

## Лучевое лечение в комбинированной терапии неходжкинских лимфом желудка

А.В. Крицкая, Ю.Н. Виноградова, М.М. Ходжибекова, Н.А. Костеников, Н.В. Ильин

### Significance of radiation treatment and positron-emission tomography with <sup>18</sup>F-FDG in combined therapy of patients with extranodal non-Hodgkin's lymphomas of stomach

A.V. Kritzkaya, Yu.N. Vinogradova, M.M. Khodjibekova, N.A. Kostenikov, N.V. Ilyin

#### SUMMARY

The role of radiation treatment and positron-emission tomography (PET) with <sup>18</sup>F-FDG, direct, late results and chemoradiation therapy has been evaluated in 24 patients with extranodal non-Hodgkin's lymphomas of stomach given the treatment in our Center in 2006–2011. After complete clinical staging of patients a combined treatment was carried out by cycles of R-CHOP-21 (20 patients) and CHOP-21 (4 patients) and local radiation therapy to the stomach and perigastric lymph nodes as well as to residual and initially large foci in primarily spread process. Besides, a whole-body PET-investigation with <sup>18</sup>F-FDG was carried out in 12 patients before and after separate stages of the treatment. It has been shown that R-CHOP-21 immunochemotherapy of patients with gastric lymphomas only in 58.3% of patients brings on a complete tumor regress, its rate does not differ in patients with MALT- and diffuse B-cellular large cellular lymphomas. After radiation therapy in dose 36 Gy a complete remission was observed in all patients. In the presence of clinico-endoscopic complete remission after immunochemotherapy, by data of the PET-investigation, in 8 of 14 patients metabolic activity of the gastric tumor remained, and it disappeared after radiation therapy. The question of the necessity of adjuvant radiation therapy in patients with stomach lymphomas and full response after immunochemotherapy and confirmed by PET-study, in the absence of metabolic activity, requires further investigation.

**Keywords:** radiotherapy, lymphoma of stomach, PET with <sup>18</sup>F-FDG.

FSBI «Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies» Russian Ministry of Health, Saint-Petersburg

Контакты: [ilyin\\_prof@mail.ru](mailto:ilyin_prof@mail.ru)

Принято в печать: 16 августа 2012 г.

#### РЕФЕРАТ

Оценены роль лучевого лечения и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с <sup>18</sup>F-ФДГ, а также результаты комбинированной химиолучевой терапии у 24 больных неходжкинскими лимфомами желудка. Все больные получали лечение в ЦНИРРИ (РНЦРХТ) в период с 2006 по 2011 г. После полного клинического обследования с уточнением степени распространенности опухоли проводилось комбинированное лечение, включавшее циклы R-CHOP-21 ( $n = 20$ ) и CHOP-21 ( $n = 4$ ) с последующей локальной лучевой терапией на область желудка и парагастральных лимфоузлов. Кроме того, при первично-распространенном злокачественном процессе облучению подвергались остаточные и исходно крупные очаги опухолевого поражения за пределами желудка. У 12 пациентов проводилось ПЭТ-исследование с <sup>18</sup>F-ФДГ до и после отдельных этапов противоопухолевого лечения. Иммунохимиотерапия R-CHOP-21 позволила получить полную регрессию опухоли у 58% пациентов. После лучевой терапии в дозе 36 Гр полная ремиссия констатирована у всех больных. При достижении полной клинко-эндоскопической ремиссии после иммунохимиотерапии у 8 из 14 больных по данным ПЭТ-исследования оставались признаки метаболической активности опухоли в желудке, которые исчезли только после лучевого воздействия. Вопрос о целесообразности адъювантной лучевой терапии у больных неходжкинскими лимфомами желудка с полным ПЭТ-негативным ответом после иммунохимиотерапии требует дальнейшего изучения.

#### Ключевые слова:

лучевая терапия, неходжкинские лимфомы желудка, ПЭТ с <sup>18</sup>F-ФДГ.

