

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома: опыт лечения 131 пациента в условиях одного Национального медицинского исследовательского центра России

И.З. Заводнова, М.Ю. Кичигина, Е.В. Парамонова, Ю.Е. Рябухина, О.А. Коломейцев, О.П. Трофимова, Н.В. Волкова, Ю.И. Прямикова, Н.В. Кокосадзе, Г.С. Тумян

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115478

РЕФЕРАТ

Актуальность. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к первичным экстранодальным опухолям и происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы. Болезнь имеет специфические иммуноморфологическую и генетическую характеристики, которые позволяют выделить ее среди других, сходных по своим параметрам злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Стандартом лечения ПМВКЛ является иммунохимиотерапия с последующим облучением остаточной опухоли в средостении. К настоящему времени преимуществ одного метода лекарственного противоопухолевого воздействия перед другим в рамках контролируемых исследований не показано.

Цель. Изучить современные подходы к химиолучевому лечению больных ПМВКЛ с попыткой их индивидуализации с учетом различных прогностических факторов.

Материалы и методы. Анализ подвергнуты данные 131 больного с впервые выявленной ПМВКЛ, которые получали лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2000 по 2017 г. Более половины больных были женщины (58 %), медиана возраста составила 30 лет (диапазон 16–70 лет). На разных исторических этапах лечение ПМВКЛ проводилось с использованием различных режимов иммунохимиотерапии: MACOP-B±R — у 55 (42 %) пациентов, R-CHOP — у 40 (30,5 %), R-DA-EPOCH — у 36 (27,5 %). Лучевую терапию получили 99 из 131 больного.

Результаты. Лечение во всей группе больных ПМВКЛ ($n = 131$) в целом оказалось высокоэффективным. Частота ремиссий составила 87 %, 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) — 78 и 88 % соответственно. При медиане наблюдения 37 мес. у 17 (13 %) из 131 больного в сроки до 13 мес. от начала противоопухолевого лечения развились рецидивы или констатировано прогрессирование заболевания. Ни одного

LYMPHOID TUMORS

Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma: Experience in Treating 131 Patients at a National Medical Research Center in Russia

IZ Zavodnova, MYu Kichigina, EV Paramonova, YuE Ryabukhina, OA Kolomeitsev, OP Trofimova, NV Volkova, Yul Pryamikova, NV Kokosadze, GS Tumyan

NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

ABSTRACT

Background. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (PMBCL) is one of the primary extranodal tumors and originates from B-cells of thymic medulla. This disease is characterized by specific immunomorphologic and genetic features which distinguish it from other malignant lymphoproliferative disorders with similar parameters. Standard PMBCL treatment consists of immunochemotherapy and subsequent radiotherapy of residual mediastinal tumor. The advantages of one immunochemotherapy regimens over the other in controlled studies have not been shown.

Aim. To study current approaches to chemoradiation in PMBCL patients with an attempt to individualize them focusing on various prognostic factors.

Materials & Methods. The data of 131 patients with newly diagnosed PMBCL were analyzed, all of them were treated at NN Blokhin National Medical Cancer Research Center in the period from 2000 to 2017. More than a half were women (58 %), median age was 30 years (range 16–70). At different historical periods PMBCL treatment was performed using different immunochemotherapy regimens: MACOP-B±R in 55 (42 %) patients, R-CHOP in 40 (30.5 %) patients, and R-DA-EPOCH in 36 (27.5 %) patients. Radiotherapy was used to treat 99 out of 131 patients.

Results. In general, the treatment of all PMBCL patients ($n = 131$) appeared to be highly effective. The remission rate was 87 %, 3-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) was 78 % and 88 %, respectively. With median follow-up of 37 months relapses and progression of the disease were detected in 17 (13 %) out of 131 patients within a period of 13 months after initiation of antitumor treatment. There was not a single case of late relapse. The treatment of relapsed patients was not effective: 12-month OS was not higher than 37 %. Intensive immunochemotherapy regimens (MACOP-B±R, R-DA-EPOCH) do not differ in their effectiveness, but they have significant advantages over the

позднего рецидива не наблюдалось. Лечение больных с рецидивами оказалось малоэффективным: 12-месячная ОВ не превышала 37 %. Интенсивные режимы иммунохимиотерапии (MACOP-B±R, R-DA-EPOCH) не различаются между собой по эффективности, однако они имеют статистически значимые преимущества перед стандартной схемой R-CHOP. Результаты позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) являются важным прогностическим инструментом при лечении больных ПМВКЛ: 3-летняя ВБП в ПЭТ-отрицательной группе составила 92 % по сравнению с 26 % в ПЭТ-положительной.

Заключение. Разработан оптимальный алгоритм лечения больных ПМВКЛ с учетом клинических факторов, программы лекарственного лечения, степени регрессии опухоли, ее метаболической активности, объема и метода облучения.

Ключевые слова: первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, алгоритм лечения, прогностические факторы.

Получено: 19 октября 2018 г.

Принято в печать: 23 декабря 2018 г.

Для переписки: Гаяне Сергеевна Тумян, д-р мед. наук, профессор, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-98-29; e-mail: gaytum@mail.ru

Для цитирования: Заводнова И.З., Кичигина М.Ю., Парамонова Е.В. и др. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома: опыт лечения 131 пациента в условиях одного Национального медицинского исследовательского центра России. Клиническая онкогематология. 2019;12(1):59–67.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-59-67

standard R-CHOP regimen. The results of positron emission tomography (PET) considered to be an important prognostic factor in PMBCL treatment: 3-year PFS in the PET-negative group was 92 % vs. 26 % in the PET-positive group.

Conclusion. The optimal algorithm of PMBCL treatment was elaborated with consideration of clinical factors, immunotherapy programs, degrees of tumor regression, its metabolic activity, and radiotherapy method and irradiation area.

Keywords: primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, treatment algorithm, prognostic factors.

