

ЗНАЧЕНИЕ МУЛЬТИФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ РАДИАЦИИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Н.В. Ильин, Ю.Н. Виноградова, Е.Н. Николаева, Е.В. Смирнова

ФГУ Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт Росздрава, Санкт-Петербург

Материалы и методы. Обследованы 145 пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) II—IIIAB стадии, получавших лучевую терапию в режиме мультифракционирования дозы с 1985 по 1997 г. Сравнение выполнено с сопоставимой группой из 110 пациентов, лечившихся в режиме обычного фракционирования (ОФ). Режим мультифракционирования осуществлялся подведением на основные точки учета разовой очаговой дозы 1,35 Гр 2 раза в день с интервалом 3,5—4 ч. На пораженные зоны подводили 40 Гр, на субклинические — 36 Гр.

Результаты. Объективный ответ составил 90,0% у больных, лечившихся в режиме ОФ, и 87,4% у пациентов, получавших лучевую терапию в режиме ускоренного мультифракционирования (УМФ). Достоверных различий в достижении полной и частичной ремиссии, прогрессировании заболевания между группами, получавшими лучевую терапию в режиме дневного дробления дозы и ОФ, выявлено не было. Общая выживаемость составила: 5-летняя — 83,0%, 10-летняя — 77,4%, 15-летняя — 68,3%. У 226 больных, успешно закончивших первичное лечение, в сроки от 6 до 113 мес возникло 49 (21,7%) рецидивов заболевания, из них в группе ОФ — 28 (28,3%), в группе УМФ — 21 (16,5%). Достоверно чаще рецидивы выявлялись в группе пациентов, получавших лучевую терапию в режиме обычного фракционирования ($p=0,03$). В группе УМФ наблюдалось статистически значимое снижение частоты постлучевых пневмонитов (13,1 против 25,4%; $p=0,01$) и перикардитов (2,1 против 7,3%; $p=0,04$), реже наблюдалась лейкопения IV степени (4,1% против 12,7%; $p=0,02$). Применение режима УМФ способствовало значимому повышению 10-летней безрецидивной выживаемости (81,5 против 69,8% в группе ОФ; $p=0,04$).

Выводы. Режим УМФ эффективен, способствует снижению частоты лучевых повреждений и повышению безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: Лимфома Ходжкина, лучевая терапия, ускоренное мультифракционирование

VALUE OF ACCELERATED HYPERFRACTION DOSES OF RADIATION IN PRIMARY RADIATION TREATMENT FOR HODGKIN'S LYMPHOMA

N.V. Ilyin, J.N. Vinogradova, E.N. Nikolaeva, E.V. Smirnova

Central Research Institute for Radiology, St. Petersburg, Russia

Methods: Were examined 145 patients with Hodgkin's lymphoma (HL) II-IIIAB who received AHF within 1985-1997. A comparison was carried out with the comparable group of 110 patients given CF. The AHF schedule was carried out by admission of the single dose 1,35 Gy twice a day with interval 3,5-4 hs to basic registration points (bifurcation of trachea and paraaortal lymphatic nodes). The total doses in clinically involved nodes were approximately 40 Gy; zones of subclinical involvement — 36 Gy.

Results: Objective response was obtained 87,4% in the AHF group and 90,0% in the CF group. Median follow-up was 144 months: AHF - 144 months, CF — 150 months. Quantity of recurrences was significantly higher in patients with CF than in those with AHF — 28,3% and 16,5% ($p=0,02$), respectively. 10-years overall survival was 82,8% in AHF group and 72,1% in the CF group. 10-year recurrence-free survival was 81,5% in the AHF group and 69,8% in the CF group ($p=0,04$). Analysis of clinical data showed essential reduction of radiation pneumonitis rate at AHF in comparison with CF: 13,1% vs. 25,4% ($p=0,01$), postirradiation pericarditis: 2,1% vs. 7,3% ($p=0,04$), leucopenia grade IV: 4,1% vs. 12,7%.

Conclusions: Clinical analysis revealed the benefits of single dose decrease from 2 Gy to 1,35 Gy at the twice a day irradiation scheme. The AHF is an effective schedule of RT and promotes to the recurrence frequency reduction, increases recurrence-free survival, decreases of the cardiopulmonary complication risk and leucopenia rate.

Key words: Hodgkin's disease, Hodgkin's lymphoma, radiation therapy, accelerated hyperfraction.

