

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Значение позитронно-эмиссионной томографии в оптимизации терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина с использованием интенсивной программы EACOPP-14

Relevance of Positron-Emission Therapy for Optimization of Treatment of Advanced Hodgkin's Lymphoma Using Intensive EACOPP-14 Program

Е.А. Демина¹, А.А. Леонтьева¹, Г.С. Тумян¹, Ю.Е. Рябухина¹, Е.Г. Медведовская¹, О.П. Трофимова¹, В.М. Сотников², В.Б. Ларионова¹, Е.В. Парамонова¹, Л.В. Манзюк¹, Н.В. Кокосадзе¹, О.В. Мухортова³, И.П. Асланиди³, А.Ю. Зайцева⁴, Л.А. Радкевич⁴, М.С. Рудас⁵, В.А. Манукова⁵, Е.А. Османов¹

EA Demina¹, AA Leont'eva¹, GS Tumyan¹, YuE Ryabukhina¹, EG Medvedovskaya¹, OP Trofimova¹, VM Sotnikov², VB Larionova¹, EV Paramonova¹, LV Manzyuk¹, NV Kokosadze¹, OV Mukhortova³, IP Aslanidi³, AYu Zaitseva⁴, LA Radkevich⁴, MS Rudas⁵, VA Manukova⁵, EA Osmanov¹

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

¹ NN Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

² ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, ул. Профсоюзная, д. 86, корп. 5, Москва, Российская Федерация, 117997

² Russian Scientific Center of Roentgenoradiology under the Ministry of Health of the Russian Federation, 86 bld. 5 Profsoyuznaya str., Moscow, Russian Federation, 117997

³ ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, 117931, Ленинский пр-т, д. 8, корп. 7, Москва, Российская Федерация, 117931

³ AN Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 8 bld. 7 Leninskii pr-t, Moscow, Russian Federation, 117931

⁴ ФГБУ «Клиническая больница № 1 УД Президента РФ», ул. Лосиноостровская, д. 45, Москва, Российская Федерация, 107150

⁴ Clinical Hospital No. 1 under the Administration of Presidential Affairs of the Russian Federation, 45 Losinoostrovskaya str., Moscow, Russian Federation, 107150

⁵ ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой УД Президента РФ», ул. Маршала Тимошенко, д. 15, Москва, Российская Федерация, 121359

⁵ Central Clinical Hospital under the Administration of Presidential Affairs of the Russian Federation, 15 Marshala Timoshenko str., Moscow, Russian Federation, 121359

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить значение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в оптимизации терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина (ЛХ) с использованием интенсивной программы EACOPP-14.

Материалы и методы. С ноября 2009 г. по февраль 2015 г. лечение по протоколу ЛХМосква1-3 проведено и оценено у 91 больного ЛХ с распространенными стадиями (IIХ–IIЕ, III–IV). Медиана возраста больных составила 29 лет (диапазон 17–50 лет), мужчин было 42 (46,3 %), женщин — 49 (53,7 %). Лечение включало 6 циклов полихимиотерапии по схеме EA(50)COPP-14 ± лучевая терапия. Лучевое лечение после окончания химиотерапии в суммарной очаговой дозе 30 Гр на зоны остаточных опухолевых поражений и/или исходно больших опухолевых масс получили 66 (72,5 %) больных.

Результаты. ПЭТ, выполненная в период первичной диагностики ЛХ, позволила выявить новые зоны опухолевого поражения без изменения стадии заболевания и программы лечения, а также уточнить зоны и размеры полей планируемой лучевой консолидации. В работе подтверждается прогностическое значение промежуточной ПЭТ у больных с распространенными стадиями

ABSTRACT

Aim. To evaluate the relevance of the positron-emission therapy (PET) for optimization of the therapy of advanced Hodgkin's lymphoma (HL) using the intensive EACOPP-14 program.

Materials & Methods. 91 patients with advanced HL (IIХ–IIЕ, III–IV) received the treatment according to the “ЛХМосква1-3” protocol over the period from November 2009 to February 2015, and then the treatment was analyzed. The median age was 29 years (range: 17–50); there were 42 men (46.3 %) and 49 (53.7 %) women. The treatment included 6 cycles of polychemotherapy according to the regimen EA(50)COPP-14 ± radiation therapy. The radiation therapy was performed in 66 patients (72.5 %) after the completion of the chemotherapy. The cumulative focal dose was 30 Gy onto the areas of residual lesions and/or initially large tumor masses.

Results. PET performed during the initial HL diagnosing permitted to identify new areas of neoplastic lesions without changes in staging and treatment scheme, as well as specify areas and field size of planned radiation consolidation. The paper confirms the prognostic value of the intermediate PET in patients with advanced HL during the intensive first-line

ЛХ при интенсивной химиотерапии первой линии. Тактика начала лечения с интенсивной терапией дает больший шанс на выздоровление больным с крайне неблагоприятным прогнозом. После окончания программы лекарственной терапии отрицательные результаты ПЭТ имели большее прогностическое значение, чем положительные. Анализ значения размеров остаточной опухоли в группе ПЭТ-отрицательных больных показал, что рецидивы чаще развивались при остаточной опухоли более 4,5 см по данным КТ.

Заключение. В настоящем исследовании подтверждена правомерность обсуждения вопроса об отказе от лучевой терапии при распространенных стадиях ЛХ у больных с отрицательными результатами ПЭТ и небольшой (< 2,5 см) остаточной опухолью после проведения интенсивной программы химиотерапии EACOPP-14. Такая тактика позволяет избежать целого ряда поздних осложнений лечения.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, распространенные стадии, интенсивная терапия первой линии, ПЭТ.

Получено: 2 января 2017 г.

