

Н.В. Ильин, Е.Е. Леенман, Ю.Н. Виноградова, А.В. Грачева, А.В. Токаева

ЗНАЧЕНИЕ ДИСТАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ И ПЛАЗМОЦИТОМОЙ В ЭРУ СОВРЕМЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ.

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

По современной классификации ВОЗ новообразований из гематопозитических и лимфоидных тканей (2008 г.) плазмноклеточные опухоли относятся к группе зрелых В-клеточных неоплазм и подразделяются на плазмноклеточную миелому (множественную миелому, миеломную болезнь), солитарную плазмцитому кости и экстраоссальную плазмцитому. Заболеваемость плазмноклеточными опухолями довольно значительна (3–4 случая на 100 000 населения) и среди новообразований из гематопозитических тканей она выше, чем таковая лимфомой Ходжкина и уступает по частоте лишь неходжкинским лимфомам. При множественной миеломе лекарственное лечение является основным методом терапии и у 50–80% больных с ее помощью удается получить стойкую ремиссию [2]. Лучевое лечение плазмноклеточных новообразований используется уже много десятилетий, и когда-то было практически единственным методом терапии. Еще в 1971 г. D. Bergsagel и соавт. [3] показали *in vitro* высокую радиочувствительность миеломных клеток: однократная доза 1,1 Гр приводила к гибели 80–90% клеток. Различные виды плазмноклеточных опухолей взаимосвязаны друг с другом. Так, при солитарной плазмцитоме кости и экстраоссальной плазмцитоме, как правило, не имеется диссеминации опухоли, однако, она может перейти во множественную миелому у 10–30% больных, особенно при плазмцитоме кости, кроме того, экстраоссальная плазмцитома иногда может поражать и прилежащую костную ткань [15]. Эти клинические особенности затрудняют выработку показаний к лучевой терапии и определение значения ее в терапии больных плазмноклеточными опухолями. В связи с бурным развитием лекарственного лечения роль лучевой терапии при плазмноклеточных новообразованиях в настоящее время требует уточнения. Лучевое лечение может быть радикальным — при солитарной плазмцитоме кости или экстраоссальной плазмцитоме [7] или паллиативным у больных множественной миеломой. Паллиативное облучение может быть при множественных костных поражениях

и болях при этом, не контролируемых лекарственной терапией; при снятии спинальной компрессии (чаще в грудном отделе) или компрессии нервных стволов; лечении литических поражений костей при угрозе ее перелома и угрозе компрессии спинного мозга, для профилактики патологических переломов костей, имеющих нагрузку. В настоящее время в условиях доминирования лекарственного лечения плазмноклеточных новообразований представляется недостаточно изученным значение и методические аспекты современной дистанционной лучевой терапии.

Цель работы — анализ непосредственного терапевтического эффекта лучевого лечения на основные клинические параметры множественной миеломы и плазмцитомы при различных режимах облучения.

Материалы и методика

Материал исследования составили клинические наблюдения 40 больных (19 мужчин, 21 женщина) с множественной миеломой (20 больных) и солитарной плазмцитомой (20 больных), из них с экстраоссальной формой — 6 пациентов, 14 больных с плазмцитомой кости в возрасте 29–82 лет (средний возраст — 56,2 года), получавших лучевое лечение в ЦНИРРИ (РНЦРХТ) в период 2000–2011 гг. с радикальной или паллиативной целью. Все больные были с гистологической верификацией заболевания. Лучевую терапию 40 больных (47 очагов) проводили на линейных ускорителях электронов SL 75-5 и SL-20 в тормозном (37 больных) или (и) электронном (3 больных) режимах с различными схемами фракционирования. Обычное фракционирование применяли у 16 больных (20 очагов), среднее фракционирование у 18 больных (21 очаг), крупное фракционирование — 4–5 Гр у 6 больных (6 очагов) в суммарных очаговых дозах 24–50 Гр. Выбор вида излучения был связан с особенностями необходимого оптимального дозного распределения и локализации опухоли к поверхности тела. Выбор крупного фракционирования (только у больных с множественной миеломой) был связан с амбулаторным лечением и тяжелым состоянием пациентов. В табл. 1 представлено количество облученных очагов у больных при разных режимах фракционирования.

