

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-3-27-36>

ВЛИЯНИЕ КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА РАННИХ СТАДИЙ С БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ

Н.А. Степанов¹, Д.А. Стоян¹, В.В. Митрофанова¹, О.С. Лещева¹, Г.Р. Кутлуахметова¹, Ю.В. Батухтина^{1,2},
Э.В. Семенов^{1,2}, Н.В. Безматерных¹, Р.А. Зукров^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава
России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133
Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16

Контакты: Дмитрий Анатольевич Стоян ddolphins715@mail.ru, Юлия Валерьевна Батухтина y.batukhtina@mail.ru

Введение. Классическая лимфома Ходжкина ранних стадий (I–II) — высокоизлечимое злокачественное новообразование. В течение многих лет стандартное лечение ранних стадий — комбинированная терапия: сочетание полихимиотерапии и последующей консолидирующей лучевой терапии.

Цель исследования — ретроспективно оценить результаты лечения классической лимфомы Ходжкина I–II стадий в группе благоприятного прогноза с использованием химиотерапии в монорежиме и комбинированной терапии (химиотерапия с последующей консолидирующей лучевой терапией).

Материалы и методы. В исследование включены 58 пациентов с диагнозом классической лимфомы Ходжкина I–II стадий группы благоприятного прогноза. Медиана возраста составила 36 (19–81) лет, 23 (39,7 %) пациента — мужчины, 35 (60,3 %) — женщины. В зависимости от полученного лечения все пациенты разделены на 2 группы: полихимиотерапию по схеме ABVD получали 40 (69 %) пациентов, полихимиотерапию с последующей консолидирующей лучевой терапией на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (суммарная очаговая доза 30 Гр) — 18 (31 %). По методу Каплана–Майера оценены общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, безрецидивная и бессобытийная выживаемость. Также рассчитаны отношения шансов и 95 % доверительные интервалы. Статистическую значимость различий в выживаемости оценивали с помощью log-rank-теста. Уровень статистической значимости — 0,05. Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладного статистического пакета IBM SPSS Statistics 27 и Microsoft Excel.

Результаты. В общей группе пациентов при явном численном преимуществе в выживаемости (общая, выживаемость без прогрессирования, безрецидивная и бессобытийная) в группе комбинированной терапии в сравнении с химиотерапией (5,5; 13,2; 9,2 и 23,9 % соответственно) предпочтительной тактики не выявлено. Однако в подгруппе пациентов с вовлеченным в опухолевый процесс средостением при 2-летней бессобытийной выживаемости определено статистически значимое преимущество комбинированного лечения перед химиотерапией в монорежиме ($92,9 \pm 6,9$ % против $62,5 \pm 9,9$ % соответственно, $p = 0,046$). Риск возникновения неблагоприятного события при использовании консолидирующей лучевой терапии после химиотерапии уменьшается на >80 % (отношение шансов 0,197; 95 % доверительный интервал 0,036–0,977).

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, химиотерапия, консолидирующая лучевая терапия, выживаемость

Для цитирования: Степанов Н.А., Стоян Д.А., Митрофанова В.В. и др. Влияние консолидирующей лучевой терапии на результаты лечения лимфомы Ходжкина ранних стадий с благоприятным прогнозом. MD-ONCO 2024;4(3):27–36.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-3-27-36>

EFFECT OF CONSOLIDATION RADIATION THERAPY ON TREATMENT OUTCOMES OF EARLY-STAGE FAVORABLE HODGKIN LYMPHOMA

N.A. Stepanov¹, D.A. Stoyan¹, V.V. Mitrofanova¹, O.S. Leshcheva¹, G.R. Kutluakhmetova¹, Yu.V. Batukhtina^{1,2}, E.V. Semenov^{1,2},
N.V. Bezmaternykh¹, R.A. Zukov^{1,2}

¹V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

²A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia

Contacts: Dmitriy Anatol'evich Stoyan ddolphins715@mail.ru, Yulia Valer'evna Batukhtina y.batukhtina@mail.ru

Background. Early (stage I–II) classical Hodgkin lymphoma is a highly treatable malignant neoplasm. For many years, the standard treatment of early Hodgkin lymphoma has been combination therapy: polychemotherapy with subsequent consolidating radiation therapy.

Aim. To retrospectively evaluate the results of treatment of stage I–II classical Hodgkin lymphoma in a favorable prognosis group using monotherapy and combination therapy (chemotherapy followed by consolidating radiotherapy).

Materials and methods. The study included 58 patients aged 19–81 years (median age 36 years) diagnosed with stage I–II classical Hodgkin lymphoma with favorable prognosis; 23 (39.7 %) patients were men, 35 (60.3 %) were women. Depending on the treatment received, the patients were divided into two groups: 40 (69 %) patients received ABVD polychemotherapy, and 18 (31 %) patients received polychemotherapy followed by consolidating radiation therapy to the initial lesion zones with standard fractionation regimen (total dose 30 Gy). The Kaplan–Mayer method was used to evaluate overall, progression-free, recurrence-free, and event-free survival. Odds ratios and their 95 % confidence intervals were also calculated. The statistical significance of differences in survival was assessed using the log-rank test. The level of statistical significance was 0.05. Statistical data processing was carried out using the IBM SPSS Statistics 27 software and Microsoft Excel.