Принято в печать: 14 января 2017 г.

Для переписки: Елена Андреевна Демина, д-р мед. наук, профессор, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-90-89; e-mail: drdemina@yandex.ru

Для цитирования: Демина Е.А., Леонтьева А.А., Тумян Г.С. и др. Значение позитронно-эмиссионной томографии в оптимизации терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина с использованием интенсивной программы EACOPP-14. Клиническая онкогематология. 2017;10(2):150–7.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-150-157

chemotherapy. The intensive therapy at the beginning of the treatment program is associated with higher chances for survival for patients with extremely unfavorable prognosis. After completion of the drug therapy, negative PET findings had a higher prognostic value, than the positive ones. The analysis of the relevance of residual tumor dimensions in the PET negative group demonstrated that the relapses were more common, if the residual tumor was more than 4.5 cm (according to CT findings).

Conclusion. This study confirmed that it reasonable to discuss the discontinuation of the radiation therapy in patients with advanced HL, negative PET findings and small (< 2.5 cm) residual tumor after the intensive EACOPP-14 program. This tactics permits avoiding a number of delayed complications.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, advanced disease, intensive first-line therapy, PET.

Received: January 2, 2017

Accepted: January 14, 2017

For correspondence: Elena Andreevna Demina, DSci, Professor, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel: +7(499)324-90-89; e-mail: drdemina@yandex.ru

For citation: Demina EA, Leont'eva AA, Tumyan GS, et al. Relevance of Positron-Emission Therapy for Optimization of Treatment of Advanced Hodgkin's Lymphoma Using Intensive EACOPP-14 Program. Clinical oncohematology. 2017;10(2):150–7 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-150-157

ВВЕДЕНИЕ

В 90-е годы прошлого столетия германская группа по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin Lymphoma Study Group — GHSG) предложила интенсивную терапию для распространенных стадий у первичных больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) — схему BEACOPP-эскалированный (BEACOPP-эск). Такая терапия показала принципиальную возможность излечения абсолютного большинства этих больных: 5-летние общая выживаемость (ОВ) и выживаемость, свободная от неудач лечения (ВСНЛ), достигли 91 и 87 % соответственно, а 10-летние показатели превысили 80 % [1, 2]. Метаанализ 14 наиболее крупных рандомизированных исследований, включивший 9993 больных, подтвердил результаты GHSG. При проведении 6 циклов BEACOPP-эск у больных с распространенными стадиями ЛХ 5-летняя ОВ достигает 95 %, в то время как при лечении этих пациентов по программе ABVD этот же показатель на 10 % ниже [3]. Таким образом, интенсивные программы лечения распространенных стадий ЛХ более эффективны, однако они и более токсичны [4–6].

Повышенный риск тяжелых поздних осложнений дал импульс к поиску новых вариантов лечения, столь

же эффективных, но менее токсичных. Основным направлением поиска уменьшения токсичности лечения является определение минимального, но достаточного объема химиотерапии и определение той группы больных, для которых лучевая консолидация не является необходимой. Инструментом для достижения такой цели стала позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Роль лучевой терапии при современном лечении распространенных стадий ЛХ остается дискуссионной и зависит от эффективности предшествующей химиотерапии, что показано в рандомизированном исследовании EORTC. Лучевая консолидация не улучшила результатов лечения больных в полной ремиссии ЛХ, получивших 6 или 8 циклов ABVD, но потенциально повысила эффективность его у пациентов с частичной ремиссией [7, 8]. Эти данные подтверждает и рандомизированное контролируемое исследование UK Lymphoma Group LY09. Максимальное преимущество от консолидирующей лучевой терапии получают больные с частичной ремиссией после этапа программной химиотерапии [9].

В такой ситуации какие дополнительные критерии могут определить группу пациентов, нуждающихся в лучевой консолидации? В нескольких исследова-

ниях показано, что при положительных данных ПЭТ после химиотерапии рецидивы наступают у 45–75 % больных, если дополнительно не проводилась лучевая терапия [10–12]. Однако частота рецидивов снижается до 10–20 %, если лучевая консолидация была выполнена [13, 14].

В исследовании А. Gallamini и соавт. показано высокое прогностическое значение ПЭТ, выполненной после 2 циклов АВВД у больных с распространенными стадиями ЛХ. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) при отрицательных результатах ПЭТ превысила 90 %, а при положительных результатах составила лишь 12,8 % [15]. На основании этих данных в 2 рандомизированных исследованиях RAPID [16] и EORTC/LYSA/FIL H10 [17] попытались отказаться от лучевой консолидации при отрицательных результатах ПЭТ после 2 циклов АВВД у больных с ранними стадиями ЛХ. Однако частота рецидивов оказалась значимо выше в группе больных без лучевой терапии уже в первые 2 года наблюдения. Аналогичные результаты получил М. Picardi и соавт.: 160 больных ЛХ с массивным поражением средостения и ПЭТ-отрицательной остаточной опухолью после химиотерапии по схеме АВВД рандомизированы на проведение консолидирующей лучевой терапии и контрольную группу без лучевой консолидации. В течение 18 мес. рецидивы возникли только у 2,5 % больных, получавших лучевую терапию, и у 14 % в группе без лучевой терапии ($p = 0,03$) [18].

С другой стороны, интенсивные программы химиотерапии (6 или 8 циклов ВЕАСОРР-эск или 8 циклов ВЕАСОРР-14) позволяют отказаться от лучевой терапии у большинства больных с распространенными стадиями ЛХ. Исследование GHSG (протокол HD15) выделило лишь небольшую группу больных, нуждающихся в консолидирующей лучевой терапии. Лучевая терапия не проводилась больным с полной ремиссией в соответствии с критериями, принятыми в Cotswold, или с остаточной ПЭТ-отрицательной опухолью; 4-летняя ВБП в каждой из групп достигла 92,6 % [19]. Лучевая консолидация проведена только у 11 % больных с ПЭТ-положительной остаточной опухолью, 4-летняя ВБП в этой группе была высокой — 86,1 %, но ниже, чем у остальных больных ($p = 0,022$) [19].