Received: October 19, 2018

Accepted: December 23, 2018

For correspondence: Prof. Gayane Sergeevna Tumyan, MD, PhD, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(499)324-98-29; e-mail: gaytum@mail.ru

For citation: Zavodnova IZ, Kichigina MYu, Paramonova EV, et al Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma: Experience in Treating 131 Patients at a National Medical Research Center in Russia. Clinical oncohematology. 2019;12(1):59–67.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-59-67

ВВЕДЕНИЕ

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к первичным экстранодальным опухолям, происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы и составляет примерно 2–3 % среди всех неходжкинских лимфом и 6–12 % — среди В-крупноклеточных. Опухоль чаще встречается у молодых женщин, характеризуется преимущественно местнораспространенным ростом в пределах переднего верхнего средостения с развитием типичных клинических проявлений: кашель, одышка, отек лица, шеи, верхних конечностей, деформация грудной клетки. Синдром компрессии верхней полой вены встречается более чем у половины больных, часто диагностируется плеврит, перикардит, отмечается инвазия опухоли в крупные магистральные сосуды [1–3]. Характерным признаком ПМВКЛ является отсутствие периферической лимфаденопатии, что затрудняет постановку диагноза. Несмотря на то что рост опухоли в пределах ограниченного пространства приводит к появлению симптомов на ранних этапах заболевания, зачастую уже ко времени диагностики определяются экстранодальные поражения за пределами грудной клетки (почки, надпочечники, яичники, органы ЖКТ, печень, поджелудочная железа, ЦНС) без увеличения

регионарных лимфатических узлов [4, 5]. Поражение костного мозга встречается крайне редко. Симптомы интоксикации наблюдаются нечасто, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) определяется у большинства больных. ПМВКЛ имеет специфические иммуноморфологические и генетические характеристики, которые позволяют идентифицировать ее от остальных, сходных по проявлениям заболеваний: диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина с нодулярным склерозом и медиастинальной лимфомы «серой зоны» [6].

Использование схем третьей генерации (MACOP-B, VACOP-B), комбинация моноклональных анти-CD20-антител с CHOP (R-CHOP), применение интенсивных режимов с длительной инфузией препаратов (R-DA-EPOCH) демонстрируют высокую эффективность при ПМВКЛ [7–13], однако преимущества одного режима перед другим не были тестированы на большом клиническом материале в рамках одного исследовательского центра.

После завершения лекарственного этапа лечения у большинства больных ПМВКЛ сохраняется большая резидуальная масса в средостении. Для разграничения остаточной опухолевой ткани и фиброза наиболее информативно проведение позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ). Отсутствие патологического накопления радиофармпрепарата явля-

ется важным предиктором хорошего прогноза. Вместе с тем именно при этом варианте опухоли отмечается большое число ложноположительных результатов. Учитывая молодой возраст больных и перспективы отдаленной выживаемости, наиболее остро встает вопрос снижения поздней токсичности лечения. В этом контексте важное значение, в частности, приобретает уменьшение дозы облучения или полный отказ от лучевой терапии при ПЭТ-отрицательных результатах после лекарственного этапа противоопухолевого воздействия. Следует отметить, что риск раннего прогрессирования опухоли, крайне неблагоприятные результаты лечения рецидивов требуют взвешенного подхода к определению адекватной тактики первой линии терапии при установлении ПМВКЛ.

Выбор наиболее эффективного и менее токсичного режима химиотерапии, использование результатов ПЭТ/КТ для прогнозирования заболевания и попытки уменьшения объема облучения, оценка возможностей современной лучевой 3D-терапии в сравнении с предшествующими методами в плане анализа частоты осложнений и числа локальных рецидивов — эти и другие актуальные вопросы легли в основу настоящей научно-исследовательской работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящий ретроспективный анализ включен 131 пациент с впервые выявленной ПМВКЛ, получавший лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2017 г. У всех больных диагноз заболевания установлен на основании иммуногистохимического исследования опухолевой ткани с использованием расширенной панели антител: CD3, CD10, CD11c, CD15, CD20, CD23, CD30, PAX5, CD45, MuM.1, HLA-DR, Ki-67. Распределение пациентов по группам риска в соответствии с международным прогностическим индексом (International Prognostic Index — IPI) представлено ниже [14]. В IPI обе промежуточные группы (низкого и высокого риска) иногда объединяют в одну — промежуточную.

На разных исторических этапах лечение пациентов с ПМВКЛ проводилось по трем программам: МАСОР-В±R, R-СНОР, R-DA-ЕРОСН.

Для оценки эффективности лечения большинству больных выполнялась ПЭТ/КТ. В группе с ПЭТ-исследованием оценка эффекта проводилась в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по критериям ответа (The International Working Group Response Criteria, 2014 г.), а в группе без ПЭТ — в соответствии с рекомендациями рабочего совещания в Cotswold 1989 г. [15].

Не позднее 28 дней после завершения этапа лекарственного противоопухолевого воздействия с целью консолидации ремиссии либо с лечебной целью при наличии ПЭТ-положительных очагов больным проводилась лучевая терапия на зоны исходной опухоли в переднем верхнем средостении и/или остаточных опухолевых масс размером более 2,5 см. Облучение выполнялось разовой очаговой дозой 2 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 30–44 Гр (в редких случаях доза локального лучевого воздействия на остаточные опухолевые массы составляла 44 Гр).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS на основе созданной базы данных. Оценка включала корреляционный анализ, сравнение средних, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия χ^2 . Построение кривых выживаемости осуществлялось по методике Каплана—Мейера. Значимыми считались различия с вероятностью не менее 95 % ($p \leq 0,05$). Оценка непосредственных осложнений лечения проводилась в соответствии со шкалой токсичности по критериям CTC-NCICv.3.0 и RTOG/EORTC [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включено 76 (58 %) женщин и 55 (42 %) мужчин. Медиана возраста составила 30 лет (диапазон 16–70 лет), 79 % больных были моложе 40 лет. У большинства больных ПМВКЛ отмечался местнораспространенный опухолевый процесс в пределах переднего верхнего средостения с вовлечением органов грудной клетки: I–IIЕ стадия установлена у 87 (66 %) пациентов, III стадия — у 8 (6 %), IV — у 36 (28 %). Симптомы интоксикации имели место у 72 (55 %) больных.

У всех пациентов первоисточником опухолевого роста служила вилочковая железа. У 89 (68 %) из 131 больного размеры образования в средостении превышали 10 см. Синдром верхней полой вены наблюдался у 58 (44 %) больных. В 21 % случаев ($n = 28$) отмечено прорастание опухоли в магистральные сосуды, в 32 % — диагностирован тромбоз вен верхней половины туловища ($n = 42$). Выявлена четкая корреляция между размерами опухоли в средостении и частотой развития тяжелых осложнений, таких как синдром верхней полой вены. Наличие последнего было статистически значимо связано с развитием тромбоза вен верхних конечностей. Таким образом, наличие массивного опухолевого поражения переднего верхнего средостения является прямым показанием к назначению антитромботической терапии (низкомолекулярных гепаринов) в профилактическом или лечебном режиме.

Другим клиническим проявлением, отягощающим течение заболевания, было развитие плеврита и/или перикардита. Наличие выпота в плевральной и перикардальной полостях отмечено у 47 (36 %) и 45 (34 %) больных соответственно. Сочетание плеврита и перикардита было у 26 (20 %) пациентов.