Больные множественной миеломой получали при облучении суммарные очаговые дозы 30–40 Гр (обычное фракционирование), 24–39 Гр (среднее фракционирование), 24–25 Гр (крупное фракционирование). Все больные множественной миеломой ранее получали лекарственное лечение

Таблица 1.

Распределение 40 больных плазмноклеточными опухолями (47 очагов поражения) при разных режимах фракционирования

Вид опухоли	Фракционирование			Всего очагов	Всего больных
	Обычное (2Гр) 5 дней в неделю	Среднее (3Гр) 5 дней в неделю	Крупное (4-5Гр) 5 дней в неделю		
Множественная миелома	9 (5 б-х)	12(9 б-х)	6 (6 б-х)	27	20
Плазмоцитома	11 (11 б-х)	9 (9 б-х)	0(0)	20	20
Всего очагов	20	21	6	47	40

(3 пациента—в том числе высокодозную терапию с ауто-трансплантацией костного мозга) и направлялись к радиологу в связи с поражениями костей скелета, некупируемыми болями, угрожающими или уже существующими переломами.

Больным с плазмоцитомами после исключения множественной миеломы, как правило, сразу проводилась лучевая терапия, однако, 6 больных предварительно получали оперативное лечение в виде неполной резекции опухоли, 3 больных—неэффективную полихимиотерапию. Исходя из известных радиобиологических обоснований при экстраоссальной плазмоцитоме (6 больных) применяли обычное фракционирование дозы, при солитарной плазмоцитоме кости использовали обычное фракционирование и среднее фракционирование дозы (5 и 9 больных соответственно) до суммарных очаговых доз, эквивалентных 36-40 Гр, при крупной опухоли (>10 см) подводили 41-50Гр (3 больных). Согласно типу и локализации опухолевых поражений при множественной миеломе у больных наблюдали переломы позвонков, других костей (плечо, ключица, бедро, кости голени, нижняя челюсть, лонная кость), компрессию спинного мозга, экстрамедуллярные мягкотканые образования, как правило, сопряженные с соответствующим поражением костей. Компрессию спинного мозга у больных множественной миеломой наблюдали у 8 больных. Этот синдром проявлялся болями, прогрессирующей слабостью, потерей чувствительности в соответствующих областях, двигательных нарушениях, расстройствах функций тазовых органов. На лучевое лечение больные поступали после предшествующей недостаточно эффективной гормоно- и химиотерапии от гематологов и онкологов, как на терапию спасения. До облучения у всех больных была проведена магнитно-резонансная томография соответствующих отделов позвоночника и у 3 больных—после лучевой терапии, которую проводили средним и крупным фракционированием. В этот период больные не получали дополнительную симптоматическую терапию. Терапевтический ответ на лучевое лечение оценивали по частоте и степени уменьшения костных болей, по отказу или уменьшению использования анальгезирующих средств, по двигательной активности, улучшению неврологической симптоматики, оценке редукции экстрамедуллярных опухолевых образований, длительности эффекта терапии. При этом использовали для оценки боли визуально-аналоговую шкалу, шкалу вербальных оценок, оценку физической активности по шкале Карновского и ECOG-B03.

Статистическую обработку материала проводили с помощью параметрических и непараметрических методов, оценка непосредственных результатов и осложнений анализировали согласно международным рекомендациям [5, 6].

Результаты

Непосредственный эффект лучевой терапии при паллиативном лечении больных множе-

ственной миеломой и радикальном—больных плазмоцитомой анализировали отдельно. При множественной миеломе средний период наблюдения больных составил 13 мес. (2-23 мес.). Пять больных имели патологические переломы; при плазмоцитоме больных наблюдали от 6 до 90 мес. (в среднем 44 мес.)

Локальную лучевую терапию больных множественной миеломой проводили на очаги поражения костей, вызывающих боль, и она была эффективна у 17 из 20 (85%) больных, причем у 5 из них (29,4%) боль полностью купировалась на срок в среднем на 4 мес. (1-12 мес.). Улучшение двигательной активности больных отмечено у 14 из 18 (77,8%) пациентов, в том числе возможность ходить без посторонней помощи у 3 больных на срок 2, 3 и 6 мес. Улучшение двигательной активности у 11 больных проявлялись в расширении амплитуды движений в конечностях, поворачивании в постели, возможности сидеть, с посторонней помощью доходить до туалета, вставать с кровати самостоятельно. У 4 из 9 (44,4%) больных уменьшились явления радикулопатии, парестезии, нормализовались ощущения на холод и тепло. Редукцию экстрамедуллярных образований, сопровождающих поражения костей при множественной миеломе (орбита, носоглотка, паравертебральные мягкие ткани, мягкие ткани грудной клетки), наблюдали у всех 6 больных (100%) вплоть до полного исчезновения (у 2 больных). Рецидивов в ранее облученных регионах не наблюдали.

