

**РЕЦИДИВЫ ЛОКАЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ПОСЛЕ ПОЛНЫХ РЕМИССИЙ****В.М. СОТНИКОВ***Российский научный центр рентгенорадиологии МЗ РФ, Москва. 117997,  
ул. Профсоюзная, д.86***М.А. ИЛЬИН***Кафедра онкологии и рентгенорадиологии,  
РУДН, Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.8, Медицинский факультет*

Анализ рецидивов необходим для совершенствования программ лечения любой группы онкологических заболеваний. Целью данной работы было изучение некоторых особенностей рецидивирования неходжкинских лимфом. Материалом исследования послужили данные наблюдения за 406 взрослыми первичными больными неходжкинскими лимфомами, с I-II стадиями заболевания, получившими лекарственное, лучевое или комплексное химиолучевое лечение. Рецидивы изучались только в группе больных с полной ремиссией, для исключения прогрессирования заболевания при частичной ремиссии. Средний срок наблюдения составил 64,8 месяца. В связи с особенностями клинического течения заболевания исключены кожные лимфомы. Анализировались два фактора: программа лечения и размер первичного очага. Установлено, что наименьшее количество рецидивов наблюдается после химиолучевого лечения, как за счет истинных, так и за счет генерализованных рецидивов, в то время как другие программы лечения влияют преимущественно на локальные рецидивы (лучевая терапия), либо на генерализацию заболевания (химиотерапия). Установлено, что опухоли больших размеров являются фактором прогноза генерализации, а не истинного рецидива. Следовательно, такие больные нуждаются в максимальной интенсификации химиотерапии.

Термин "неходжкинские лимфомы" (НХЛ) объединяет ряд опухолевых заболеваний, генетически родственных происхождением из лимфоидных клеток, но существенно отличающихся по клиническим проявлениям, прогнозу и реакции на лечение.

Современные программы лечения позволяют получить полные ремиссии у большинства больных, однако проблема рецидивов и их прогнозирования продолжает оставаться актуальной. Клинические наблюдения выявляют некоторые закономерности рецидивирования различных видов неходжкинских лимфом. Так, для лимфоblastных лимфом независимо от первичной их локализации характерны рецидивы по типу генерализации с поражением костного мозга и центральной нервной системы [5]. Нодулярные лимфомы рецидивируют преимущественно по лимфатическим узлам [3], что и определяет целесообразность программ тотального нодального облучения при этом типе лимфом [6].

В литературе имеются сообщения о рецидивах неходжкинских лимфом после лекарственного лечения [2], лучевой терапии [1,7]. В связи с этим представляет интерес сравнение частоты и характера рецидивов после различных программ лечения неходжкинских лимфом, в том числе включающих химиотерапию и лучевую терапию. Химиолучевое лечение радиочувствительных опухолей, к которым относятся и неходжкинские лимфомы, имеет солидное теоретическое обоснование [4], которое нуждается в клинической проверке.

Лимфомы больших размеров традиционно считаются фактором риска истинных рецидивов [8]. Однако клинические наблюдения не всегда коррелируют с общепринятыми положениями, требующими статистического подтверждения.

**Задача исследования.**

Анализ особенностей рецидивирования локальных неходжкинских лимфом (I-II стадии заболевания) после достижения полной ремиссии. Данная группа больных лимфомами была выбрана не случайно. Изначальная клиническая локальность заболевания и его полная излеченность позволяет четко определить локализацию и размеры первичного очага, а также разграничить понятия рецидива и прогрессирования заболевания.

**Материал и методы.**

В 1983-2000гг. в Российском научном центре рентгенорадиологии МЗ и СО РФ проведено лечение 406 первичных больных с морфологически подтвержденным диагнозом неходжкинской лимфомы. Мужчин было 188, женщин – 218. Возраст больных составлял от 16 до 79 лет (средний возраст 49,2 года). В исследование включались все локализации лимфомы, как лимфатические (лимфатические узлы, селезенка, кольцо Вальдейера), так

и экстралимфатические (кости, желудочно-кишечный тракт, легкие, щитовидная железа и т.д.), за исключением кожных лимфом и лимфом центральной нервной системы.

Всем больным до начала лечения выполнялось тщательное обследование с использованием современных методов медицинской визуализации: ультразвуковое исследование периферических лимфатических узлов, брюшной полости, компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости, цитологическое и гистологическое исследование костного мозга. У всех больных при обследовании констатирована I-II стадия заболевания по классификации Анн-Арбор, модифицированной в соответствии с особенностями клинического течения неходжкинских лимфом [9].

Больным проводились три различных программы лечения: химиолучевая программа (255 больных), лучевая терапия (82 больных), химиотерапия (69 больных). После окончания лечения. После окончания лечения все больные ежегодно проходили регулярное контрольное обследование. Сроки наблюдения за больными составили от 2 до 17 лет, в среднем 64,8 месяца.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ и Международного противоракового союза [10] непосредственный эффект лечения злокачественных неходжкинских лимфом оценивался следующим образом.