У 65 % пациентов с ПМВКЛ были диагностированы различные экстранодальные поражения. В большинстве случаев (70 %) при наличии отдаленных органных вовлечений, чаще ниже диафрагмы, увеличение абдоминальных лимфатических узлов не определялось. Это также подтверждает первичный экстранодальный характер опухоли со своими особенностями дальнейшего метастазирования вне лимфатической системы. Само по себе наличие экстранодальных вовлечений клинически отягощало течение ПМВКЛ: симптомы интоксикации в зависимости от отсутствия или наличия стадии E были у 37 и 65 % больных соответственно. Наиболее частым из экстранодальных зон было поражение легочной ткани

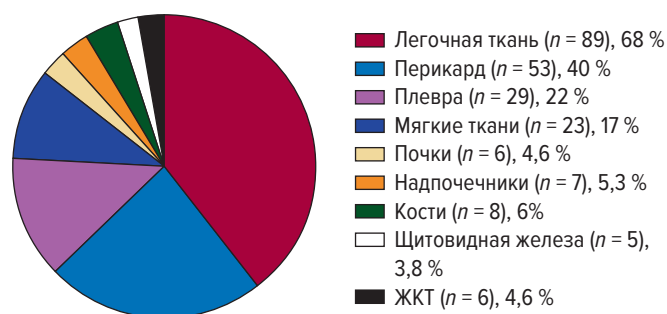


Рис. 1. Частота различных зон экстранодального вовлечения у 131 больного ПМВКЛ

Fig. 1. The disposition rate of various extranodal involved zones in 131 PMBCL patients

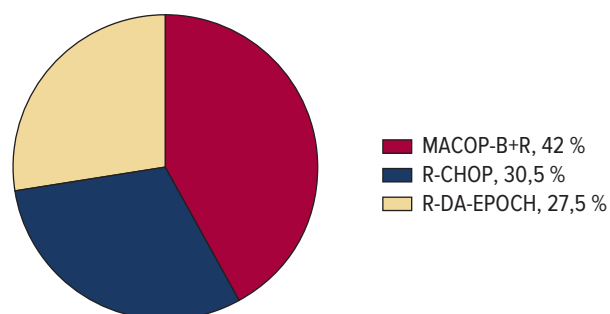


Рис. 2. Распределение больных ПМВКЛ в зависимости от режима иммунохимиотерапии (n = 131)

Fig. 2. Distribution of PMBCL patients due to immunochemotherapy regimens (n = 131)

(68 %). Поражение костного мозга не установлено ни у одного больного (рис. 1).

Распределение больных по группам риска в соответствии с критериями IPI было следующим: группа низкого риска — 36 (28 %) пациентов, промежуточного — 62 (47 %), высокого — 33 (25 %). Небольшая численность группы высокого риска раннего прогрессирования, скорее всего, объясняется молодым возрастом большинства больных и местнораспространенным (IIЕ стадия) опухолевым процессом в пределах грудной клетки.

На разных исторических этапах лечение пациентов проводилось по трем программам: MACOP-B±R, R-CHOP, R-DA-EPOCH (рис. 2).

Лучевое воздействие на область средостения после лекарственного этапа лечения (по показаниям, включая регионарные зоны) получили 99 больных. Лучевая терапия по различным причинам не выполнена 32 больным. В половине случаев (50 %) отказ от облучения был связан с ранним прогрессированием

опухоли. Конвенциональная 2D-лучевая терапия была проведена 50 больным, 3D-конформная — 49.

Эффективность лечения по всей группе больных ПМВКЛ оказалась высокой. Ремиссии достигнуты у 87 % больных (n = 114), 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 78 %, общая выживаемость (ОВ) — 88 % (рис. 3 и 4). При медиане наблюдения 37 мес. у 17 (13 %) из 131 больного в сроки до 13 мес. от начала противоопухолевого лечения развились рецидивы или констатировано прогрессирование опухоли. Ни одного позднего рецидива не наблюдалось.

Получены статистически значимые различия в непосредственной эффективности различных режимов химиотерапии. Из 17 больных, у которых лечение было без эффекта, 7 (41 %) получали MACOP-B±R, 9 (53 %) — R-CHOP и только 1 (6 %) — R-DA-EPOCH (p = 0,005). Эффективность первой линии терапии определяла в целом судьбу больных ПМВКЛ. Так, в нашем исследовании у 17 больных наблюдалось раннее прогрессирование опухоли. Этим пациентам назначены