Results. According to the results of our study, while in the total patient group a clear numerical advantage in survival (overall, progression-free, relapse-free and event-free survival) was observed in the combination therapy group compared to chemotherapy group (5.5, 13.2, 9.2 and 23.9 %, respectively), no preferred tactics were identified in the total patient group. However, considering a subgroup of patients with mediastinum involved in the tumor process, a statistically significant advantage of combined treatment over single-mode chemotherapy was determined for 2-year event-free survival (92.9 ± 6.9 % vs. 62.5 ± 9.9 %, respectively, $p = 0.046$). The risk of an adverse event is reduced by >80 % (odds ratio 0.197; 95 % confidence interval 0.036–0.977) when using consolidating radiation therapy after chemotherapy.

Keywords: Hodgkin lymphoma, chemotherapy, consolidating radiation therapy, survival rate

For citation: Stepanov N.A., Stoyan D.A., Mitrofanova V.V. et al. Effect of consolidation radiation therapy on treatment outcomes of early-stage favorable Hodgkin lymphoma. MD-Onco 2024;4(3):27–36. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-3-27-36>

ВВЕДЕНИЕ

Классическая лимфома Ходжкина (ЛХ) ранних стадий (I–II) — высокоизлечимое злокачественное новообразование. Исторически применение лучевой терапии расширенного поля показало не только отличные показатели излечения, но и риск токсичности. Впоследствии лучевая терапия получила дальнейшее развитие со значительным снижением дозы и размера поля и в настоящее время ограничена только задействованными участками. В течение многих лет стандартное лечение ранних стадий — комбинированная терапия: сочетание полихимиотерапии, в основном ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин и дакарбазин), с последующей консолидирующей лучевой терапией [1].

Исторически сложившийся комплексный подход в лечении ЛХ позволяет достигать высоких показателей общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Как известно, у пациентов, которые достигли полной ремиссии после лечения лимфомы и уже долгое время находятся в состоянии ремиссии, значительно возрастает риск развития различных поздних осложнений: лучевого пневмонита, фиброза легочной ткани, кардиоваскулярных заболеваний, возникновения радиоиндуцированных опухолей [2]. Для более безопасного лечения таких больных остается открытым вопрос о назначении лучевой терапии лишь тем пациентам, у которых невозможно достичь полного излечения с использованием только химиотерапии. Для этого после 2 циклов полихимиотерапии выполняется контрольное обследование — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ)

в целях выявления пациентов с полным метаболическим ответом, которым возможно не проводить консолидирующую лучевую терапию [3].

Во многих исследованиях риск развития рецидива заболевания был выше при исключении лучевой терапии, при этом различий в ОВ не наблюдалось [4–8]. Однако недавние Кокрановский и объединенный анализы предполагают худшую ОВ при отказе от консолидирующей лучевой терапии у пациентов с классической ЛХ ранних стадий [9–10].

На данный момент при выборе лечебной тактики у пациента с классической ЛХ ранней стадии остается актуальным вопрос о необходимости деэскалации интенсивности лечения.

Цель исследования — ретроспективно оценить результаты лечения классической ЛХ I–II стадий в группе благоприятного прогноза с использованием химиотерапии в монорежиме и комбинированной терапии (химиотерапия с последующей консолидирующей лучевой терапией).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 58 пациентов с диагнозом классической ЛХ I–II стадий группы благоприятного прогноза, получавших лечение на базе Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского в период с 2018 по 2021 г. (табл. 1). Медиана возраста составила 36 (19–81) 36 лет, 23 (39,7 %) пациента — мужчины, 35 (60,3 %) — женщины. У всех пациентов, включенных в исследование, отсутствовали факторы неблагоприятного прогноза: экстранодальные очаги поражения, вовлечение в опухолевый процесс >3 лимфатических коллекторов, массивные (>10 см) опухолевые конгломераты.

Таблица 1. Характеристики пациентов

Table 1. Characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	Химиотерапия (ABVD), n = 40 Chemotherapy (ABVD), n = 40	Комбинированная терапия (ABVD + cRT), n = 18 Combination therapy (ABVD + cRT), n = 18
Возраст (медиана), лет Age (median), years	19–81 (37)	20–69 (33)
Мужчины, n (%) Males, n (%)	16 (40,0)	7 (38,9)
Женщины, n (%) Females, n (%)	24 (60,0)	11 (61,1)
Стадия, n (%): Stage, n (%): I II	6 (15,0) 34 (85,0)	3 (16,7) 15 (83,3)
Наличие симптомов опухолевой интоксикации (В-симптомы), n (%) Presence of symptoms of tumor intoxication (B symptoms), n (%)	14 (35,0)	1 (5,6)
Размер пораженных отдельно лежащих лимфатических узлов по короткой оси (медиана), см Size of affected distinct lymph nodes per the short axis (median), cm	1,0–2,2 (1,5)	1,4–2,2 (1,5)
Поражение шейных лимфатических узлов, n (%) Lesions in the cervical lymph nodes, n (%)	23 (57,5)	11 (61,1)
Поражение надключичных лимфатических узлов, n (%) Lesions in the supraclavicular lymph nodes, n (%)	18 (45,0)	12 (66,7)
Поражение подключичных лимфатических узлов, n (%) Lesions in the infraclavicular lymph nodes, n (%)	7 (17,5)	4 (22,2)
Поражение лимфатических узлов подмышечной области, n (%) Lesions in the axillary lymph nodes, n (%)	14 (35,0)	2 (11,1)
Поражение средостения, n (%): Lesions in the mediastinum, n (%): опухолевый конгломерат в средостении, n (%) tumor conglomerate in the mediastinum, n (%) размер опухолевого конгломерата (медиана), см size of tumor conglomerate in the mediastinum (median), cm	24 (60,0) 0 0	14 (77,8) 11 (61,1) 3,2–8,8 (6,9)