В 2 исследованиях изучалось влияние размеров остаточной опухоли или степени ее сокращения на отдаленные результаты лечения.

Влияние размеров остаточной опухоли на ВБП у больных ЛХ с отрицательными результатами ПЭТ после различных программ химиотерапии продемонстрировано в исследовании М. Magagnoli и соавт. (105 больных) [20]. В группе больных с остаточной опухолью (ПЭТ-/КТ+) 5-летняя ВБП оказалась хуже, чем в группе без остаточной опухоли (ПЭТ-/КТ-; лимфатические узлы менее 2 см), — 68,7 vs 89,4 % соответственно ($p = 0,053$). Это различие возрастало при больших размерах остаточной опухоли. В группе больных ПЭТ-/КТ+ при остаточной опухоли менее 4 см 5-летняя ВБП составила 82 % (аналогично группе ПЭТ-/КТ-), но при размере остаточной опухоли более 4 см 5-летняя ВБП была значительно ниже — лишь 50 % ($p = 0,029$). Авторы обращают внимание на по-

тенциальное значение консолидирующей лучевой терапии для группы больных с отрицательными результатами ПЭТ и значительными размерами остаточной опухоли.

Анализ частоты прогрессирования и рецидивов в небольшой группе больных с распространенными стадиями ЛХ, получавших лучевую терапию в исследовании GHSG (протокол HD15), показал, что прогностическое значение имеет степень уменьшения размеров опухоли. В течение первого года риск рецидивов оказался наиболее высоким (23,1 %) у больных с уменьшением опухоли менее чем на 40 % и составил лишь 5,8 % у больных с более выраженным эффектом [21].

Следует согласиться с заключением М. Hutchings, что хотя ложноотрицательные результаты и редки, они не исключают микроскопических проявлений ЛХ после завершения лечения [22].

Продолжается дискуссия о преимуществах различных подходов при выборе первой линии терапии у больных с распространенными стадиями ЛХ: начинать лечение у всех пациентов с менее токсичной схемы АВВД и эскалировать терапию при положительных результатах промежуточной ПЭТ или начинать лечение с интенсивных программ с последующей деэскалацией при отрицательных результатах ПЭТ. По данным А. Gallamini и соавт., интенсификация терапии после получения положительных результатов ПЭТ после 2 циклов АВВД до ВЕАСОРР-эск увеличивала 2-летнюю ВБП с 12 до 62 % [23]. Аналогичные данные представили другие две исследовательские группы CALGB и SWOG: 2-летняя ВБП 66 и 62 % соответственно [24, 25].

Альтернативную концепцию представляет GHSG для больных с распространенными стадиями ЛХ. Начало терапии с ВЕАСОРР-эск и продолжение ее при ПЭТ-2 положительных результатах показали значительно лучшие результаты: 3-летняя ВБП достигла 91,4 % [26].

Таким образом, ПЭТ оказалась наиболее мощным прогностическим критерием и открыла новый этап в совершенствовании лечебных программ при ЛХ. Появилась возможность коррекции терапии на основании ответа на лечение по данным ПЭТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С ноября 2009 г. по февраль 2015 г. лечение по протоколу ЛХМосква1-3 проведено и оценено у 91 больного с распространенными стадиями ЛХ (IХ–IIE, III–IV). Диагноз во всех случаях верифицирован гистологически и/или иммуногистохимически. Медиана возраста больных составила 29 лет (диапазон 17–50 лет), мужчин было 42 (46,3 %), женщин — 49 (53,7 %). Наиболее часто (91,6 %) встречался вариант с нодулярным склерозом (нодулярный склероз I типа встречался в 2 раза чаще, чем II типа). В-симптомы отмечались у 57,9 % больных, массивное поражение средостения (стадия X) — у 37,9 %, стадия E — у 11,6 %, III–IV стадия — у 61,2 %.

Лечение включало 6 циклов полихимиотерапии по схеме EA(50)COPP-14 ± лучевая терапия.

Схема EA(50)COPP-14:

- этопозид — 100 мг/м² в/в 1, 2 и 3-й дни;
- доксорубин — 50 мг/м² в/в в 1-й день;
- циклофосфамид — 650 мг/м² в/в в 1-й день;
- прокарбазин — 100 мг/м² внутрь в 1–7-й день ежедневно;
- преднизолон — 40 мг/м² внутрь в 1–7-й день ежедневно;
- винкристин — 1,4 мг/м² в/в в 8-й день;
- гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (G-CSF) — 2,5–5 мкг/кг подкожно начиная с 9-го дня цикла (независимо от количества лейкоцитов и нейтрофилов) до 13-го дня (как обязательный компонент схемы для всех больных).

Возобновление цикла на 15-й день, считая от 1-го дня предыдущего цикла.

Всего 91 больному проведен 541 цикл. Лучевую терапию после окончания химиотерапии в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр на зоны остаточных опухолевых узлов и/или исходно больших опухолевых масс получило 66 (72,5 %) больных.

Эффект всей программы лечения оценивался при первом контрольном обследовании через 3 мес. после завершения терапии или при констатации прогрессирования, если оно было выявлено в процессе лечения. У больных, прошедших ПЭТ-исследование, оценка эффекта проводилась в соответствии с критериями ответа международной рабочей группы (The International Working group — IWG, 2014) [27]; у больных без ПЭТ — в соответствии с рекомендациями рабочего совещания в Cotswold (1989).