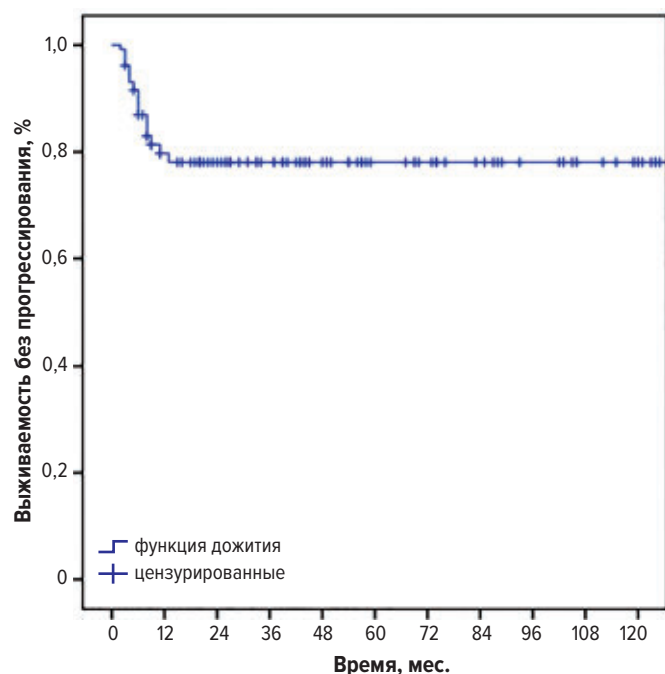


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования 131 больного ПМВКЛ

Fig. 3. Progression-free survival of 131 PMBCL patients

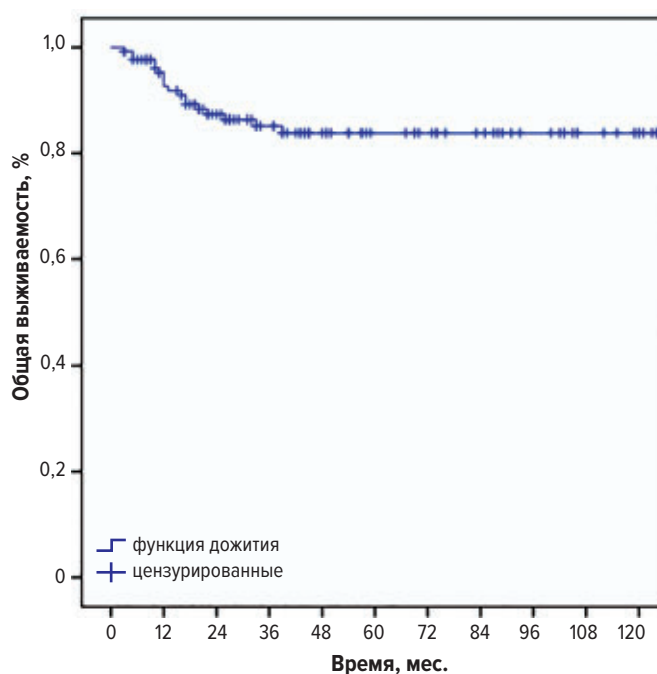


Рис. 4. Общая выживаемость 131 больного ПМВКЛ

Fig. 4. Overall survival of 131 PMBCL patients

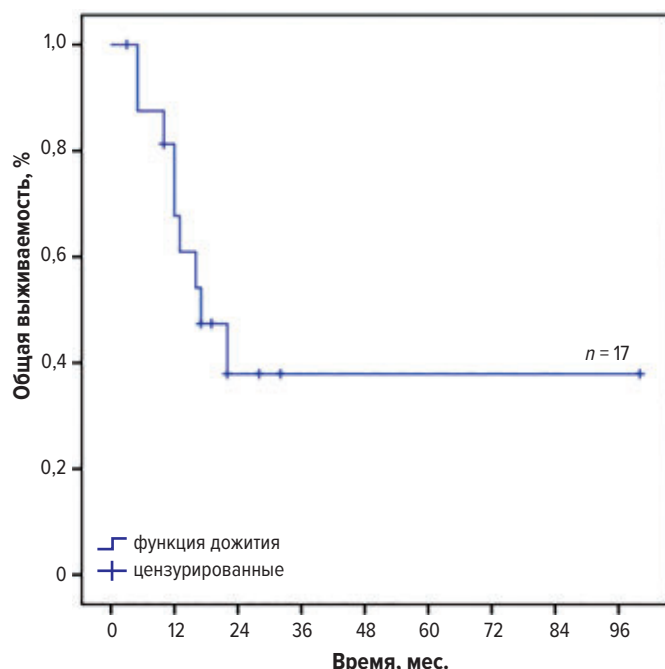


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с ранним прогрессируванием опухоли

Fig. 5. Overall survival of patients with early tumor progression

различные режимы второй линии, в 5 случаях проводилась высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). У 2 больных выполнена аллоТГСК. Тем не менее лечение этой группы больных оказалось малоэффективным: 12-месячная ОВ не превышала 37 % с медианой 17 мес. (рис 5).

Выявлены статистически значимые различия показателей выживаемости в группах с различными режимами химиотерапии. Так, 3-летняя ВБП составила 78 (MACOP-B±R), 65 (R-CHOP) и 91 % (R-DA-EPOCH), а 3-летняя ОВ при этих же режимах химиотерапии — 88, 62 и 97 % соответственно (рис. 6 и 7). Обращает на себя внимание тот факт, что программа R-CHOP значительно уступает по показателям ВБП и ОВ двум другим режимам: MACOP-B±R и R-DA-EPOCH. Мы сопоставили эффективность двух интенсивных режимов иммунохимиотерапии, исключив из анализа 40 больных ПМВКЛ, которые получали лечение по схеме R-CHOP. Оказалось, что при сравнении режимов MACOP-B±R и R-DA-EPOCH статистически значимых различий ВБП и ОВ не получено.

Таким образом, интенсивные режимы иммунохимиотерапии имеют статистически значимые преимущества перед стандартной программой R-CHOP и принципиально не различаются между собой по эффективности. Следовательно, для выбора той или иной интенсивной программы значение могут иметь другие факторы, такие как токсичность, стоимость, режим противоопухолевого лечения (амбулаторный или стационарный), а также число больных в каждой лечебной подгруппе, нуждающихся в лучевой терапии.

В процессе иммунохимиотерапии у большинства больных (80 %) отмечались различные осложнения. Гематологическая токсичность, в основном нейтропения III–IV степени, была у 79 (60 %) больных и зависела от режима лечения: MACOP-B±R (47 %), R-CHOP

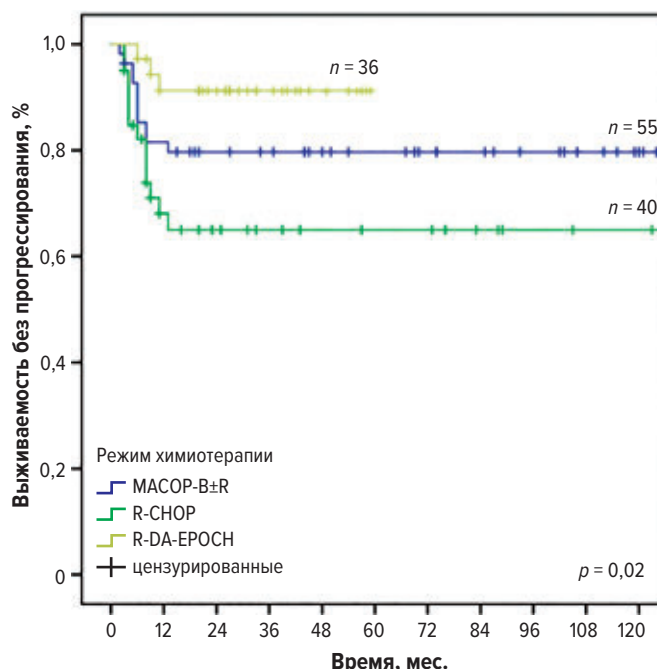


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирувания в группах с различными режимами иммунохимиотерапии

Fig. 6. Progression-free survival in the groups with different immunochemotherapy regimens