По результатам инструментальных исследований у 34 (58,6 %) пациентов в опухолевый процесс были вовлечены шейные лимфатические узлы, у 30 (51,7 %) – надключичные, у 11 (19,0 %) – подключичные, у 38 (65,5 %) – медиастинальные. Размер пораженных лимфатических узлов по короткой оси составлял 1,0–2,2 см (медиана 1,5 см). У 11 (18,9 %) пациентов с поражением медиастинальных лимфатических узлов определялись опухолевые конгломераты, однако ни один из них не подходил под критерий bulky disease: медиастинально-торакальный индекс <0,33, размер опухолевых конгломератов в наибольшем измерении 3,2–8,8 см (медиана 6,9 см). Жалобы на ночное профузное потоотделение, снижение массы тела >10 % за последние полгода, повышение температуры тела до 38 °С предъявляли 15 (25,9 %) пациентов.

Ввиду отсутствия неблагоприятных факторов прогноза всем пациентам проводились 2–6 курсов проти-

воопухолевой лекарственной терапии по схеме ABVD с последующей консолидирующей лучевой терапией на зоны исходного поражения суммарной очаговой дозой 30 Гр (18 (69,0 %) пациентов) или без нее (40 (31,0 %) пациентов). Шесть курсов противоопухолевой лекарственной терапии проведены 18 пациентам ввиду отсутствия возможности проведения ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ по различным причинам после 2 и 4 курсов химиотерапии.

По методу Каплана–Майера оценены ОВ, ВБП, безрецидивная (БРВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ). Также рассчитаны отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительные интервалы (ДИ). Статистическую значимость различий в выживаемости оценивали с помощью log-rank-теста. Уровень статистической значимости – 0,05. Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладного статистического пакета IBM SPSS Statistics 27 и Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение всего периода наблюдения 3–65 мес (медиана 38 мес) неблагоприятное течение заболевания (неблагоприятное событие) отмечалось в 19 (36,2 %) случаях. Рецидив заболевания отмечен у 7 (12,1 %) пациентов, у 1 из которых он был ранним (<12 мес после окончания противоопухолевого лечения); прогрессирование — у 10 (17,2 %), 8 из которых — в группе химиотерапии. Смерть пациентов на фоне первичной химиорезистентности произошла в 2 случаях (табл. 2).

Проведен ретроспективный анализ результатов терапии классической ЛХ (I–II стадии, благоприятный прогноз) в группах пациентов, которые получали химиотерапию и комбинированную терапию. Также отдельное внимание уделено подгруппе пациентов, у которых в опухолевый процесс было вовлечено средостение, поскольку применение лучевой терапии на эту область значительно увеличивает риск возникновения осложнений, связанных с ишемической болезнью сердца.

Двухлетняя ОВ в группе пациентов, получавших химиотерапию, составила $94,5 \pm 3,8$ %, что несколько ниже, чем в группе комбинированной терапии (100 %). При этом статистически значимых различий 2-летней ОВ в данных группах не выявлено ($p = 0,315$) (рис. 1).

Аналогичная ситуация определялась при оценке 2-летней ВБП и БРВ. Двухлетняя ВБП в группе химиотерапии составила $81,2 \pm 6,4$ % против $94,4 \pm 5,4$ % в группе комбинированного лечения. Шансы прогрессирования при получении только химиотерапии оказались в 2 раза выше, чем при добавлении последующей консолидирующей лучевой терапии (ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,095–2,634; $p = 0,313$) (рис. 2).

Двухлетняя БРВ при комбинированной терапии составила $94,1 \pm 5,7$ %, при химиотерапии — $84,9 \pm 6,2$ %. Риск рецидива заболевания при использовании комбинированного лечения снизился на 67 % по сравнению с химиотерапией в монорежиме (ОШ 0,33; 95 % ДИ 0,037–2,995; $p = 0,227$) (рис. 3).

Однако, несмотря на нумерическое преимущество в 2-летней ВБП и БРВ (13,2 и 9,2 % соответственно), в группе комбинированной терапии различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,313$ и $0,227$ соответственно).

Оценка результатов 2-летней БСВ также показала преимущество комбинированной терапии: $88,9 \pm 7,4$ % против $65,0 \pm 7,5$ % в группах комбинированной терапии и химиотерапии соответственно (ОШ 0,3; 95 % ДИ 0,075–1,206; $p = 0,073$) (рис. 4).