Анализируя разные режимы фракционирования установлено, что в целом при множественной миеломе симптоматический эффект в каком-либо виде был достигнут в 7 из 9 (77,8%) очагах больных, получавших лучевую терапию обычным фракционированием, и во всех 12 (100%) очагах у пациентов, получавших облучение средним фракционированием дозы, а также у 5 из 6 (83,3%) больных с крупным фракционированием дозы. Различия в частоте симптоматических эффектов при облучении больных в режиме среднего фракционирования по сравнению с таковыми пациентов, получавших лучевое лечение в режиме обычного фракционирования и крупного фрак-

ционирования, статистически достоверны ($p < 0,05$ и $p = 0,01$ соответственно). Группу 20 больных с плазмоцитомой составляли 14 пациентов с солитарной плазмоцитомой кости (позвонки, нижняя челюсть, большеберцовая кость, бедро, лобная кость, лонная кость, решетчатый лабиринт, ключица, теменная кость, крестец) и 6 больных экстраоссальной плазмоцитомой с поражением носоглотки (1 пациент), средостения (1 больной), мягких тканей туловища и кожи (3 больных), головного мозга (1 больная). Все больные гистологически верифицированы, ряд из них получал хирургическое лечение (резекция опухоли, вертебропластика). Лучевая терапия у этих больных, проводимая с радикальной целью, была в целом эффективна у всех 20 (100%) пациентов, а полный ответ достигнут у 14 (70%) из 20 больных, в том числе у всех 6 пациентов (100%) с экстраоссальной плазмоцитомой, и у 8 из 14 (57,1%) пациентов с солитарной плазмоцитомой кости. Осложнений лучевой терапии не выявлено. Различия в частоте полного ответа больных экстраоссальной плазмоцитомой и солитарной плазмоцитомой кости достоверны ($p < 0,01$).

Анализируя результаты симптоматического и радикального лечения двух видов плазмноклеточных опухолей, отметим, что эффективность терапии больных множественной миеломой по различным симптомам заболевания (44-100%) наиболее высока (100%) при редукции экстрамедуллярных образований и по анальгезирующему эффекту (85%). Кроме того, у большинства больных после лучевой терапии улучшалась двигательная активность, у ряда пациентов уменьшилась неврологическая симптоматика. Частота симптоматического эффекта облучения при множественной миеломе у больных, получавших среднее фракционирование дозы, была выше такового пациентов при крупном и обычном фракционировании дозы. При синдроме сдавления спинного мозга, кроме клинического улучшения, отмечали, по данным магнитно-резонансной томографии, уменьшение мягкотканого компонента.

При плазмоцитоме лучевое лечение было эффективным у всех больных; из них полный ответ наблюдали у 70% пациентов. При экстраоссальной плазмоцитоме полное исчезновение опухоли было у всех 6 пациентов, все они получали лучевое лечение в режиме обычного фракционирования, как радиобиологически наиболее обоснованное. При солитарной плазмоцитоме кости 7 больных получали лучевую терапию в режиме обычного фракционирования, 7 пациентов — в режиме среднего фракционирования. Полный ответ наблюдали у всех 7 пациентов (100%) при среднем фракционировании дозы,

и только у 2 из 7 (28,6%) при обычном фракционировании дозы ($p < 0,01$). Таким образом, при дистанционной лучевой терапии больных экстраоссальной плазмоцитомой полный ответ достигнут у всех больных (режим обычного фракционирования), а при солитарной плазмоцитоме кости частота полного ответа была выше при среднем фракционировании, чем при обычном фракционировании дозы.