Введение

За 30-летний период существования отделения лучевой и комбинированной терапии системных заболеваний Центрального научно-исследовательского рентгенорадиологического института (ЦНИРРИ) основной его тематикой было и остается лечение злокачественных лимфом, в частности лимфомы Ходжкина (ЛХ). При этом можно выделить 3 подхода к терапии, которые в периоды 1976—1986, 1986—1996 гг. и с 1996 г. по настоящее время сменяли друг друга согласно существовавшим в мире представлениям о лечении больных ЛХ. С 1976 по 1986 г. в основном разрабатывались новые подходы в программах радикальной лучевой терапии (ЛТ). С 1986 по 1996 г. больные прогностически разделялись на I—II и III—IV стадии, использовались и дополнительные прогностические факторы: наличие интоксикации, СОЭ >30 мм/ч, гистологические варианты «смешанно-клеточный» и «лимфоидное исто-

щение». С 1986 г. на основании известных радиобиологических данных впервые в мире для крупнопольного облучения больных ЛХ была внедрена методика мультифракционирования дозы радиации, которая после рандомизационного периода (1985—1992 гг.) и показанного явного преимущества перед обычным фракционированием впоследствии стала основной и в течение последних 14 лет рутинно используется у всех первичных больных ЛХ.

Основанием к применению режимов дневного дробления дозы с пониженными разовыми дозами и небольшим сокращением общего времени облучения у больных ЛХ послужили такие радиобиологические особенности как высокая радиочувствительность клеток лимфом и их пониженная способность к репарации сублетальных повреждений, особенно в гипоксических зонах [1, 2]; относительно высокая скорость роста со временем удвоения объема для ЛХ 30—70 дней; реализация терапевтического эф-

фекта ионизирующей радиации преимущественно через апоптоз [3, 4]; вероятность быстрой репопуляции злокачественных клеток при некоторых лимфомах; возможность уменьшения частоты и выраженности лучевых повреждений при снижении величины разовой дозы. При радикальной ЛТ больных ЛХ изменение дозно-временных соотношений в пользу дневного дробления дозы направлено на увеличение терапевтического интервала за счет снижения частоты и выраженности лучевых повреждений.

Эти и другие варианты оптимизации ЛТ первичных больных ЛХ обобщены в докторской диссертации Н.В. Ильина [5]. В те годы в качестве системной терапии применялись циклы полихимиотерапии (ПХТ) COPP и CVPP, с которых начиналось лечение у больных с промежуточным и неблагоприятным прогнозом. ЛТ проводилась по принципам радикальной ЛТ на линейных ускорителях электронов. С 1986 г. развитие методов лучевой диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, изотопные методики) позволило отказаться от проведения стадирующей лапаротомии. С 1996 г. и по настоящее время в клинике используются современные методики ПХТ (ABVD, BEACOPP) согласно отечественным [6] и международным рекомендациям с учетом трех основных прогностических групп ЛХ [7]; в рамках комбинированного лечения отмечается тенденция к отходу от радикального лучевого лечения в сторону уменьшения объемов облучения до исходно пораженных очагов и снижения суммарных доз до 30–36 Гр; у всех больных применяется комбинированное лечение. В настоящее время все первичные больные ЛХ получают ЛТ в режиме мультифракционирования дозы облучения. Однако дискуссия о возможности сокращения объема и доз ЛТ в комбинированном лечении и уменьшения числа осложнений терапии (как ранних, так и поздних) продолжается до настоящего времени и требует аргументированных доказательств.

Представленный фрагмент исследований относится ко второму периоду работы отделения (1986–1996 гг.). Основной целью работы было оценить отдаленные результаты и осложнения нового режима фракционирования при первичном лучевом и комбинированном лечении больных ЛХ.

В задачи исследования входили:

- сравнительная оценка непосредственных результатов терапии при разных режимах фракционирования у больных ЛХ II–III стадии, получавших самостоятельную радикальную крупнополую ЛТ или комбинированное лечение;

- оценка частоты и выраженности клинически значимых лучевых реакций и осложнений при использовании ускоренного мультифракционирования (УМФ) и обычного фракционирования (ОФ) у больных, закончивших программу ЛТ или комбинированного лечения;

- анализ отдаленных результатов терапии (общая, безрецидивная, бессобытийная выживаемость) у больных ЛХ II–III стадии при дневном дроблении дозы и ОФ в подгруппах лучевого и комбинированного лечения.

Материалы и методы

Материал исследования составили клинические наблюдения и медицинская документация 255 первичных больных ЛХ II–IIIAВ стадии, получавших первичное лечение с использованием самостоятельной крупнополной лучевой терапии по радикальной программе или ком-

бинированного лечения при различных режимах фракционирования дозы в ЦНИРРИ за период с мая 1985 г. по май 1997 г. включительно. Средний возраст больных составил 29,0 года, старше 45 лет было 27 (10,6%) больных.