При подгрупповом анализе, в частности в подгруппе пациентов, у которых в опухолевый процесс было вовлечено средостение, ситуация была почти идентична. Двухлетняя ОВ при комбинированной терапии составила 100 % против $90,5 \pm 6,5$ % в группе химиотерапии ($p = 0,244$) (рис. 5).

Двухлетняя ВБП у пациентов с поражением средостения также показала нумерическое преимущество комбинированного лечения перед химиотерапией: $94,4 \pm 5,4$ % против $72,9 \pm 9,5$ % соответственно (ОШ 0,187; 95 % ДИ 0,02–1,714; $p = 0,085$) (рис. 6).

Обращает на себя внимание 2-летняя БРВ в подгруппе пациентов с пораженным средостением: по результатам анализа получено преимущество химиотерапии перед комбинированным лечением ($95,0 \pm 4,9$ % против $92,9 \pm 6,9$ % соответственно). При этом ОШ составило 0,846 (95 % ДИ 0,07–10,272), что позволяет сделать вывод о том, что использование комбинированной терапии снижает риск рецидива у пациентов с поражением средостения почти на 15 %. Также стоит учесть, что при сравнении БРВ 2 подгрупп статистическая значимость не достигнута ($p = 0,697$) (рис. 7).

Статистически значимое преимущество комбинированной терапии перед химиотерапией в подгруппе пациентов с вовлечением средостения получено только для 2-летней БСВ: $92,9 \pm 6,9$ % против $62,5 \pm 9,9$ % соответственно ($p = 0,046$). Риск возникновения неблагоприятного события при консолидирующей лучевой терапии после химиотерапии уменьшается на >80 % (ОШ 0,197; 95 % ДИ 0,036–0,977; $p = 0,046$) (рис. 8).

Таблица 2. Неблагоприятные исходы противоопухолевой терапии, n (%)

Table 2. Unfavorable outcomes of antitumor therapy, n (%)

Исход Outcome	Химиотерапия, n = 40 Chemotherapy, n = 40	Комбинированная терапия, n = 18 Combination therapy, n = 18	Всего, n = 58 Total, n = 58
Смерть Death	2 (5,0)	0	2 (3,4)
Прогрессирование Progression	8 (20,0)	2 (11,1)	10 (17,2)
Рецидив Recurrence	6 (15,0)	1 (5,6)	7 (12,1)
Неблагоприятное событие Adverse event	16 (40,0)	3 (16,7)	19 (32,8)

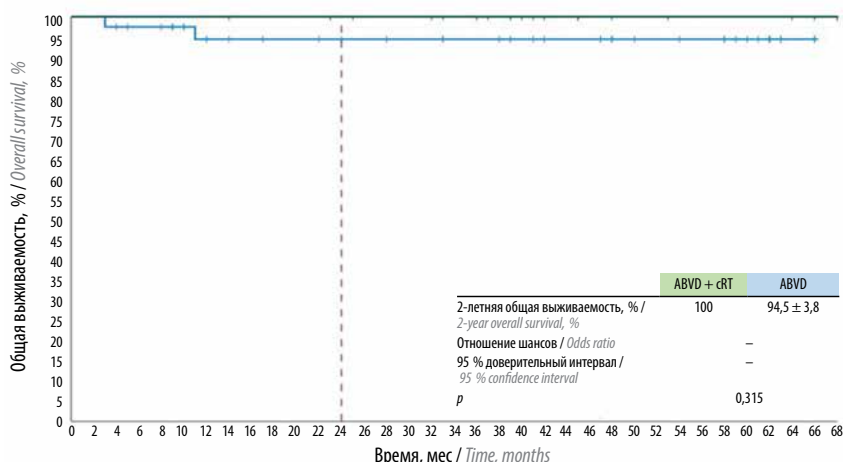


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов, получавших химиотерапию (ABVD) и комбинированную терапию (ABVD + cRT). Здесь и на рис. 2–8: ABVD — доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; cRT — консолидирующая лучевая терапия

Fig. 1. Overall survival of patients receiving chemotherapy (ABVD) and combination therapy (ABVD + cRT). Here and in Fig. 2–8: ABVD — doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; cRT — consolidating radiation therapy

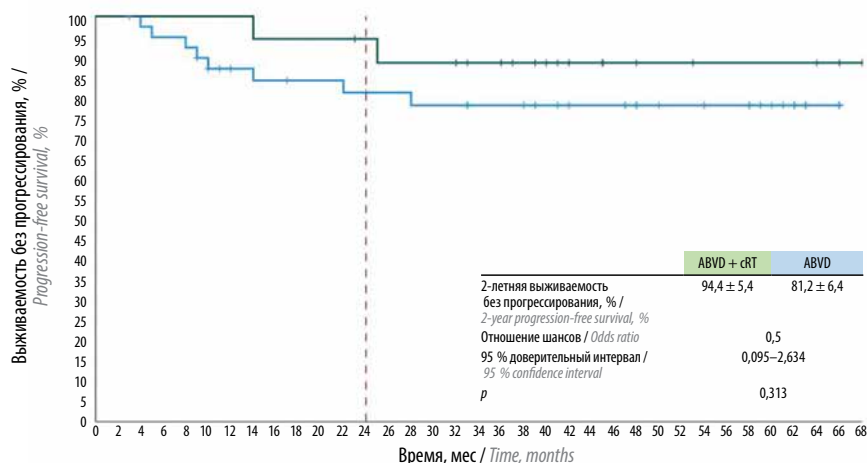


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов, получавших химиотерапию (ABVD) и комбинированную терапию (ABVD + cRT)