Полная ремиссия после завершения всей программы лечения составила 90,1 %; 4-летняя ОВ — 90,8 %, а 4-летняя ВВП — 88,2 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЭТ

ПЭТ с ¹⁸F-фтор-2-дезоксид-D-глюкозой (FDG) выполнена 62 (68,1 %) больным.

ПЭТ-исследования проводились в ПЭТ-центрах разных городов России на различных ПЭТ-сканерах. В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ больными предоставлялись только заключения из региональных ПЭТ-центров. В связи с этим был проведен лишь клинический анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения в соответствии с представленными заключениями специалистов по ПЭТ-диагностике без ревизии данных в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ и без использования шкалы Deauville. Отрицательными результатами ПЭТ считались заключения, в которых специалист по ПЭТ-диагностике делал вывод об отсутствии метаболической активности во всех зонах исходного поражения, выявленного по результатам ПЭТ и/или КТ до начала лечения. ПЭТ-положительными считались заключения, в которых подтверждался высокий уровень интенсивности накопления FDG, отмечалось только его снижение или специалист высказывал сомнение в отрицательной трактовке уровня накопления радиофармпрепарата.

До начала лечения с целью уточнения распространенности опухолевого процесса ПЭТ выполнена

44 (48,3 %) больным. Опухоль была метаболически активной (положительные результаты ПЭТ) у всех пациентов. По данным ПЭТ новые зоны поражения, которые не определялись другими методами исследования (КТ или УЗИ), выявлены у 4 (9,1 %) больных. Однако стадия заболевания в связи с вновь выявленными по данным ПЭТ очагами болезни не изменилась.

Для оценки эффективности терапии ПЭТ выполнена 61 больному. В процессе химиотерапии после 2 (88,9 %) или 3–4 (11,2 %) циклов с целью определить прогноз и для возможной коррекции дальнейшего лечения ПЭТ проведена у 36 из 44 больных с исходной ПЭТ. На этом этапе ПЭТ была отрицательной у 25 (69,4 %) пациентов, и этим пациентам ПЭТ-исследование в дальнейшем больше не выполнялось. Результаты ПЭТ остались положительными у 11 больных, из них значительное снижение интенсивности накопления радиофармпрепарата в зонах исходного поражения наблюдалось у 7 больных, а высокий уровень оставался у 4. Из этих 11 больных у 8 ПЭТ проведена повторно после окончания лечения и стала отрицательной у 7, а у 1 пациента осталась по-прежнему положительной.

После окончания химиотерапии ПЭТ выполнена у 31 больного и была отрицательной в 24 (77,4 %) случаях. Накопление индикатора невысокой интенсивности наблюдалось у 5 (16,1 %) больных и было расценено как положительный результат; несомненно положительным результат был только у 2 (6,5 %) пациентов.

После лучевой терапии ПЭТ выполнена 6 пациентам: у 5 — в динамике и у 1 — однократно. Результаты расценены как отрицательные у 5 больных и у 1 пациента остались положительными.

Полный метаболический ответ по данным ПЭТ в процессе лечения или по его окончании констатирован у 52 больных. Остаточное накопление FDG по завершении всей программы терапии отмечалось у 6 больных, а интенсивное — у 3. Прогрессирование или рецидив констатированы у 5,8 ($n = 3$), 33 ($n = 2$) и 75 % ($n = 2$) пациентов в каждой группе соответственно (рис. 1). Больные с остаточным накоплением FDG были объединены в одну группу с теми, у кого результаты ПЭТ были положительными (всего $n = 9$). В этой группе прогрессирование или рецидив наблюдались статистически значимо чаще по сравнению с больными, у которых результаты ПЭТ были отрицательными, — у 4 (44,4 %) из 9 (табл. 1).

Таким образом, отрицательные результаты ПЭТ чаще соответствовали степени ответа на лечение и имели большее прогностическое значение, чем положительные. Рецидивы или прогрессирование наблюдались только у 5,8 % (3 из 52) больных при отрицательных результатах ПЭТ и у 44,4 % (4 из 9) — с положительными данными ПЭТ ($p = 0,003$).

В группе ПЭТ-отрицательных больных в процессе и/или по окончании лечения был проведен анализ корреляции частоты прогрессирования ЛХ с размерами остаточной опухоли по окончании лечения. В соответствии с данными многофакторного анализа М. Magagnoli и соавт., границей разделения больных на две группы выбран размер остаточной опухоли по максимальному диаметру 4,5 см [20]. В группу ПЭТ-/КТ- включены пациенты с отрицательными результа-



Рис. 1. Частота неудач лечения в группах с различными результатами ПЭТ, выполненной для оценки эффекта терапии

Fig. 1. The frequency of treatment failures with different findings of PET performed to evaluate the effect of treatment

Таблица 1. Частота неудач лечения в группах с различными результатами ПЭТ, выполненной для оценки эффекта терапии

	Результат		<i>p</i>
	ПЭТ–	ПЭТ+	
Общее число больных	52*	9	0,003
Прогрессирование/рецидив, <i>n</i>	3	4	
Ложные результаты, <i>n</i>	3 (5,7 %)	5 (66,6 %)	

* У 7 больных с положительными результатами ПЭТ в процессе лечения и отрицательными данными после его окончания рецидивов ЛХ не выявлено.

Таблица 2. Частота рецидивов у больных с отрицательными результатами ПЭТ в группах с различными размерами остаточной опухоли (*n* = 52)

	ПЭТ–/КТ– (<i><</i> 4,5 см)*	ПЭТ–/КТ+ (<i>≥</i> 4,5 см)*	<i>p</i>
Число больных	38	14	0,018
Рецидивы, <i>n</i>	1 (2,6 %)	3 (21,4 %)	

* Согласно данным М. Magagnoli и соавт. [20].

