

*Ю.Н. Виноградова*

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»  
Минздрава России, Санкт-Петербург

Представлены клинические наблюдения 207 больных неходжкинскими лимфомами (136 пациентов с экстранодальными лимфомами, 40 больных плазмноклеточными опухолями, 31 пациент фолликулярной лимфомой), получавших лучевое и химиолучевое лечение в ЦНИРРИ (РНЦРХТ) в 1999–2012 годах. Полный регресс очагов отмечен у всех 24 больных с локальным поражением кожи, объективный ответ различной степени выраженности установлен у всех 27 пациентов с тотальным поражением кожи. При лимфомах желудка (24 больных) лучевая терапия на желудок и перигастральные лимфатические узлы приводила к полной ремиссии в 100% наблюдений. Применение конформной лучевой терапии с 3D-планированием у больных с первичным поражением орбиты позволяет исключить облучение интактного глаза. В исследование включено 20 пациентов с множественной миеломой и 20 — с солитарной плазмоцитомой. Режим среднего фракционирования был более эффективен при терапии миеломы и солитарной плазмоцитомы кости, а обычного фракционирования — у больных экстраоссальной плазмоцитомой. У всех больных фолликулярной лимфомой после полного курса химиолучевого лечения (31 пациент) достигнут ответ в виде полной (неопределенно полной) или частичной ремиссии. Лучевая терапия при фолликулярной лимфоме дает стойкие результаты, при которых достигается 100 % 5-летняя опухолеспецифичная выживаемость в целом по группе, 100 % безрецидивная выживаемость у больных II стадий, отсутствие возникновения рецидива в очагах облучения.

**Ключевые слова:** неходжкинские лимфомы, лучевая терапия

Лучевая терапия злокачественных лимфом за 110 лет прошла большой путь в плане технологических достижений, совершенствования временного и пространственного распределения дозы. Характерной особенностью подходов в использовании ионизирующего излучения при

лимфомах является их многообразие и вариабельность как в плане анатомическом — все регионы тела могут быть подвергнуты облучению, так и методическом. В последнем случае развитие идет как по пути совершенствования локально-регионарного облучения (конформные методики), так и в плане совершенствования системной лучевой терапии. Эти подходы требуют соответствующего современного оборудования и специализированной клиники лимфом, включающей квалифицированный персонал онкологов-радиологов высшей квалификации, могущих решать радиологические задачи в составе комбинированного лечения и грамотно оценивающих роль лучевой терапии в многообразии терапевтических подходов при лимфомах [1, 2, 8].

Цель исследования — повышение эффективности лучевого и химиолучевого лечения больных неходжкинскими лимфомами путем применения современных методов лучевой терапии.

### В задачи исследования входили:

1. Оценка непосредственных результатов и осложнений локальной лучевой терапии электронами у больных первичными лимфомами кожи;
2. Изучение непосредственных результатов и осложнений тотального облучения кожи электронами при генерализованном поражении кожных покровов у больных первичными лимфомами кожи;
3. Определение непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения больных лимфомами с поражением желудка с оценкой вклада лучевой терапии;
4. Оценка осложнений, непосредственных и отдаленных результатов лучевого и химиолучевого лечения больных лимфомами с первичным поражением органа зрения, изучение при этом возможных преимуществ 3D планирования в конформном облучении;
5. Оценка лучевого компонента в комбинированной терапии больных плазмноклеточными опухолями;
6. Изучение роли лучевого лечения в терапии больных фолликулярной лимфомой.

**Материал исследования** составили клинические наблюдения 207 больных неходжкинскими лимфомами, из них 136 пациентов с экстранодальными лимфомами с поражением кожи, желудка, органа зрения; 40 больных плазмноклеточными опухолями (множественная миелома и плазмоцитомы) и 31 пациент фолликулярной лимфомой, получавших лучевое или химиолучевое лечение в ЦНИР-РИ (РНЦРХТ) в 1999–2012 годах. Результаты лечения оценивали согласно требованиям ВОЗ и критериям Cheson и соавт. [6]. Степень выраженности лучевых реакций выявляли согласно принятой в большинстве центров классификации Радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака [7]. При статистической обработке материала использовали критерий t Стьюдента и углового преобразования Фишера.