Fig. 2. Progression-free survival of patients with involvement of mediastinum in the tumor process receiving chemotherapy (ABVD) and combination therapy (ABVD + cRT)

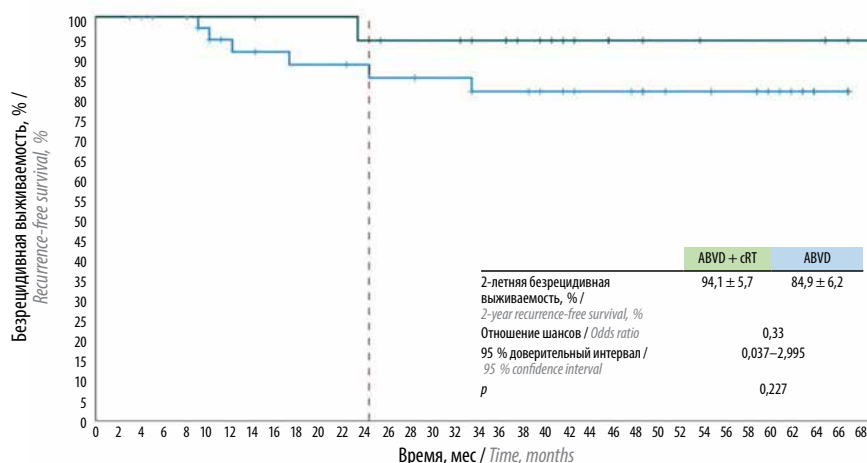


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов, получавших химиотерапию (ABVD) и комбинированную терапию (ABVD + cRT)

Fig. 3. Recurrence-free survival of patients with involvement of mediastinum in the tumor process receiving chemotherapy (ABVD) and combination therapy (ABVD + cRT)

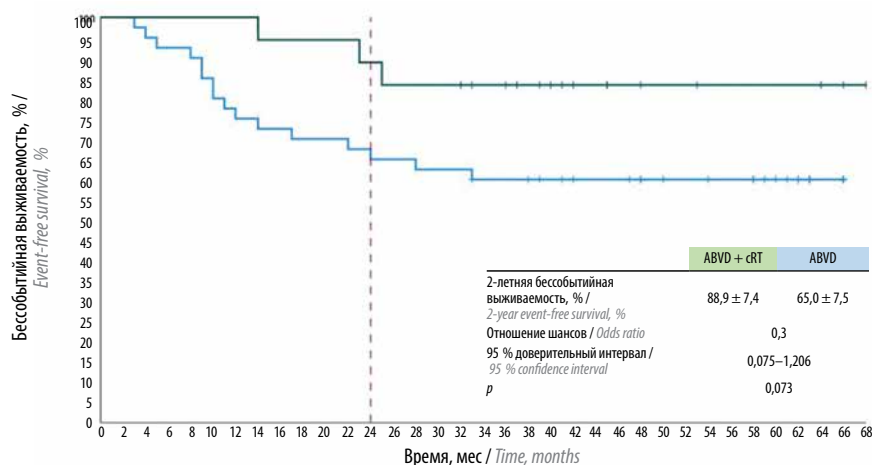


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость пациентов, получавших химиотерапию (ABVD) и комбинированную терапию (ABVD + cRT)

Fig. 4. Event-free survival of patients with involvement of mediastinum in the tumor process receiving chemotherapy (ABVD) and combination therapy (ABVD + cRT)

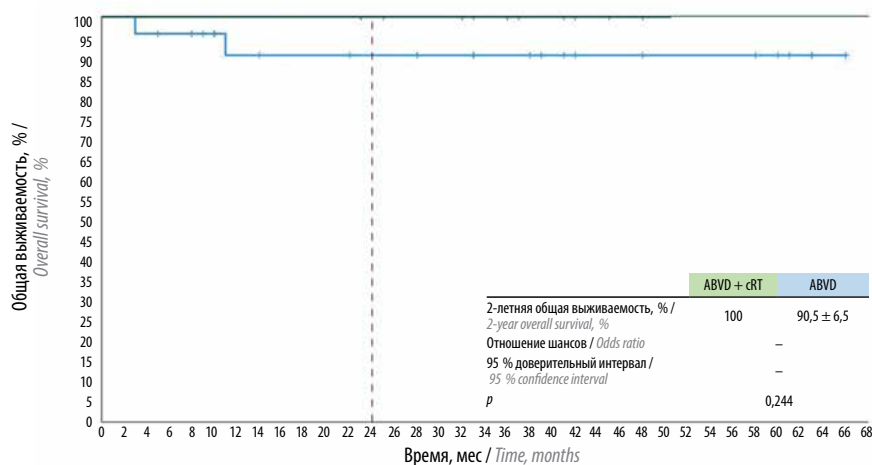


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с вовлеченным в опухолевый процесс средостением, получавших химиотерапию (ABVD) и комбинированную терапию (ABVD + cRT)