тами ПЭТ и опухолью менее 4,5 см. Группу ПЭТ–/КТ+ составили больные с отрицательными результатами ПЭТ и размером остаточной опухоли 4,5 см и более. Прогрессирование ЛХ статистически значимо реже отмечалось в группе ПЭТ–/КТ–: у 1 (2,6 %) из 38 больных. В группе ПЭТ–/КТ+ прогрессирование констатировано у 3 (21,4 %) из 14 больных (*p* = 0,018) (табл. 2). Таким образом, несмотря на отрицательные результаты ПЭТ, размеры остаточной опухоли имеют прогностическое значение для риска прогрессирования заболевания.

История болезни больного С.А.С. приводится в качестве примера ложноположительного результата ПЭТ и необходимости учитывать динамику уменьшения опухоли в процессе лечения.

Больному С.А.С. с марта 2010 г. по июль 2010 г. проведено 6 циклов ЕАСОРР-14. До начала лечения в средостении определялось 2 опухолевых конгломерата размером 9,5 × 5,3 и 6,0 × 6,2 см соответственно, по данным ПЭТ отмечалось активное накопление радиофармпрепарата. После 2 циклов ЕАСОРР-14 размеры опухоли сократились более чем на 50 % от исходных и составляли 4,5 × 2,8 × 6,5 см. Однако по данным ПЭТ

интенсивность накопления опухолью FDG оставалась прежней. Лечение продолжено в прежнем режиме до 6 циклов. При контрольном обследовании после 6 циклов ЕАСОРР-14 опухоль сократилась на 92 % по площади (3,3 × 2,1 см), но метаболическая ее активность по данным ПЭТ не снизилась. Проведена лучевая терапия на область средостения (СОД 30 Гр). Через 3 мес. после окончания лучевой терапии размеры остаточной опухоли сократились до 2,6 × 1,4, однако интенсивность накопления радиофармпрепарата по данным ПЭТ оставалась по-прежнему высокой. В процессе дальнейшего наблюдения остаточные лимфатические узлы средостения продолжали уменьшаться. Пациент находится в полной ремиссии по настоящее время — в течение 5 лет.

Таким образом, при оценке ответа на лечение необходимо учитывать не только результаты ПЭТ-исследования, но и изменение размеров остаточной опухоли.

Отрицательные данные ПЭТ, полученные в процессе лечения или после его окончания, оказали статистически значимое влияние на ВБП и ОВ. Медиана наблюдения в группе больных, прошедших ПЭТ-исследование, составила 38 мес. При отрицательных данных ПЭТ 4-летняя ВБП достигла 93,8 %, а при высокой или остаточной метаболической активности опухоли — 44,4 % (*p* = 0,002). ОВ в этих группах составила 98,1 и 50 % соответственно (*p* = 0,018) (табл. 3, рис. 2 и 3).

Был проведен анализ частоты рецидивов и выживаемости больных, которым выполнена промежуточная ПЭТ в процессе лечения — после 2–4 циклов ЕАСОРР-14. В группе больных с отрицательными результатами промежуточной ПЭТ (*n* = 25) рецидивов не отмечено и 4-летняя ВБП составила 100 %. В группе больных с накоплением FDG (*n* = 11) констатировано 2 рецидива и ВБП оказалась ниже — 81,8 % (*p* = 0,032) (рис. 4).

В группе (*n* = 52) с полным метаболическим ответом (отрицательные результаты ПЭТ) прогрессирование ЛХ статистически значимо чаще возникало у больных с остаточной опухолью более 4,5 см, что оказало влияние на ВБП. В группе больных с остаточной опухолью менее 4,5 см 4-летняя ВБП была 97,4 %. В группе с большими размерами остаточной опухолевой массы этот показатель составил 85,7 % (*p* = 0,013) (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все более широкое использование ПЭТ в диагностике и оценке ответа на лечение у больных с распространенными стадиями ЛХ позволяет в большей степени индивидуализировать терапию и тем самым снизить риск поздних осложнений.

В проведенном исследовании ПЭТ, выполненная до лечения, выявила новые зоны опухолевого по-

Таблица 3. Общая выживаемость в группах с различными результатами ПЭТ

	ПЭТ–	ПЭТ+	<i>p</i>
Число больных	52	9	
4-летняя ОВ	98,1 %	50 %	0,018
4-летняя ВБП	93,8 %	44,4 %	0,002

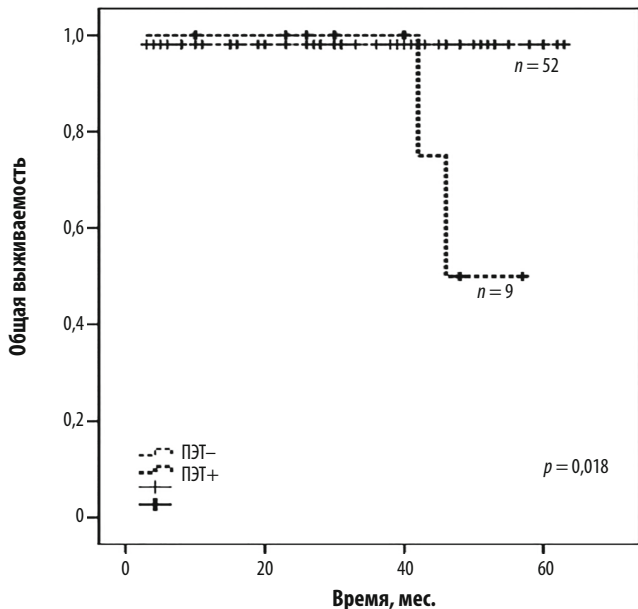


Рис. 2. Общая выживаемость больных лимфомой Ходжкина в группах с различными результатами ПЭТ-исследования