### Результаты.

При первичных лимфомах кожи (51 больной) облучение электронами очагов при локальном поражении было у 24 больных (55 опухолевых очагов), а тотальное облучение электронами всей кожи при тотальном поражении — у 27 пациентов, часто после неэффективной химиотерапии [4]. Лучевую терапию проводили на линейном ускорителе Elekta Precise электронным пучком энергией 4–15 МэВ, с применением тубусов от 6×6 см до 25×25 см. Разовая очаговая доза при размере полей облучения до 10 см составляла 3 Гр, при полях больших размеров — 2 Гр. Суммарные эквивалентные дозы — 30–48 Гр, средняя суммарная доза —  $38,4 \pm 0,9$  Гр. При тотальном облучении кожи в разовой очаговой дозе 2,0 Гр облучали 6 полей в день (3 спереди и 3 сзади) с экранированием глаз. В случае поражения века лечение проводили с защитой переднего отрезка глазного яблока свинцовой линзой, которая вводилась за веки после местной анестезии. В зависимости от клинической ситуации и ответа пациента на лечение суммарная очаговая доза составляла 26–40 Гр, средняя суммарная доза —  $30,0 \pm 1,2$  Гр. Полный регресс очагов отмечен у всех 24 больных с локальным поражением кожи, объективный ответ различной степени выраженности установлен у всех 27 пациентов с тотальным поражением кожи.

При лимфомах желудка (24 больных) проводили иммунохимиолучевое лечение. Отмечено, что лишь у 58% пациентов после иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP получена полная регрессия опухоли, а последующее лучевое лечение фотонным излучением до суммарной очаговой дозы 36 Гр на желудок и перигастральные лимфатические узлы приводило к полной ремиссии в 100% наблюдений [3].

В исследование включены 53 больных (64 пораженных глаза) лимфомами с поражением органа зрения (37 первичных пациента и 16 — с ре-

цидивами в орган зрения). 21 из 37 первичных больных и 7 из 16 с рецидивами получали только дистанционную лучевую терапию, у 16 из 37 первичных пациентов и 9 из 16 с рецидивами лучевому этапу предшествовала (иммуно)полихимиотерапия. У всех 53 больных лучевую терапию проводили на линейных ускорителях электронов: Elekta Precise и Elekta Axesse. Средняя суммарная доза по всей группе составляла 34,5 Гр, облучение проводили в режимах обычного и мультифракционирования. В группе лимфом из 21 первичного больного, получавших только лучевое лечение, во всех случаях при наблюдении в течение года достигнута полная ремиссия. У 16 первичных больных лимфомой с химиолучевым лечением после лекарственной терапии полный ответ установлен только у 1 из 16 (6,3%) больных, что меньше, чем после только лучевого лечения — 12 из 21 (57,1%) больного ( $p < 0,01$ ); частичный — у 14 пациентов, стабилизация у 1 больного. После этапа лучевого лечения полный локальный контроль достигнут у 5 больных лимфомой, а при оценке через год количество больных с полными (неопределенными полными) ремиссиями возросло до 13 из 16 (81,3%) пациентов, что меньше, чем аналогичный показатель (100%) группы с только лучевым лечением ( $p < 0,05$ ). Из 16 больных с рецидивами из 9 пациентов, получавших химиотерапию, у 1 больного достигнута полная ремиссия (11,1%), у 8 — частичная. Последующая лучевая терапия у всех больных приводила к полной ремиссии. Ранние лучевые реакции отмечены у 85,7% больных лимфомой, получавших только лучевую терапию, и у 100% пациентов с химиолучевым лечением. Все они были I степени тяжести и не требовали перерыва в лечении. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость первичных больных составила 100% и  $95,2 \pm 4,7\%$  соответственно.

Для определения роли методики планирования (2D и 3D) облучения были оценены 12 больных с поражением орбиты (6 пациентов, получавших конвенциональную и 6 — конформную лучевую терапию). В поле облучения включали новообразование орбиты (GTV), клинический объем (CTV) формировался с отступом 1 см, таким образом, в поле облучения включалась вся пораженная орбита. Целью оптимизации планирования было снизить дозные нагрузки на такие структуры интактного глаза, как хрусталик и задние отделы глазного яблока (сетчатку). Средняя суммарная очаговая доза на пораженный глаз при 2D-планировании составила: на хрусталик —  $21,8 \pm 2,3$  Гр, на задние отделы глаза —  $33,1 \pm 1,2$  Гр; при 3D-планировании —  $29,3 \pm 3,4$  Гр и  $33,3 \pm 1,4$  Гр соответственно, различия недостоверны. Отсутствие преимуществ

3D-планирования со стороны пораженной орбиты обусловлено особенностями формирования клинического объема, включавшего всю орбиту.

В группе конвенционального облучения полностью исключить попадание противоположного глазного яблока в поле облучения удалось только у одного пациента, у 2 других больных удалось избежать вовлечения лишь заднего отдела глаза. При конформной лучевой терапии (3D-планирование) интактный глаз был полностью исключен из поля облучения (0 Гр), а при конвенциональной (2D-планирование) задние отделы интактного глаза получили  $4,9 \pm 0,4$  Гр, хрусталик —  $5,9 \pm 0,5$  Гр ( $p < 0,05$ ).

У 9 из 12 больных развился конъюнктивит и эпидермит кожи век 1 степени (у 5-ти больных при конвенциональном облучении и у 4-х больных при конформном). У одного пациента после конвенционального облучения и у одного — после конформной лучевой терапии диагностирована начальная катаракта. Таким образом, применение конформной лучевой терапии с 3D-планированием у больных с первичным поражением орбиты позволяет полностью исключить облучение интактного глаза.

Мы изучали значение дистанционной лучевой терапии больных множественной миеломой и плазмцитомой [5]. В исследование включено 40 больных в возрасте 29–82 лет (средний возраст — 56,2 года) с множественной миеломой (20 больных) и солитарной плазмцитомой (20 больных, из них с экстраоссальной формой — 6 пациентов, 14 пациентов с плазмцитомой кости). Всем больным проводили локальную лучевую терапию тормозным или(и) электронном режиме с различными схемами фракционирования: обычное фракционирование — у 16 больных, среднее фракционирование — у 18 больных, крупное фракционирование — у 6 больных до суммарных очаговых доз 24–50 Гр. Все пациенты с множественной миеломой до начала облучения получали лекарственное лечение. При симптоматической терапии миеломы непосредственный эффект в целом отмечали у 85% больных. В группе больных с плазмцитомой после лучевой терапии у всех был противоопухолевый эффект. Режим среднего фракционирования был более эффективен при терапии миеломы и солитарной плазмцитомы кости, а обычного фракционирования — у больных экстраоссальной плазмцитомой.

В период 2000–2012 гг. комбинированное (химиолучевое) лечение получил 31 первичный больной фолликулярной лимфомой II–IV стадий в возрасте 28–76 лет (средний возраст —  $55,0 \pm 2,5$  лет), мужчин — 12, женщин — 19. У всех больных диагноз подтвержден иммунологическим исследованием опухолевой ткани. Меди-

ана наблюдения составила 19,7 мес, среднее время наблюдения (диапазон — 4–140 мес) всей группы  $40,9 \pm 4,0$  мес; 5 и более лет прослежено 6 (19,4%) больных; II стадия установлена у 6 (19,4%) больных; III–IV стадии зарегистрированы у 25 (80,6%) пациентов, из них IV стадия (поражение костного мозга, печени, легких) была у 14 (45,2%) больных. В соответствии с FLIP1 из трех прогностических групп преимущественно преобладали больные с высоким риском — 27 пациентов (87,1%), в группах низкого и промежуточного риска было всего по 2 человека.

В качестве первой линии при комбинированном методе преимущественно применяли схему CHOP — у 28 из 31 (90,3%) пациентов, у 3 больных — COP (CVP). У 20 из 31 (64,5%) больного ритуксимаб был включен в комбинации с указанными схемами химиотерапии. Лучевую терапию проводили всем больным на первично пораженные зоны при ранних стадиях и на остаточные образования, первично крупные и экстранодальные очаги через 4–5 недель после полихимиотерапии при распространенном процессе на линейных ускорителях электронов SL-75-5 (Philips), Elekta Precise тормозным излучением 6–15 МэВ в двух режимах фракционирования — обычном (22 больных) и мультифракционированием —  $1,2–1,35$  Гр 2 раза в день через 4 ч (9 больных) до суммарных очаговых доз 30–40 Гр. Поддерживающая терапия ритуксимабом проводилась 7 больным: 6 пациентов при облучении в режиме обычного фракционирования и 1 больная — в режиме мультифракционирования. В обеих группах фракционирования преобладали больные с высоким риском. Ритуксимаб включался одинаково часто у больных с разными режимами фракционирования при последующей лучевой терапии: у 14 из 22 (63,6%) больных при обычном фракционировании и у 6 из 9 (66,7%) при облучении 2 раза в день.

Показатели периферической крови оценивали до начала лечения, до лучевой терапии, 1–2 раза в неделю в процессе лечения и непосредственно после курса облучения. У 6 больных II стадии лучевую терапию проводили, исходя из концепции первично-пораженных зон, независимо от эффекта лекарственного лечения. При III и IV стадиях ни у одного больного не было полного ответа после химиотерапии, т. е. оставались остаточные образования и экстранодальные очаги, которые подвергались лучевому воздействию. После полного курса химиолучевого лечения у всех (100%) больных достигнут ответ в виде полной (неопределенно полной) ремиссии (23 пациента, 74,2%) или частичной ремиссии (8 больных, 25,8%). Прогрессирования в процессе первичного лечения не было.

Частота полных ремиссий не различалась при облучении в разных режимах фракционирования. При дальнейшем наблюдении за больными выявлено 6 рецидивов (19,4%) по типу распространения или диссеминации; все рецидивы возникали вне поля облучения; было по 3 рецидива в каждой группе фракционирования: 3 из 22 (13,6%, обычное фракционирование); 3 из 9 (33,3%, мультифракционирование,  $p > 0,1$ ) на втором (2 больных), третьем, четвертом, пятом и седьмом годах наблюдения (по одному пациенту). Все рецидивы выявлены у больных III и IV стадиями заболевания, все больные II стадии живы без рецидивов. Общая 5-летняя опухолеспецифическая (скорректированная) выживаемость — 100%, общая 5-летняя наблюдаемая выживаемость — 87,0 + 12,3%. Лучевая терапия при фолликулярной лимфоме дает стойкие результаты, при которых достигается 100% 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость в целом по группе, 100% безрецидивная выживаемость у больных II стадии, отсутствие возникновения рецидива в очагах облучения. По окончании курса лучевой терапии больных фолликулярной лимфомой, получавших облучение в разных режимах фракционирования, частота нейтро-лейко-тромбоцитопении не различалась, и лишь анемию наблюдали чаще при облучении 2 раза в день.

Таким образом, лучевая терапия остается эффективным, а иногда единственно возможным методом лечения экстранодальных и нодальных неходжкинских лимфом. Снижение суммарных доз, оптимизация планирования с редуцированием объема облучения, и, напротив, в необходимых случаях проведение системной лучевой терапии являются необходимыми условиями для определения ее места в современном противоопухолевом лечении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова Ю.Н. Обоснование использования лучевой терапии высоких энергий у офтальмологических больных. Автореф. канд. дисс. — СПб. — 2004. — 34 с.
2. Гранов А.М., Ильин Н.В. Лимфомы. Научно-практическое издание. — СПб. — 2010. — 272 с.
3. Грачева А.В. Роль лучевой терапии в комбинированном лечении больных экстранодальными неходжкинскими лимфомами. Автореф. канд. дисс. — СПб. — 2013. — 22с.
4. Ильин Н.В., Корытова Л.И., Леенман Е.Е. и соавт. Опыт локальной лучевой терапии и тотального облучения поверхности кожи электронным пучком у больных первичными В- и Т-клеточными лимфомами кожи // Вопр. онкол. — 2013. — Т. 59. — С. 109–113.
5. Ильин Н.В., Леенман Е.Е., Виноградова Ю.Н. и соавт. Значение дистанционной лучевой терапии больных множественной миеломой и плазмочитомой в эру современного лекарственного лечения // Вопр. онкол. — 2012. — Т. 58. — С. 821–825.
6. Cheson B., Horning S., Coiffier B. et al. Report of an International Workshop to standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas // J. Clin. Onco. — 1999. — Vol. 17. — P. 1244–1253.
7. 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) // Intern. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 31. — P. 1341–1346.
8. Marcus R., Sweetenham J., Williams M. Lymphoma. // Cambridge University Press/ — New York. — 2007. — 277 p.

*Yu.N. Vinogradova*

#### CURRENT TECHNOLOGIES IN RADIATION THERAPY FOR NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg

The clinical observations of 207 patients with non-Hodgkin's lymphomas, treated with radiotherapy and chemoradiotherapy at our institution in 1999–2012 years, were presented. 136 patients had the extranodal lymphomas, 40 patients had plasma cell tumors and 31 patients had follicular lymphoma. Complete regression of the lesions was observed in all 24 patients with a local lesion of the skin, an objective response of a variable degree was received in all 27 patients with generalized disease within skin. The radiation therapy of the stomach and perigastric lymph nodes led to complete remission in 100% cases. Conformal radiotherapy with 3D-planning in patients with a primary lesion of the orbit avoided irradiation of the intact eye. The 3 Gy fractionation mode was more effective in the treatment of myeloma and solitary plasmacytoma of bone, whereas the standard fractionation mode was more effective in patients with extraosseous plasmacytoma. Radiation therapy of follicular lymphoma has showed consistent results, which demonstrated by 100% of 5-year tumor-specific survival in the whole group, 100% disease-free survival in patients with stage II, the lack of recurrence in the irradiation fields.

*Key words:* non-Hodgkin's lymphoma, radiotherapy

Поступила в редакцию 05.07.2013