Fig. 5. Overall survival of patients with involvement of mediastinum in the tumor process receiving chemotherapy (ABVD) and combination therapy (ABVD + cRT)

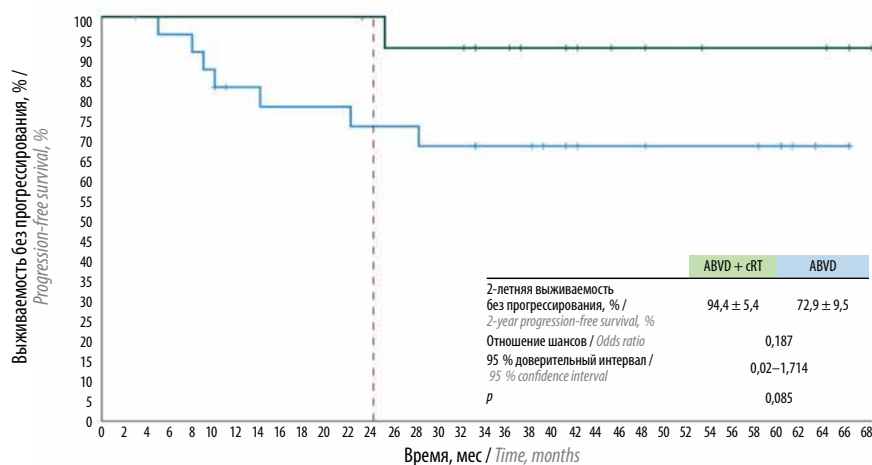


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования пациентов с вовлеченным в опухолевый процесс средостением, получавших химиотерапию (ABVD) и комбинированную терапию (ABVD + cRT)

Fig. 6. Progression-free survival of patients with involvement of mediastinum in the tumor process receiving chemotherapy (ABVD) and combination therapy (ABVD + cRT)

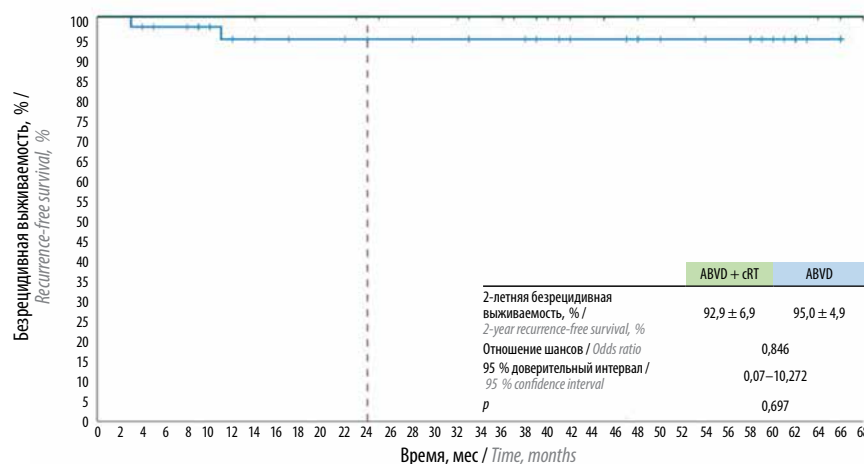


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость пациентов с вовлеченным в опухолевый процесс средостением, получавших химиотерапию (ABVD) и комбинированную терапию (ABVD + cRT)

Fig. 7. Recurrence-free survival of patients with involvement of mediastinum in the tumor process receiving chemotherapy (ABVD) and combination therapy (ABVD + cRT)

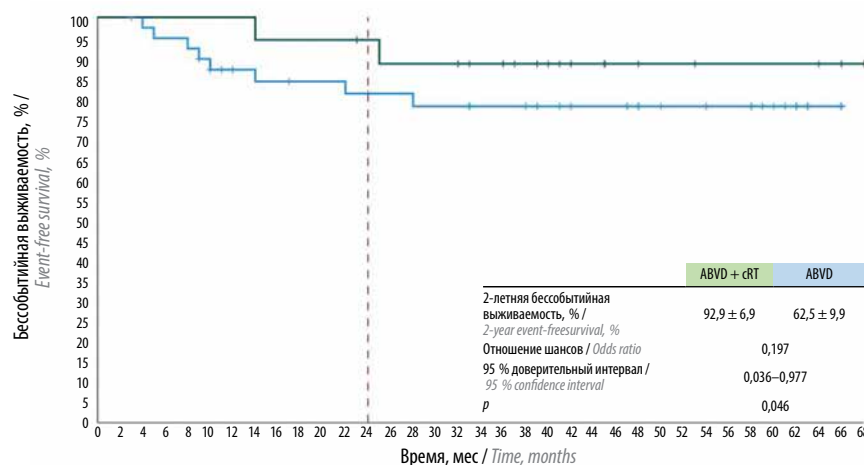


Рис. 8. Бессобытийная выживаемость пациентов с вовлеченным в опухолевый процесс средостением, получавших химиотерапию (ABVD) и комбинированную терапию (ABVD + cRT)

