лимфом также дает лучшие непосредственные результаты по сравнению с химиотерапией, статистически значимо увеличивая количество полных ремиссий. Химиолучевая программа позволила статистически значимо повысить показатели 10-летней общей выживаемости (55,4% vs 21,0%, $p=0,010$) и 10-летней выживаемости без прогрессирования (47,5% vs 12,2%, $p=0,002$) в целом по группам, а также при распространенных стадиях заболевания (51,5% vs 16,0%, $p=0,029$), (46,7% vs 10,0%, $p=0,008$) и у пациентов с неполным эффектом индукционной химиотерапии (50,6% vs 12,7%, $p=0,004$), и (52,0% vs 9,3%, $p=0,005$) соответственно.

4. Программа химиолучевого лечения позволяет статистически значимо уменьшить общее количество рецидивов как агрессивных (31,2% vs 59,1%, $p=0,007$), так и индолентных лимфом (50,8% vs 73,6%, $p=0,012$) по сравнению с

химиотерапией, за счет снижения числа локальных рецидивов (12,5% vs 45,4%, $p=0,0005$) и (22,2% vs 62,2%, $p=0,000$.) соответственно. Статистически значимое снижение числа локальных рецидивов отмечено как при локальных, так и распространенных стадиях и агрессивных и индолентных лимфом.

5. Разработанная прогностическая модель общей выживаемости данной группы больных методом многофакторного регрессионного анализа из 7 факторов, а также прогностическая модель выживаемости без прогрессирования из 5 факторов позволяют выполнить индивидуальное прогнозирование выживаемости в зависимости от программы лечения.

6. Предлагаемый алгоритм выбора персонализированной программы лечения для каждого первичного больного нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации на основе прогностических моделей выживаемости реализуется по завершении I этапа лечения (химиотерапии) путем сравнения прогнозных количественных показателей 5-летней и 10-летней выживаемости данного больного при химиолучевом лечении и химиотерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Нодальные неходжкинские лимфомы брюшной полости и таза являются прогностически неблагоприятной группой лимфом, требующей в большинстве случаев неотложного начала противоопухолевого лечения.
2. Лучевая терапия у первичных больных неходжкинскими лимфомами брюшной полости и таза, как правило, проводится в рамках программы химиолучевого лечения с целью консолидации достигнутой в результате химиотерапии ремиссии.
3. После завершения химиотерапии I линии дальнейшая тактика лечения должна определяться на мультидисциплинарном консилиуме с участием радиотерапевта. Показанием для проведения адьювантной лучевой терапии является констатация достигнутой полной ремиссии или частичной ремиссии.
4. Отказ от проведения адьювантной лучевой терапии может обсуждаться при достигнутой полной ремиссии с полной регрессией исходно массивных конгломератов абдоминальных или тазовых лимфатических узлов, с учетом дополнительных благоприятных факторов: а) быстрое наступление полной

регрессии опухоли; б) строгое соблюдение интервалов между циклами химиотерапии и доз цитостатиков.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

- 1) Сидибе, Н. Общая выживаемость больных нодальными неходжкинскими лимфомами брюшной полости и таза после химиолучевого лечения, и химиотерапии / Н. Сидибе, В. А. Солодкий, В. М. Сотников // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – № 4. – С. 498-506.**
- 2) Сидибе, Н. Непосредственные и отдалённые результаты химиолучевого лечения индолентных нодальных неходжкинских лимфом брюшной полости и таза / Н. Сидибе, В. А. Солодкий, В. М. Сотников // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2021. – Т. 21. – № 3. – С. 83-113.**
- 3) Сидибе, Н. Регрессионный анализ выживаемости больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации / Н. Сидибе, В. А. Солодкий, В. М. Сотников // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2022. – Т. 22. – № 4. – С. 78-98.**
- 4) Сидибе, Н. Постер 28. Структура рецидивов (прогрессирования) нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации после химиотерапии и химиолучевого лечения / Н. Сидибе // Злокачественные лимфомы Сборник тезисов постерной сессии XVIII Российской конференции с международным участием, Москва, 14–15 октября 2021 года. – Москва: ООО «Печатный дом БонАтире», 2021. – С. 17-18.**
- 5) Сидибе, Н. Непосредственные и отдаленные результаты химиолучевого лечения агрессивных нодальных неходжкинских лимфом брюшной полости и таза / Н. Сидибе, В. А. Солодкий, В. М. Сотников. // Вопросы онкологии. Приложение. — 2022. — Т.68. — № 3. — С. 136-137.**

Список используемых сокращений

ВБП – выживаемость без прогрессирования

Гр – Грей, единица поглощённой дозы ионизирующего излучения в Международной системе единиц

ЛУЭ – линейный ускоритель электронов

МПИ (PI)- Международный прогностический индекс

НХЛ- неходжкинские лимфомы

ОВ – общая выживаемость

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

ХЛЛ- химиолучевое лечение

ХТ- химиотерапия

МАЛТ- лимфома - лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками