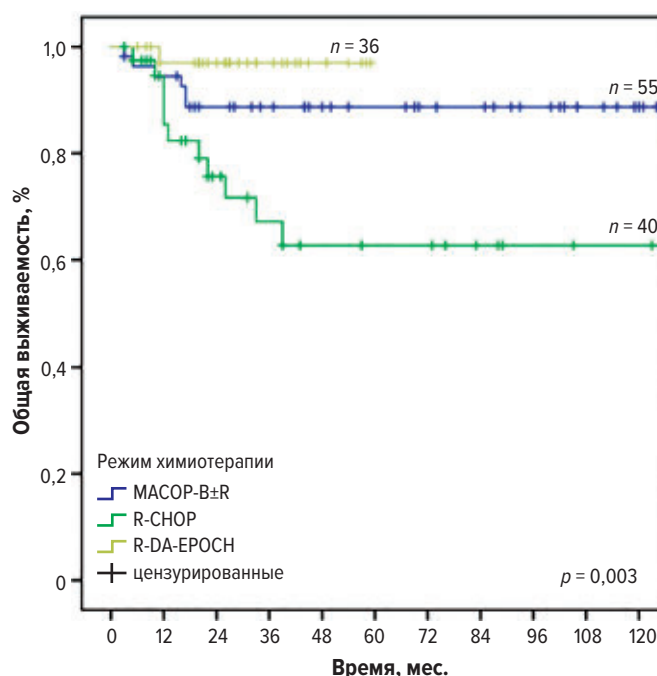


Рис. 7. Общая выживаемость в группах с различными режимами иммунохимиотерапии

Fig. 7. Overall survival in the groups with different immunochemotherapy regimens

(45 %), R-DA-EPOCH (97 %). Негематологическая токсичность III–IV степени отмечена у 28 (21 %) пациентов и не коррелировала с режимом химиотерапии. Инфекционные осложнения различной степени тяжести диагностированы у 73 (56 %) больных. Это инфекция верхних дыхательных путей, пневмония, стоматит, значительно реже — инфекция мочеполовой системы. Наиболее часто они развивались при

лечении по схеме MACOP-B±R (56 %), значительно реже — при использовании R-DA-EPOCH (25 %) и R-SNOP (19 %).

Таким образом, режим R-DA-EPOCH имеет преимущества перед схемой MACOP-B±R, поскольку, несмотря на большее число нейтропении III–IV степени, данная программа характеризуется меньшим числом инфекций и небольшой негематологической

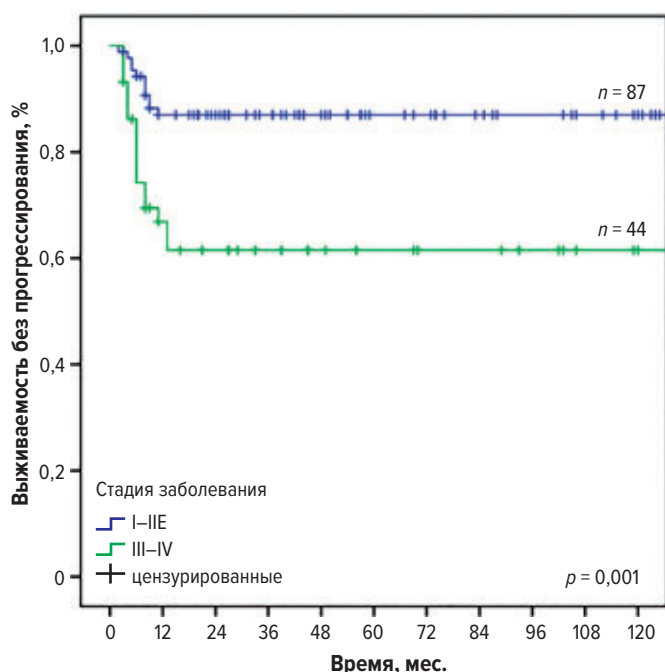


Рис. 8. Выживаемость без прогрессирования в группах больных с I–IIЕ и III–IV стадиями ПМВКЛ

Fig. 8. Progression-free survival in the groups of patients with PMBCL stages I/IIЕ and III/IV

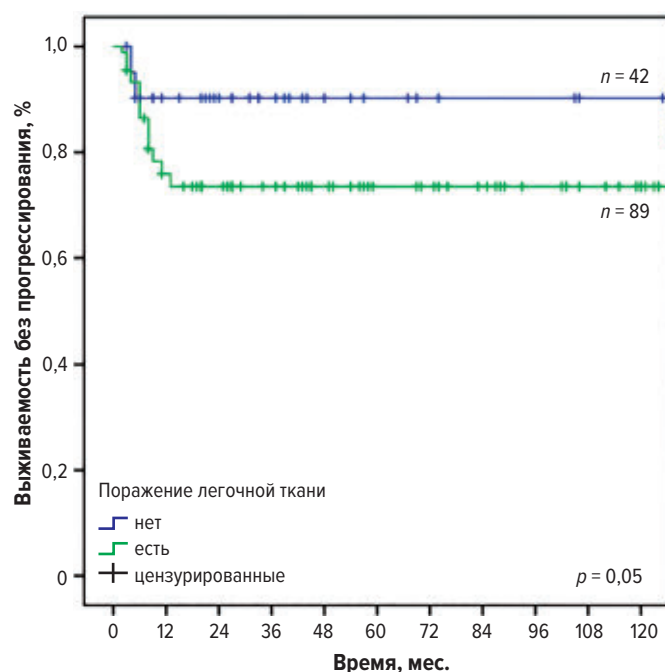


Рис. 9. Выживаемость без прогрессирования в группах больных с наличием поражения легочной ткани

Fig. 9. Progression-free survival in the groups of patients with lung tissue lesions

и легочной токсичностью. Высокая частота инфекционных осложнений при лечении по схеме MACOP-B±R связана, скорее всего, с длительным применением высоких доз кортикостероидных гормонов и средних доз метотрексата. Кроме того, включение в схему MACOP-B±R блеомицина статистически значимо повышало частоту повреждения легочной ткани.

Мы оценили частоту развития локальных рецидивов у 99 больных в зависимости от вида лучевой терапии: 2D ($n = 50$) и 3D-конформная ($n = 49$). Группы были сопоставимы по клиническим признакам и типу лекарственного лечения. При медиане наблюдения 37 мес. в группе с проведенной 2D-лучевой терапией как этапа комбинированного лечения было зарегистрировано 8 (16 %) локальных рецидивов в зоне облучения в сравнении с 4 (8 %) рецидивами у больных, получивших 3D-конформную лучевую терапию. Однако этот факт не влиял в целом на сроки отдаленной выживаемости больных ПМВКЛ ($p = 0,2$). В то же время частота ранних и поздних лучевых осложнений зависела от технологии облучения. Рентгенологически выявляемые повреждения легочной ткани статистически значимо чаще отмечались при проведении 2D-лучевой терапии по сравнению с 3D-конформной — у 32 и 18 % больных соответственно ($p < 0,05$).

