

*Ю.Н. Виноградова, А.И. Чумаченко, Н.В. Ильин*

## Лучевая терапия лимфом: 40-летний опыт одного Центра

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**В статье обсуждается 40-летний опыт работы отделения лучевой терапии лимфом ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России с позиций сегодняшнего дня. Рассматриваются современные методики лучевого лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) на этапах их последовательного развития, уникальные методы локального и тотального облучения кожи электронами при лимфомах кожи, опыт лучевой терапии (ЛТ) больных лимфомами с поражением различных структур органа зрения, особенности фракционирования при облучении пациентов с плазмоклеточными опухолями. В отделении разработана оригинальная методика среднедозного тотального облучения тела в плане кондиционирующего режима перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при лейкозах и лимфомах, впервые накоплен опыт ЛТ больных острыми лейкозами при локальных поражениях различных органов и тканей.**

**Ключевые слова:** лучевая терапия, лимфомы

Отделение лучевой терапии системных заболеваний—единственное в России научно-клиническое подразделение в федеральном Центре, специализирующееся в области применения и развития новых технологий ЛТ лимфом, создано в 1978 г. в ЦНИРРИ д.м.н., профессором Л.П. Симбирцевой. С 1985 г. по 1995 г. отделение возглавляла д.м.н., профессор Л.И. Корытова, а с 1996 г. по настоящее время им руководит д.м.н., профессор Н. В. Ильин. Врачи и научные сотрудники отделения являются специалистами и по онкологии, и по радиотерапии, и поэтому уже с самого начала организации подразделения в нем, кроме лучевого лечения, проводилась химиотерапия (в дальнейшем—иммунохимиотерапия (ИХТ) и сопроводительная (поддерживающая) терапия). Лекарственное лечение с каждым десятилетием совершенствовалось, схемы химиотерапии видоизменялись согласно существующим в том или иной период Российским и международным рекомендациям. С помощью лучевого и комбинированного лечения в отделении проводится не только терапия пер-

вичных больных ЛХ и неходжкинских лимфом (НХЛ), но и пациентов с локальными рецидивами, которым можно помочь без использования высокодозных схем и аутотрансплантации периферических стволовых гемопоэтических клеток.

Учитывая все возрастающую сложность и многогранность комбинированной терапии, в том числе рецидивов, сотрудники отделения тесно взаимодействуют с ведущими онкологическими и гематологическими центрами страны и, прежде всего, с НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова МЗ РФ, Национальным медицинским исследовательским центром онкологии имени Н.Н. Петрова МЗ РФ, Национальным медицинским исследовательским центром онкологии имени Н.Н. Блохина МЗ РФ, Национальным медицинским радиологическим центром МЗ РФ, Российским научным центром рентгенодиагностики МЗ РФ, Северо-Западным федеральным медицинским исследовательским центром имени В.А. Алмазова МЗ РФ, онкологическими диспансерами и центрами Санкт-Петербурга, Ленинградской области и многих регионов страны. В настоящее время отделение лучевой терапии системных заболеваний Центра имени академика А.М. Гранова является ведущим научно-методическим подразделением страны в области ЛТ лимфом. Именно в этой сфере на базе современного комбинированного лечения гемобластозов проводятся научные исследования и новые методические разработки.

ЛТ является основным компонентом лечения ЛХ. В течение десятилетий она была единственным излечивающим методом у большинства больных, а также наиболее эффективным среди всех доступных для этой категории пациентов методов лечения. В настоящее время ЛТ—важнейший компонент комбинированного лечения; она прошла путь от крупнопольного облучения в дозах 40 Гр к облучению пораженных зон (involved field radiotherapy, IFRT, 2D-планирование) и затем к дальнейшему снижению облучаемых объемов—облучению пораженных лимфоузлов (involved node radiotherapy,