Диагноз во всех случаях подтвержден гистологическим исследованием. Клиническое стадирование проводилось в соответствии с классификацией Анн-Арбор (1971) с учетом поправок, принятых в Коствольде (1989). Распределение больных по стадиям заболевания: IА — 61, IВ — 17, IIIА — 105, IIIВ — 72. Таким образом, у 177 (69,4%) больных была III стадия заболевания.

Выбор режима фракционирования в период с 1985 по 1992 г. проводился методом блоковой рандомизации, в дальнейшем большинство больных получали лечение в режиме УМФ. Среди 110 больных, лечившихся в режиме ОФ, только ЛТ получили 33 (30,0%), комбинированное лечение — 77 (70,0%). Из 145 больных, получавших лечение в режиме УМФ, самостоятельная ЛТ проводилась 48 (33,1%); у 97 (66,9%) пациентов лечение было комбинированным. Группы были сопоставимы между собой по основным исходным прогностическим факторам: клинической стадии, гистологическим вариантам, возрасту, факторам риска.

Всем больным проводилась ЛТ по крупнополной методике, одинаковая по объемам и суммарным дозам облучения. Лучевое лечение осуществлялось с переднезадних встречных фигурных полей на линейных ускорителях электронов с энергией 4,3 МэВ и 15 МэВ в режиме тормозного излучения.

Традиционный режим облучения включал лучевую терапию в течение четырех недель 5 раз в неделю по 1,8–2,5 Гр на различные регионы; по 2 Гр на основные точки учета (бифуркация трахеи и парааортальные лимфатические узлы). Режим УМФ осуществлялся в течение трех недель подведением на лимфатические коллекторы доз 1,0–1,7 Гр за фракцию; по 1,35 Гр на основные точки учета, 5 дней в неделю, 2 раза в день с интервалом 3,5–4 ч, в сутки — 2,7 Гр на основные точки учета. Независимо от режима фракционирования пораженные регионы получали 38–42 Гр (на крупные очаги до 44–46 Гр); зоны субклинического распространения облучали до дозы 36–38 Гр. Комбинированное лечение осуществлялось с применением схем ПХТ COPP и крупнополной лучевой терапии [6].

Лучевые реакции и осложнения, непосредственные и отдаленные результаты анализировали в соответствии с рекомендациями ВОЗ и классификацией Радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORC), дополненной критериями Кооперативной группы исследователей.

Медиана наблюдения всех 255 больных составила 144 мес, в группе ОФ — 150 мес, УМФ — 114 мес.

Статистическая обработка материала проводилась с применением пакета программ Microsoft Excel, Statistica 6,0. Расчет выживаемости осуществлялся по методу Каплана — Майера, для сравнения кривых выживаемости применялся тест Gehan's Вилкоксона. Кроме того, использовали метод четырехполюсных таблиц, непараметрический критерий Фишера, критерий Стьюдента. Непосредственные результаты лечения оценивали в соответствии со следующими критериями: полный эффект — полное исчезновение всех признаков заболевания по крайней мере на 4 нед; частичный эффект — оце-

Таблица 1. Результаты лечения у больных ЛХ II—III стадии, получавших лучевое лечение в разных режимах фракционирования дозы облучения в рамках радикальной лучевой терапии или комбинированного химиолучевого лечения

Вид лечения	Число больных ОФ	Число больных УМФ	Полная ремиссия ОФ	Полная ремиссия УМФ	Частичная ремиссия ОФ	Частичная ремиссия УМФ	Прогрессирование ОФ	Прогрессирование УМФ
Лучевая терапия	33	48	33 (100)	45 (93,7)	0	0	—	3 (6,3)
Комбинированное лечение	77	97	61 (79,2)	75 (77,3)	5 (6,5)	7 (7,2)	11 (14,3)	15 (15,5)
Всего	110	145	94 (85,5)	120 (82,8)	5 (4,5)	7 (4,8)	11 (10,0)	18 (12,4)

Примечание. Данные представлены как число больных (в скобках — процент).

ниваемое уменьшение всех опухолевых образований на 50% и более на 4 нед; без эффекта — отсутствие выраженных изменений со стороны опухоли в течение 4 нед или уменьшение менее чем на 50%, или увеличение менее чем на 25%; прогрессирование — появление любых новых, ранее не наблюдававшихся очагов или увеличение имевшихся опухолевых образований на 25% и более.