#### ВВЕДЕНИЕ

При экстранодальных неходжкинских лимфомах (НХЛ) частота поражения ЖКТ составляет 30–40% среди всех локализаций [1]. Вовлечение желудка в опухолевый процесс выявляется у 50–60% таких больных [2]. В желудке наиболее часто диагностируются НХЛ типа MALT и диффузная В-крупноклеточная (ДВКЛ). В этиологии заболевания существенное значение придается инфицированию слизистой оболочки желудка *H. pylori*. При ранних

стадиях MALT-лимфомы желудка эрадикация *H. pylori* антибиотиками может давать противоопухолевый эффект у 50–70% больных, однако он нередко оказывается нестойким.

Еще 20 лет назад при лимфомах желудка хирургическое лечение в виде резекции опухоли или гастрэктомии было основным тактическим подходом на первом этапе. В ряде случаев после операции проводилась лучевая или химиотерапия [3]. Несмотря на относительно удовлетворительные результаты такого лечебного

подхода, особенно при ранних стадиях лимфомы желудка [4, 5], дальнейшее развитие химиотерапии, внедрение в клиническую практику ритуксимаба, а также совершенствование методов лучевого воздействия на опухоль изменили ситуацию. В целом ряде исследований показано, что при лимфомах желудка результаты только химиотерапии и/или облучения не уступают таковым лечения, включающего хирургический этап [6–8]. Следует признать, что в последние годы необходимость хирургического лечения отпала, за исключением больных с угрожающими жизни осложнениями опухоли (желудочные кровотечения, перфорация язвы).

Использование только лучевого лечения демонстрирует удовлетворительные результаты у больных с MALT-лимфомой желудка I–II стадии [9–11]. При ДВКЛ, как правило, проводится комбинированное химиолучевое лечение независимо от стадии заболевания. При этом остается не вполне ясным значение лучевого компонента при разной степени ответа на медикаментозную противоопухолевую терапию. На практике многие онкогематологи при ДВКЛ желудка I–II стадии увеличивают количество циклов R-СНОР и исключают лучевую терапию. Недавно получены новые данные из M.D. Anderson Cancer Center о важной роли консолидирующего лучевого лечения у таких больных после циклов R-СНОР. При комбинированном химиолучевом лечении 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили 92 и 82 %, а без лучевой терапии — только 73 и 68 % соответственно. Улучшение отдаленных результатов касалось и небольшой подгруппы больных с IV стадией, получавших дополнительно лучевое лечение [12].

В последнее время среди методов лучевой диагностики приоритетные позиции занимает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [13]. Преимуществом ПЭТ считается высокая степень визуализации вовлеченных в злокачественный процесс лимфоузлов и экстранодальных очагов поражения. При этом возможность исследования всего тела позволяет оценить распространенность опухолевого процесса. Интенсивность накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в опухолевых клетках определяется уровнем гликолиза в них. Соответственно, чем выше уровень гликолиза, тем активнее происходит накопление радиофармпрепарата (РФП) в опухолевых клетках. В опухолях с различными гистологическими характеристиками уровень гликолиза колеблется в широком диапазоне. При проведении ПЭТ у больных НХЛ желудка существуют определенные трудности, связанные с физиологическим накоплением РФП в стенках желудка, а также небольшим, как правило, размером опухолевого образования. Учитывая указанные выше факторы (гистологический тип лимфомы, физиологическое накопление РФП в стенках желудка, размер опухолевых образований), представляется интересным изучить роль ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в диагностике и мониторинге лимфом ЖКТ. Сведения о роли ПЭТ-исследования с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у данной категории больных достаточно противоречивы и немногочисленны [14].

**Цель исследования** — оценить роль лучевого лечения в комбинированной химиолучевой терапии НХЛ желудка и определить диагностическое значение ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

**В задачи исследования** входили анализ непосредственной эффективности и отдаленных результатов химиолучевой терапии, изучение ранних и поздних лучевых

повреждений, а также оценка диагностического значения ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у больных НХЛ с поражением желудка.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены клинические наблюдения 24 первичных больных НХЛ с поражением желудка. Все больные получали комбинированное химиолучевое лечение в ЦНИРРИ (РНЦРХТ) в период с 2006 по 2011 г. Среди них было 12 мужчин и 12 женщин в возрасте 25–74 года (медиана 49,5 года). Средний срок наблюдения за пациентами составил 24 мес. (диапазон 12–76 мес.). У 20 пациентов в анамнезе был хронический гастрит или язвенная болезнь (от 1 до 25 лет). Диагноз у всех больных был верифицирован в результате иммуногистохимического исследования материала, полученного при биопсии опухоли желудка. У 17 больных диагностирована ДВКЛ, у 7 — MALT-лимфома. Всем больным проведено полное клиническое обследование.