Полная ремиссия (ПР) - исчезновение всех очагов поражения с нормализацией клеточного состава периферической крови и костного мозга на срок не менее 4 недель.

Частичная ремиссия (ЧР) - большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных очагов при отсутствии прогрессирования других очагов в течение не менее 4 недель.

Без эффекта (БЭ) - все остальные случаи, включающие стабилизацию (уменьшение менее чем на 50% при отсутствии новых поражений или увеличение не более чем на 25%) и прогрессирование (большее или равное 25% увеличение размеров одной или более опухолей или появление новых поражений).

Мы выделяли следующие типы рецидивов:

а) истинные рецидивы - возобновление роста всех или части очагов лимфомы, существовавших до начала лечения;

б) генерализованные рецидивы - появление новых зон поражения без возобновления роста ранее существовавших очагов;

в) смешанные рецидивы (истинный рецидив + генерализация) - появление новых очагов и возобновление роста всех или части ранее существовавших очагов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартной процедуры вычисления средних величин. Достоверность различий средних величин определялась с помощью критерия Стьюдента.

### Результаты.

Полная ремиссия получена у 319 больных (78,6 %). За время последующего наблюдения рецидивы выявлены у 122 больных с полной ремиссией (38,2%). У 12 больных (3,8%) наблюдались изолированные истинные рецидивы, у 13 больных (4,1%) истинные рецидивы сочетались с генерализацией процесса (смешанные рецидивы). У 97 больных (30,4%) рецидивы протекали по типу генерализации при излеченном первичном очаге. Таким образом, среди типов рецидивов абсолютно преобладала «чистая» генерализация - 79,5% всех рецидивов.

После лучевого лечения рецидивы наблюдались у 75,0% больных (8,3% - истинные, 2,1% - смешанные, 64,6% - генерализация). После химиолучевого лечения рецидивы развились у 54,6% больных (1,7% - истинные, 7,4% - смешанные, 45,5% - генерализация). После химиотерапии общее количество рецидивов - 71,4% (14,3% - истинные, 32,1% - смешанные, 25,0% - генерализация). Достоверные ( $P < 0,05$ ) различия отмечены:

а) между лучевой и химиолучевой программами: по общему количеству рецидивов, количеству истинных и генерализованных рецидивов;

б) между химиолучевой программой и химиотерапией: по истинным и смешанным рецидивам.

Различия по общему количеству рецидивов и генерализованным рецидивам двух последних программ близки к достоверным ( $P < 0,1$ ).

Структура рецидивов проанализирована отдельно в трех группах больных: с максимальным размером опухоли соответственно до 5 см (86 больных), 5-9 см (127 больных), 10 и более см (106 больных) (табл. 1).

Таблица 1

**Структура рецидивов неходжкинских лимфом при различной величине  
первичного очага**

| Размер (см) | Число больных | Всего рецидивов | Истинные рецидивы | Генерализованные рецидивы | Смешанные рецидивы |
|-------------|---------------|-----------------|-------------------|---------------------------|--------------------|
| <5          | 86            | 44,2%*          | 8,1%*             | 31,4%                     | 4,7%               |
| 5-9         | 127           | 30,7%*          | 1,6%*             | 24,4%*                    | 4,7%               |
| >9          | 106           | 42,4%           | 2,8%              | 36,8%*                    | 2,8%               |

Примечание: \* - различие достоверно,  $P < 0,05$ .

Общее число рецидивов по выделенным группам составило  $44,2 \pm 5,4\%$ ,  $30,7 \pm 3,4\%$ ,  $42,4 \pm 4,8\%$  (различия между первой и второй группами достоверны,  $P < 0,05$ , между второй и третьей группами – близки к достоверным). Количество истинных рецидивов составило  $8,1 \pm 2,9\%$ ,  $1,6 \pm 1,1\%$ ,  $2,8 \pm 1,6\%$  (различия между первой и второй группами достоверны,  $P < 0,05$ ), количество генерализованных рецидивов –  $31,4 \pm 5,0\%$ ,  $24,4 \pm 3,8\%$ ,  $36,8 \pm 4,7\%$  (различия между второй и третьей группами достоверны,  $P < 0,05$ ). Количество смешанных рецидивов во всех трех группах существенно не различалось.

Суммируя эти данные, можно заключить, что после химиолучевого лечения развивается существенно меньшее количество рецидивов, чем после химиотерапии или лучевой терапии, примененных в качестве самостоятельных методов лечения локальных неходжкинских лимфом. В сравнении с лучевой программой это происходит за счет уменьшения числа истинных и генерализованных рецидивов, а в сравнении с химиотерапией – за счет истинных и смешанных рецидивов. Таким образом, сложение системного и локального лечебного эффекта химиотерапии и лучевой терапии в рамках программы химиолучевого лечения злокачественных неходжкинских лимфом в наибольшей степени способствует достижению длительных полных ремиссий у этой категории больных, что подтверждает проведенные ранее теоретические расчеты [4].

