

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ И ПРИ РЕФРАКТЕРНОМ ТЕЧЕНИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА И ДИФфуЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

(Лекция)

Ю.Н. Виноградова, Н.В. Ильин

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

Контакты: Виноградова Юлия Николаевна, winogradova68@mail.ru

Реферат

Материалы лекции основаны на 40-летнем опыте РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России и рекомендациях Международной радиотерапевтической группы лимфом (ILROG). Представлены обоснования и клинические сценарии применения лучевой терапии при неблагоприятном течении лимфомы Ходжкина и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы.

Ключевые слова: лимфомы, рецидивы, рефрактерное течение, лучевая терапия

Для цитирования: Виноградова Ю.Н., Ильин Н.В. Лучевая терапия больных с рецидивами и при рефрактерном течении лимфомы ходжкина и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (Лекция). Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(4):60-70.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-60-70

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) у первичных больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) применяется уже более 100 лет. В течение этого времени произошел значительный прогресс в методиках облучения, уровне знаний о роли ЛТ при разных стадиях заболевания в первичном лечении. В настоящее время ЛТ применяется практически у всех больных I–II стадии после полихимиотерапии (ПХТ) и у значительного их числа при III–IV стадии заболевания в качестве метода консолидации достигнутого после ПХТ эффекта [1, 2]. Современные программы терапии химиолучевого лечения ЛХ привели к излечению 90 % пациентов, однако первичное прогрессирование в результате рефрактерности заболевания к ПХТ наблюдается у 10 % больных. Кроме того, после полученной ремиссии у 5–10 % пациентов

I–II стадии выявляются рецидивы, а при III–IV стадии они возникают до 30–40 % больных, достигших ранее ремиссии. В большинстве случаев рефрактерная ЛХ определяется после биопсии остаточного после ПХТ или ЛТ очага. Рецидивирующая ЛХ определяется после биопсии вновь возникшего после полной ремиссии очага (или в исходном месте, или в новом регионе). Предложено при наличии рецидива определять его стадию по принципам первичного стадирования с указанием номера рецидива, даты его установления и очагов поражения. В связи с прогностической значимостью рецидивы подразделяются на ранние, возникшие в первые 12 мес после окончания лечения, и поздние, возникшие более чем через 12 мес после окончания терапии.

Высокодозная химиотерапия (ВХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТСК) приводит ко второй ремиссии у 50 % больных с рецидивами, однако при первичном хи-

миорезистентном течении она малоэффективна. Кроме того, и после успешной ВХТ с аутоТСК у 50 % больных наблюдается возврат заболевания преимущественно в первично-пораженных зонах. Новые средства лекарственной терапии (брендуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб) в настоящее время активно изучаются, но они по ряду причин не могут использоваться широко и эффективны не у всех больных [3]. ЛТ, являясь мощным локальным противоопухолевым методом, может и должна использоваться эффективно и разумно при рецидивах и рефрактерном течении ЛХ. Интеграция ЛТ в схемы спасительной химиотерапии с или без ВХТ с аутоТСК эффективна и безопасна на разных этапах комбинированного лечения.

Современные объемы облучения нодальных лимфом

Предложены 2 концепции: облучение пораженных лимфатических узлов (Involved node radiation therapy, INRT) и облучение пораженных мест (Involved site radiation therapy, ISRT). Первая концепция была разработана 10 лет назад во Франции, вторая представлена в 2013 г. ILROG (International Lymphoma Radiation Oncology Group) в США, в которых по сравнению с ранее предложенным облучением пораженных регионов (involved field radiation therapy, IFRT) уменьшены объемы облучения при сохранении эффективного локального контроля. Подход

IFRT, при котором кроме пораженных очагов облучаются и не пораженные смежные лимфоузлы, не может считаться эффективным в силу необходимости снижения облучения нормальных тканей. Принципы планирования INRT и ISRT различаются качеством и точностью прехимиотерапевтических сканов границ полей. Более точные данные при INRT могут быть использованы только при наличии исходных сканов до ПХТ, что на практике бывает редко. Поэтому мы рекомендуем более неопределенные, но все же точные границы полей при ISRT при оконтуривании клинического объема мишени (Clinical target volume — CTV) в условиях недоступности изображения очага до ПХТ. Клиническое решение выносится при ISRT в пользу наибольшего CTV с учетом неопределенности общего объема опухоли (Gross tumor volume — GTV) до ПХТ.