Для уточнения степени распространенности опухоли при НХЛ традиционно используется система стадирования, принятая в 1971 г. в Ann Arbor [15] и дополненная в Costwold в 1989 г. [16]. При НХЛ в ЖКТ используется специально разработанная для этой экстранодальной локализации система стадирования [17].

У 12 больных проводилась ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ до, в процессе и после отдельных этапов лечения. ПЭТ-исследование осуществлялось через 120 мин после введения РФП. Выполняли сканирование шеи, органов грудной, брюшной полости и таза с последующей реконструкцией данных в единое изображение. С целью количественной характеристики результатов ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ использовался показатель стандартизованного уровня захвата ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ), который вычислялся автоматически специальной программой. У 3 больных установлена I<sub>E</sub>A стадия заболевания, у 11 — II<sub>E</sub>A стадия, у 10 — IVB стадия. У всех 10 пациентов с IV стадией заболевания и у 7 — с I–II стадией распространения опухоли диагностирована ДВКЛ. MALT-лимфома установлена у 7 больных только с ранними (I–II) стадиями опухоли. У всех пациентов выявлена инфильтративно-язвенная форма поражения желудка с опухолевыми очагами 3–10 см в диаметре. Кроме того, у больных со II стадией отмечено вовлечение парагастральных лимфоузлов, а у больных с IV стадией — поражение печени, костей, селезенки, средостения. Объем химиолучевого лечения не зависел от иммуногистохимического варианта лимфомы желудка. Всем 24 пациентам проводили комбинированное химиолучевое лечение с учетом факторов прогноза. При I–II стадии программа лечения включала 2–4 цикла иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР-21 и локальную лучевую терапию на желудок и парагастральные лимфоузлы в суммарной очаговой дозе (СОД) 36 Гр. При IV стадии лимфомы желудка лечение включало 6–8 циклов R-СНОР-21 и лучевую терапию на желудок, парагастральные лимфоузлы, а также на остаточные очаги после иммунохимиотерапии и исходно крупные очаги поражения в других зонах за пределами желудка. Ритуксимаб применяли в схеме R-СНОР у 14 пациентов с ДВКЛ и у 6 — с MALT-лимфомами. Лучевое лечение осуществляли на линейных ускорителях электронов Philips SL-75-5 и Electa Precise SL-20 с энергией тормозного излучения 6 МэВ до СОД 30–36 Гр в разных эквивалентных режимах фракционирования: модифицированное мультифракционирование

(1,2 Гр 2 раза в день) с интервалом между фракциями 4 ч (12 больных) и стандартное фракционирование с разовой очаговой дозой 2 Гр (12 больных). Режимы фракционирования распределялись с учетом стадии заболевания. Облучение 2 раза в день получало 7 больных с I–II стадией и 5 — с IV стадией, а стандартное фракционирование дозы — 7 больных со II стадией и 5 больных с IV стадией заболевания. У пациентов с полной регрессией опухоли после медикаментозного лечения СОД составила 30 Гр, а у пациентов с частичным ответом — 36 Гр.

Непосредственные и отдаленные результаты комбинированного химиолучевого лечения, а также выраженность лучевых повреждений анализировали согласно международным рекомендациям [18–20]. Расчет доз для лучевой терапии осуществляли с помощью комплекса прикладных компьютерных программ и системы 2D-планирования. Перед первым сеансом облучения выполняли контрольные снимки в рабочем пучке линейного ускорителя электронов. Эзофагогастродуоденоскопию проводили всем больным до начала лечения, а также после медикаментозной и лучевой терапии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