INRT) и облучению пораженных мест (involved site radiotherapy, ISRT, 3D-планирование) в дозах 20-30-36 Гр. Последние новые подходы используются в отделении Центра с 2013 г.; они продемонстрировали уменьшение лучевых нагрузок на сердце и легкие при сопоставимых непосредственных и отдаленных результатах терапии [9]. Кроме того, апробируется и изучается методика IMRT (ЛТ с модуляцией интенсивности пучка излучения) и конформной ЛТ с задержкой дыхания на вдохе. Новые технологии ЛТ используются не только у первичных больных ЛХ, но и у пациентов с нодальными формами НХЛ и больных с рецидивами. Исходя из радиобиологических позиций, при лимфомах обычное фракционирование дозы не является оптимальным; более обоснованными представляются снижение разовой очаговой дозы и режим мультифракционирования [5]. В 1986-2006 гг. в Центре проводилось исследование у больных лимфомами режима мультифракционирования — 1,2-1,4 Гр x 2 раза в день через 4 часа до суммарных доз 36-40 Гр. Впервые в мире получен уникальный клинический опыт и научные данные о непосредственных, отдаленных результатах, а также о лучевых реакциях и осложнениях.

Показано, что в условиях 2D-планирования при облучении пораженных зон в плане непосредственных и отдаленных результатов (частота ремиссий и рецидивов, уровень общей и безрецидивной выживаемости) равноценно могут быть использованы как обычное, так и мультифракционирование, однако при облучении средостения необходимо иметь ввиду более щадящий режим (2 раза в день) в плане легочных лучевых реакций. Кроме того, стандартная длительность курса ЛТ меньше на 1 неделю (3 недели при мультифракционировании и 4 недели — при обычном). Эти различия в сроках и частоте лучевых легочных реакций наблюдаются как при крупнопольном облучении, так и при облучении пораженных зон. Число эзофагитов и перикардитов не различалось при разных объемах облучения в условиях конвенциональной ЛТ и 2D — планировании и разных режимах фракционирования. Дальнейшие исследования показали, что при 3D-планировании и конформной ЛТ в условиях обычного фракционирования лучевая нагрузка на сердце и легкие еще ниже, что отражается в уменьшении количества пульмонитов и отсутствии перикардитов. Поэтому в условиях современного планирования и техники облучения (3D-и облучении пораженных мест) может эффективно быть использовано только обычное фракционирование дозы радиации [1].

Большой объем исследований в Центре проводится и по лучевой и химиолучевой терапии НХЛ. Установлено, что после этапа лекар-

ственного лечения в целом по группам больных нодальной диффузной крупноклеточной В-клеточной, первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной, фолликулярной НХЛ ЛТ способствует значительному увеличению частоты полных (неуверенно полных) ремиссий, что отражается на улучшении отдаленных результатов терапии; при этом в зоне облучения рецидивов не возникало [2].

У больных первичными лимфомами желудка тактика лечения зависит от иммуноморфологического вида заболевания и стадии. При МАЛТ-НХЛ I-II стадии достаточно только лучевой терапии обычным фракционированием в дозах 36-40 Гр на весь объем желудка с парагастральными лимфатическими узлами; при III-IV стадии лечение начинается с соответствующей ИХТ и завершается обязательным лучевым лечением на указанный объем в тех же дозах; по показаниям облучению могут быть подвергнуты другие регионы и органы после ПЭТ-исследования. У пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой желудка при любом распространении процесса терапия начинается с ИХТ (R-CHOP, DA-R-EPOCH) и завершается также облучением желудка и парагастральных лимфатических узлов, а по показаниям и других органов и регионов тела с остаточными ПЭТ-положительными очагами. Химиолучевое лечение приводит к высоким непосредственным и отдаленным результатам; рецидивов после ЛТ мы не наблюдали.

Нами разработана оригинальная и единственная в стране методика электронного тотального облучения кожи у пациентов НХЛ кожи [6]. ЛТ электронами таких больных является эффективным и часто единственным методом лечения. Методика может быть использована не только у больных с тотальным поражением кожи, но и с любым локальным (субтотальным) ее вовлечением в опухолевый процесс. ЛТ проводили на линейных ускорителях электронов Elekta Precise электронами с энергией 4-15 МэВ с применением тубусов при локальном поражении кожи от 6x6 см до 25x25 см в разовой очаговой дозе 2-3 Гр, суммарной — 30-50 Гр (в среднем 40 Гр). Тотальное облучение поверхности кожи электронами осуществляли с энергией 4-6 МэВ в разовой дозе 2 Гр, суммарной 26-40 Гр (в среднем 32 Гр). При этом облучались 6 полей в день (3 спереди и 3 сзади) с экранированием глаз. В случае поражения век лечение осуществляли с защитой переднего отрезка глазного яблока свинцовой линзой, которая вводилась за веки после местной анестезии. Непосредственный противоопухолевый эффект при локальном поражении кожи достигнут у 100% больных, в том числе у 90% — полный. При тотальном вовлечении