Fig. 2. Overall survival rates of HL patients in groups with different PET findings

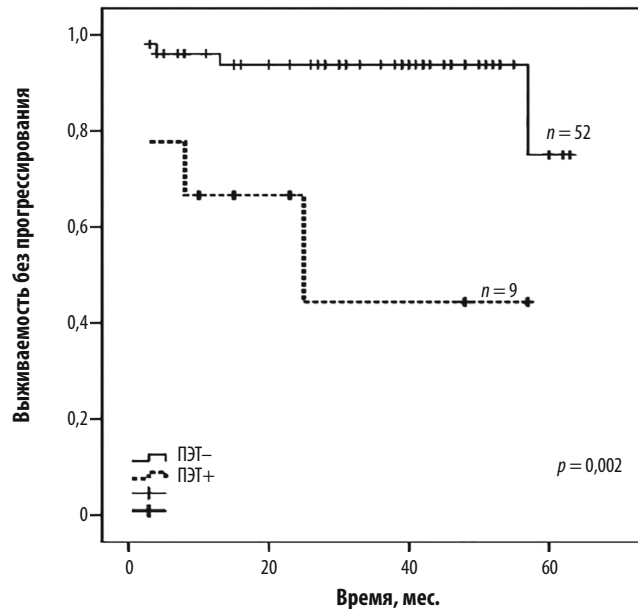


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в группах больных лимфомой Ходжкина с различными результатами ПЭТ-исследования после окончания лечения

Fig. 3. Progression-free survival rate of HL patients in groups with different PET findings after the completion of treatment

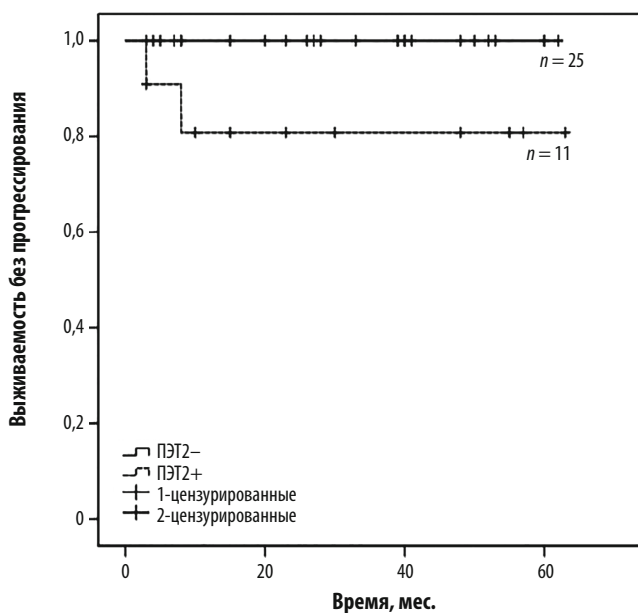


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования в группах больных лимфомой Ходжкина с различными результатами ПЭТ-исследования в процессе лечения (после 2–4 циклов)

Fig. 4. Progression-free survival rate of HL patients in groups with different PET findings during treatment (after 2–4 cycles)

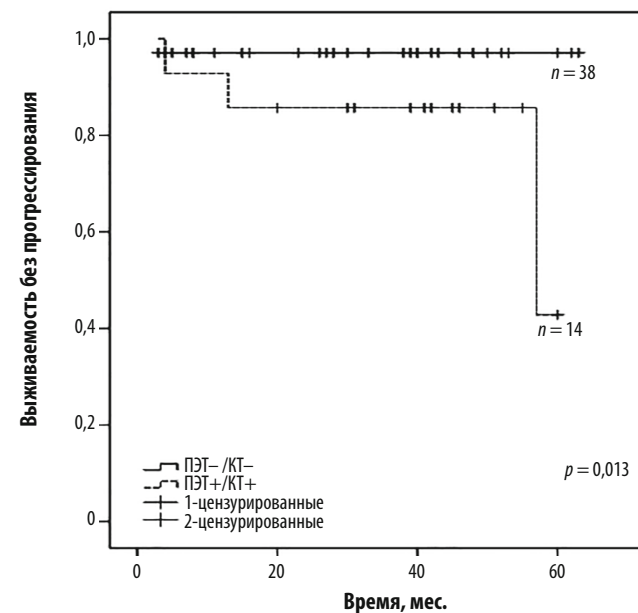


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования в группах больных лимфомой Ходжкина ПЭТ–/КТ– и ПЭТ+/КТ+

Fig. 5. Progression-free survival rates of HL patients in groups with PET–/CT– and PET+/CT+

ражения у 9,1 % больных. Однако эти данные не повлекли за собой изменения стадии заболевания и, следовательно, общей программы лечения, но уточнили зоны и размеры полей планируемой лучевой консолидации.

Поскольку современные программы терапии позволяют излечить большинство больных ЛХ, основным направлением исследований является поиск стратегии, которая минимизирует токсичность без

ущерба для эффективности терапии. Исследование ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) показало, что при ранних стадиях ЛХ современная стандартная комбинированная химиолучевая терапия излечивает более 90 % больных, но для излечения 80 % из них достаточно одной только химиотерапии [28]. Однако остается определенная группа пациентов с высоким риском прогрессирования или рецидива заболевания. В этой группе больных интенсивная терапия может

иметь преимущество. Более точное прогнозирование поможет идентифицировать этих больных с высоким риском рецидива, в то время как менее интенсивные программы для пациентов с низким риском могут уменьшить токсичность терапии. Все более широкое использование ПЭТ предоставляет ценную информацию для коррекции лечения с целью повысить его эффективность и снизить токсичность.