После этапа медикаментозной противоопухолевой терапии полную регрессию опухоли в желудке наблюдали у 14 (58,3 %) из 24 больных, включенных в настоящее исследование (9 — ДВКЛ и 5 — MALT-лимфома). Частичный ответ констатирован у 10 больных (8 — ДВКЛ и 2 — MALT-лимфома) с остаточными поражениями в желудке 0,5–2,4 см в диаметре. Таким образом, после медикаментозной терапии полная регрессия опухоли в желудке достигнута у 9 (52,9 %) из 17 больных ДВКЛ и у 5 (71,4 %) из 7 больных MALT-лимфомой ( $p > 0,1$ ). Лучевое лечение на область желудка и парагастральных лимфоузлов проводилось всем больным независимо от выраженности противоопухолевого эффекта после лекарственного этапа терапии. В результате облучения полная регрессия опухоли в желудке была зарегистрирована у всех 10 больных с частичным ответом после медикаментозного противоопухолевого лечения. У 10 больных с IV стадией химиотерапия позволила получить полную или частичную регрессию других очагов поражения за пределами желудка. В таких клинических ситуациях лучевое лечение использовали на остаточные или исходно крупные очаги опухолевого поражения.

Лучевые реакции при облучении желудка и парагастральных лимфоузлов наблюдали у 12 больных в виде тошноты, у 2 пациентов была рвота. Режим фракционирования не влиял на частоту лучевых реакций. Они быстро купировались и не требовали перерыва в лечении.

ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ применена у 12 пациентов до начала лечения с целью диагностики и оценки степени распространенности опухолевого процесса, а также в динамике на различных этапах лечения для оценки его эффективности. Следует отметить, что у 3 больных не было выявлено очагов повышенного накопления РФП в проекции ЖКТ, несмотря на наличие клинико-иммуноморфологических доказательств его поражения. У 2 из них диагностирована ДВКЛ, а у третьего — MALT-лимфома. У 14 пациентов после иммунохимиотерапии установлена полная регрессия опухоли желудка, подтвержденная эзофагогастродуоденоскопией. Однако по данным ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ только у 6 из

14 больных с полной регрессией не обнаружено очагов патологического накопления РФП, что означало достижение полного метаболического ответа на проведенное лечение. У остальных 8 (57,1 %) пациентов с полным отсутствием эндоскопических признаков поражения желудка были выявлены очаги патологического накопления РФП в его проекции. Кроме того, ПЭТ-исследование проводилось через 1,5–3 мес. после окончания лучевого лечения. Очагов повышенного накопления РФП у всех больных, получивших лучевую терапию, не определялось. По состоянию на 01.04.2012 г. все пациенты, включенные в настоящее исследование, оставались под наблюдением в состоянии полной ремиссии без признаков рецидива и симптомов заболевания желудка.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Имунохимиотерапия — ведущий метод лечения больных с CD20+ неходжкинскими В-клеточными лимфомами желудка. В отдельных случаях для лечения локализованных лимфом желудка MALT-типа успешно применяется только лучевая терапия, однако всегда существует риск рецидива и генерализации опухоли. В настоящем исследовании использовался комбинированный подход (химиолучевое лечение) у всех больных независимо от иммуногистохимического варианта опухоли и степени ее распространения, т. е. стадии. Как известно, комбинированная химиолучевая терапия имеет ряд принципиальных преимуществ перед любым видом монотерапии. После медикаментозного этапа лечения всем больным проводилась лучевая терапия. В основу такого подхода положены современные принципы лучевого лечения при лимфомах, предполагающие облучение зон первичного поражения при локализованных опухолях, а также остаточных и/или крупных очагов при IV стадии распространения.

По нашим данным, лишь у 58 % больных современная медикаментозная терапия (преимущественно R-CHOP) позволила получить полную регрессию опухоли в желудке. У остальных больных полный ответ был констатирован только после лучевого воздействия на опухоль, последовавшего вслед за иммунохимиотерапией.