Современные сложные методы визуализации, 3D-планирование и конформная доставка излучения открыли новые возможности к безопасному снижению облучаемых объемов тканей. Европейская группа по изучению лимфом разработала технологию INRT, в которой CTV включает только ткани, содержащие исходно пораженные лимфатические узлы. Размер PTV в различных анатомических зонах может варьировать, но, в основном, отступ 1 см считается достаточным. В табл. 1 представлены типичные отступы при 3D-планировании в концепциях INRT или ISRT.

Таблица 1

Отступы при конформной лучевой терапии при лимфомах (нодальные поражения INRT или ISRT)

Margins in conformal radiation therapy for lymphomas (nodal lesions)

Облучаемые регионы	Отступ, мм	
	GTV-CTV	PTV
Шея, средостение, парааортальные лимфоузлы	20 мм в краниокаудальном измерении; 10 мм в других измерениях	+ 5–10 мм
Ворота легких, общие подвздошные лимфоузлы, над/подключичные лимфоузлы	10 мм в передне-заднем измерении; 20 мм в других измерениях	+ 5–10 мм
Подмышечные, наружные и внутренние подвздошные лимфоузлы, паховые, бедренные лимфоузлы	20 мм во всех направлениях	+ 5–10 мм

В средостении — верхняя и нижняя граница определяются до ПХТ, другие — после ПХТ; в остальных регионах — только после ПХТ; при частичной ремиссии СТВ — только остаточные очаги; при полной ремиссии — умышленно, СТВ — суммарно все области, где локализовались пораженные лимфоузлы.

GTV основан на исходном (до ПХТ) макроскопически видимом объеме поражения и определяется по исходным данным рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -ФДГ (ПЭТ/КТ). Если исходно пораженные лимфоузлы больше не видны после полного ответа, то СТВ определяется по исходному местоположению поражения. Для шеи, средостения и парааортальных лимфатических узлов GTV-CTV отступ — на 20 мм от очага в кранио-каудальном и на 10 мм в других измерениях. Для ворот легких, над-, подключичных и общих подвздошных лимфатических узлов GTV-CTV отступ — на 10 мм от очага в передне-заднем и 20 мм в других направлениях. Для подмышечных, наружных и внутренних подвздошных, паховых и бедренных лимфатических узлов GTV-CTV отступ — на 20 мм от очага во всех направлениях. Такие различия отступов основаны на необходимости исключить последствия нормального смещения анатомических структур при изменении положения тела (табл. 1). При оценке планируемого объема мишени (Planning target volume — PTV) добавляется к анатомическому расположению очага еще 5–10 см отступа с учетом погрешностей измерений.

INRT или ISRT чаще используются для адъювантной лучевой терапии после ПХТ. Если достигается только частичная ремиссия, должен определяться на КТ остаточный GTV после ПХТ. В этом случае для GTV-CTV используется отступ от очага только на 10–15 мм, чтобы предотвратить излишнее облучение остаточного очага.

Планирование и проведение лучевой терапии

Визуализация пораженных узлов

1. ПЭТ/КТ перед ПХТ с внутривенным контрастированием, больной в лечебной позиции. Если качество ПЭТ/КТ неудовлетворительное, то КТ выполняют отдельно в той же лечебной позиции в диагностическом режиме. Выполнение КТ с контрастом крайне необходимо для выявления поражения лимфатических узлов: их трудно оценить без этого, т.к. лимфоузлы могут быть ошибочно определены как мышцы, кровеносные сосуды или даже как полость сердца.

2. КТ после ПХТ производят больному в той же позиции, как и до нее.

3. КТ-изображение до и после ПХТ регистрируют и сравнивают (в одинаковых лечебных позициях). Информация об уменьшении объема поражения может быть дополнительным доказательством начального тканевого вовлечения.

Оценка первично пораженных лимфоузлов

Пораженный лимфоузел трудно надежно очертить, поэтому для его оценки используют отступ 1–1,5 см по длиннику лимфоузла. Однако это может приводить к ошибкам, т.к. во-первых, патологическое изменение лимфоузла при лимфоме не обязательно ведет к увеличению его размера; малоразмерные лимфоузлы также могут быть поражены. Во-вторых, поперечные КТ-сканы менее надежны по критерию размера лимфоузла, т.к. могут пересекать лимфоузлы в различных направлениях. Сегодня оценка пораженных лимфоузлов может быть выполнена с большей точностью с помощью ПЭТ/КТ-сканера. Однако ПЭТ может использоваться только в диагностических целях: оконтуривание не предполагает применение ПЭТ по трем причинам: первое — большие опухолевые массы могут проявлять различную ФДГ-позитивность; второе — ФДГ-позитивные зоны могут не быть лимфоузлами; третье — некоторые

пораженные лимфоузлы имеют низкую ФДГ-позитивность.

Итак, все больные до и после ПХТ должны иметь КТ-изображения шейных, грудных, абдоминальных и тазовых лимфоузлов (надключичные лимфоузлы ясно видны на грудных КТ-сканах). В большинстве случаев ПЭТ/КТ-сканирование до ПХТ не требует внутривенного контраста, а детальный анализ ПЭТ-изображений обычно дает дополнительные данные. После этого представляется пре-ПХТ оценка исходно пораженных очагов. Окончательный этап — сравнение пре-КТ-сканов с данными КТ-симуляции, выполненной после ПХТ. Исчезновение или сжатие «предполагаемого» исходного пораженного лимфоузла может считаться доказательством его начального вовлечения.

Ассиметрия лимфоузлов по данным КТ должна считаться возможным поражением лимфоузлов. При ПЭТ даже слабая позитивность может сигнализировать о вовлечении лимфоузлов, особенно малоразмерных (слабый сигнал). На них особенно необходимо обращать внимание при сравнительном анализе ПЭТ/КТ-данных до и после ПХТ, поскольку ПЭТ может давать дополнительную информацию. Иногда по КТ-сканам до ПХТ трудно высказаться о поражении лимфоузлов, если не было в/в контрастирования. В таких случаях ПЭТ исключительно полезна, т.к. позволяет в 25–36 % случаев обнаружить скрытые очаги.

Итак, в большинстве случаев исходные базовые данные КТ подкрепляются данными ПЭТ. Иногда возникают противоречия, и тогда окончательное решение — поражены эти лимфоузлы или нет — основывается на анализе данных КТ после ПХТ. Полное исчезновение или частичное уменьшение размера лимфоузла равносильно его исходному поражению. Несмотря на это, они должны быть включены в INRT (ISRT)-поля.

Оконтурирование пораженных лимфоузлов

Контур по исходным КТ-сканам наносится на область, где локализуются все исходно пораженные лимфоузлы. Есть 3 простых причины сформировать именно

такой контур. Первое — невозможно, утомительно и надо много времени оконтуривать каждый пораженный лимфоузел. Второе — неблагоприятно допускать, что точная позиция конкретного пораженного лимфоузла может быть аккуратно воспроизведена на КТ-сканах, полученных через несколько месяцев после ПХТ. Третье — неблагоприятно предполагать, что запланированная доза будет точно доставлена к очерченным лимфоузлам при каждой фракции облучения.

При оконтуривании после ПХТ контур, выполненный до ПХТ (исходно), переделывают и наносят согласно нормальным структурам анатомического региона. Нормальные структуры, которые были смещены исходно увеличенными лимфоузлами или опухолевыми массами, не должны включаться в облучаемый объем. Кроме того, когда возможно, должны быть защищены шейные кровеносные сосуды (например, когда исходно пораженные лимфоузлы были на близком расстоянии от них).

При полной или неопределенно полной ремиссии после ПХТ должен быть определен CTV. В принципе CTV — это первично пораженный объем каждого лимфоузла перед ПХТ. С практической точки зрения, как указывалось выше, CTV — это сумма всех пространств, где были исходно локализованы пораженные лимфоузлы.

PTV — это CTV с отступом, который учитывает движения органа в различных вариациях. В большинстве случаев достаточно 1 см. При поражении средостения длина CTV (по вертикали) — это длина опухолевых медиастинальных масс до ПХТ, а ширина CTV — после ПХТ. В случае полной ремиссии латеральная граница не должна переходить границу нормального средостения. Далее, где возможно, коронарные сосуды и полости сердца должны быть исключены из CTV (например, в случае полной ремиссии или выраженного регресса опухолевых масс, которые изначально прорастали в органы риска).

При частичной ремиссии из прагматических соображений в CTV должен входить GTV начально пораженных лимфоузлов,

но в состоянии частичной ремиссии; затем $PTV = CTV + 1$ см. PTV должен включать изодозу 95 %. Если GTV не входит и очаг поражения находится далеко, надо сформировать отдельный облучаемый объем. Должны быть портальные изображения всех полей в первые 2 дня лечения и далее еженедельно.

Планирование и методики конформной ЛТ

Развитие технологий трехмерной конформной ЛТ (3D-CRT) в 1980-х и 1990-х гг. способствовало тому, что большинство методик позволяло повысить дозу, подводимую к мишени, и снизить дозу, которую получают при этом окружающие нормальные ткани. Следствием применения компьютерного томографа для моделирования и для более четкой локализации мишени, а также для 3D-планирования, стало использование КТ-изображений в качестве основы для формирования полей и расчета дозного распределения. 3D-конформная ЛТ опирается на так называемое «перспективное планирование» при создании дозного распределения в момент облучения. План проведения лечения разрабатывается усилиями врача, а также медицинского физика, при этом определяются количество, направление, вклад и форма пучков излучения. Оценка плана осуществляется с помощью инструментов для 3D-планирования, включая рисунок изодозного распределения в различных плоскостях, а также гистограмму доза-объем, которая является графическим представлением распределения поглощенной дозы.

Модулированная по интенсивности ЛТ (IMRT) — следующая технологическая ступень, которая была разработана на основе 3D-планирования. В случае IMRT используются пучки излучения с различной интенсивностью. Карта интенсивности каждого пучка определяется сложным алгоритмом оптимизации методом инверсного планирования. Чтобы начать процесс планирования для модулированной по интенсивности ЛТ, ответственный за планирование сотрудник определяет количество

и направление полей облучения, что, скорее напоминает метод планирования конвенциональной ЛТ. Вместо указания вклада и формы каждого пучка, медицинский физик вносит в систему данные, отражающие необходимые дозы, после того, как врач определил (оконтурил) мишень и нормальные ткани. Специализированное программное обеспечение оптимизирует дозное распределение. Таким образом, программа выдает шаблоны интенсивности излучения для каждого поля, что позволяет получить необходимое врачу суммарное дозное распределение. Дозное распределение, созданное за счет модулированной по интенсивности ЛТ, является высококонформным и может содержать несколько участков значительного снижения дозы, которые необходимы для сохранения (защиты) нормальных тканей. Планы для проведения модулированной по интенсивности ЛТ характеризуются наличием большого количества полей облучения (обычно от пяти до восьми), что улучшает конформность, а также способствует распределению дозы на больший объем ткани. Формирование пучков нерегулярной интенсивности, которое является необходимым условием для IMRT, как правило, достигается за счет программированного перемещения пластин многолепесткового коллиматора (сегментарный тип IMRT или пошаговая методика step-and-shoot). Проведение динамической ЛТ приводит к более высокой степени модулирования интенсивности, однако это требует применения более сложной системы оценки качества работы аппаратуры, особенно в сравнении с пошаговой методикой step-and-shoot. Тем не менее, оба метода довольно широко используются.

Хотя технология IMRT получила широкое признание в сфере лечения различных злокачественных новообразований, среди которых были опухоли предстательной железы, опухоли головы и шеи, ее использование для лечения лимфом было ограничено по причине необходимости применения больших по объему полей облучения, требующих подведения относительно невысокой дозы. Тем не менее, IMRT при лечении лим-

фом может иметь значительные преимущества, а в некоторых случаях даже лучше подходит для облучения пораженных зон или лимфоколлекторов. За счет IMRT можно добиться значительного снижения дозы на область сердца и легких у пациентов с массивной лимфаденопатией средостения. Уменьшение дозы на легочную ткань может также иметь немаловажное значение для пациентов, которые подвергаются более высокому риску лучевого пневмонита после трансплантации стволовых клеток или курса химиотерапии с применением блеомицина. Многие из пациентов, которые направляются на ЛТ после трансплантации стволовых клеток, уже проходили курс ЛТ прежде. Таким больным не показано повторное лучевое лечение с помощью конвенциональных методик, однако повторное облучение можно провести по методике IMRT благодаря максимальному щажению нормальных тканей в процессе лечения.

При применении технологии IMRT наблюдаются довольно крутые графики дозно-объемного распределения по сравнению с методиками конвенциональной и 3D-конформной ЛТ. Такое повышение конформности приводит к повышенному риску геометрических упущений и подчеркивает необходимость максимально четкого ограничения мишени. Достижения в области визуализации помогают более точно определять объемы опухоли. Кроме того, многочисленные диагностические методики теперь могут быть интегрированы непосредственно в процесс планирования лечения с использованием сложных гибридных изображений и специального программного обеспечения, которое позволяет более четко определиться с границами целевого объема. Тем не менее, по-прежнему необходимо дождаться клинических результатов, указывающих на долгосрочные перспективы лечения по таким методикам.

Обоснования и показания к применению ЛТ при рецидивах и рефрактерном течении ЛХ

1. ЛТ является средством локального контроля, который устанавливается не только при первичном лечении ЛХ, но и в случаях неблагоприятного течения заболевания.

2. Использование ЛТ до ВХТ с аутоТСК может увеличить число больных, достигших в последующем полного метаболического ответа и, соответственно, лучших результатов.

3. Применение ЛТ на разных этапах спасительной терапии благодаря усилению локального противоопухолевого эффекта может в ряде ситуаций способствовать повышению беспрогрессивной и даже общей выживаемости.

4. Проведение ЛТ после ВХТ с аутоТСК позволяет определить более точный объем и дозы облучения из-за редукции опухоли после системной терапии.

Основными показаниями к использованию ЛТ являются:

1. Локализованный рецидив.

2. Диссеминированный рецидив с очагами, включающими: крупный очаг (более 5 см); ПЭТ-позитивные очаги после системной спасательной терапии; компрессию спинного мозга и поражение позвонков; компрессию нервных стволов; компрессию верхней полой вены; компрессию воздухоносных путей; лимфедему, связанную с поражением лимфатических узлов; гидронефроз, связанный с поражением лимфатических узлов.

Рекомендуемые клинические сценарии использования ЛТ у больных ЛХ с рецидивами и рефрактерным течением

Первичное рефрактерное течение ЛХ

Если после системной спасительной терапии достигнута полная ремиссия, подтвержденная ПЭТ-исследованием с ^{18}F -ФДГ, то конформную ЛТ проводят на бывшие первичные зоны по принципам

облучения пораженных мест (ISRT) в дозах 30 Гр (при отсутствии очагов в настоящее время) или 36 Гр (на остаточные ПЭТ-негативные очаги более 2,5 см). Если эти регионы ранее были облучены, то ЛТ проводят с соблюдением следующих условий: на легкое $V_{20} < 30\%$; $V_5 < 55\%$; средняя легочная доза $< 13,5$ Гр; средняя доза на сердце < 15 Гр. Если было много диссеминированных очагов, то используют расширенные поля до доз 30–36 Гр, не превышая приемлемую токсичность. В случаях получения только частичной ремиссии после системной спасательной терапии в условиях возможного проведения ВХТ с аутоТСК ЛТ проводят облучение до 30–36 Гр до нее для уменьшения очагов поражения в указанных выше объемах (на крупные очаги — 40 Гр).

Рецидивы ЛХ у больных I–II стадий, не получавших ЛТ при первичном лечении

При позднем локализованном рецидиве в лимфатических узлах (не более 3 рядом лежащих некрупных очагов) без интоксикации может быть использована только ЛТ с 36–40 Гр.

В других ситуациях, если ВХТ с аутоТСК не показана, то после спасительной химиотерапии на все очаги применяется ЛТ до доз 30–36 Гр при полной ремиссии, 36–40 Гр при частичной ремиссии в объеме ISRT. Если ВХТ с аутоТСК показана, то ЛТ используют до или после нее на ПЭТ-позитивные очаги.

Другие ситуации при рецидивах у больных ЛХ, подлежащих ВХТ с аутоТСК

Это группа больных III–IV стадии с неблагоприятными факторами риска при ранних стадиях, которые, как правило, получили полный курс первой линии ПХТ. Если количество первичных очагов невелико, то ЛТ может быть эффективно использована после спасительной ПХТ до или после ВХТ с аутоТСК в дозах 30–36 Гр в условиях полной ремиссии, 36–40 Гр при частичной ремиссии. В объем облучения включают очаги рецидива и ранее пораженные места, особенно если рецидив ранний (через 6–12 мес). ЛТ после аутоТСК начинают после завершения острых реакций через 4–12 нед.

Рецидивы у больных ЛХ, не подлежащих ВХТ с аутоТСК, или рецидив возник после трансплантации

Если после спасительной химиотерапии у больных ранних стадий получена полная ремиссия, то ЛТ проводят на все исходные очаги поражения в объеме ISRT 30–36 Гр, а при частичной ремиссии только на остаточные очаги — 30–36 Гр. При исходно распространенном процессе облучают только места рецидива (ISRT 30–36 Гр), на крупные очаги — 40 Гр.

Если не было спасительной химиотерапии, то ЛТ применяется с расширенными полями или в качестве паллиативного метода до 40 Гр на самые жизнеопасные очаги, а по возможности — и на все исходные очаги поражения.

Рецидивы или рефрактерное течение нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием

Должна быть обязательная гистологическая верификация вновь возникшей опухоли, т.к. в этих случаях имеется высокая вероятность не только рецидива ЛХ, но и трансформации в неходжкинскую лимфому различных видов. В связи с этим существует множество возможностей применения ЛТ с новыми схемами ПХТ, традиционно используемых при соответствующих неходжкинских лимфомах. При рецидиве нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием применяют ранее представленные подходы в ЛТ, используемые при классической ЛХ.

Тотальное облучение тела как компонент кондиционирующего режима

В настоящее время тотальное высокодозное облучение тела (10–12 Гр) редко используется в связи с развитием соответствующих химиотерапевтических режимов кондиционирования. В последнее время применяют малотоксичное среднедозное тотальное облучение тела (однократно 2 Гр) в сочетании с флударабином в качестве кондиционирующего режима при аллотрансплантации гемопоэтических стволовых кроветворных клеток.

Заключение

Значительные успехи в лечении лимфом появились в результате глубокого понимания механизмов действия как химиотерапии, так и ЛТ. Десятилетия опыта применения ЛТ у больных ЛХ доказали ее эффективность в локальном контроле опухоли. Современные принципы и техника ЛТ значительно уменьшили объемы облучения и дозы, и, следовательно, риски поздних лучевых осложнений. Это привело к возможности использования ЛТ у больных с рецидивами и рефрактерном течении, в том числе, при повторном облучении. Мы должны активно применять ЛТ не только при первичном лечении, но и при неблагоприятном течении заболевания, чтобы улучшить локальный противоопухолевый эффект, и тем самым отдаленные результаты терапии. Рациональная интеграция ЛТ в схеме спасительной терапии больных с рецидивами и рефрактерном течении ЛХ будет в целом способствовать повышению и улучшению отдаленных результатов лечения.

ДИФФУЗНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

Введение

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — наиболее частый подтип неходжкинских лимфом, имеющий агрессивное клиническое течение. В нескольких крупных рандомизированных исследованиях показано потенциальное преимущество добавления ЛТ после ПХТ в эру до ритуксимаба по сравнению с только ПХТ. После введения ритуксимаба в первичное лечение (схема R-CHOP, DA-R-EPOCH и другие) был продемонстрирован дополнительный эффект ЛТ после иммунополихимиотерапии (ИПХТ) на результаты лечения [4, 5]. Однако у 10–15 % пациентов наблюдается рефрактерность к системной ИПХТ, а у 20–25 % возникают рецидивы. Вторая линия в качестве терапии спасения

(R-ICE, R-DHAP, MINE, GDP) с последующей ВХТ с аутоТСК может быть проведена лишь у половины больных, и только 50 % из них химиочувствительны и отвечают на это лечение. Лишь ограниченное число нерандомизированных исследований посвящено роли ЛТ у пациентов ДВКЛ с неблагоприятным течением заболевания (с или без ВХТ + аутоТСК), и в большинстве из них показано, что включение ЛТ улучшает результаты. Исходя из современной техники облучения с благоприятным профилем токсичности, задачей радиотерапевта является возможность разумно использовать ЛТ в указанных клинических ситуациях и распространять эти знания среди онкологов и гематологов.

Обоснования и показания к применению ЛТ при рецидивах и рефрактерном течении ДВКЛ

1. У указанной категории больных после ВХТ с аутоТСК в 70–80 % случаев новые очаги появляются в исходных местах поражения, что демонстрирует недостаточный уровень локального контроля при системной терапии.

2. Среди пациентов, получавших при первичном лечении ЛТ на крупные (более 5 см) очаги, рецидивов было меньше.

3. Несмотря даже на вторую полную ремиссию после ВХТ с аутоТСК, рецидивы у 50 % больных возникают в исходных очагах поражения, причем чаще (до 80 %) у больных III–IV стадии заболевания.

4. Локальная ЛТ способствует переводу ПЭТ-позитивных очагов в ПЭТ-негативные, что соответствует лучшим отдаленным результатам терапии.

Представленные данные показывают, что локальные рецидивы, несмотря на блестящий ответ на системную терапию, являются проблемой и, следовательно, предполагают включение ЛТ в программу спасительной терапии больных ДВКЛ с неблагоприятным течением заболевания.

Показаниями к ЛТ у указанной группы больных являются:

1. Локализованный рецидив или очаг первичного прогрессирования.

2. Диссеминированный рецидив с очагами, включающими: крупные (более 5 см) очаги; локорегионарные очаги с частичным клинико-метаболическим ответом после системной терапии; поражения костей; компрессию нервных стволов, спинного мозга, верхней полой вены, верхних отделов дыхательной и пищеварительной систем, мочевыводящих путей.

Рекомендуемые клинические сценарии использования ЛТ у больных ДВКЛ с рецидивами и при рефрактерном течении

Рецидивы или рефрактерное заболевание после первичной ИПХТ у больных с полной ремиссией на спасительную ПХТ (Deauville scale (DS) 1–3)

ЛТ предпочтительнее проводить после ВХТ с аутоТСК (меньше объем облучения) через 4–12 нед в зависимости от скорости восстановления. Если ЛТ необходима до ВХТ с аутоТСК, то ее проводят в течение 4 нед после спасительной терапии, или раньше, если возможно, с 30–36 Гр — обычным или мультифракционированием (1,5 Гр × 2 раза в день через 4 ч).

Объем облучения:

— на очаги нодального поражения при рецидиве, возможно со смежными нодальными областями, которые ответили на первую линию ИПХТ, если это не связано со значительной токсичностью;

— на экстранодальные очаги рецидива по принципам ISRT.

Рецидивы или рефрактерное заболевание после первичной ИПХТ с уменьшением включения ^{18}F -ФДГ, но с фокусами остаточной активности (DS 4–5) после спасительной ПХТ

ЛТ лучше проводить до ВХТ с аутоТСК в течение 4 нед после спасительной ПХТ, заранее до ЛТ производя забор стволовых клеток. ЛТ после аутоТСК проводят, если не было возможности сделать это до ау-

тоТСК, через 4–12 нед в зависимости от восстановления.

Суммарные дозы: до ВХТ с аутоТСК — 36 Гр с последовательным или интегрированным бустом до 40–45 Гр в зависимости от размеров остаточного очага; после аутоТСК — в случае полной ремиссии — 36 Гр; если есть остаточная ^{18}F -ФДГ-активность — 36 Гр с или последовательным, или интегрированным бустом до 40–45 Гр.

Объем облучения:

— на очаги нодального поражения при рецидиве, возможно со смежными нодальными областями, которые ответили на первую линию ИПХТ, если это не связано со значительной токсичностью;

— на экстранодальные очаги рецидива по принципам ISRT.

Локализованное рефрактерное заболевание после первичной или спасительной химиотерапии

ЛТ проводят до ВХТ с аутоТСК в течение 4 нед после спасительной терапии; взятие гемопоэтических стволовых клеток производят до ЛТ; дозы — 40–45 Гр обычным или мультифракционированием, последний вариант — при быстром росте опухоли (1,3–1,5 Гр до 36–40 Гр).

Объем облучения:

— на очаги нодального поражения при рецидиве, возможно со смежными нодальными областями, которые ответили на первую линию ИПХТ, если это не связано со значительной токсичностью;

— на экстранодальные очаги рецидива по принципам ISRT.

Рецидивы или рефрактерное течение у больных, не подходящих для аутоТСК

— Радикальная ЛТ для больных с локорегионарными очагами 45–50 Гр с перепланированием полей после 36 Гр; более широкое СТВ с включением рядом лежащих мест, если это возможно.

— При паллиативной ЛТ — только очаги поражения, требующие локальной паллиации у больных с ожидаемой короткой продолжительностью жизни до 8–30 Гр с использованием гипофракционирования.

**Вторичная лимфома центральной
нервной системы (ЦНС)
с изолированным паренхиматозным
поражением головного мозга**

ЛТ на весь объем головного мозга при полном ответе на спасительную соответствующую химиотерапию 30 Гр обычным фракционированием, а у больных старше 60 лет — по 1,8 Гр до 23,4 Гр (13 фракций). При частичном ответе на спасительную ПХТ — облучение всего объема головного мозга до 39,6–45 Гр по 1,8 Гр, а у больных старше 60 лет — 23,4–30,6 Гр с последовательным или интегрированным бустом на основной оставшийся очаг до 39,6–45 Гр по 1,5–2,25 Гр.

**Первичная лимфома ЦНС
с рефрактерным течением
после соответствующей
спасительной химиотерапии**

ЛТ проводят на весь объем головного мозга до 36–45 Гр по 1,8–2,0 Гр в зависимости от общего статуса, а у больных старше 60 лет с ограниченным поражением — весь объем головного мозга до 22,4–30,6 Гр по 1,5–2 Гр с последовательным или интегрированным бустом на основной оставшийся очаг до 39,6–45 Гр по 1,5–2,25 Гр с дозой на орбиты 36 Гр при очевидности глазного поражения.

**Рецидивная или рефрактерная
первичная медиастинальная
В-клеточная крупноклеточная лимфома**

В целом ЛТ лучше проводить после ВХТ с аутоТСК из-за риска возможного пульмонита; однако при рефрактерном течении после спасительной ПХТ — ЛТ лучше проводить до ВХТ с аутоТСК.

Суммарные дозы и объем ЛТ те же, что и для нодальной ДВКЛ с ограничением средней дозы на легкие до 13,5 Гр, V₅ на легкое < 55 %. Техника облучения — преимущественно IMRT или объемное ротационно-модулированное облучение (volumetric modulated arc therapy — VMAT), или протонная терапия с задержкой дыхания на вдохе для ограничения дозы на легкие, сердце и молочные железы.

Заключение

Рецидивная или рефрактерная ДВКЛ связана с плохим прогнозом, и поэтому небольшое количество больных достигает длительного излечения. ЛТ до или после аутоТСК улучшает локальный контроль и результаты терапии больных с химиочувствительной и, кроме того, химиорезистентной ДВКЛ. У пациентов, у которых аутоТСК невозможна, ЛТ демонстрирует отчетливый локальный паллиативный противоопухолевый, а иногда и излечивающий эффект с локализованной рецидивной или рефрактерной ДВКЛ. Суммарные очаговые дозы 40–50 Гр и гиперфракционирование часто необходимы для полного ответа на облучение. Подключение новых лекарственных препаратов в сочетании с ЛТ могут улучшить непосредственные и отдаленные результаты терапии больных ДВКЛ с неблагоприятным течением заболевания.

Список литературы

1. Ильин НВ, Виноградова ЮН. Лимфома Ходжкина. В книге «Лимфомы. Научно-практическое руководство». Под ред. А.М. Гранова и Н.В. Ильина — СПб.: ФГУ «РНЦРХТ», 2010. С. 20–143. [Ilyin NV, Vinogradova JN. Hodgkin lymphoma. In: Lymphomas. Eds.: Granov AM and Ilyin NV. FGU RRCRST (SPb), 2010. P. 20–143 (In Russ.).]
2. Демина ЕА, Тумян ГС, Моисеева ТН и др. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2020;22(2):6–33. [Demina EA, Tumian GS, Moiseeva TN, et al. Hodgkin Lymphoma. Clinical recommendations. 2020;22(2):6–33 (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200132.]
3. Алексеев СМ, Харченко ЕВ, Кулева СА, Семглазова ТЮ. Современная терапия рецидивов и резистентных форм лимфомы Ходжкина. Вопросы онкологии. 2018;64(3):419–28. [Alekseev SM, Kharchenko EV, Kuleva SA, Semiglazova TYu. Modern therapy for relapses and resistant forms of Hodgkin's lymphoma. 2018;64(3):419–28 (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2018-64-3.]
4. Виноградова ЮН, Чумаченко АИ, Ильин НВ. Лучевая терапия лимфом: 40-летний опыт одного Центра. Вопросы онкологии. 2018;64(4):239–43. [Vinogradova JN, Chumachenko AI, Ilyin NV. Radiotherapy for lymphomas: the 40-year

experience of single center. Problems in Oncology. 2018; 64(4):239-43. (In Russ.)). DOI: 10.37469/0507-3758-2018-64-4-539-543.

5. Виноградова Ю.Н. Значение лучевой терапии при химиолучевом лечении больных неходжкинскими лимфомами. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. СПб, 2015. 44 с. [Vinogradova JN. The value of radiation therapy in chemoradiation treatment of patients with non-Hodgkin's lymphomas. Author's abstract of thesis. St. Petersburg, 2015. 44 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

Виноградова Ю.Н.: обзор публикаций по теме лекции, написание текста лекции.

Ильин Н.В.: разработка структуры лекции, написание и редактирование текста лекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Сведения об авторах

Виноградова Юлия Николаевна — руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения, главный научный сотрудник, доцент кафедры радиологии, хирургии и онкологии; доктор медицинских наук; AuthorID 288560.

Ильин Николай Васильевич — главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии; доктор медицинских наук, профессор. ilyin_prof@mail.ru.

PROFESSIONAL EDUCATION

Radiotherapy of Patients with a Relapses and Refractory Hodgkin's and Diffuse B-cell Large Cell Lymphoma (Lecture)

J.N. Vinogradova, N.V. Ilyin

A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies;
70 Leningradsкая str., Pesochnyi, Saint Petersburg, Russia 197758

Contact information: Vinogradova Julia winogradova68@mail.ru

Abstract

The lecture materials are based on 40 years of experience of the A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies and the International Lymphoma Radiotherapy Group (ILROG). The rationale and clinical scenarios for the use of radiation therapy for the unfavorable course of Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma are presented.

Key words: *relapses, refractory lymphoma, radiation therapy*

For citation: Vinogradova JN, Ilyin NV. Radiotherapy of Patients with a Relapses and Refractory Hodgkin's and Diffuse B-cell Large Cell Lymphoma (Lecture). Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(4):60-70. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-60-70

Information about the authors:

Vinogradova J.N. <https://orcid.org/0000-0002-0938-5213>.

Ilyin N.V. <https://orcid.org/0000-0002-8422-0689>.