В процессе терапии (после 2–4 циклов EACOPP-14) ПЭТ стала отрицательной у 69,4 % больных, а метаболическая активность опухоли только снизилась или осталась прежней у 30,6 %. ВВП в группе из 25 больных с отрицательными результатами промежуточной ПЭТ составила 100 %, а в группе с накоплением FDG ($n = 11$) оказалась ниже — 81,8 % ($p = 0,032$). Это позволяет сделать предварительный вывод о прогностической значимости промежуточной ПЭТ у больных с распространенными стадиями ЛХ, получивших интенсивную химиотерапию первой линии по схеме EACOPP-14. Результаты нашего исследования не достигли значений, полученных GHSG (94,1 %), когда лечение также начиналось с интенсивной программы и продолжалось у больных с положительными результатами промежуточной ПЭТ [23–26]. Однако результаты оказались лучше, чем при тактике интенсификации терапии по положительным результатам промежуточной ПЭТ после начала лечения по схеме ABVD (A. Gallamini и соавт., CALGB, SWOG: 2-летняя ВВП 62, 66 и 62 % соответственно) [23–25]. Таким образом, представляется, что у больных с распространенными стадиями ЛХ предпочтительнее тактика начала терапии с интенсивных программ и продолжения ее при положительных результатах промежуточной ПЭТ. Такая тактика дает больший шанс на выздоровление больным с крайне неблагоприятным прогнозом.

При определении полноты ремиссии после окончания лечения ПЭТ стала отрицательной у 77,4 % больных, а метаболическая активность опухоли сохранилась у 22,6 %. Отрицательные результаты ПЭТ чаще соответствовали степени ответа на лечение и имели большее прогностическое значение, чем положительные. Результаты ПЭТ оказались ложноотрицательными у 5,7 % больных — рецидивы возникли у 3 из 52 пациентов с отрицательными данными ПЭТ. Ложноположительные результаты ПЭТ констатировались статистически значимо чаще — у 6 (66,6 %) из 9 больных с положительными результатами ПЭТ. У этих 6 пациентов рецидивы не возникли при сроке наблюдения 1–5 лет ($p = 0,003$). Эти результаты подтверждают данные литературы о высокой прогностической значимости отрицательных результатов ПЭТ после окончания лечения у больных ЛХ (95–100 % по данным литературы) и значительно меньшей значимости положительных результатов ПЭТ на этом этапе за счет большой частоты ложноположительных результатов [29–33].

Прогностическое значение результатов ПЭТ, полученных в процессе лечения или после его окончания, нашло подтверждение при оценке ОВ и ВВП. При медиане наблюдения 38 мес. 4-летняя ВВП при отрицательных данных ПЭТ составила 93,8 %, а в случаях высокой или остаточной метаболической активности опухоли — лишь 44,4 % ($p = 0,002$). При этом 4-летняя ОВ в этих группах составила 98,1 и 50,0 % соответ-

ственно ($p = 0,018$). Эти данные свидетельствуют о высокой прогностической значимости результатов ПЭТ при оценке эффективности интенсивных программ первой линии терапии ЛХ и позволяют обсуждать новые направления коррекции лечения по результатам ПЭТ. Вероятно, отказ от консолидирующей лучевой терапии при проведении интенсивных программ химиотерапии возможен в группе больных с отрицательными результатами промежуточной ПЭТ или ПЭТ, выполненной после окончания лечения.

Остается, однако, открытым вопрос, насколько размеры остаточной опухоли могут повлиять на отдаленные результаты терапии. Анализ, проведенный в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, показал, что так же, как и в исследовании M. Magagnoli и соавт. [20], при отрицательных результатах ПЭТ рецидивы все же значимо чаще возникали у больных с остаточной опухолью более 4,5 см по данным КТ: 21,4 vs 2,6 % в группе больных с остаточной опухолью менее 4,5 см ($p = 0,018$). Различие в частоте рецидивов отразилось и на ВВП: 97,4 vs 85,7 % в группах ПЭТ-/КТ- vs ПЭТ-/КТ+ ($p = 0,013$) с тенденцией к дальнейшему снижению при более длительных сроках наблюдения (см. рис. 5). Эти данные позволяют предположить, что больные с отрицательными результатами ПЭТ, но большой остаточной опухолью нуждаются в консолидирующей лучевой терапии. Значение отрицательных результатов промежуточной ПЭТ у больных с большой остаточной массой требует дальнейшего исследования.

Результаты проведенного исследования подтвердили правомерность обсуждения вопроса об отказе от лучевой терапии у больных с распространенными стадиями ЛХ при проведении интенсивной химиотерапии EACOPP-14, возможно, в первую очередь в группе с отрицательными результатами ПЭТ и при небольших размерах остаточной опухоли. Такая тактика позволит избежать целого ряда поздних осложнений лечения. Однако у больных с отрицательными результатами ПЭТ, но значительными размерами остаточной опухоли отказ от консолидирующей лучевой терапии следует признать преждевременным. Необходимо более длительное наблюдение большой группы больных.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Е.А. Демина, член редакционной коллегии, и Е.А. Османов, главный редактор журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не принимали участия в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.А. Демина, Г.С. Тумян, О.П. Трофимова, Е.А. Османов, А.А. Леонтьева.

Сбор и обработка данных: Е.А. Демина, А.А. Леонтьева, Г.С. Тумян, Ю.Е. Рябухина, Е.Г. Медведовская, Е.В. Парамонова.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: Е.А. Демина, А.А. Леонтьева, Г.С. Тумян.