Мы изучили влияние различных клинических факторов на течение заболевания. Оказалось, что генерализованная III–IV стадия, вовлечение легочной ткани и экстранодальное распространение опухоли за пределы грудной клетки были статистически значимо связаны с худшими показателями ВБП (рис. 8–10). Больные с низким и промежуточным риском раннего прогрессирования в соответствии с IPI имеют примерно одинаковые шансы на долгосрочную

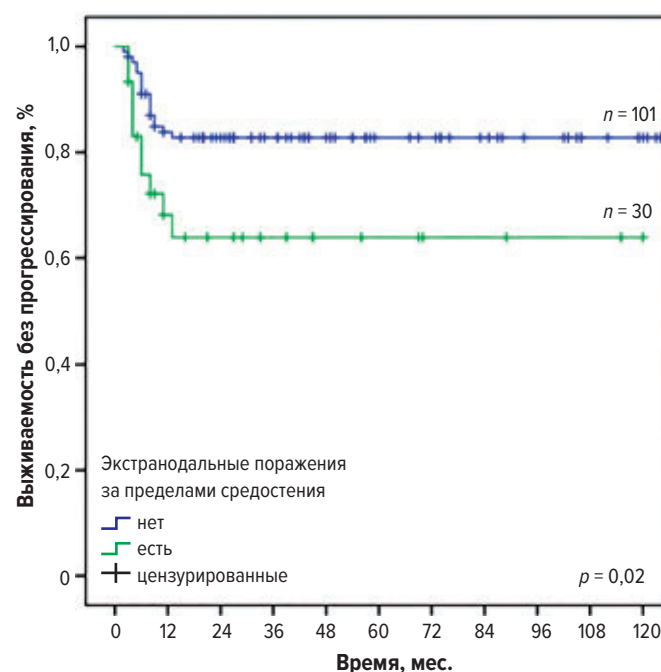


Рис. 10. Выживаемость без прогрессирования в группах больных с наличием или отсутствием экстранодальных поражений за пределами средостения

Fig. 10. Progression-free survival in the groups of patients with and without extranodal lesions beyond mediastinum

ВБП в отличие от больных группы высокого риска (рис. 11). Снижение уровня гемоглобина и лейкоцитоз выше 15 000/мкл на момент диагностики опухоли также коррелировали с результатами 3-летней ВБП ($p = 0,03$ и $p = 0,04$ соответственно). В то же время другие клинические факторы, такие как пол, возраст, наличие симптомов интоксикации, размеры опухоли

средостения, повышение ЛДГ, не имели самостоятельного прогностического значения и не влияли на дальнейшее течение заболевания.

Для оценки эффективности лекарственного лечения 99 (76 %) больным после его завершения выполнена ПЭТ с [18]-фтор-2-дезоксид-глюкозой. В нашем исследовании 50 (51 %) из 99 больных были ПЭТ-отрицательными, 16 (16 %) — ПЭТ-положительными и у 33 (33 %) определялись очаги резидуального накопления радиофармпрепарата в средостении, соответствующие критериям DC 3 (сомнительные данные).

Изучена взаимосвязь между результатами ПЭТ и дальнейшим течением заболевания. Оказалось, что 3-летняя ВБП практически не различалась в группах больных с отрицательными и сомнительными данными ПЭТ (93 и 91 % соответственно) и была статистически значимо хуже в ПЭТ-положительной группе (26 % с медианой 8 мес.) (рис. 12). Аналогичные результаты получены при оценке 3-летней ОВ: 93, 96 и 53 % соответственно (рис. 13).

Поскольку результаты лечения ПЭТ-отрицательных и ПЭТ-сомнительных больных не различаются, мы объединили их в одну группу и в дальнейшем анализировали вместе. В таком случае ПЭТ-отрицательными (DC 1–3) после иммунохимиотерапии были 83 (84 %) больных, а ПЭТ-положительными — 16 (16 %). Оказалось, что 3-летняя ВБП статистически значимо зависела от данных ПЭТ — 93 и 26 % с медианой 8 мес. Аналогичные закономерности выявлены и при расчете 3-летней ОВ — 93 и 53 % соответственно.

Обобщая полученные результаты, можно сделать вывод, что ПЭТ является важным прогностическим инструментом при лечении больных ПМВКЛ. Сохранение интенсивного свечения после иммунохимиоте-

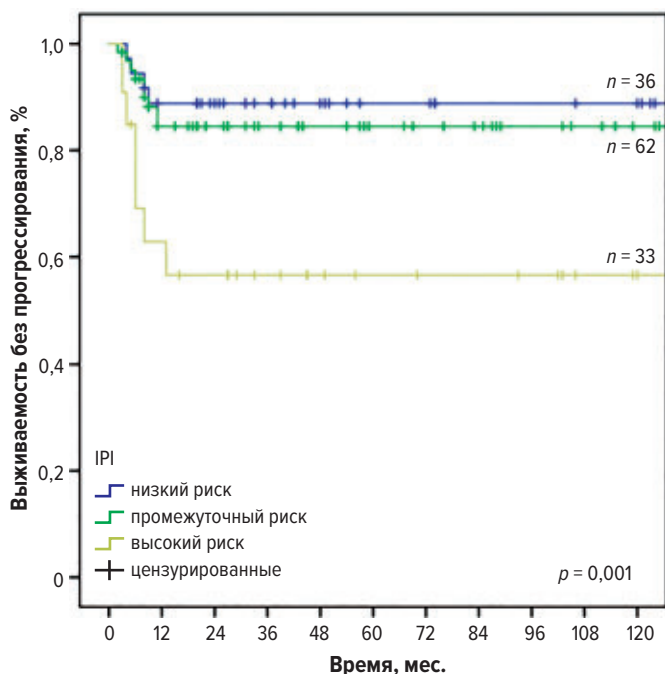


Рис. 11. Выживаемость без прогрессирования в группах риска международного прогностического индекса (IPI)

Fig. 11. Progression-free survival in the risk groups according to the International Prognostic Index (IPI)

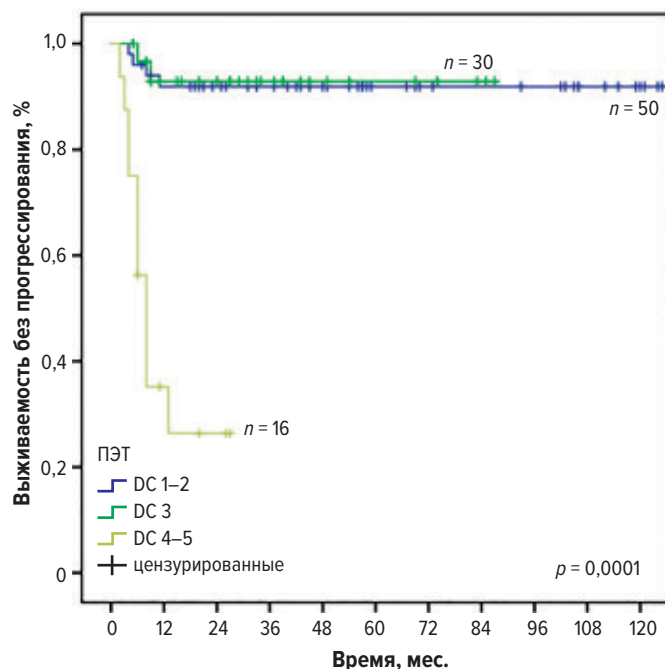


Рис. 12. Выживаемость без прогрессирования в группах с различными результатами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)