Результаты

Результаты лечения представлены в табл. 1. Объективный ответ (полная и частичная ремиссия) составил 90,0% у больных, лечившихся в режиме ОФ, и 87,4% у пациентов, получавших лучевую терапию в режиме УМФ. При оценке непосредственных результатов лечения достоверных различий в достижении полной и частичной ремиссии, прогрессировании заболевания между группами, получавшими ЛТ в режиме дневного дробления дозы и ОФ, выявлено не было.

У 226 больных, успешно закончивших первичное лечение, в сроки от 6 до 113 мес возникло 49 (21,7%) рецидивов заболевания, из них в группе ОФ — у 28 (28,3%) из 99 больных, в группе УМФ — у 21 (16,5%) из 127. Достоверно чаще рецидивы выявлялись в группе пациентов, получавших ЛТ в режиме ОФ ($p=0,02$).

Среди больных, получавших самостоятельную ЛТ в режиме ОФ, было выявлено 9 (27,3%) рецидивов у 33 больных, закончивших программу первичного лечения, и 8 (17,8%) рецидивов у 45 больных, лечившихся в режиме УМФ ($p=0,2$). В группе комбинированного лечения в режиме ОФ рецидивы выявлены у 19 (28,8%) из 66 больных, прошедших первичное лечение, и у 13 (15,9%) из 82 пациентов, получавших облучение в режиме УМФ ($p=0,04$). Распределение больных с рецидивами по стадиям заболевания приведено в табл. 2. Достоверных различий между группами ОФ и УМФ по частоте возникновения рецидивов с учетом стадии заболевания выявлено не было из-за малого числа больных в каждой группе. Однако частота рецидивов была значительно меньше при облучении в режиме УМФ в группе в целом ($p<0,03$) и у больных с симптомами

интоксикации — у 14 из 42 больных в группе ОФ и у 7 из 47 больных в группе УМФ ($p<0,04$).

При оценке сроков возникновения рецидивов существенных различий между группами ОФ и УМФ выявлено не было. Так, длительность первой ремиссии составила $32,8 \pm 4,5$ мес в группе ОФ и $31,6 \pm 3,8$ мес в у больных, лечившихся в режиме УМФ. Характер рецидивов представлен в табл. 3.

Маргинальные рецидивы были выявлены в подмышечной и заушной области. Истинные рецидивы, т.е. рецидивы в зоне облучения, выявлялись как в средостении, забрюшинных лимфатических узлах, так и в зонах периферических лимфатических коллекторов. Распространение заболевания чаще проявлялось поражением подвздошных и паховых лимфатических узлов у больных, получавших ЛТ ниже диафрагмы на парааортальные лимфатические узлы и селезенку. Диссеминация по органам проявлялась в первую очередь поражением легких, реке костей и печени. Различий в характере рецидивов выявлено не было.

Таблица 2. Частота возникновения рецидивов ЛХ в группах ОФ и УМФ в зависимости от стадии заболевания

Стадия	число больных	ОФ		число больных	УМФ	
		число рецидивов абс.	%		число рецидивов абс.	%
II А	22	6	27,3	39	8	20,5
II В	5	2	40,0	12	1	8,3
III А	46	8	17,4	59	6	10,2
III В	37	12	32,4	35	6	17,1
Всего	110	28	25,45	145	21	14,5*

Примечание. * $p<0,03$ по сравнению с группой ОФ.

Таблица 3. Характер рецидивов у больных ЛХ в зависимости от вида фракционирования

Характер рецидивов	Лучевая терапия ОФ	Лучевая терапия УМФ	Комбинированное лечение ОФ	Комбинированное лечение УМФ	Всего ОФ	Всего УМФ
Маргинальный	1	1	—	—	1	1
Истинный	2	3	4	2	6	5
Распространение	1	2	4	2	5	4
Диссеминация	5	2	11	9	16	11
Итого	9	8	19	13	28	21

Таблица 4. Распределение рецидивов по стадиям у больных ЛХ

Стадия рецидива	ОФ		УМФ	
	абс.	%	абс.	%
I A	4	14,3	2	9,5
II A	3	10,7	3	14,3
II B	3	10,7	4	19,1
III A	1	3,6	—	0
IV B	17	60,7	12	57,1
Всего	28	100	21	100

Было проведено клиническое стадирование рецидивов. Результаты представлены в табл. 4. Значимых различий в стадии рецидивов в зависимости от фактора фракционирования выявлено не было. В структуре рецидивов преобладали распространенные стадии.