Подготовка рукописи: Е.А. Демина, А.А. Леонтьева, Г.С. Тумян.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2386–95. doi: 10.1056/nejmoa022473.
- Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4548–54. doi: 10.1200/jco.2008.19.8820.
- Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):943–52. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70341-3.
- Hoppe RT. Hodgkin's disease: Second cancer after treatment Hodgkin's disease: Complications of therapy and excess mortality. *Ann Oncol.* 1997;8(1):S115–8. doi: 10.1093/annonc/8.suppl_1.s115.
- Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Павлов В.В. Злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина после лучевой терапии по радикальной программе и комбинированной химиолучевой терапии. *Клиническая онкогематология.* 2008;3(1):246–51.
[Shakhtarina SV, Danilenko AA, Pavlov VV. Secondary malignancies in Hodgkin's disease patients after radiotherapy and combined chemo-radiotherapy. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2008;3(1):246–51. (In Russ)]
- Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина. *Практическая онкология.* 2007;8(2):96–101.
[Il'in NV, Vinogradova YuN. Delayed complications of therapy of patients with Hodgkin's lymphoma. *Prakticheskaya onkologiya.* 2007;8(2):96–101. (In Russ)]
- Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2396–406. doi: 10.1056/nejmoa022628.
- Ferme C, Mounier N, Casasnovas O, et al. Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.* 2006;107(12):4636–42. doi: 10.1182/blood-2005-11-4429.
- Johnson PWM, Sydes MR, Hancock BW, et al. Consolidation Radiotherapy in Patients With Advanced Hodgkin's Lymphoma: Survival Data From the UKLG LY09 Randomized Controlled Trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3352–9. doi: 10.1200/jco.2009.26.0323.
- de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, et al. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2001;12(1):29–37. doi: 10.1023/a:1008357126404.
- Spaepen K, Stroobants S, Dont P, et al. Can positron emission tomography with [(18F)]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol.* 2001;115(2):272–8. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03169.x.
- Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, et al. Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood.* 2001;98(10):2930–4. doi: 10.1182/blood.v98.10.2930.
- Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2008;112(10):3989–94. doi: 10.1182/blood-2008-06-155820.
- Markova J, Kahraman D, Kobe, et al. Role of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients

with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone. *Leuk Lymphoma.* 2011;53(1):64–70. doi: 10.3109/10428194.2011.603444.

- Gallamini A, Hutchings M, Rigacci I, et al. Early interim FDG-PET overshadows the prognostic role of IPS in advanced-stage Hodgkin's lymphoma treated by conventional ABVD therapy. *Haematologica.* 2007;32(Suppl 5): Abstract C022.
- Radford J, Barrington S, Counsell N, et al. Involved field radiotherapy versus no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma and a 'negative' PET scan after 3 cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID trial. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2012;120:547.
- Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1188–94. doi: 10.1200/jco.2013.51.9298.
- Picardi M, De Renzo A, Pane F, et al. Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(9):1721–7. doi: 10.1080/10428190701559140.
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet.* 2012;379(9828):1791–9. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61940-5.
- Magagnoli M, Marzo K, Balzarotti M, et al. Dimension of residual CT scan mass in Hodgkin's lymphoma (HL) is a negative prognostic factor in patients with PET negative after chemo+/- radiotherapy. *Blood.* 2011;118: Abstract 93.
- Kobe C, Kuhnert G, Kahraman D, et al. Assessment of Tumor Size Reduction Improves Outcome Prediction of Positron Emission Tomography/Computed Tomograph After Chemotherapy in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(17):1776–81. doi: 10.1200/jco.2013.53.2507.
- Hutchings M. PET Imaging in Lymphoma. *Expert Rev Hematol.* 2009;2(3):261–76. doi: 10.1586/ehm.09.21.
- Gallamini A, Patti C, Viviani S, et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced stage Hodgkin lymphoma patients with an interim-PET positive after two ABVD courses. *Br J Haematol.* 2011;152(5):551–60. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08485.x.
- Straus DJ, Pitcher B, Kostakoglu L, et al. Initial Results of US Intergroup Trial of Response-Adapted Chemotherapy or Chemotherapy/Radiation Therapy Based on PET for Non-Bulky Stage I and II Hodgkin Lymphoma (HL) (CALGB/Alliance 50604). *Blood.* 2015;126(23):578 [Oral and Poster Abstracts].
- Press OW, LeBlanc M, Rimsza LM, et al. A phase II trial of response-adapted therapy of stage III-IV Hodgkin lymphoma using early interim FDG-PET imaging: US Intergroup S0816. *Hematol Oncol.* 2013;31(Suppl 1):137, abstr. 124.
- Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A, et al. Addition of rituximab to BEACOPPescalated to improve the outcome of early interim PET positive advanced stage Hodgkin lymphoma patients: Second planned interim analysis of the HD18 Study. *Blood.* 2014;124: Abstract 500.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington Sally F, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059–67. doi: 10.1200/jco.2013.54.8800.
- Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;366(5):399–408. doi: 10.1056/nejmoa111961.
- Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(14):1844–54. doi: 10.1200/jco.2010.32.5225.
- Hutchings M. FDG-PET response-adapted therapy: is ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography a safe predictor for a change of therapy? *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28(1):87–103. doi: 10.1016/j.hoc.2013.10.008.
- Barrington SF, Mikhaeel NG. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? *Br J Haematol.* 2013;164(3):315–28. doi: 10.1111/bjh.12601.
- Ansell SM, Armitage JO. Positron Emission Tomographic Scans in Lymphoma: Convention and Controversy. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(6):571–80. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.03.006.
- Gallamini A, Kostakoglu L. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with lymphoma: a fox hunt? *Haematologica.* 2012;97(6):797–9. doi: 10.3324/haematol.2012.063909.