Fig. 8. Event-free survival of patients with involvement of mediastinum in the tumor process receiving chemotherapy (ABVD) and combination therapy (ABVD + cRT)

ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ результатов лечения классической ЛХ I–II стадий группы благоприятного прогноза показал нумерическое преимущество в выживаемости (ОВ, ВБП, БРВ и БСВ) комбинированного лечения перед химиотерапией (5,5; 13,2; 9,2 и 23,9 % соответственно). Также определено значительное уменьшение риска возникновения рецидива, прогрессирования и неблагоприятного события при использовании консолидирующей лучевой терапии после химиотерапии (на 67, 50 и 70 % соответственно). Но несмотря на это, статистически значимых различий не выявлено, что позволяет сделать вывод о том, что предпочтительную тактику лечения данных пациентов определить не удалось.

Однако при анализе подгруппы пациентов, у которых в опухолевый процесс было вовлечено средостение, обнаружено преимущество комбинированной терапии перед химиотерапией в 2-летней БСВ (92,9 ± 6,9 % против 62,5 ± 9,9 % соответственно; $p = 0,046$). Это указывает на необходимость проведения лучевой терапии на область средостения, несмотря на возможные отдаленные осложнения.

Малочисленность выборки и относительно короткое время наблюдения за пациентами ставят перед нами задачу дальнейшего увеличения срока и числа наблюдений для более точного определения роли лучевой терапии в лечении пациентов с ранними стадиями ЛХ.

В попытке избежать лучевой терапии исследователи изучили подходы к лечению классической ЛХ I–II стадий с использованием результатов промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Результаты 2 исследований у пациентов с благоприятным прогнозом (UK RAPID и Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) H10F) и 1 исследования у пациентов с неблагоприятным прогнозом (EORTC H10U) позволили предположить, что отсутствие лучевой терапии у пациентов с отрицательным промежуточным ответом на ПЭТ/КТ со значением ≤ 2 по Довилу дает несколько худшие результаты в ВБП по сравнению с комбинированной терапией, но без различий в ОВ, хотя и при краткосрочном наблюдении [11].

Рандомизированное межгрупповое исследование H10, инициированное в 2006 г. объединенной группой исследователей EORTC и Ассоциации по изучению лимфомы (LYSA), было нацелено на определение целесообразности применения консолидирующей лучевой терапии у пациентов с ЛХ I–II стадий [10]. В общей сложности в исследование включено 1137 пациентов. Основным критерием оценки являлась 1-летняя ВБП. Результаты наблюдения вновь определили лидерство комбинированного метода: ВБП за 1 год составила 97,3 и 94,7 % в стандартной и экспериментальной группах соответственно (ОШ 2,42; 95 % ДИ 1,35–4,36; $p = 0,026$).

J.M. Raemaekers и соавт. представили результаты рандомизированного межгруппового исследования EORTC/LYSA/FIL H10, в котором оценивалась возможность отказа от консолидирующей лучевой терапии без ущерба для БСВ у пациентов с классической ЛХ I–II стадий. После проведения 2 циклов химиотерапии по схеме ABVD пациентам с отрицательными результатами позитронно-эмиссионной томографии исследователи обнаружили, что раннее прогрессирование чаще наблюдалось в группе, где пациенты получали только химиотерапию, по сравнению с группой комбинированной терапии. Это отмечено для пациентов как с благоприятным, так и с неблагоприятным прогнозом. Таким образом, отказ от консолидирующей лучевой терапии приводил к более высокому проценту ранних рецидивов [1].

Результаты 2 исследований пациентов с благоприятным прогнозом (UK RAPID и EORTC H10F) и 1 исследования у пациентов с неблагоприятным (EORTC H10U) показали, что отсутствие лучевой терапии у пациентов с промежуточным ответом на ПЭТ/КТ < 2 баллов дает несколько худшие результаты по ВБП по сравнению с традиционной комбинированной терапией, но без различий в ОВ [1]. Авторы пришли

к выводу, что комбинированная терапия остается стандартом лечения для большинства пациентов с ранней стадией классической ЛХ, а лучевая терапия является неотъемлемой частью терапии пациентов с обширным поражением.

D.J. Iberri и соавт. представили результаты исследования, в которое включены 405 пациентов с классической ЛХ стадий IA–IIA [12]. Пациенты получали терапию либо по схеме ABVD, либо комбинированную. Первичной конечной точкой была 12-летняя ОВ. Авторы отметили, что прогностические факторы еще не позволяют идентифицировать тех, кого можно лечить только химиотерапией. Пациенты, получавшие только химиотерапию, имеют значительно более высокий риск рецидива по сравнению с пациентами, получавшими комбинированное лечение, но ОВ в группах существенно не отличалась. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ после 2 циклов химиотерапии дает прогностическую информацию об окончательном исходе. Пациенты, у которых результаты ранней позитронно-эмиссионной томографии были отрицательными после 2 циклов химиотерапии ABVD, имели лучшую ВБП, чем пациенты с положительными результатами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами в реальной клинической практике данные о результатах лечения классической ЛХ ранних стадий соответствуют данным литературы. На сегодняшний день комбинированная терапия остается стандартом лечения. Прогноз окончательного исхода после 2 циклов химиотерапии может дать ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. В ходе ретроспективного анализа определено, что применение последующей консолидирующей лучевой терапии после химиотерапии позволило улучшить результаты лечения, которые выражаются в явном нумерическом превосходстве этого метода в выживаемости (ОВ, ВБП, БРВ, БСВ) над химиотерапией в монорежиме (5,5; 13,2; 9,2 и 23,9 % соответственно). Однако статистически значимых различий не выявлено.