Рецидив с увеличением стадии заболевания в группе ОФ был выявлен у 17 (60,7%) больных; та же стадия, что и при первичном лечении, диагностирована у 4 (14,3%); рецидив с меньшим распространением, чем при первичном выявлении болезни, установлен у 7 (25,0%) больных. В группе УМФ стадия с большим распространением болезни при рецидиве констатирована у 12 (57,1%) больных; та же стадия, что и при первичном лечении, у 4 (19,1%); стадия с меньшим распространением установлена у 5 (23,8%).

Очевидно, что рецидивы являются фактором, ухудшающим выживаемость. Меньшая частота рецидивов в группе дневного дробления дозы по сравнению ОФ показывает перспективность режима УМФ в улучшении прогноза для больных ЛХ, получавших это лечение.

При проведении крупнопольного облучения суммарные дозы на медиастинальные отделы легких составляли 36–44 Гр, на верхушки легких — 42–48 Гр, центр сердца — 37–46 Гр. У 19 больных с экстраанодальным поражением легкого при облучении всего органа разовые дозы на центр облучаемого легкого составили 1,2–1,6 Гр, суммарные — 16–23 Гр.

Наиболее частыми осложнениями ЛТ при облучении средостения у больных ЛХ являются пневмониты. Критериями для установления диагноза клинически выраженного пневмонита служили связь с предшествовавшим облучением; наличие клинических симптомов (одышка, повышение температуры, кашель, аускультативные и перкуторные данные); специфические изменения на рентгенограмме — усиление легочного рисунка, инфильтративные изменения, соответствующие полям облучения.

Таблица 5. Количество клинически выраженных пневмонитов у больных ЛХ, получавших ЛТ в различных режимах фракционирования

Группы	ОФ	УМФ	p
ЛТ	10 из 33; 30,3%	3 из 48; 6,25%	0,004
Комбинированное лечение	18 из 77; 23,4%	16 из 97; 16,5%	>0,05
Всего	28 из 110; 25,4%	19 из 145; 13,1%	0,01

Диагноз пневмонита был установлен у 47 (18,3%) из 255 больных. Сроки выявления варьировали от 1 до 6 мес, в среднем составляя 3,4 мес, и не различались в группах с ОФ и УМФ — $3,5 \pm 0,2$ и $3,3 \pm 0,3$ мес соответственно ($p > 0,1$). Распределение лучевых пневмонитов по группам больных представлено в табл. 5. У больных, получавших лучевую терапию в режиме дневного дробления дозы, пневмониты встречались достоверно реже, чем в группе ОФ (13,1 и 25,4% соответственно; $p = 0,01$). Особенно четко это прослеживалось в подгруппах больных, получавших только ЛТ — 6,25% в группе УМФ и 30,3% в группе ОФ ($p = 0,004$). Достоверного различия в частоте пневмонитов в группе больных, получавших комбинированное лечение, выявлено не было.

В сроки от 3 до 8 мес было выявлено 11 (4,3%) случаев перикардита: у больных группы ОФ — 8 (7,3%), из них 2 в группе ЛТ и 6 в группе комбинированного лечения; в группе УМФ — 3 (2,1%), из них у одного больного в группе ЛТ и у двух в группе комбинированного лечения ($p = 0,04$), т.е. частота перикардитов была достоверно ниже у больных, получавших ЛТ 2 раза в день.

Herpes zoster также относится к числу частых осложнений ЛТ. Из 255 больных, вошедших в исследование, локализованная форма опоясывающего лишая была выявлена у 38 (14,9%). Женщин было 27, мужчин 11. У 20 (54%) больных герпетические высыпания локализовались на коже грудной клетки, реже встречались поражения кожи живота, конечностей, наружных половых органов, слизистой полости рта. Заболевание возникало в сроки 1–22 мес от начала лечения, среднее время проявления $6,4 \pm 0,7$ мес от начала лечения.

При сравнении группы из 38 больных, у которых развился опоясывающий лишай, с остальными 217 пациентами выявилось, что женщины заболевали им чаще (71,0 и 55,3% соответственно; $p = 0,04$). Зависимости частоты возникновения от возраста, гистологических вариантов, стадии заболевания выявлено не было. Опоясывающий лишай развился у 12 (14,8%) пациентов, получавших ЛТ в самостоятельном режиме, и у 26 (14,9%) больных, получавших комбинированное лечение.

Для выявления значимости фактора фракционирования дозы облучения в возникновении опоясывающего лишая были сравнены группы ОФ и УМФ. Герпес был выявлен одинаково часто в обеих группах: среди получавших режим ОФ — у 18 (16,4%) из 110 больных, в группе УМФ — у 20 (13,8%) из 145 пациентов ($p = 0,3$).