Наличие опухолей больших размеров у больных локальными неходжкинскими лимфомами является фактором риска не местного, а генерализованного рецидива, что необходимо учитывать при планировании лечения. Следует подчеркнуть, что этот вывод правомерен для химиолучевого лечения, которое получало большинство больных с исходно большими опухолями. Эта группа больных нуждается в максимальной интенсификации химиотерапии. Факт увеличения общего количества рецидивов и местных рецидивов у больных с исходным размером опухоли менее 5 см пока не находит реального объяснения и требует дальнейшего детального изучения с анализом морфоиммунологических вариантов лимфомы.

## Литература

1. Круглова Г.В., Пендхакар Д.Я.П. Клиника и лечение рецидивов лимфосарком после лучевой терапии // Гер. архив. - 1985. - Т.6. - N 5. - С.110-114.
2. Круглова Г.В., Жаргалбекова Р.Т. Рецидивы лимфосарком после интенсивной цикловой полихимиотерапии и их лечение // Гематол. и трансфузиол. - 1985. - Т.30. - N 7. - С.25-32.
3. Anderson J., Vose J., Bierman P. Clinical features and prognosis of follicular large-cell lymphoma: A report from Nebraska Lymphoma Study Group // J. Clin. Oncol. - 1993. - Vol.11. - N 2. - P.218-24.
4. Arriagada R., Cosset J.M., Cheralier T. The value of adjunctive radiotherapy when chemotherapy the major curative method // Int. J. Radiat. Oncol. Biol., Phys. - 1990. - Vol.19. - N 5. - P.1279-1284

5. Bernasconi C., Brusamolino E. Lymphoblastic lymphoma in adult patients: clinico-pathological features and response to in-tensive multiagent chemotherapy analogous to that, used in acute lymphoblastic leukemia // Ann. Oncol.- 1990.- Vol.1. - N 2.- P.141-146.

6. Jacobs J., Murray K., Schults C. et al. Central lymphatic irradiation for stade III nodular malignant lymphoma long-term results // J. Clin. Oncol.- 1993.- Vol.11.- N 2.- P.233-238.

7. Hallahan D.E., Farah H., Vokes E.E. et al. The problems of failure in patients with pathological stage I and II diffuse histiocytic lymphoma treated with radiation therapy alone // Int.J. Radiat. Oncol. Biol., Phys.- 1989.- Vol.17.- N 4.- P.767-771.

8. Shipp M.A., Klatt M.M., Jeap B.J. et al. Patterns of relapse in large cell lymphoma patients with bulk disease: implication for the use of adjuvant radiation therapy // J. Clin. Oncol.- 1989.- Vol.7.- N 2.- P.613-618.

9. Tubiana M., Le Bourgeois J.-P. Classification and the schedule of investigation the patients with haemato-sarcoms. //Bull. cancer.- 1974.- Vol.61.- N 1.- P.39-50.

10 WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment.-Geneva, 1979.- Vol.48.

#### PATTERNS OF RELAPSE OF LOCAL NON-HODGKINS LYMPHOMAS AFTER FULL REMISSION

V.M.SOTNIKOV

Russian scientific center of roentgenoradiology, M3 РФ, Moscow, 117997,  
Profsoyuznaya st. 86

M.A.ILYIN

Department of oncology and roentgenoradiology RPFU, Moscow, 117198, M-Maklaya st 8,  
Medical faculty.

Analysis of relapses is necessary for perfection of programs of treatment of any group of oncological diseases. The purpose of the given work was to investigate some features of relapses of non hodgkins lymphomas. The data of 406 adult therapeutically naïve non hodgkins lymphoma patients, with I-II the stages of the disease was analyzed. Three therapeutical programs were realized: chemotherapy (69 patients), radiation therapy (82 patients) chemotherapy + radiation therapy (255 patients). Relapses were studied only in group of patients with full remissions. All primary sites of lymphoma were included, except skin and brain lymphoma.

Average time of follow up is 64,8 months (2-17 years). In connection with features of clinical current are excluded skin лимфомы. Two factors were analyzed: the program of treatment and the size of the primary tumor. It is established, that the least quantity of relapses is observed after chemoradiation therapy. Comparing with radiation therapy chemoradiation program diminish both the true relapses and the distant relapses ( $P<0,05$ ). Comparing with chemotherapy it diminish only true and mixed relapses ( $P<0,05$ ).

It is established, that big tumors (bulky disease) are the statistically proved unfavorable factor of lymphoma generalization, not the local relapse. Keeping in mind that the majority of this patients undergone chemoradiation therapy, such patients require further intensification of chemotherapy.

Key words: non-Hodgkins lymphoma, therapy, relapses