кожи ЛТ электронами эффективна в 75% наблюдений, в том числе полный ответ наблюдали у 30% пациентов. Заметим, что в одной из последних разработок в области лекарственного лечения НХЛ кожи—препарат Вориностат (Золинза)—при тотальном поражении кожи авторы публикуют данные лишь о 30-40% ответа [8].

В лечении плазмноклеточных опухолей непосредственный эффект лучевой терапии при паллиативном лечении больных множественной миеломой и радикальном—больных плазмоцитомой анализировали отдельно. Локальная ЛТ больных множественной миеломой проводилась на очаги поражения костей, вызывающие боль, и была эффективна у 83% пациентов, причем у 32% боль полностью купировалась на срок в среднем 5 мес. (1-13 мес.). Улучшение двигательной активности отмечено у 78% пациентов, в том числе возможность ходить без посторонней помощи у 3 больных на срок 2, 3 и 6 мес. Улучшение двигательной активности проявлялось в расширении амплитуды движений в конечностях, поворачивании в постели, возможности сидеть, с посторонней помощью доходить до туалета, вставать с кровати самостоятельно. У 45% больных уменьшились явления радикулитов, 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 больных.

При анализе разных режимов фракционирования установлено, что в целом при множественной миеломе различия в частоте симптоматических эффектов при облучении больных в режиме среднего фракционирования по сравнению с пациентами, получавшими лучевое лечение в режиме обычного или крупного фракционирования, статистически достоверны в пользу среднего фракционирования.

ЛТ у больных плазмоцитомой, проводимая с радикальной целью, была в целом эффективна у всех пациентов, а полный или частичный ответ достигнут у 83%; у 17% больных—стабилизация. У всех пациентов с экстраоссальной плазмоцитомой при облучении в режиме обычного фракционирования достигнут ответ, в том числе, у 90%—полный. У больных с солитарной плазмоцитомой кости в режиме среднего фракционирования ответ зафиксирован у 65%, стабилизация—у 35%. Осложнений ЛТ не выявлено [4].

Значительный раздел работы отделения составляет лучевой и комбинированное лечение больных НХЛ с поражением органа зрения [3]. В исследование включены 101 больной (121 пораженный глаз) экстранодальными неходжкин-

скими лимфомами различных структур органа зрения (орбиты, век, конъюнктивы, сосудистой оболочки глаза): 80 первичных больных и 21—с рецидивами в орган зрения, получавших лечение в ЦНИРРИ (РНЦРХТ) в 1999-2017 гг. До поступления в наш Центр у всех больных производили биопсию пораженной структуры глаза или частичное удаление новообразования в офтальмологических клиниках. Из 80 первичных больных I-IV стадий (95 пораженных глаз) МАЛТ-лимфома выявлена у 57 пациентов, диффузная В-клеточная крупноклеточная—у 12, фолликулярная—у 6, лимфоцитарная—у 3, лимфома мантийной зоны—у 1, гистиоцитоз из клеток Лангерганса—у 1. 49 из 80 первичных больных получали только дистанционную лучевую терапию на очаги поражения, которые в этой группе локализовались в органе зрения. У 31 больного лучевому лечению предшествовала ИПХТ в зависимости от международного прогностического индекса в виде 2-6 циклов СНОР или R-СНОР. Из 21 больного с рецидивами лимфом (28 пораженных глаз) у 7 была фолликулярная лимфома, у 4—лимфома МАЛТ-типа, у 4—диффузная В-клеточная крупноклеточная НХЛ, лимфоцитарная лимфома у 3 пациентов, у 3—лимфома из клеток мантийной зоны. Рецидивы возникали в срок от 6 месяцев до 9 лет после первичного лечения и локализовались в конъюнктиве, орбите, веках, сосудистой оболочке глаза.