Fig. 12. Progression-free survival in the groups with different positron emission tomography (ПЭТ) results

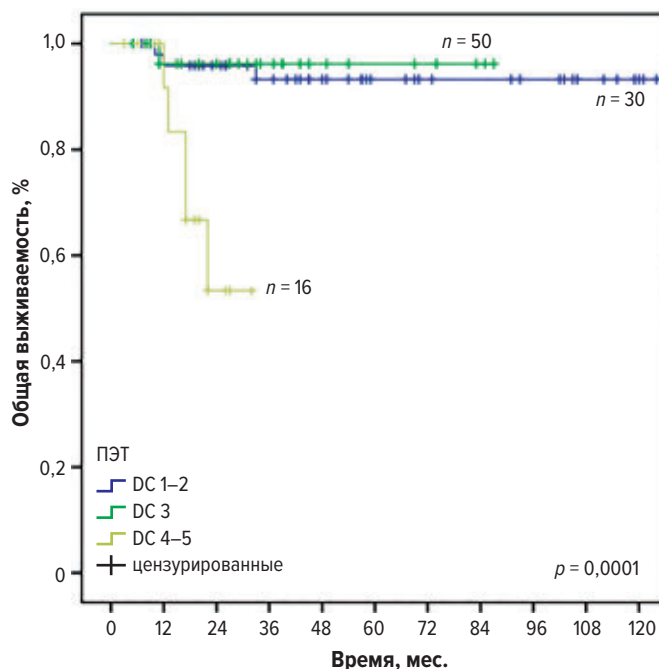


Рис. 13. Общая выживаемость в группах с различными результатами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)

Fig. 13. Overall survival in the groups with different positron emission tomography (ПЭТ) results

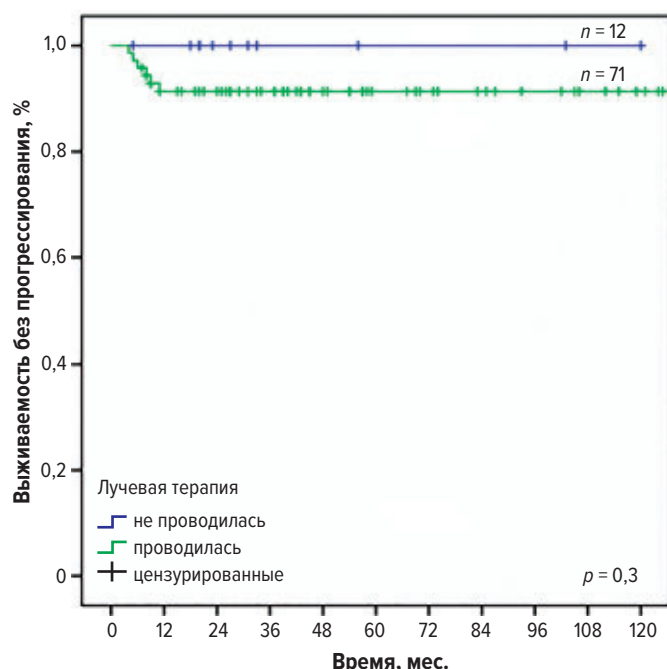


Рис. 14. Выживаемость без прогрессирования у ПЭТ-отрицательных больных в группах с лучевой терапией и без таковой

Fig. 14. Progression-free survival of PET-negative patients in the groups with and without radiotherapy

рапии, соответствующее уровню накопления радиофармпрепарата в печени (ДС 4, 5), служит мощным неблагоприятным фактором и предиктором плохого прогноза отдаленной выживаемости. Именно эта группа больных, по-видимому, является кандидатом для эскалации лечения, в частности применения высокодозной химиотерапии с аутоТГСК.

Безусловно важной и интересной представляется возможность отказа от лучевой терапии у ПЭТ-отрицательных больных ПМВКЛ. В нашем исследовании у 83 пациентов после лекарственного лечения

результаты ПЭТ были отрицательными. Лучевая терапия была проведена у 71 (85 %) из 83 ПЭТ-отрицательных больных. Необходимо отметить, что у 12 из 83 больных, которые не получали облучения, рецидивов не наблюдалось. ВБП не различалась у ПЭТ-отрицательных больных в группах с лучевой терапией и без таковой: 3-летняя ВБП составила 100 и 91 % соответственно (рис. 14). Не получены также статистически значимые различия и в сроках ОВ в двух указанных группах.

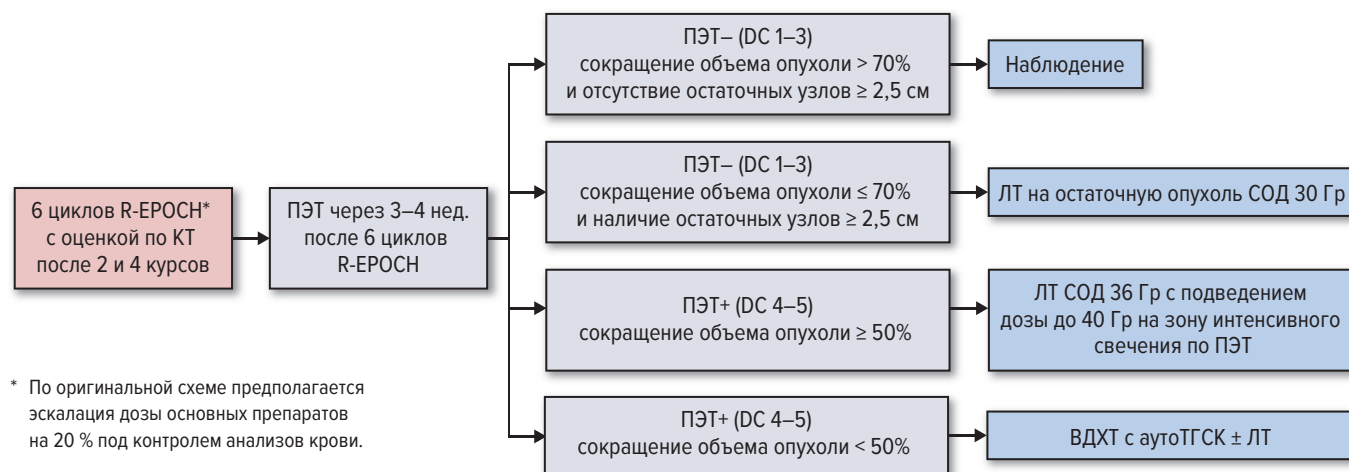
Однако следует отметить, что трудное решение отказаться от лучевой терапии принималось не только на основании ПЭТ-данных, но и с учетом режима химиотерапии, а также при отсутствии остаточной опухоли ($\geq 2,5$ см) в средостении. Только у этой категории больных ПМВКЛ можно без потери эффективности воздержаться от облучения.