Оценка гематологических осложнений терапии проводилась по минимальному значению показателей клинического анализа крови в процессе лечения, степень гематологической токсичности оценивали в соответствии со шкалой Clinical Trial Center National Cancer Institute Canada (CTC-NCIC).

Лейкопения I–IV степени в процессе лечения была выявлена одинаково часто: у 108 (98,2%) больных, лечившихся в режиме ОФ, и у 144 (99,3%) — в группе УМФ. Также одинаково часто была выявлена тромбоцитопения I–IV степени: у 108 (98,2%) пациентов, лечившихся в режиме ОФ, и у 140 больных (96,6%) в группе УМФ (рис. 1). Частота лейкопении IV степени была выше у больных, лечившихся в режиме ОФ, чем у пациентов

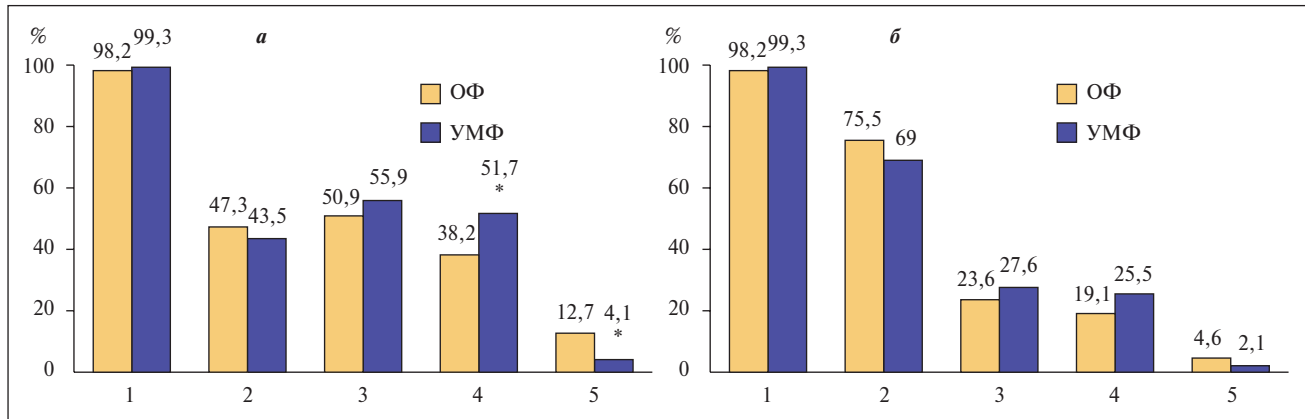


Рис. 1. Частота лейкопении (а) и тромбоцитопении (б) в процессе лечения в группах ОФ и УМФ: 1 — I—IV степени, 2 — I—II степени, 3 — III—IV степени, 4 — III степени, 5 — IV степени
* Различия достоверны

с дневным дроблением дозы — 12,7 и 4,1% соответственно ($p < 0,02$; см. рис. 1, а). Такая же тенденция сохранялась и в подгруппах самостоятельной ЛТ — у 12,0% больных, лечившихся в режиме ОФ, и у 5,2% пациентов, получавших режим УМФ ($p < 0,05$), в группе комбинированного лечения — 13,0 и 5,2% соответственно ($p < 0,05$).

Тромбоцитопения IV степени в целом в группе (см. рис. 1, б) и при самостоятельном лучевом лечении встречалась одинаково часто в группах ОФ и УМФ, но частота ее была больше у больных, получавших режим ОФ в комбинированной терапии, чем у лечившихся 2 раза в день (5,2 и 1,0% соответственно; $p < 0,05$).

Оценка гематологической токсичности режимов ОФ и дневного дробления дозы при самостоятельной ЛТ и комбинированном лечении показала, что осложнений IV степени меньше у больных, получающих режим ЛТ с УМФ дозы.

Из поздних осложнений лечения наиболее грозными являются вторые опухоли. Среди 255 пациентов, находившихся под наблюдением, у 5 (2,0%) в срок от 2 до 15 лет развились вторые опухоли. Все вторые опухоли были выявлены у лечившихся в режиме ОФ и получавших комбинированную терапию с применением циклов ПХТ COPP. Формы вторых опухолей у больных ЛХ приведены в табл. 6. У двух больных вторые опухоли находились в зоне, ранее подлежавшей облучению. У всех пациентов вторые опухоли развились в довольно молодом возрасте (от 23 до 49 лет).

Из 255 больных ЛХ II—III АВ стадии в сроки наблюдения от 3 мес до 17 лет умерли 64 (25,1%) пациента, из них 35 в группе ОФ и 29 лечившихся в режиме УМФ.

Общая выживаемость всех больных, вошедших в исследование, рассчитанная по методу Каплана — Майера, составила: 5-летняя — 83,0%, 10-летняя — 77,4%, 15-летняя — 68,3%; безрецидивная выживаемость — 78,3, 76,5 и 75,0%; бессобытийная выживаемость — 67,0, 62,5 и 55,5% соответственно.

При анализе зависимости общей выживаемости от фактора фракционирования дозы во времени в целом по группам ОФ и УМФ 5-летняя выживаемость составила 79,0 и 84,5%, 10-летняя — 72,1 и 82,8%, 15-летняя — 67,4 и 72,0% соответственно (рис. 2, а). Различия в выживаемости между группами статистически недостоверны.

При анализе безрецидивной выживаемости в зависимости от фактора фракционирования дозы в целом по группам ОФ и УМФ 5-летняя выживаемость составила 72,2 и 82,8%, 10-летняя — 69,8 и 81,5% соответственно (см. рис. 2, б). Различия в безрецидивной выживаемости между группами достоверны.

5-летняя бессобытийная выживаемость у пациентов, получавших ОФ и УМФ, составила 62,2 и 72,0%, 10-летняя — 56,3 и 62,1% соответственно ($p > 0,05$; см. рис. 2, в). Более низкая бессобытийная выживаемость в группе больных, получавших ОФ, объясняется тем, что все вторые опухоли были выявлены у больных этой группы.

ЛХ IIIB стадии является прогностически неблагоприятной, в настоящее время существенно изменился подход к ее терапии. Это обусловило необходимость анализа результатов лечения больных ЛХ IIIB стадией по сравнению с пациентами с IIA, IIВ и IIIА стадиями заболевания.

Таблица 6. Вторые опухоли у больных ЛХ

Больной	Возраст при постановке диагноза ЛХ, годы	Число циклов ПХТ	Цикл ПХТ	Вторая опухоль	Срок возникновения после окончания первой программы лечения	Возраст на момент второй опухоли, годы
В	21	2	COPP	Лимфома	3 года	23
Г	17	1	COPP	Рак желудка	14 лет	31
Н	31	2	COPP	Острый лейкоз	2 года	33
О	29	3	COPP	Фиброзная гистиоцитома передней брюшной стенки	15 лет	44
С	38	2	COPP	Меланома	11 лет	49