Обсуждение

Для лечения плазмноклеточных опухолей по разным показаниям применяются различные виды лучевой терапии: системная лучевая терапия (тотальное облучение тела, полу—(суб) тотальное облучение тела); локальная лучевая терапия со стандартным планированием (тормозное излучение, электроны); стереотаксическая лучевая терапия; радионуклидная терапия. При плазмоцитоме применяется только локальная лучевая терапия, по показаниям — стереотаксическая лучевая терапия (радиохирургия). У больных множественной миеломой полу- и субтотальное облучение тела в дозах 7-8 Гр не имеет преимуществ в настоящее время перед современным лекарственным лечением и может быть использовано лишь у химиорезистентных больных. Напротив, тотальное облучение тела широко применяется самостоятельно или в сочетании с химиотерапией в качестве кондиционирующего режима при ауто- или аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток [8]. Опыт стереотаксической лучевой терапии невелик и пока не вышел за рамки клинических исследований [9]. Радионуклидная терапия с использованием ^{89}Sr при множественной миеломе пока практически не используется [1] напротив, опыт локальной лучевой терапии с целью паллиации значителен [10,13].

Наши данные показывают, что при множественной миеломе облучение пораженных костей в эквивалентных дозах 30-36 Гр в целом у 85% больных имеет положительный эффект с колебаниями 44-100% ответа по разным признакам заболевания. Наилучший эффект (100%) отмечен при редукции экстрамедуллярных образований и снятии или значительном уменьшении болей (85%). Менее были выражены эффекты со стороны неврологического дефицита. У 50% больных с компрессией спинного мозга наступало функциональное улучшение, прежде всего двигательных функций. Значение режимов фракционирования при лечении больных множественной миеломой противоречивы. В табл/ 2 указаны исследования в этом направлении.

Таблица 2.

Режимы фракционирования, применяемые для паллиативного лечения больных множественной миеломой.

Режим фракционирования	СОД	Автор
4 Гр х 5 фр. ежедневно	20 Гр	М.Р.Яневаи соавт.[16]
8,5 Гр х 2 фр. 2 раза в неделю	17 Гр	
3 Гр х 10 фр. ежедневно	30 Гр	Т.Т. Вуй и соавт. [4]
2 Гр х 15 фр. ежедневно	30 Гр	
8 Гр х 1 фр. однократно	8 Гр	D. Rades и соавт. [11]
5 Гр х 4 фр. ежедневно	20 Гр	
1,5 Гр х 25 фр. ежедневно	37,5 Гр	
2 Гр х 20 фр. ежедневно	40 Гр	

В реализации эффекта лучевой терапии участвуют очень много нерадиологических факторов и не выявлено корреляции числа фракций и ответа на облучение [14]. В принципе, боль может быть снята и одной крупной фракцией 8 Гр, но этот эффект кратковременен [12]. Крупное фракционирование принципиально не имеет преимуществ перед обычным или средним; оно может быть использовано у очень тяжелых больных с плохим прогнозом. У больных с относительно благоприятной долгосрочной перспективой оптимальным и по радиобиологическим особенностям миеломы, и по нашим клиническим данным является обычное или среднее фракционирование дозы. Частота ответа была выше у больных, получавших среднее фракционирование дозы по сравнению с таковым пациентов с крупным или обычным фракционированием. Для достижения необходимых суммарных доз 30-40 Гр этот режим достаточно быстр и в то же время хорошо переносится.

В отличие от множественной миеломы лучевое лечение плазмцитомы преследует радикальные цели и может быть при небольшой опухоли (<10 см) самостоятельным методом или использоваться в сочетании с хирургическим при невозможности полного удаления новообразования или его недоступности. Однако даже при казалось бы радикальном оперативном лечении показана послеоперационная лучевая терапия из-за скрытого местного распространения плазмцитомы. Мы наблюдали непосредственный противоопухолевый эффект после облучения у всех больных после подведения суммарной очаговой дозы 36-40 Гр, а при крупной опухоли (у 3 больных)—41-50 Гр. 100% полный ответ был у всех 6 пациентов с экстраоссаль-

ной плазмцитомой, получавших обычное фракционирование, и у 57,1% больных с солитарной плазмцитомой кости при обычном и среднем фракционировании. Полный ответ наблюдали при солитарной плазмцитоме кости у всех 7 больных (100%) при среднем фракционировании и только у 2 из 7 (28,6%) при обычном фракционировании. Таким образом, независимо от вида плазмклеточной опухоли при поражении кости (множественная миелома или солитарная плазмцитомы кости), при облучении кости режим среднего фракционирования является наиболее эффективным, а при мягкотканном образовании (экстраоссальная плазмцитомы) предпочтителен режим обычного фракционирования в условиях достижения оптимальных доз. Таким образом, в эру современного лекарственного лечения различные методы лучевой терапии играют важную роль в схемах ведения больных плазмклеточными опухолями.