Необходимо обратить внимание на ложноотрицательные результаты ПЭТ: у 6 из 83 ПЭТ-отрицательных больных в ранние сроки от начала лечения (до 13 мес.) были диагностированы рецидивы заболевания. Возможно, это связано с некорректной трактовкой специалистами результатов ПЭТ или с нарушением методики ее выполнения. Эти факты требуют дальнейшего накопления материала и делают сомнительной возможность отмены лучевой терапии у всех ПЭТ-отрицательных больных.

Обобщая полученные результаты, нам представляется целесообразным и обоснованным следующий алгоритм лечения больных ПМВКЛ, который может использоваться в рутинной клинической практике (рис. 15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение интенсивных программ иммунохимиотерапии в сочетании с современной 3D-конформной лучевой терапией позволяет получить удовлетво-



* По оригинальной схеме предполагается эскалация дозы основных препаратов на 20 % под контролем анализов крови.

Рис. 15. Алгоритм лечения больных ПМВКЛ

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; КТ — компьютерная томография; ЛТ — лучевая терапия; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; СОД — суммарная очаговая доза.

Fig. 15. Algorithm of PMBCL treatment

аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ВДХТ — high-dose chemotherapy; КТ — computer tomography; ЛТ — radiotherapy; ПЭТ — positron emission tomography; СОД — total radiation dose.

рительные отдаленные результаты у большинства больных ПМВКЛ с меньшей частотой локальных рецидивов и повреждений нормальных тканей. Основную проблему при ПМВКЛ составляют больные с рефрактерным течением опухоли: у 17 из 131 пациента прогрессирование заболевания наблюдалось в срок до 13 мес. от начала противоопухолевого лечения, поздних рецидивов не отмечалось. Лечение этой группы больных оказалось малоэффективным: 12-месячная ОВ не превышала 37 % (медиана 17 мес.). Предложенный выше алгоритм лечения больных ПМВКЛ позволяет, с одной стороны, воздержаться от лучевой терапии, благодаря чему можно снизить частоту лучевых осложнений у больных с низким риском рецидивов заболевания — деэскалация лечения. С другой стороны, выделяется группа больных, которым показана ранняя эскалация с применением высокодозной химиотерапии с аутоТГСК до облучения. Предлагаемый дифференцированный подход может служить основой для индивидуализации лечения больных ПМВКЛ. Дальнейшее накопление клинического материала и анализ полученных результатов позволят при сохранении высокой эффективности минимизировать раннюю и позднюю токсичность, связанную с применением лучевой терапии, у молодого контингента больных ПМВКЛ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: И.З. Заводнова, О.П. Трофимова, Г.С. Тумян.

Сбор и обработка данных: И.З. Заводнова, М.Ю. Кичигина, Е.В. Парамонова, О.А. Коломейцев, Ю.Е. Рябухина, Н.В. Волкова, Ю.И. Прямикова.

Предоставление материалов исследования: И.З. Заводнова, М.Ю. Кичигина, Е.В. Парамонова, О.А. Коломейцев, Ю.Е. Рябухина, Н.В. Волкова, Ю.И. Прямикова, Н.В. Кокосадзе.

Анализ и интерпретация данных: И.З. Заводнова, М.Ю. Кичигина, О.П. Трофимова, Г.С. Тумян.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: О.П. Трофимова, Г.С. Тумян.

Административная поддержка: О.П. Трофимова, Г.С. Тумян.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Moller P, Lammler B, Herrmann B, et al. The primary mediastinal clear cell lymphoma of B-cell type has variable defects in MHC antigen expression. *Immunology*. 1986;59(3):411–7. doi: 10.1007/bf00705408.
- Hamlin PA, Portlock CS, Straus DJ, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br J Haematol*. 2005;130(5):691–9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05661.x.
- Jacobson JO, Aisenberg AC, Lamarre L, et al. Mediastinal large cell lymphoma. An uncommon subset of adult lymphoma curable with combined modality therapy. *Cancer*. 1988;62(9):1893–8. doi: 10.1002/1097-0142(19881101)62:9<1893::AID-CNCR2820620904>3.0.CO;2-X.
- Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M, et al. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67)Gallium scan in 50 patients. *Blood*. 1999;94(10):3289–93.
- Bishop PC, Wilson WH, Pearson D, et al. CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2479–85. doi: 10.1200/jco.1999.17.8.2479.
- Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med*. 2003;198(6):851–62. doi: 10.1084/jem.20031074.
- Levitt LJ, Aisenberg AC, Harris NL, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mediastinum. *Cancer*. 1982;50(11):2486–92. doi: 10.1002/1097-0142(19821201)50:11<2486::AID-CNCR2820501138>3.0.CO;2-G.
- Zinzani PL, Stefoni V, Finolezzi E, et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin Lymph Myel*. 2009;9(5):381–5. doi: 10.3816/CLM.2009.n.074.
- Todeschini G, Ambrosetti A, Meneghini V, et al. Mediastinal large-B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 21 patients. *J Clin Oncol*. 1990;8(5):804–8. doi: 10.1200/jco.1990.8.5.804.
- Bertini M, Orsucci L, Vitolo U, et al. Stage II large B-cell lymphoma with sclerosis treated with MACOP-B. *Ann Oncol*. 1991;2(10):733–7. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a057853.
- Falini B, Venturi S, Martelli M, et al. Mediastinal large B-cell lymphoma: clinical and immunohistological findings in 18 patients treated with different third-generation regimens. *Br J Haematol*. 1995;89(4):780–9. doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb08415.x.
- van Besien K, Kelta M, Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1855–64. doi: 10.1200/jco.2001.19.6.1855.
- Zinzani PL, Martelli M, Bendandi M, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 89 patients treated with MACOP-B chemotherapy and radiation therapy. *Haematologica*. 2001;86(2):187–91.
- A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international non-Hodgkin lymphoma prognostic factors project. *NEJM*. 1993;329(14):987–94. doi: 10.1056/nejm199309303291402.
- Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3048–58. doi: 10.1200/jco.2013.53.5229.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341–6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-c.