18 пациентов с рецидивами получали первичное оперативное, лучевое лечение на очаги внеглазного поражения, химиотерапию или сочетание этих подходов в различных клиниках страны. Следует подчеркнуть, что лучевую терапию на орган зрения ранее до поступления в ЦНИРРИ (РНЦРХТ) никто из них не получал. По поводу рецидива лимфомы в нашей клинике всем больным проводили дистанционную лучевую терапию.

У 49 первичных больных, которым проводили только ЛТ, непосредственно через один месяц после лечения у 13 (26,5%) получен полный ответ, у 34 (69,4%)—частичный, стабилизацию наблюдали у 2 больных (4,1%). В группе 31 больного, у которых лучевому лечению предшествовала химиотерапия, после окончания химиолучевого лечения полный ответ был у 10 больных (32,3%), частичный—у 21 (67,7%). После химиотерапии, т.е. первого этапа лечения, полный ответ был только у 3 из 31 пациента (9,7%).

В группе первичных больных у 77 из 80 (96,3%) больных во второй половине курса облучения при дозах 18-20 Гр отмечены ранние лучевые реакции в виде конъюнктивита I степени, эпидермита кожи век I степени, которые были купированы и не препятствовали продол-

жению лучевой терапии. У одной пациентки на дозе 20 Гр развился кератит, в связи с чем облучение было прекращено. У 3 больных развилась незрелая катаракта в сроки 18, 46, 60 мес. после проведения лучевой терапии и синдром «сухого глаза» у 9 пациентов. Таким образом, поздние лучевые осложнения были у 12 из 80 (15%) первичных пациентов. У 7 из 21 (28 поражённых глаз) пациентов с рецидивами лимфомы, которые получали только облучение, у всех достигнута ремиссия через месяц после него: полная—у 3 больных, частичная—у 4 пациентов. У всех 14 больных, которые получали химиолучевое лечение по поводу рецидива, после этапа лекарственного лечения получен только частичный ответ. Последующая ЛТ приводила к полной или неопределенной полной ремиссии у всех 14 пациентов с комбинированным лечением. Ранние лучевые реакции в виде конъюнктивита и сухого эпидермита I степени наблюдали у 20 из 21 больного; перерыва в лечении не требовалось. Поздние осложнения наблюдали у 1 больной в виде синдрома «сухого глаза».

Нами продемонстрированы определенные возможности ЛТ у больных острыми лейкозами. В исследование включено 25 пациентов с диагнозом острый лейкоз, которым проводили лучевую терапию в РНЦРХТ (ЦНИРРИ) с 2001г. по настоящее время. Из них 7 женщин, 18 мужчин, от 18 до 57 лет, средний возраст 31,7 лет. Лимфобластный лейкоз наблюдали у 15 больных, миелобластный—у 6, плазмоклеточный—у 2, монобластный—1, промиелоцитарный—1. Дистанционная ЛТ была у 8 больных в качестве продолжения первичного лечения лейкоза в виде или краниоспинального облучения, или облучения экстрамедуллярных очагов (головной мозг, средостение, паравerteбральный опухолевый конгломерат). 13 больным ЛТ проводили по поводу экстрамедуллярных рецидивов (кожа, ЦНС, орган зрения). У 4 больных ЛТ использовалась в качестве и первичного лечения, и по поводу рецидива заболевания.

Кроме того, в нашем Центре успешно применяют методику тотального облучения тела в плане немиелоаблативного режима кондиционирования перед аллогенной трансплантацией костного мозга у больных острыми, хроническими лейкозами, а также лимфомами. В отличие от других модификаций этого метода облучения, методика, разработанная в нашем Центре, позволяет повысить точность подведения требуемой дозы ионизирующего облучения за счёт дополнительного использования помимо ротационного облучения пациента ещё и статического облучения переднезадними полями. Это компенсирует возникающую при ротационном облучении неравномерность распределения дозы и таким

образом позволяет исключить использование поглотителя ионизирующего излучения, ослабляющего его, тем самым сокращая время процедуры [7]. Тотальное облучение тела в нашем Центре было проведено 8 пациентам. ЛТ осуществлялась тормозным излучением энергией 6 МэВ, однократно в дозе 2 Гр. Все пациенты облучение перенесли удовлетворительно, острых лучевых реакций не было.

Таким образом, специфика клинического течения, распространения, радиочувствительности лимфом, их разнообразие диктует необходимость особых подходов в развитии методов ЛТ лимфопрлиферативных заболеваний и наличия отдельных радиоонкологических подразделений, работающих в этой области.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова Ю.Н., Иванова Е.И., Чумаченко А.И. и др. Конвенциональная и конформная лучевая терапия с модуляцией пучка по интенсивности и без таковой при лимфоме Ходжкина II стадии с поражениями выше диафрагмы // Клиническая онкогематология. — 2018. — Т. 1. — №1. — С. 70-78.
2. Виноградова Ю.Н. Современные технологии в лучевой терапии неходжкинских лимфом // Вопросы онкологии. — 2013. — Т. 59. — С. 509-512.
3. Виноградова Ю.Н., Ильин Н.В., Бочкарева Т.Н. и др. Роль модифицированной лучевой терапии в комбинированном лечении неходжкинских лимфом с поражением органа зрения // Вопросы онкологии. — 2009. — Т. 55. — № 1. — С. 93-98.
4. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н., Леенман Е.Е. и др. Значение дистанционной лучевой терапии больных множественной миеломой и плазмодцитомой в эру современного лекарственного лечения // Вопросы онкологии. — 2012. — Т. 58. — № 6. — С. 821-825.
5. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н., Николаева Е.Н., Смирнова Е.В. Значение мультифракционирования дозы радиации при первичном лучевом лечении больных лимфомой Ходжкина // Онкогематология. — 2007. — № 4. — С. 47-53.
6. Ильин Н.В., Николаева Е.Н., Виноградова Ю.Н. и др. Применение лучевой терапии электронным пучком в лечении первичных лимфом кожи // Клиническая онкогематология. — 2009. — Т. 2. — № 1. — С. 27-32.
7. Червяков А.М., Юркова Л.Е., Мус В.Ф., Ильин Н.В., Бочкарева Т.Н., Чубуков И.Я. Способ тотального облучения тела пациента. // Патент на изобретение №2361634. Зарегистрирован в Гос. реестре изобретений РФ 20 июля 2009г.
8. Чернова Н.Г., Коломейцев О.А. Современные возможности оптимизации лечения грибвидного микоза и синдрома Сезари // Клиническая онкогематология. — 2018. — Т. 11. — № 1. — С. 34-41.
9. Ilyin N.V., Vinogradova J.N., Ivanova E.I. Doses to organs at risk at different modes of 3D-conformal radiotherapy for mediastinal stage II Hodgkin lymphoma // Haematologica. 10<sup>th</sup> International Symposium on Hodgkin Lymphoma. Cologne, Germany. — 22-25 october 2016. — Vol. 101 (S 5). — p. 17 (P057).

*J.N. Vinogradova, A.I. Chumachenko., N.V. Ilyin*

**Radiotherapy for lymphomas:  
the 40-year experience of single center**

A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology  
and Surgical Technologies  
St. Petersburg

The 40-year experience of the department of radiotherapy for lymphoma of the «RRCRST named after. ac. A.M. Granov» of the Ministry of Health of Russia from the standpoint of today is discussed in the article. Modern methods of radiation treatment of Hodgkin's lymphoma at the stages of their sequential development, unique methods of local and total skin radiotherapy with electrons in skin lymphomas, the experience of radiotherapy in patients with lymphomas of various structures of the organ of vision, and the features of fractionation in radiotherapy for patients with plasma-cell tumors are considered. The department developed an original method of medium-dose total body radiotherapy in terms of the conditioning regime before allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells for patients with leukemia and lymphomas, for the first time the experience of radiation therapy of patients with acute leukemia with local lesions of various organs and tissues was accumulated.

Keywords: radiotherapy, lymphomas