Выводы

Локальная лучевая терапия является эффективным методом симптоматического и радикального лечения больных множественной миеломой и плазмцитомой. При симптоматической терапии миеломы непосредственный эффект в целом отмечали у 85% больных, по разным признакам заболевания—у 44-100% пациентов и был наиболее эффективным при редукции экстрадуральных образований, снятии или уменьшении боли (100% и 85% соответственно). При радикальной лучевой терапии плазмцитомы противоопухолевый эффект был у 100% больных с полным ответом у 70% из них.

Симптоматическое лучевое лечение больных множественной миеломой было более эффективным в режиме среднего фракционирования дозы по сравнению с таковым в режимах обычного или крупного фракционирования дозы.

Радикальная лучевая терапия больных экстраоссальной плазмцитомой эффективна в режиме обычного фракционирования. При лучевом лечении больных солитарной плазмцитомой кости частота полного ответа была выше при облучении в режиме среднего фракционирования дозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Н.А. Возможности лучевой терапии при метастатическом поражении костей // Практик. онкол., 2011, Т.12.-С. 117-124.
2. Вотякова О.М. Множественная миелома // Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний /Под ред. Н.И. Переводчиковой)—М.-2011,- С. 362-372.
3. Bergsagel D. Total body irradiation for myelomatosis. Brit/ Med. J.- 1971 .-Vol.2. P. 325-329.

4. Bui T.T., Mishra K., Roach M. Recommendations of the treatment the multiple myeloma and plasmocytomas // In. Evidence- based Radiation Oncology, 2010.- P. 15-18.
5. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. et al. Report of International Workshop to Standardize Response Criteria for Non- Hodgkin's lymphomas // J. Clin. Oncol.- 1999,- Vol. 17,- P. 1244- 1253.
6. Cox J., Stetz S., Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.- 1995,- Vol. 31,- P. 1341-1346.
7. Creach K.M., Foote R.L., Neben-Wittich M.A. Kyle R.A. Radiotherapy for extramedullary plasmocytoma of the head and neck // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2009.- Vol. 73.-P. 789- 794.
8. Hu K., Yahalom S. Radiotherapy in the management of plasma cell tumor // Oncology.- 2000,- Vol. 14,- P. 1-8.
9. Lutz S., Berk L., Chang E. et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence based guideline // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.- 2011.-Vol. 79.- P. 965-976.
10. Ozsahin M., Tsan R., Poortmans P. et al. Outcome and patterns of failure in solitary plasmocytoma. A multicenter Rare Cancer Network study on 258 patients //Ibid -.- 2006- Vol. 64.-P. 210-217.
11. Rades D., Rudat V., Veninga T. et al. A score predicting post-treatment ambulatory status in patients irradiated for metastatic spinal cord compression //Jnt-J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.- 2009.-Vol. 75,- P. 228-234.
12. Rades D., Stalpers S.L., Hulshof M. et al. Effectiveness and toxicity of single fraction. RT with lx 8 Gy for metastatic spinal cord compression // Radiotherapy. Oncol.- 2005,- Vol. 73.-P. 70-73.
13. Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M. et al. Solitary plasmocytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.- 2001.-Vol. 50,-P. 113-120.
14. Tong D., Gillick L., Hendrickson F.R. The palliation of symptomatic osseous metastases. Final results of the study by the RTOG // Cancer (Philad)- 1982,-Vol. 50.- P. 893-899.
15. Wassermann T.H. Multiple myeloma and plasmocytomas // Perez C.A., Brady L.W. eds. Principles and Practice of Radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia, 1998, p. 2013-2023.
16. Yaneva M. P. Goranova- Marinova V., Goranov St. Palliative radiotherapy in patients with multiple myeloma // J. BUON.- 2006,-Vol. 11,- P. 43-48.