В данной работе показано, что у отдельных больных даже при отсутствии эндоскопических признаков опухоли в желудке после иммунохимиотерапии выявлялись очаги патологического накопления в нем РФП при ПЭТ-исследовании. Это указывает на наличие жизнеспособных опухолевых клеток, которые перестали визуализироваться только после окончания лучевой терапии при повторном ПЭТ-исследовании. Таким образом, из 24 больных, включенных в настоящее исследование, лучевая терапия без сомнения, была показана по крайней мере 18 (75 %) больным. Вопрос о целесообразности назначения лучевой терапии больным с ПЭТ-отрицательными НХЛ желудка с полной регрессией опухоли после иммунохимиотерапии остается открытым и требует дальнейшего изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имунохимиотерапия R-CHOP-21 при НХЛ желудка вызывает полную регрессию опухоли лишь у 58 % больных с одинаковой частотой при ДВКЛ и MALT-лимфоме. Адьювантная лучевая терапия на область желудка и парагастральных лимфоузлов в СОД 36 Гр приводит к полной регрессии опухоли в 100 % наблюдений. Результаты

лечения и частота лучевых реакций были одинаковыми в используемых режимах фракционирования — обычном (стандартном) и модифицированном мультифракционировании. Результаты ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ после иммунохимиотерапии были положительными у 8 из 14 больных с полной регрессией опухоли, подтвержденной эндоскопическим исследованием. Это обстоятельство делает необходимым включение адьювантной лучевой терапии в план лечения таких пациентов. Лучевая терапия — важный и, как правило, необходимый компонент комбинированного (химиолучевого) лечения больных НХЛ с поражением желудка независимо от степени распространения опухоли и ее иммуногистохимического варианта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Otter R., Gemts W.B., vd Sandt M.M. et al. Primary extranodal and nodal non-Hodgkin's lymphoma. A survey of a population-based registry. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1989; 25: 1203–10.
2. Hockey M.S., Powell J., Crocker J. et al. Primary gastric lymphoma. *Br. J. Surg.* 1987; 74: 483–7.
3. d'Amore F., Brincker M., Gronbaek K. et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract; a population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features, and prognosis. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 1673–84.
4. Gospodarowicz M.K., Sutcliffe S.B., Clark R.M. Outcome analysis of localized gastrointestinal lymphoma treated with surgery and postoperative 11 radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990; 19: 1351–5.
5. Gospodarowicz M.K., Pintilie M., Tsang R. et al. Primary gastric lymphoma brief overview of the recent Princess Margaret Hospital experience. *Rec. Results Cancer Res.* 2000; 156: 108–15.
6. Maor M.H., Velasquez W.S., Fullei L.M. et al. Stomach conservation in stages IE and HE gastric non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8: 266–71.
7. Salles G., Herbrecht R., Tilly H. et al. Aggressive primary gastrointestinal lymphomas: review of 91 patients treated with the LNH-84 regimen A study of the Groupe d'Etude des Lymphomes Agressifs. *Am. J. Med.* 1991; 90: 77–84.
8. Yahalom J., Portlock C.P., Gonzales M. et al. H. pylori-independent MALT lymphoma of the stomach: excellent outcome with radiation alone. *Blood* 2002; 100: 160a.
9. Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M. et al. Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 50: 1258–64.
10. Zucca E., Bertoni F. Malt Lymphoma and Other Marginal Zone Lymphomas. In: *Lymphoma*. Ed. by R. Marcus et al. 2007: 126–140.
11. Schechter N.R., Portlock C.S., Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1916–21.
12. Phan J., Mazloom A., Jeffrey Medeiros L. et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4170–6.
13. Лимфомы. Под ред. А.М. Гранова, Н.В. Ильина. СПб., 2010: 272.
14. Асланиди И.П., Мухортова О.В., Шурупова И.В. и др. Особенности метаболической ПЭТ-визуализации у больных лимфомами. *Клин. онкогемотол.* 2011; 4(1): 1–9.
15. Carbone P., Kaplan H., Musshoff K. et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging. *Cancer Res.* 1971; 31: 1860–1.
16. Lister T., Crowther D., Sutcliffe S. et al. Report of committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cost-wold's Meeting. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7(11): 1630–6.
17. Rohatiner A.A. report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann. Oncol.* 1994; 5: 397–400.
18. Cheson B., Horning S.J., Coiffier B. et al. Report of International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17(4): 1244–53.
19. Cheson B., Pfistner B., Juweid M. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 579–86.
20. Cox J., Stetz J., Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for research and treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31: 1341–6.