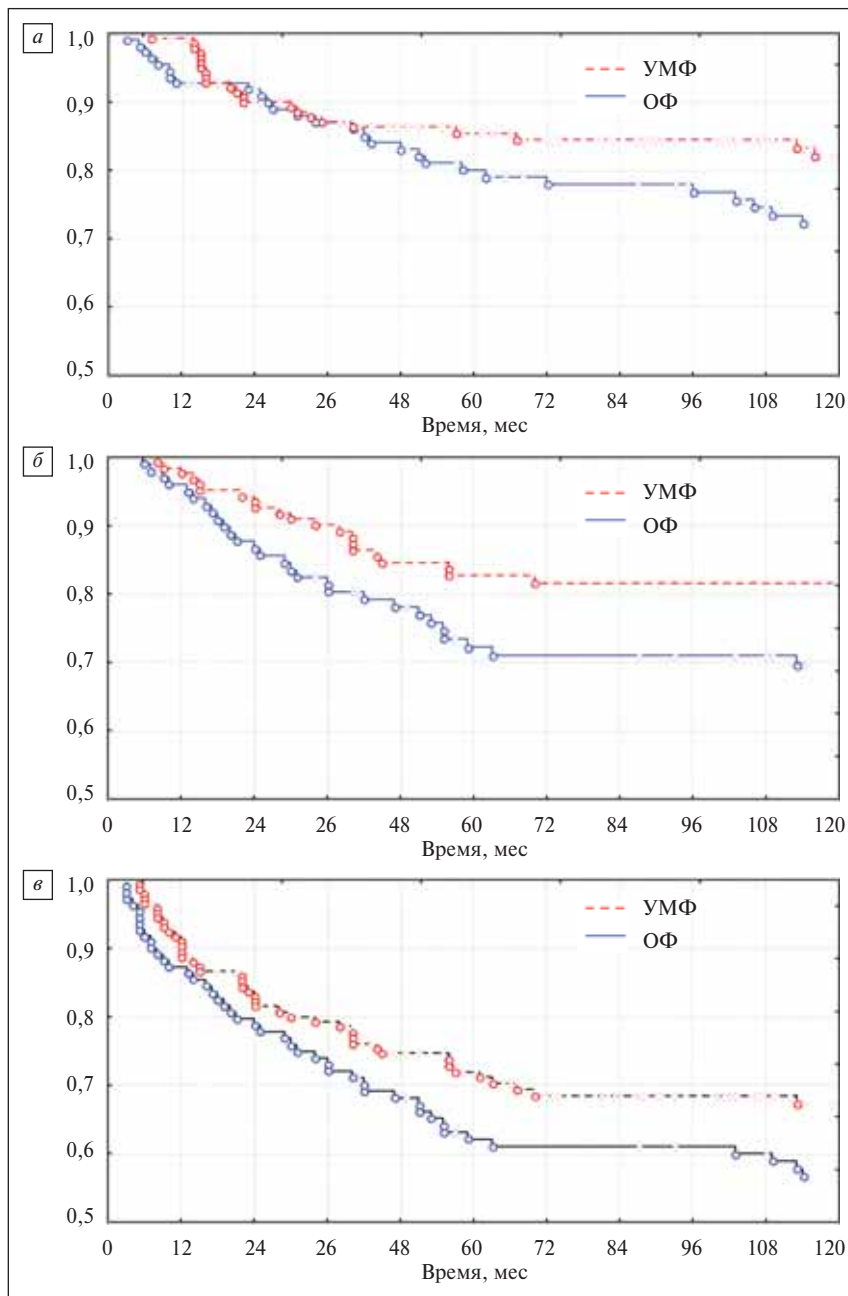


Рис. 2. Общая (а; $p>0,05$), безрецидивная (б; $p=0,04$) и бессобытийная (в) выживаемость больных в зависимости от режима фракционирования

Таблица 7. Выживаемость больных в группах ОФ и УМФ в зависимости от стадии ЛХ

Стадия	Группа	Число больных	5-летняя выживаемость, %		
			общая	безрецидивная	бессобытийная
II A	ОФ	22	90,5	72,6	66,9
	УМФ	39	97,5	77,8	73,7
II B	ОФ	5	60,0	32,0	20,0
	УМФ	12	89,0	82,0	43,0
III A	ОФ	46	82,6	82,6	79,0
	УМФ	59	84,9	87,0	72,0
III B	ОФ	37	70,0	61,0	46,0
	УМФ	35	75,4	76,8	58,0

Результаты исследования выживаемости в зависимости от стадии заболевания и режима фракционирования приведены в табл. 7. Общая, безрецидивная и бессобытийная выживаемость пациентов с ППВ стадией заболевания при лечении в режиме УМФ была несколько выше. При сравнении общей и безрецидивной выживаемости больных ЛХ ППВ стадии с выживаемостью при ППА стадии было выявлено, что при облучении в режиме ОФ выживаемость больных с ППВ стадией ЛХ достоверно хуже. В группе УМФ достоверных различий общей и безрецидивной выживаемости у больных с ППА и ППВ стадией выявлено не было.

На основании изложенного можно заключить, что при первичном лечении больных ЛХ II—ППАВ стадии режим УМФ достоверно снижает частоту рецидивов, увеличивает безрецидивную выживаемость и уменьшает частоту лучевых повреждений, тем самым доказывая свое преимущество в сравнении с обычным фракционированием дозы, и может быть рекомендован для применения в клинической практике как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Методика утверждена Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Регистрационное удостоверение №ФС-2006/318-у от 31 октября 2006 г.).

Л и т е р а т у р а

1. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М., Высшая школа; 2004.
2. Jakobsson P.A., Littbrand B. Fractionationscheme with low individual tumor doses and high total dose. Acta Radiol Ther Phys Biol 1973;12:337—46.
3. Акимов А.А., Ильин Н.В. Некоторые биологические аспекты лимфомы Ходжкина и новые подходы к ее терапии. Вopr онкол 2003;49(1):31—40.
4. Hall E.J. Clinical response of normal tissues. In: Radiobiology for the Radiologist. E.J. Hall (ed). 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 352.
5. Ильин Н.В. Оптимизация методов лучевой терапии лимфогранулематоза. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 1993.
6. Hodgkin's disease. P.V. Mauch, J.O. Armitage, V. Diehl et al. (eds). Philadelphia; 1999.
7. Демина Е.А. Современные подходы к лечению лимфогранулематоза (лимфомы Ходжкина). Современ онкол 2002;1(1):29—33.