Единственное статистически значимое преимущество комбинированной терапии перед химиотерапией выявлено в 2-летней БСВ в подгруппе пациентов, у которых в опухолевый процесс было вовлечено средостение ($92,9 \pm 6,9$ % против $62,5 \pm 9,9$ % соответственно; $p = 0,046$).

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности продолжения наблюдательного исследования для получения более отдаленных данных о безопасности и эффективности применения консолидирующей лучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Raemaekers J.M., André M.P., 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
2. Ng A.K., Mauch P.M. Late complications of therapy of Hodgkin's disease: prevention and management. *Curr Hematol Rep* 2004;3(1):27–33.
3. Weil C.R., Parsons M.J., Hutten R.J. et al. Patterns of care and outcomes of early stage I–II Hodgkin lymphoma treated with or without radiation therapy. *Leuk Lymphoma* 2022;63(12):2847–57. DOI: 10.1080/10428194.2022.2105325
4. André M.P.E., Girinsky T., Federico M. et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2017;35(16):1786–94. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.6394
5. Borchmann P., Plütschow A., Kobe C. et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(2):223–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30601-X
6. Fuchs M., Goergen H., Kobe C. et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2835–45. DOI: 10.1200/JCO.19.00964
7. 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
8. Radford J., Illidge T., Counsell N. et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(17):1598–607. DOI: 10.1056/NEJMoa1408648
9. Blank O., von Tresckow B., Monsef I. et al. Chemotherapy alone *versus* chemotherapy plus radiotherapy for adults with early-stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4(4):CD007110. DOI: 10.1002/14651858.CD007110.pub3
10. Shaikh M.P., Pugliese N., Alite F. et al. A pooled analysis of differences in salvage therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma with PET directed of omission of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108(3):S114. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.07.2306
11. Meyer R.M., Gospodarowicz M.K., Connors J.M. 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/NEJMoa1111961
12. Iberri D.J., Hoppe R.T., Advani R.H. Hodgkin lymphoma: the changing role of radiation therapy in early-stage disease – the role of functional imaging. *Curr Treat Options Oncol* 2015;16(9):45. DOI: 10.1007/s11864-015-0360-6

Вклад авторов

Н.А. Степанов: разработка ключевых целей и задач, формирование выводов исследования;
 Д.А. Стоян: статистический анализ, анализ и интерпретация полученных данных, формирование выводов исследования;
 В.В. Митрофанова, О.С. Лещева: сбор статистических данных, критический анализ данных литературы;
 Г.Р. Кутлуахметова: сбор статистических данных, табличное и графическое представление результатов;
 Ю.В. Батухтина: научное руководство, разработка ключевых целей и задач, разработка концепции статьи, критический пересмотр текста рукописи;
 Э.В. Семенов: ресурсное обеспечение исследования;
 Н.В. Безматерных: написание текста рукописи;
 Р.А. Зуков: научное руководство, разработка идеи, концепции статьи, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions

N.A. Stepanov: development of the key goals and aims, formulation of study conclusions;
 D.A. Stoyan: statistical analysis, analysis and interpretation of the obtained data, formulation of study conclusions;
 V.V. Mitrofanova, O.S. Leshcheva: statistical data gathering, critical analysis of the literature data;
 G.R. Kutluakhmetova: statistical data gathering, tabular and graphic presentation of the results;
 Yu.V. Batukhtina: scientific mentoring, development of the key goals and aims, article concept development, critical editing of article;
 E.V. Semenov: provision of the resources for the study;
 N.V. Bezmaternykh: article writing;
 R.A. Zukov: scientific mentoring, idea development, article concept, critical editing of article, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Степанов / N.A. Stepanov: <https://orcid.org/0000-0002-6370-2865>
 Д.А. Стоян / D.A. Stoyan: <https://orcid.org/0009-0003-2729-4678>
 В.В. Митрофанова / V.V. Mitrofanova: <https://orcid.org/0009-0000-3293-384X>
 О.С. Лещева / O.S. Leshcheva: <https://orcid.org/0009-0008-1238-3439>
 Г.Р. Кутлуахметова / G.R. Kutluakhmetova: <https://orcid.org/0009-0002-6771-8650>
 Ю.В. Батухтина / Yu.V. Batukhtina: <https://orcid.org/0009-0008-0155-0510>
 Э.В. Семенов / E.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4849-1940>
 Н.В. Безматерных / N.V. Bezmaternykh: <https://orcid.org/0009-0001-6101-5316>
 Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia.