

*СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ,
СИМПОЗИУМЫ*

*CONGRESSES, CONFERENCES,
SYMPOSIA*

Материалы 19-го Российского онкологического конгресса. Гематологическая секция «Лучевая терапия в онкогематологии» (ноябрь 2015 г., Москва)

Materials of the 19th Russian Oncological Convention. Hematological Breakup Group “Radiation Therapy in Oncohematology” (November, 2015; Moscow)

ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

С.И. Ткачев, д-р мед. наук

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

Получено: 12 октября 2015 г.

Принято в печать: 23 декабря 2015 г.

PAST AND FUTURE OF RADIATION THERAPY IN ONCOHEMATOLOGY

SI Tkachev, DSci

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

Received: October 12, 2015

Accepted: December 23, 2015

Использование лучевой терапии в онкогематологии берет свое начало с 1902 г., когда после неудачной попытки удаления большой опухоли в левой подчелюстной области у мальчика с лимфомой Ходжкина его направили к профессору W.A. Pusey, который провел пациенту рентгенотерапию (21 экспозиция по 10–15 мин) на зону быстро растущей плотной неподвижной опухоли. Через 2 нед. опухоль значительно уменьшилась в размере, а еще через 2 нед. перестала определяться вовсе. В 1902 г. W.A. Pusey описал это наблюдение в журнале медицинской ассоциации США в статье под названием «Случай саркомы и болезни Ходжкина, леченных с помощью X-лучей: предварительный отчет», что также стало первой публикацией об использовании лучевого воздействия в онкогематологии.

С этого времени на протяжении многих десятилетий лучевая терапия стала основным и единственным методом лечения лимфом. Лимфома Ходжкина, как отметил Henry Kaplan в 1980 г., заняла особое место в истории понимания онкологических заболеваний, т. к. многие принципы, важные для современной диагностики, стадирования и лечения, впервые были использованы при этой

болезни. Особо следует отметить, что почти все принципы лучевой терапии были разработаны на модели лимфомы Ходжкина и интерполированы на другие злокачественные опухоли, включая и другие лимфомы, отличающиеся значительным разнообразием.

Спустя почти четверть века Rene Gilbert предложил новую тактику лучевой терапии: лучевое воздействие в низких дозах не только на опухоль, но и на всю анатомическую зону, включающую пораженные лимфатические узлы.

Еще через 25 лет, в 1950 г., Vera Peters подошла почти вплотную к созданию радикальной программы лучевого лечения лимфомы Ходжкина в современном ее понимании. Она предложила осуществлять интенсивное лучевое воздействие на область вовлеченных лимфатических узлов в сочетании с профилактическим облучением зон, прилегающих к пораженной области. Это привело к улучшению выживаемости больных с I стадией лимфомы Ходжкина. Однако наличие только низкоэнергетических киловольтных источников излучения, не позволяющих подводить требуемые дозы излучения, особенно к расположенным глубоко опухолям, стало тормозом к даль-

нейшему развитию лучевого метода лечения не только лимфомы Ходжкина или других онкогематологических заболеваний, но и всех злокачественных опухолей.

Программа радикальной лучевой терапии показала возможность излечения до 80 % больных с локализованной I–II стадией лимфомы Ходжкина. К этим достижениям привел как накопленный многолетний опыт лучевой терапии, так и революция в техническом ее оснащении. В 1950-х годах появились мегавольтные гамма-терапевтические аппараты с источником излучения Co^{60} , а в 1960-е годы — линейные ускорители электронов, ставшие сегодня основным оборудованием для проведения дистанционной лучевой терапии. Стало возможным одновременно воздействовать на пораженные зоны и проводить профилактическое облучение областей, расположенных рядом. Объем лучевого воздействия от мантиевидного, включающего все лимфатические коллекторы выше диафрагмы, доводился до субтотального и даже тотального с включением паховых зон в высоких дозах ионизирующего излучения.

Радиобиологические и клинические исследования на большом материале, проведенные в 60–70-е годы прошлого века G.H. Fletcher, G. Kaplan, L.G. Shukovsky, H. Brincket, H. Loeffler с целью определить адекватную дозу лучевой терапии для больных лимфомой Ходжкина, подтвердили выводы о достижении максимального противоопухолевого эффекта в интервале 30–40 Гр. Показано, что после достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 36 Гр показатели полной регрессии опухоли не увеличиваются.

Большой вклад, изменивший стратегию лечения больных лимфомами от радикальной лучевой терапии до современной химиолучевой, внес известный радиолог Leonard Prosnitz в 1976 г. Он предложил использовать лучевое лечение после интенсивной химиотерапии при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина для усиления противоопухолевого эффекта и уменьшения объема лучевого воздействия.

Эта стратегия остается до настоящего времени и совершенствуется благодаря многочисленным рандомизированным исследованиям, проводимым EORTC, ECOG и особенно германской группой GHSG под руководством профессора V. Diehl.

Современные рекомендации комбинированного химиолучевого лечения классической лимфомы Ходжкина базируются на:

- разделении больных на группы риска;
- соблюдении основной концепции что объем лечения должен соответствовать объему поражения;
- лучевая терапия выполняется после химиотерапии на исходно пораженные зоны/узлы или исходно массивную/остаточную опухоль.

Лимфома Ходжкина и сегодня остается оптимальной моделью для построения новых программ лечения и изучения эффективности различных вариантов противоопухолевой терапии. Кроме того, возможно исследование частоты и выраженности отрицательных эффектов различных лечебных средств в связи с высокими показателями продолжительности жизни (≥ 20 –30 лет) у большинства пациентов молодого возраста. Только адекватная оценка 20–30-летних результатов позволит правильно построить будущие лечебные модели.

Многочисленные исследования длительного наблюдения за пациентами показывают, что в результате

использования значительных объемов лучевой терапии вплоть до субтотального и тотального, больших доз облучения (> 40 –45 Гр), особенно в комбинации с химиотерапией, большинство пациентов в отдаленный срок умирают не от прогрессирования основного заболевания, а от вторых опухолей, кардиоваскулярных и пульмональных осложнений. Например, риск наиболее часто встречающегося у женщин рака молочной железы возникает в среднем через 18,7 года при СОД на молочную железу 24 Гр и более. Кардиоваскулярные осложнения появляются при СОД на сердце более 15 Гр и особенно возрастают после СОД 35 Гр.

Цитостатические препараты могут привести к развитию лейкозов, доксорубин обладает кардиотоксическим свойством. Проявление токсичности блеомицина во время лечения достоверно уменьшает 5-летнюю общую выживаемость и в 6 раз увеличивает вероятность смерти от пневмонита, что, конечно же, необходимо учитывать при составлении новых программ комбинированного химиолучевого лечения.

Проведенные при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах в 90-е годы прошлого века и начале XXI в. исследования показали, что ранее применяемые СОД для эрадикации опухоли, особенно в комбинации с химиотерапией, превышены, как и объем лучевого воздействия. Дозы и объем облучения можно минимизировать в зависимости от факторов риска без ущерба для противоопухолевой эффективности с целью уменьшить нежелательные явления лучевой терапии. В современном комбинированном лечении лимфом лучевая терапия является мощным консолидирующим методом.

За истекшие после создания радикальной программы лучевого лечения лимфомы Ходжкина 50 лет объем лучевого воздействия снизился от субтотального и тотального до зон вовлеченных полей и даже вовлеченных узлов, а дозы ионизирующего излучения уменьшились с 40–45 до 20–36 Гр.

Уменьшение объема лучевого воздействия значительно снижает лучевую нагрузку на окружающие опухоль нормальные ткани и, особенно, критические органы (сердце, легкие, спинной мозг, молочная железа и др.). Снижению до минимума вероятности лучевых повреждений и развитию вторичных опухолей способствовал прогресс в лучевой диагностике (внедрение КТ, МРТ, ПЭТ-КТ), разработке техники и новых технологий лучевой терапии. Все это позволяет выявлять очаги поражения даже небольшого размера на разных этапах лечебного процесса, четко определять их границы, создавать объемное представление о зоне расположения опухоли, проводить расчеты дозного распределения в объеме, определять точность и гомогенность подведения дозы к опухоли, контролировать и учитывать движение опухоли и органов, связанных с дыханием.

В настоящее время объем лучевого воздействия при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах в лечебной практике варьирует от наибольшего (вовлеченное поле [IFRT] и вовлеченное место [ISRT]) к наименьшему (вовлеченные лимфатические узлы [INRT]). Для адекватного 3D-планирования лучевой терапии необходимы данные МРТ или ПЭТ-КТ до и после проведения химиотерапии.

Сегодня как в российских рекомендациях по лучевому лечению лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом,

Таблица 1. Программы комбинированной химиолучевой терапии при лимфоме Ходжкина

Статус опухоли	Программа
Ранние стадии, благоприятный прогноз	2–4 цикла AVBD + IFRT (INRT) 30–36 Гр
Ранние стадии, неблагоприятный прогноз	4–6 циклов AVBD + IFRT (INRT) 30–36 Гр
Распространенные стадии	6–8 циклов BEACOPP + IFRT (INRT) 30–36 Гр

так и в NCCN (версия 2.2015) предлагается планировать лучевое воздействие с учетом результатов МРТ или ПЭТ-КТ в объеме ISRT. Используется методика конформного или интенсивно модулированного воздействия. СОД на опухоль составляет 30–36 Гр. Допускается превышать дозу консолидирующего лечения только при положительных значениях ПЭТ в зонах накопления радиофармпрепарата (3–4 балла по шкале Deauville).

Претерпели изменения как схемы химиотерапии, так и варианты комбинированного химиолучевого лечения в ведущих клиниках Европы (табл. 1).

Общая 5-летняя выживаемость вне зависимости от стадии достигает 90 %. Количество больных, получающих современное лучевое лечение как в РФ, так и других странах, увеличивается. Например, число больных с лимфомой Ходжкина, получающих лечение с использованием самых передовых технологий — протонной и IMRT, выросло, по данным национальной онкологической базы США, с 1998 по 2011 г. с 3,1 до 19,1 %, а их 5-летняя общая выживаемость увеличилась с 89,9 до 94,7 %. Число осложнений и вторичных опухолей при использовании современных технологий и объемов лучевого лечения сокращается. Изучение базы данных канцер-регистра University of British Columbia показало, что современные технологии и использование объема лучевой терапии от INRT до IFRT у женщин моложе 50 лет с лимфомой Ходжкина не увеличивают риск рака молочной железы в течение 30 лет. Сравнение дозиметрических параметров различных современных методик лучевой терапии (30 Гр, 15 фракций) ранних стадий лимфомы Ходжкина с поражением лимфатических узлов средостения (3D CRT, VIMAT, томотерапия) показало, что средние дозы на

легкое составили 6,6 Гр, на сердце — 5,1 Гр, на молочную железу — 1 Гр. Это позволяет полностью избежать лучевых повреждений нормальных тканей (С. Fianola et al., 2010).

Однако исследования, изучающие влияние современной лучевой терапии на эффективность комбинированного химиолучевого лечения в зависимости от объема облучения, величины дозы 20–30 Гр, а также оценка отрицательных ее последствий практически отсутствуют. С другой стороны, инициировано огромное число исследований, в которых ведется поиск пациентов, не нуждающихся в лучевой терапии. В них часто делаются поспешные выводы при непродолжительных сроках наблюдения.

Лучевая терапия — важный консолидирующий компонент программного комбинированного химиолучевого лечения у подавляющего числа больных лимфомой Ходжкина и значительного числа больных неходжкинскими лимфомами. При некоторых вариантах онкогематологических заболеваний лучевая терапия используется как самостоятельный метод лечения.

Радиолог-онколог должен получать все данные о пациенте до химиотерапии для правильного планирования лучевого лечения.

Необходимо строгое соблюдение последовательности, срока и объема выполнения лучевого воздействия согласно последним данным доказательной медицины.

Переход к высоким технологиям лучевой терапии увеличивает противоопухолевую эффективность и уменьшает вероятность появления ранних и поздних отрицательных последствий лечения.

Локализация опухоли в средостении или рядом с критическими органами требует использования передовых технологий лучевой терапии — 3D-планирования с включением ПЭТ-КТ и проведение 3D CRT или IMRT.

Необходимы сравнительные рандомизированные клинические исследования с целью изучить влияние различных современных технологий (3D CRT, IMRT, VIMAT), объемов (IFRT, ISRT, INRT) и СОД лучевой терапии на эффективность комплексного лечения, частоту и выраженность ранних и поздних нежелательных реакций при лимфоме Ходжкина и неходжкинских лимфомах.



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

О.В. Мухортова, д-р мед. наук, И.П. Асланиди, д-р мед. наук, Е.П. Деревянко, канд. хим. наук, И.В. Екаева, канд. хим. наук, Т.А. Катунина

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Ленинский пр-т, д. 8, Москва, Российская Федерация, 119049

Получено: 2 ноября 2015 г.

Принято в печать: 24 декабря 2015 г.

USE OF POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY IN ONCOHEMATOLOGY

OV Mukhortova, DSci, IP Aslanidi, DSci, EP Derevyanko, PhD, IV Ekaeva, PhD, TA Katunina

A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 8 Leninskii pr-t, Moscow, Russian Federation, 119049

Received: November 2, 2015

Accepted: December 24, 2015

За последние годы позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), стала неотъемлемой частью диагностического алгоритма при онкогематологических заболеваниях. Наиболее ши-

рокое применение метод нашел у больных с лимфомами, активно накапливающими ¹⁸F-фтордезоксиглюкозу (¹⁸F-ФДГ) — основной препарат, используемый в клинической ПЭТ-диагностике. Большая интенсивность накопления

^{18}F -ФДГ в опухоли до начала лечения обеспечивает высокую точность результатов ПЭТ-КТ при использовании метода на различных этапах обследования пациентов.

Стабильно активным накоплением ^{18}F -ФДГ характеризуется лимфома Ходжкина, а также наиболее часто встречающиеся агрессивные неходжкинские В- и Т-клеточные лимфомы (диффузная В-крупноклеточная, первичная медиастинальная В-крупноклеточная, из клеток мантии, Беркитта, ангиоиммунобластная Т-клеточная, анапластическая, НК/Т-клеточная назальный тип, фолликулярная III–IV типа и др.). Большинство индолентных лимфом (маргинальной зоны с поражением селезенки, MALT, лимфоцитарная/хроническая лимфобластная, фолликулярная I–II типов и др.), а также первичные кожные лимфомы накапливают ^{18}F -ФДГ слабо. Кроме того, при этих лимфомах в пределах одного иммуноморфологического варианта опухоли возможна большая вариабельность в уровне накопления препарата — от высокого до низкого. Следует также помнить об ограничении возможности использования ПЭТ-КТ при поражении органов, которые накапливают ^{18}F -ФДГ в физиологических условиях, — это головной мозг, лимфоидное кольцо носо- и ротоглотки, слюнные железы, желудок, кишечник, почки, мочевого пузыря [1, 2].

Таким образом, в рутинной клинической практике ПЭТ-КТ следует использовать только у больных первой группы (с лимфомой Ходжкина и агрессивными неходжкинскими лимфомами), тогда как при других лимфомах в большинстве случаев применяются традиционные методы диагностики [3, 4].

В соответствии с последней редакцией Международных рекомендаций по стадированию и оценке эффективности лечения лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом (Lugano, 2014 г.) ПЭТ-КТ применяется на следующих этапах:

- 1) до начала лечения с целью более точного стадирования и оценки исходных метаболических характеристик опухоли у конкретного пациента, которые определяют возможность эффективного применения метода на последующих этапах. Кроме того, исходные ПЭТ-данные имеют большое значение для повышения точности оценки эффективности лечения, а также для определения объема лучевой терапии (размера полей облучения и их количества);
- 2) перед 3-м циклом противоопухолевого лечения промежуточное обследование. В рутинной практике используется для раннего выявления химиорезистентности, в научных протоколах — для определения (выделения) прогностически благоприятной группы больных с возможной последующей деэскалацией терапии;
- 3) после завершения первичной программной терапии для оценки ее эффективности;
- 4) при рецидивах заболевания до начала терапии с последующим рестадированием;
- 5) после завершения противорецидивного лечения для оценки его эффективности;
- 6) в период отбора пациентов на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и прогноза ее эффективности [5–11].

Для обеспечения максимальной достоверности результатов ПЭТ-КТ следует соблюдать сроки ее выпол-

нения: не ранее чем через 2, а лучше — через 3 нед. после завершения химиотерапии и не ранее чем через 3 мес. после завершения лучевой терапии [6]. Кроме того, необходимо отметить, что при планировании ПЭТ-КТ следует исключать из диагностики изолированное выполнение КТ. Это позволит избежать дублирования исследований и снизить лучевую нагрузку на пациента.

К настоящему времени у больных лимфомой Ходжкина и агрессивными неходжкинскими лимфомами выполнение ПЭТ-КТ до начала лечения для более точного стадирования и после его завершения для определения полноты ремиссии признано «золотым стандартом» обследования и должно, при наличии возможности, проводиться в рутинной практике всем больным. Использование результатов ПЭТ-КТ на других этапах лечения лимфом находится в процессе научных разработок [6, 10, 11].

Общепризнанной считается высокая точность результатов ПЭТ-КТ при оценке эффективности лечения лимфом. Данные ПЭТ оцениваются визуально по 5-балльной шкале Deauville [6]. Интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в патологическом очаге сравнивается с интенсивностью накопления препарата в неизмененных отделах средостения или в правой доле печени:

- 1 балл — отсутствие накопления препарата в определяемом ранее патологическом очаге;
- 2 балла — накопление препарата в патологическом очаге не превышает по интенсивности накопление его в неизмененных отделах средостения;
- 3 балла — накопление препарата в патологическом очаге выше, чем в средостении, но не превышает накопление его в правой доле печени;
- 4 балла — накопление препарата в патологическом очаге несколько выше, чем в печени;
- 5 баллов — накопление препарата в патологическом очаге значительно выше, чем в печени, или диагностируется появление новых патологических очагов, связанных с заболеванием.

Необходимо помнить, что интерпретация результатов ПЭТ по шкале Deauville проводится только с учетом клинических и исходных ПЭТ-данных, а также этапа лечения. При использовании метода в рутинной клинической практике результаты 1, 2 и 3 балла по шкале Deauville, полученные как в процессе лечения, так и после его завершения, считаются ПЭТ-отрицательными, свидетельствующими о полном метаболическом ответе на лечение, и приравниваются к полной ремиссии заболевания независимо от наличия или отсутствия резидуальной опухолевой массы. При использовании риск-адаптированной стратегии лечения у больных, включенных в научные протоколы, при анализе промежуточной ПЭТ (перед 3-м циклом полихимиотерапии [ПХТ]) ПЭТ-отрицательными считаются только результаты 1 и 2 балла по шкале Deauville, тогда как результаты 3, 4 и 5 баллов расцениваются как ПЭТ-положительные. Такой порог деления обеспечивает высокую точность выявления прогностически благоприятной (ПЭТ-отрицательной) группы больных, у которых возможна в рамках проводимых научных протоколов деэскалация лечения.

Показатели 4 и 5 баллов трактуются по-разному в зависимости от этапа лечения и динамики полученных результатов в сравнении с исходными ПЭТ-данными. При проведении ПЭТ в процессе ПХТ **4 балла с уменьшением**

интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ в патологическом очаге по сравнению с исходными данными характеризуют наличие чувствительности к проводимому противоопухолевому лечению. Подобный результат, полученный после завершения лечения (ПХТ или химиолучевого), свидетельствует о наличии резидуальной активности опухоли и характеризует частичный метаболический ответ. При проведении ПЭТ в процессе ПХТ **5 баллов с уменьшением интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ** в патологическом очаге в сравнении с исходными данными характеризуют низкую чувствительность к проводимой химиотерапии, а после завершения лечения говорят о наличии активной опухоли и неэффективности лечения. Результаты **4 и 5 баллов с увеличением интенсивности накопления** по сравнению с исходными данными **или с появлением новых очагов** всегда (независимо от этапа лечения) свидетельствуют о неэффективности терапии и прогрессировании заболевания [5–6].

Однако необходимо помнить о возможности получения ложноположительных результатов ПЭТ, особенно у пациентов после интенсивной ПХТ, связанных с наличием воспалительных и инфекционных процессов, а также после проведения иммунотерапии. С связи с этим одиночные ПЭТ-положительные очаги, наличие которых диктует необходимость интенсификации лечения, должны быть верифицированы иммуноморфологически.

Возможности применения ПЭТ при других онкогематологических заболеваниях изучены меньше, чем при лимфомах. Тем не менее метод все шире используется при множественной миеломе. Первые данные свидетельствуют о том, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у первичных (до лечения) больных миеломой имеет высокую чувствительность при диагностике как костных, так и внекостных очагов поражения и существенно превосходит по точности результаты традиционных методов диагностики. Уровень накопления ^{18}F -ФДГ в очаге поражения имеет прогностическое значение. Интенсивное накопление ^{18}F -ФДГ ассоциируется с агрессивным течением множественной миеломы и неблагоприятным прогнозом. В настоящее время уже совершенно ясно, что результаты рентгенографии и КТ не являются более «золотым стандартом» в оценке костных очагов и что данные ПЭТ имеют более высокую информативность. При оценке эффективности лечения результаты ПЭТ рекомендуется использовать в комплексе с лабораторными данными. Исчезновение метаболической активности в зонах очагов поражения свидетельствует об эффективном лечении. В отдельных первых исследованиях ПЭТ-отрицательные результаты, полученные перед аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, ассоциируются с хорошим прогнозом, тогда как ПЭТ-положительные — с низкой бессобытийной выживаемостью [12–14].

Перспективы развития ПЭТ диагностики в онкогематологии связаны с:

- синтезом новых высокоспецифичных препаратов, например ^{18}F -фтортимидина для оценки пролиферативной активности опухоли;

- изучением метаболических характеристик опухоли, например исходного метаболического ее объема как биомаркера прогноза заболевания;
- анализом возможности комбинированного использования результатов ПЭТ с данными других методов диагностики для ранней и максимально точной оценки прогноза гематологических заболеваний, например сочетанная оценка результатов промежуточной ПЭТ и биологического профиля опухоли у больных лимфомами;
- развитием новых гибридных технологий, в частности ПЭТ-МРТ, открывающих новые горизонты для использования метода [15].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kostakoglu L, Cheson BD. State-of-the-art research on "lymphomas: role of molecular imaging for staging, prognostic evaluation, and treatment response". *Front Oncol.* 2013;3:212. doi: 10.3389/fonc.2013.00212.
2. Meignan M, Hutchings M, Schwartz L. Imaging in Lymphoma: The Key Role of Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography. *The Oncologist.* 2015;20:890–5. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0036.
3. Omur O, Baran Y, Oral A, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-CT for extranodal staging of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Diagn Interv Radiol.* 2014;10:185–92. doi: 10.5152/dir.2013.13174.
4. Barrington SF, Mikhaeel NG. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? *Br J Haematol.* 2014;164:315–28. doi: 10.1111/bjh.12601.
5. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014;32:3048–58. doi: 10.1200/jco.2013.53.5229.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014;32:3059–67. doi: 10.1200/jco.2013.54.8800.
7. Cheng G, Alavi A. Value of ^{18}F -FDG PET versus iliac biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in the case of Hodgkin's disease: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2013;34(1):25–31. doi: 10.1097/mnm.0b013e32835afc19.
8. Chen YK, Yeh CL, Tsui CC, et al. F-18 FDG PET for evaluation of bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2011;36:553–9. doi: 10.1097/rlu.0b013e318217aef.
9. Hutchings M. FDG-PET response-adapted therapy: is ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography a safe predictor for a change of therapy? *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28(1):87–103. doi: 10.1016/j.hoc.2013.10.008.
10. Gallamini A, Barrington S, Biggi A, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematol.* 2014;99(6):1107–13. doi: 10.3324/haematol.2013.103218.
11. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:284–92. doi: 10.1016/s1470-2045(15)70013-6.
12. Haznedar R, Aki SZ, Akdemir OU, et al. Value of ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography/computed tomography in predicting survival in multiple myeloma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1046–53. doi: 10.1007/s00259-011-1738-8.
13. Zamagni E, Nanni C, Tacchetti P, et al. Positron emission tomography with computed tomography-based diagnosis of massive extramedullary progression in a patient with high-risk multiple myeloma. *Clin Lymph Myel Leuk.* 2014;14(3):e101–4. doi: 10.1016/j.clml.2013.12.014.
14. Lee E, Lee H, Lee SJ, et al. Baseline F-18 FDG PET uptake of bone marrow as a survival predictor in patients with multiple myeloma. *Clin Lymph Myel Leuk.* 2015;15(Suppl 3):e114–5. doi: 10.1016/j.clml.2015.07.295.
15. Meignan M. FDG-PET as a biomarker in lymphoma: from qualitative to quantitative analysis. *Hematol Oncol.* 2015;33:38–41. doi: 10.1002/hon.2214.



ЗНАЧЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

Г.С. Тумян, д-р мед. наук

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

Получено: 25 октября 2015 г.

Принято в печать: 22 декабря 2015 г.

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к первичным экстранодальным опухолям и происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы. Болезнь чаще встречается у молодых женщин. Медиана возраста составляет примерно 30 лет. Опухоль характеризуется преимущественно местнораспространенным характером роста в пределах переднего верхнего средостения с частым вовлечением органов грудной клетки. Заболевание обычно проявляется симптомами компрессии медиастинальных структур с развитием плеврита и/или перикардита, синдромом сдавления верхней полой вены. У $1/3$ больных наблюдается вовлечение экстранодальных органов за пределами средостения (почек, надпочечников, поджелудочной железы, яичников, ЦНС).

В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2014 г. получало лечение 103 больных с иммуноморфологическим диагнозом ПМВКЛ. Медиана возраста составила 30 лет (диапазон 15–63 года), 55 % были женщины. У 62 % больных при первом обращении отмечался локальный процесс в пределах средостения, примерно у $1/3$ пациентов определялся плеврит или перикардит (в 26 случаях выпот был сочетанным), у 46 % — синдром сдавления верхней полой вены.

Опухолевый субстрат при ПМВКЛ обычно представлен диффузным лимфоидным инфильтратом из клеток среднего и крупного размера с округло-овальными или многодольчатыми ядрами, с морфологией центробластов и иммунобластов в различных соотношениях. Характерным признаком является стромальный склероз с формированием альвеолоподобного строения, часто присутствуют поля некроза. При иммуногистохимическом исследовании опухолевой ткани определяется экспрессия пан-В-клеточных антигенов, В-клеточных транскрипционных факторов (РАХ5, Oct-2, ВОВ.1 и MUM1), отсутствует экспрессия иммуноглобулина М, часто отмечается коэкспрессия антигенов CD23 и CD30. Антиген CD30 экспрессируется примерно в 80 % случаев, но в отличие от лимфомы Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомы — более слабо и менее гомогенно.

В качестве первого метода противоопухолевого воздействия могут использоваться различные режимы иммунохимиотерапии: R-СНОР, МАСОР-В ± R, DA-ЕРОСН-R, причем преимущество одной схемы перед другой не показано. Согласно нашим данным, статистически значимых различий в отдаленных результатах лечения ПМВКЛ в группах с различным режимом терапии (R-СНОР — 18 больных, МАСОР-В ± R — 52, R-ЕРОСН — 16) не получено ($p = 0,4$). При медиане наблюдения 34 мес. выживаемость без прогрессирования составила 83 %. Следует отметить, что ни у одного из 16 больных, получавших

SIGNIFICANCE OF RADIATION THERAPY IN PRIMARY MEDIASTINAL B-LARGE CELL LYMPHOMA

GS Tumyan, DSci

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

Received: October 25, 2015

Accepted: December 22, 2015

лечение по программе R-ЕРОСН, не зарегистрировано развития рецидивов или прогрессирования болезни, хотя небольшое число наблюдений не позволяет делать окончательных выводов.

После завершения лекарственного лечения у большинства больных ПМВКЛ сохраняется значительная резидуальная масса в средостении. Это создает серьезные трудности в разграничении остаточной опухолевой и фиброзной тканей. Последняя присутствует при этой форме заболевания. Наиболее информативной в данной ситуации является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Этот метод исследования в настоящее время включен в стандарты оценки эффективности лечения при лимфоме Ходжкина и диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ). В то же время информативность и прогностическая ценность ПЭТ при ПМВКЛ пока еще изучаются. Так, в ретроспективное исследование Memorial Sloan-Kettering Cancer Center было включено 54 больных ПМВКЛ, которые получали лечение по программе R-СНОР/ICE без лучевой терапии (ЛТ) [1]. Общая (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) в течение 3 лет составили 88 и 78 % соответственно в группе ПЭТ-отрицательных больных. ПЭТ на промежуточных этапах лечения была выполнена у 51 из 54 больных, у 24 (47 %) из них определялись очаги патологического накопления радиофармпрепарата. Однако этот факт не имел отрицательного влияния на дальнейшее течение заболевания.

В другом ретроспективном исследовании канадских ученых показано, что частота ПЭТ-положительных случаев после иммунохимиотерапии при ПМВКЛ выше, чем при ДВКЛ, и составляет примерно 41 % [2]. Для анализа значения и стандартизации оценки результатов ПЭТ-КТ Международная группа по экстранодальным лимфомам (IELSG) инициировала в 2007 г. проспективное исследование, включавшее 115 больных ПМВКЛ, ПЭТ-данные которых были доступны для централизованного изучения [3]. Все пациенты получали стандартное лечение (R-СНОР-21/14 vs R-МАСОР-В vs R-ВАСОР-В), 102 (89 %) больным проводилась затем консолидирующая ЛТ. Полный метаболический ответ (1–2 балла по шкале Deauville) был достигнут у 54 (47 %) больных [4]. У 61 пациента накопление радиофармпрепарата в резидуальной опухоли было выше, чем фоновое в средостении, при этом у 27 (23 %) пациентов оно было ниже, чем в печени (3 балла по шкале Deauville), а у 34 (30 %) — значительно выше (4–5 баллов по шкале Deauville). Полный метаболический ответ является важным предиктором благоприятного прогноза: 5-летняя ВБП составила 98 и 82 % ($p = 0,0044$), а ОВ — 100 и 91 % ($p = 0,0298$) соответственно. Необходимо отметить, что у 27 больных с данными ПЭТ, соответствующими 3 баллам по шкале

Deauville, отдаленные результаты лечения были такими же хорошими, как и у ПЭТ-отрицательных пациентов. Авторы делают вывод, что уровень накопления препарата в печени при ПМВКЛ является наиболее информативным и прогностически значимым фактором, позволяющим идентифицировать больных с низким (1–3 балла по шкале Deauville) и высоким риском (4–5 баллов по шкале Deauville): 5-летняя ВВП составила 99 и 68 % ($p < 0,0001$), ОВ — 100 и 83 % ($p = 0,0003$) соответственно.

Аналогичные результаты сообщают американские авторы после применения программы DA-EPOCH-R. У 50 % больных ПМВКЛ после завершения иммунохимиотерапии сохраняется ПЭТ-позитивность при сравнении с фоновым в средостении (≥ 3 баллов по шкале Deauville). Тем не менее без дальнейшего лечения только у 3 из 18 пациентов развился рецидив заболевания, причем во всех наблюдениях интенсивность накопления радиофармпрепарата соответствовала 5 баллам по шкале Deauville [5].

Таким образом, при ПМВКЛ отмечается большое число ложноположительных результатов, что, возможно, связано с применением ритуксимаба и активностью тимуса у большинства молодых больных. Это предположение подтверждается отсутствием прогностического значения данных промежуточных ПЭТ при ПМВКЛ. Было бы логично предположить, что для нивелирования воспалительной реакции желательнее выполнять исследование на более поздних сроках после завершения иммунохимиотерапии, однако потеря преимущества в применении ЛТ у тех больных, которым она действительно показана, делает сомнительной целесообразность этой гипотезы. Очевидно одно: необходимы дальнейшие исследования для определения возможности изменения программы лечения или отказа от ЛТ у больных ПМВКЛ с учетом результатов ПЭТ.

В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России ПЭТ после окончания лекарственного лечения выполнена 56 больным ПМВКЛ, из них у 20 (36 %) определялись очаги патологического накопления радиофармпрепарата в остаточной опухоли. У ПЭТ-отрицательных больных 5-летняя ВВП оказалась значительно выше (91 и 50 % соответственно; $p = 0,05$).

Целесообразность облучения средостения является, пожалуй, наиболее обсуждаемым вопросом при ПМВКЛ. На одной чаше весов — увеличение риска вторых опухолей, в частности рака молочной железы, и кардиопульмональные осложнения у молодых больных; на другой — крайне неблагоприятный прогноз в случае развития рецидива заболевания. После рецидива 2-летняя ОВ больных ПМВКЛ не превышает 15 %. Исторически наилучшие результаты получены при применении химиолучевого лечения. Согласно данным IELSG, глубина противоопухолевого ответа значительно

возрастает после применения облучения, причем независимо от вида химиотерапии. Частота полных ремиссий после химиотерапии составляет 51 %, после ЛТ — 74 % [6]. Позднее многие исследовательские группы показали переход ПЭТ-позитивности в ПЭТ-негативность после применения облучения. В 2 ретроспективных исследованиях продемонстрировано улучшение показателей бессобытийной и общей выживаемости при добавлении ЛТ.

С другой стороны, в литературе немало сообщений о безболезненной для пациентов возможности избежать облучения. В ретроспективном исследовании канадских авторов рутинное применение ЛТ в качестве консолидации после иммунохимиотерапии не улучшило отдаленных результатов [7]. Согласно их данным, 96 больных ПМВКЛ получали R-СНОР. До 2005 г. всем проводилось облучение. Позднее из 59 больных, включенных в исследование, ЛТ получило только 24 (41 %) пациента, которые имели ПЭТ-положительные результаты после лекарственного лечения. При медиане наблюдения более 5 лет выживаемость больных в разных группах оказалась одинаковой, что подтверждает вывод о возможности отказа от ЛТ при определенных условиях. Этот вывод подтверждают американские исследователи: 3-летняя бессобытийная выживаемость после программы DA-EPOCH-R составляет 93 %, при этом ЛТ была проведена только 2 больным [5]. По-видимому, эти противоречивые литературные данные будут разрешены после опубликования результатов крупного международного исследования (IELSG 37), дизайн которого включает централизованную оценку результатов ПЭТ и рандомизацию ПЭТ-отрицательных пациентов после иммунохимиотерапии на дальнейшее наблюдение или консолидирующую ЛТ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Moskowitz CH, Hamlin PA, Maragulia J, et al. Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B cell lymphoma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010;118: Abstract 420.
2. Savage KJ, Yenson PR, Shenkier T, et al. The outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) in the R-CHOP treatment era. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2012;120: Abstract 303.
3. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, et al. 18-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography predicts survival following chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B cell lymphoma: results of the IELSG 26 Study. J Clin Oncol. 2014;32(17):1769–75. doi: 10.1200/jco.2013.51.7524.
4. Meignan M, Barrington S, Ilti E, et al. Report on the 4th International Workshop on Positron Emission Tomography in Lymphoma. Leuk Lymphoma. 2014;55(1):31–7. doi: 10.3109/10428194.2013.802784.
5. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose adjusted EPOCH-Rituximab therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2013;368(15):1408–16. doi: 10.1056/nejmoa1214561.
6. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. Haematologica. 2002;87(12):1258–64.
7. Savage K, Al-Rajhi N, Voss N, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. Ann Oncol. 2006;17:123–30. doi: 10.1093/annonc/mdj030.



РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В СОВРЕМЕННЫХ ПРОГРАММАХ ЛЕЧЕНИЯ Т-ЛИМФОБЛАСТНОЙ ЛИМФОМЫ

О.Ю. Баранова, канд. мед. наук

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

Получено: 5 ноября 2015 г.

Принято в печать: 23 декабря 2015 г.

В современной классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (2008 г.) Т-лимфобластная лимфома (Т-ЛБЛ) и Т-клеточные острые лимфобластные лейкозы (Т-ОЛЛ) рассматриваются в рамках единой нозологической категории и представляют собой опухоли из Т-клеток-предшественниц. Условной границей между ними служит число бластных клеток в костном мозге (25 %). Термин «Т-ЛБЛ», как правило, используется в случаях преимущественного опухолевого поражения переднего средостения и при минимальных признаках вовлечения костного мозга.

На протяжении последнего десятилетия продолжают научные споры о том, являются ли Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ одним или все же разными заболеваниями (D. Hoelzer et al. Clin. Lymph. Myel., 2009). Несомненно, они характеризуются рядом сходств в клинической картине и встречаются преимущественно в молодом возрасте у лиц мужского пола. Вместе с тем при Т-ЛБЛ в большинстве случаев наблюдается массивное опухолевое образование в переднем средостении, нередко сопровождающееся развитием плеврита. Иммунофенотип этих заболеваний идентичный, однако отмечаются существенные различия в частоте иммуноподвариантов, что и определяет различия в клинической картине заболеваний. Так, частота тимического варианта при Т-ЛБЛ превышает 90 %, в то время как для Т-ОЛЛ более характерны ранние (костномозговые) иммуноподварианты: про- и пре-Т. Кроме того, в ряде недавно опубликованных исследований установлены различия в молекулярно-генетическом профиле. В частности, наблюдается гиперэкспрессия MML1 при Т-ЛБЛ и CD47 при Т-ОЛЛ. Различия также касаются и лечебных подходов: при Т-ОЛЛ они более интенсифицированные с более широкими показаниями к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первой полной ремиссии (ПР).

Первоначально, лечение Т-ЛБЛ проводилось по стандартным программам терапии неходжкинских лимфом (НХЛ; режим СНОР). Однако непосредственная эффективность и показатели отдаленной безрецидивной выживаемости (БРВ) были неудовлетворительными (S. Cortellazo. Oncol. Hematol., 2010). Более интенсифицированные программы лечения НХЛ с включением поддерживающего этапа и профилактики нейрорлейкоза позволили улучшить результаты терапии.

В настоящее время программы, разработанные для лечения ОЛЛ, являются стандартом для Т-ЛБЛ и позволяют получить ПР в среднем у 80 % больных с показателем 5-летней БРВ 72 %.

В большинстве современных педиатрических протоколов лучевая терапия на область средостения у больных Т-ЛБЛ исключена. Основанием послужило исследование

ROLE OF RADIATION THERAPY IN MODERN PROGRAMS FOR TREATMENT OF T-LYMPHOBLASTIC LYMPHOMA

OYu Baranova, PhD

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

Received: November 15, 2015

Accepted: December 23, 2015

группы BFM (A. Reiter et al. Blood, 2000). В цитируемом исследовании лечение детей с Т-ЛБЛ проводилось по протоколу ОЛЛ с включением антрациклинов, циклофосфамида, высоких доз метотрексата (7 г/м^2), с длительной поддерживающей терапией, профилактическим краниальным облучением (в дозе 12 Гр) при невозможности выполнения люмбальных пункций, но без облучения средостения. Показатель 5-летней бессобытийной выживаемости составил 90 % при низкой частоте локальных рецидивов в средостении (всего 7 %). Исследователи подчеркивают важную роль высоких доз метотрексата в профилактике локальных рецидивов, применение которых у взрослых ограничено тяжелой нейротоксичностью.

При Т-ЛБЛ взрослых роль лучевой терапии на область средостения в современных протоколах ОЛЛ четко не определена. Рандомизированные проспективные исследования отсутствуют, в доступных рекомендательных системах значение облучения средостения четко не указано (ELN, NCCN, 2015). Тем не менее результаты ряда исследований свидетельствуют о снижении частоты локальных рецидивов при проведении лучевой терапии на опухоль в средостении на этапе консолидации в рамках стандартных (BFM-like), а также интенсифицированных (hyper-CVAD) протоколов ОЛЛ.

В серии исследований германской группы по изучению ОЛЛ (GMALL) частота рецидивов в средостении оказалась высокой и составила 47 % среди всех рецидивов, несмотря на то что большинству больных (85 %) на этапе консолидации было проведено облучение средостения в дозе 24 Гр (D. Hoelzer. Blood, 2002). Авторы исследований сделали вывод о необходимости использования более высокой дозы лучевой терапии (36 Гр). В исследовании, проведенном в MDACC, использование дозы 30–39 Гр на этапе консолидации после курсов hyper-CVAD позволило существенно снизить частоту локальных рецидивов в средостении до 12 % (D.A. Thomas. Blood, 2004).

Таким образом, на современном этапе лечение больных Т-ЛБЛ должно проводиться по протоколам, разработанным для ОЛЛ, с длительной поддерживающей терапией. Обязательным компонентом программной терапии Т-ЛБЛ является профилактика нейрорлейкоза. При этом роль профилактического краниального облучения в рамках современных интенсифицированных программ с адекватной интратекальной профилактикой нейрорлейкоза минимизирована. Облучение средостения в адекватных дозах (30–36 Гр) снижает риск развития рецидивов в зоне облучения, однако не является обязательным компонентом современных программ ОЛЛ.

Роль ТГСК при Т-ЛБЛ в первой ПР остается неясной. Очевидна необходимость дальнейшего изучения факторов прогноза для разработки риск-адаптированной

терапии (перспективной является оценка роли минимальной остаточной болезни (МОБ) и данных ПЭТ для определения показаний к ТГСК). АутоТГСК при Т-ЛБЛ демонстрирует аналогичные результаты в сравнении со стандартной химиотерапией в рамках современных протоколов лечения ОЛЛ. АллоТГСК представляется более подходящей опцией для лечения рецидивов (ПР > 1) либо при поражении костного мозга.

В отделении гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России лечение больных с Ph-негативными ОЛЛ и Т-ЛБЛ проводится по протоколу «ОЛЛ-2009», разработанному в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (ClinicalTrials.gov, № NCT01193933). Основными принципами протокола являются его многокомпонентность с использованием 8 цитостатических агентов, непрерывность и длительность с обязательным этапом поддерживающей терапии на протяжении 2 лет.

Согласно дизайну, облучение средостения в суммарной очаговой дозе 36 Гр рекомендовано пациентам с большой опухолевой массой в переднем средостении в дебюте при наличии остаточной опухолевой массы перед этапом поддерживающей терапии. Профилактика нейролейкоза предусматривает проведение только люмбальных пункций. Краниальное облучение в дозе 24 Гр используется в качестве лечебной опции при нейролейкозе.

Исследование в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России было инициировано в 2009 г. За это время лечение по протоколу получило 28 первичных больных ОЛЛ и 10 пациентов с Т-ЛБЛ. Среди больных Т-ЛБЛ преобладали мужчины молодого возраста (медиана 30 лет). Поражение костного мозга было диагностировано у 10 % больных (при этом число бластных клеток не превышало 22 %). У всех пациентов выявлено массивное поражение средостения. Нейролейкоз и спленомегалия были редкими (< 3 %). У большинства больных Т-ЛБЛ (90 %) был диагностирован иммуноподвариант тимического этапа дифференцировки Т-клеток.

Непосредственные результаты терапии Т-ЛБЛ оказались высокими и практически не отличались от таковых при В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ. ПР были достигнуты у 9 (90 %)

больных, резистентное течение наблюдалось у 1 (10 %) пациента. Летальных исходов в период индукции не отмечалось.

Массивное опухолевое поражение средостения в дебюте заболевания диагностировано у 15 из 38 больных: 5 (56 %) — Т-ОЛЛ, 10 (100 %) — Т-ЛБЛ. Полная редукция опухоли после проведения как минимум двух фаз индукции (поздний ответ) отмечалась у 5 (36 %) пациентов. У 9 (64 %) больных перед этапом поддерживающей терапии по данным КТ продолжала определяться остаточная опухоль в средостении. На постконсолидационном этапе 2 из этих 9 пациентов выполнена родственная аллоТГСК (поводом для ее проведения помимо наличия остаточной опухоли средостения также послужили поражение костного мозга в дебюте и сохраняющийся МОБ-положительный статус клеток костного мозга перед этапом поддерживающей терапии). Лучевая терапия в дозе 30–36 Гр проведена 5 больным.

Медиана наблюдения за 38 больными, получившими лечение по протоколу «ОЛЛ-2009», составила 2,5 года. Завершили программу 18 больных, в т. ч. 4 пациентам проведена родственная аллоТГСК. Долгосрочные результаты терапии оказались удовлетворительными и значительно не различались при Т-ЛБЛ, Т-ОЛЛ и В-ОЛЛ. Показатель 5-летней ОВ при Т-ЛБЛ составил 70 %, а 5-летней БРВ — 87 %. Отмечался лишь один ранний рецидив у больного Т-ЛБЛ.

Таким образом, лечение больных Т-ЛБЛ по протоколу «ОЛЛ-2009» демонстрирует высокую непосредственную эффективность, долгосрочную выживаемость даже при малом числе ТГСК. Профилактика нейролейкоза с помощью люмбальных пункций с интратекальным введением цитостатических препаратов без краниального облучения в рамках интенсивного протокола (с включением двух курсов интенсифицированной консолидации цитарабином и метотрексатом) представляется оправданной. Рецидив в виде нейролейкоза диагностирован только у 1 больного. Кроме того, при проведении лучевой терапии в дозе 36 Гр на остаточную опухоль средостения при Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ локальных рецидивов в зоне облучения не зарегистрировано.



ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

Ю.Н. Виноградова, д-р мед. наук

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, ул. Ленинградская, д. 70, пос. Песочный, Ленинградская область, Российская Федерация, 197758

Получено: 2 ноября 2015 г.

Принято в печать: 22 декабря 2015 г.

История развития методов облучения больных с лимфомами насчитывает более века. В настоящее время в связи с бурным технологическим прорывом в лучевой терапии и накоплением радиобиологических знаний появилась настоятельная необходимость их использования при облучении пациентов с лимфомами на фоне современной химиотерапии и таргетного лечения. Очевидно, что расши-

RADIATION THERAPY IN COMBINED TREATMENT OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

YuN Vinogradova, DSci

Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, 70 Leningradskaya str., Pesochny, Leningrad Oblast, Russian Federation, 197758

Received: November 2, 2015

Accepted: December 22, 2015

рение возможностей и практического применения лучевой терапии при лимфомах может повысить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Этому же будут способствовать и дальнейшие разработки в данном направлении, которые уже ведутся в России, Европе и США.

В настоящее время по сравнению с прошлым веком роль лучевой терапии значительно изменилась. Она стала

частью мультимодального подхода в терапии. В связи с развитием лекарственного лечения ушли в прошлое крупные поля сложной конфигурации и профилактическое облучение при лучевой терапии. Облучение только пораженных зон (IFRT) стало стандартом. В Европе активно продвигается концепция конформной лучевой терапии только на пораженные лимфатические узлы (INRT). В США внедряется облучение пораженного места (ISRT), которое по объему занимает промежуточное положение между IFRT и INRT. В последнее время такой подход применяется и в нашем Центре. Наиболее приняты в большинстве центров суммарные очаговые дозы 30–36 Гр.



ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ КАК САМОСТОЯТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

О.П. Трофимова, д-р мед. наук

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

Получено: 3 ноября 2015 г.

Принято в печать: 22 декабря 2015 г.

В настоящее время лечение пациентов с онкогематологическими заболеваниями является мультимодальным. За последние десятилетия соотношение вкладов лучевой и лекарственной терапии изменилось в пользу последней, но и сегодня лучевая терапия — это важный и неотъемлемый компонент комплексного лечения опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. В лечении некоторых онкогематологических заболеваний лучевая терапия является самостоятельным методом противоопухолевого воздействия.

Нодулярная лимфома Ходжкина (ЛХ) с лимфоидным преобладанием — редкий подтип ЛХ (составляет 3–8 %). Отличается от классической ЛХ морфологическими, иммунофенотипическими и клиническими характеристиками. Большинство больных имеют ранние стадии заболевания. В 1944 г. Н. Jackson и F. Parker по морфологическим критериям выделили один из подтипов ЛХ, который отличался индолентным течением и был назван ими «парагранулемой». Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием имеет отличную от классической ЛХ морфологическую картину. Основными отличительными признаками являются наличие «попкорн»-клеток, экспрессия CD20, CD45 и CD79a и отсутствие экспрессии CD15 и CD30. Неблагоприятными прогностическими факторами считаются возраст больных старше 45 лет, наличие В-симптомов, распространенные стадии, уровень гемоглобина менее 105 г/л, лимфопения, низкий уровень альбумина.

Согласно международным рекомендациям (NCCN, ILROG, EORTC, ESMO) и Всероссийским клиническим рекомендациям для лечения больных ЛХ IA–IIA стадии с лимфоидным преобладанием без факторов риска, первым методом лечения служит лучевая терапия в дозе 30–36 Гр, а при IB–IIB стадии — комбинированная химиолучевая терапия. Необходимо обеспечивать активное наблюдение, поскольку даже у больных с радикально удаленными лимфатическими узлами частота рецидивов

Исследования зарубежных и отечественных авторов показали большое значение лучевого лечения в достижении полных ремиссий после лекарственного этапа у пациентов с диффузной В-крупноклеточной, первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной, фолликулярной лимфомами, а также при лимфомах желудка, органа зрения. Продемонстрирована важная роль позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой в оценке результатов терапии. Получены обнадеживающие результаты лучевой терапии электронами у пациентов с лимфомой кожи. Разработаны показания к проведению лучевой терапии у больных множественной миеломой и плазмоцитомы.

RADIATION THERAPY AS INDEPENDENT TREATMENT OPTION IN ONCOHEMATOLOGY

OP Trofimova, DSci

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

Received: November 3, 2015

Accepted: December 22, 2015

составляет более 30 %. Иммунотерапия (анти-CD20) является эффективным методом, однако моноклональные антитела в монорежиме не рекомендуются в качестве первой линии терапии.

Экстранодальные лимфомы маргинальной зоны, связанные со слизистой оболочкой (MALT-лимфомы), — это опухоли с уникальными клинико-патологическими особенностями. Локализованные I и II стадии встречаются у 70–90 % пациентов. Экстранодальные поражения чаще всего возникают в желудке (около 32 %), орбите (около 14 %), слюнных железах (около 9 %), щитовидной железе и др. Этот подтип лимфом высокочувствителен к лучевой терапии в суммарной очаговой дозе (СОД) около 30 Гр на зоны поражения. Локальный контроль обеспечивается практически у 100 % больных. У 75–80 % пациентов достигаются высокие показатели общей выживаемости. Рецидивы, как правило, диагностируются в необлученных парных органах.

При **MALT-лимфоме желудка** инфицирование *Helicobacter pylori* встречается у 75 % больных. Антихеликобактерная терапия ранитидином, кларитромицином, амоксициллином в настоящее время является первой линией лечения больных MALT-лимфомой желудка. В результате антихеликобактерной терапии эрадикация *H. pylori* достигается у 90 % больных. Следует отметить, что при обнаружении t(11;18) может наблюдаться резистентность к антибактериальной терапии. Лучевая терапия в СОД 30–36 Гр на желудок и перигастральные лимфатические узлы применяется при всех стадиях, за исключением пациентов с полной морфологически доказанной эрадикацией *H. pylori* после первой линии лекарственного (антибактериального) лечения.

Чувствительность современных методов диагностики (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) повышает точность определения зоны облучения при объемном планировании. Использование

передовых технологий, например, 3D-конформной лучевой терапии и ее вариантов (IMRT, VMAT), позволяет подвести высокую дозу к органу-мишени и снизить ее на «органы риска» (левую почку, спинной мозг, поджелудочную железу).

MALT-лимфома с поражением орбиты и придаточного аппарата глаза чаще всего встречается у больных старше 65 лет. Билатеральное поражение наблюдается у 10–15 % пациентов. Традиционным методом лечения MALT-лимфом орбиты IE стадии считается локальная лучевая терапия с достаточно хорошими непосредственными и отдаленными результатами. Рекомендуемые СОД лучевой терапии — 24–30 Гр. При значительном местном распространении обсуждается повышение СОД до 36 Гр. Локальный контроль и излечение при подведении указанных доз составляют 95–100 %. Объем лучевого воздействия включает всю орбиту. При частичном облучении орбиты у 33–40 % больных отмечаются рецидивы в других, необлученных ее отделах. При распространенных стадиях возможно применение лучевой терапии с иммунотерапией. Повышение СОД > 36 Гр не приводит к улучшению результатов лечения, но увеличивает частоту осложнений (кератит, катаракта, ретинопатия, ксерофтальмия).

В связи с увеличением количества работ о наличии MALT-лимфом орбит, ассоциированных с *Chlamydomypha psittaci*, обсуждается вопрос о целесообразности проведения 1–2 курсов лечения доксициклином или кларитромицином до начала традиционной противоопухолевой терапии.

Солитарная плазмоцитома — это локализованная плазмоклеточная злокачественная опухоль без других очагов поражения в костях и/или мягких тканях, гиперкальциемии, почечной недостаточности или анемии, поражения костного мозга. Солитарная плазмоцитома чаще встречается у мужчин (70 %), медиана возраста — 55–60 лет. Солитарная плазмоцитома подразделяется на вариант с поражением костей (чаще всего — позвонков; 42–61 %) и экстраоссальную плазмоцитому с более частым поражением мягких тканей головы и шеи (85 %).

Форма заболевания с поражением костей встречается в 2–5 раз чаще, чем экстраоссальная плазмоцитома. Прогрессирование в множественную миелому происходит чаще у больных с костным поражением.

Для подтверждения диагноза проводится гистологическое исследование опухоли, КТ всех отделов скелета, МРТ, ПЭТ-КТ. Несомненно, ПЭТ-КТ имеет преимущества по

сравнению с другими методами диагностики из-за возможности одновременной оценки наличия или отсутствия как костных, так и мягкотканых очагов поражения.

Местное облучение является первой линией терапии больных с **солитарной плазмоцитомой костей**, обеспечивающей локальный контроль у 80 % пациентов. Суммарные дозы (СОД) лучевого воздействия обсуждаются в литературе и варьируют от 30 до 50 Гр (противоречивыми остаются мнения о связи СОД с размерами поражения). Объем лучевой терапии — это зона исходного поражения (по данным КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) с отступом не менее 2 см. При поражении позвонка необходим отступ не менее 1 позвонка.

В ряде случаев до начала лучевой терапии больным проводится хирургическое вмешательство, например, при наличии патологических переломов или при угрозе переломов (литический очаг более 2–3 см). При наличии очагов литической деструкции выполняется вертебропластика с целью укрепления позвонков. При компрессии спинного мозга мягкотканым компонентом выполняется ламинэктомия с его удалением и возможной транспедикулярной фиксацией позвонков.

Экстраоссальные плазмоцитомы высокорadioчувствительны. Подведение СОД 35–45 Гр обеспечивает локальный контроль у 80 % пациентов. Риск местного рецидива в зоне облучения выше у больных с исходной опухолью более 4 см. В таких клинических ситуациях рекомендуется доза лучевого воздействия 45–50 Гр. Хирургическое удаление опухоли в области головы и шеи не улучшает результаты лечения в сравнении с одной лучевой терапией. Лучевое воздействие на лимфатические узлы шейно-надключичной зоны показано при их клиническом поражении или у больных с высоким риском рецидива — «bulky», поражение кольца Вальдейера. Стандартным объемом лучевой терапии является первичная опухоль с отступами 2 см. Хирургическое лечение оправдано при поражении ЖКТ. К настоящему времени при экстраоссальной плазмоцитоме нет доказательств необходимости проводить адъювантную химиотерапию или назначать иммуномодулирующие препараты, ингибиторы протеасом.

Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения может также выполняться у больных с фолликулярной лимфомой I стадии, грибовидным микозом IIВ стадии, экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой назального типа I стадии.

