

Преимущества протонной терапии для лечения лимфомы подтверждают данные мировых центров, а также данные пражского Центра протонной терапии – щадящий режим облучения жизненно важных органов и снижение рисков здесь несомненны

В самой новой версии протоколов NCCN лечения, составляемых одними из самых лучших, всемирно признанными специалистами по лечению онкологических заболеваний, произошло расширение общей рекомендации в отношении протонной терапии для лечения всех типов лимфомы.

Новинки в протонной лучевой терапии злокачественной лимфомы

Лучевая терапия (ЛТ) продолжает оставаться значимым методом лечения лимфомы. Комбинация системного лечения с лучевой терапией обеспечивает высокую вероятность излечения большинству пациентов с лимфомой Ходжкина (ХЛ), а некоторым пациентам – с неходжкинской лимфомой (НХЛ). Однако ЛТ может считаться способом лечения, использование которого связано с увеличением риска развития поздней и очень поздней токсичности. ЛТ таким образом может вести к увеличению риска возникновения серьезного заболевания и смерти от нелимфомной болезни с интервалом в т.ч. в течение нескольких лет или десятков лет после успешного лечения самой лимфомы. Данный

риск должен приниматься во внимание прежде всего у пациентов с длительным предполагаемым периодом жизни. Поэтому мы встречаемся с тенденцией или полного исключения ЛТ из схемы лечения некоторых типов и стадий лимфом, или сокращения целевого объема (отклонение от полнообъемного облучения в сторону облучения только изначально затронутых болезнью узлов или областей), часто при одновременном стремлении к уменьшению лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани (использование современных техник ЛТ, включая протонную ЛТ).

Техники ЛТ при лечении лимфомы

ЛТ лимфомы обладает определенной спецификой по сравнению с ЛТ большинства классических (не гематологических) опухолей. Лимфома в качестве чувствительного к облучению заболевания по большей части не требует применения полной дозы облучения, которая превышает предельные возможности окружающих тканей. Однако тем более необходимо стремиться к сведению к минимуму облучения окружающих здоровых тканей, облучение которых не является лимитирующим с точки зрения развития острой постлучевой токсичности, но может означать риск развития поздней и очень поздней токсичности. Таким образом для лимфом нельзя использовать классические лимитные дозы для рискованных органов, как при ЛТ большинства солидных опухолей.

На протяжении последнего десятилетия мы наблюдаем объемное расширение спектра доступных техник ЛТ. Из фотонных техник ЛТ в Чешской Республике имеется в наличии обычно доступная техника 3D конформной ЛТ (3D-RT), а из продвинутых техник – ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT), volumetric arc ЛТ (VMAT) и геликальная томотерапия. Из техник ЛТ, использующих другой источник ионизирующего облучения, в наличии имеется протонная ЛТ (техника pencil beam scanning).



**Д-р мед. Катержина Дедечкова
радиационный онколог**

Закончила учебу общей медицины на 1-ом медицинском факультете Карлового университета в Праге. После завершения учебы работала врачом в Отделении

радиационной онкологии Районной больницы Йичин, с мая 2001 года работает радиационным онкологом в Институте радиационной онкологии 1-го медицинского факультета Карлового университета и Факультетской больницы На Буловке. В этом же году сдала аттестационные экзамены 1-ой категории по радиотерапии. В 2009 году получила специализированную квалификацию по специальности радиационная онкология. В 2009 – 2012 годах снова работала в Отделении радиационной онкологии Областной больницы Йичин в качестве внештатного сотрудника. Специализируется на радиотерапию опухолей головы и шеи, злокачественные лимфомы.

Более на: www.ptc.cz

Редактор: lucie.halgasova@ptc.cz

Фотонные техники

Однако фотонные техники (IMRT, VMAT, томотерапия) считаются менее эффективными по сравнению с их эффективностью при других злокачественных опухолях. Однако здесь свое место продолжает занимать и изначально используемая техника 3D-CRT. Использование современных техник должно быть индивидуальным после принятия во внимание возможного эффекта и рисков. К преимуществам этих в высокой степени конформных техник относится прежде всего уменьшение объема ткани, подвергаемой высокой дозе облучения (т.е. дозе, приближающейся к величине, предписанной вплоть до целевого объема). Слабыми сторонами этих техник являются прежде всего так наз. low-dose bath (т.е. большой объем ткани, облученной средними и малыми дозами облучения, что может увеличивать риск возникновения вторичных злокачественных опухолей и позднего функционального нарушения), теоретический риск слишком малой дозы целевого объема при облучении подвижных целей без возможности их фиксации или трекинга (например, облучение медиастинальной области без использования синхронизации).

Техника облучения медиастинальной области при максимальном вдохе (deep inspiration breath hold-DIBH)

DIBH при RT медиастинальных лимфом – весьма часто обсуждаемая и актуальная тема. Данная техника относительно проста и может применяться в отношении большинства пациентов с медиастинальной лимфомой. Это означает активное отслеживание дыхания пациента, который облучается только в положении максимального вдоха (его пациент способен удержать по большей части в течение 15-20 секунд). Использующие DIBH лечебные клиники должны располагать необходимым оснащением для отслеживания спирометрической кривой и должна быть возможность синхронизировать облучение с фазой дыхания пациента (оборудование выключается при начале выдоха пациента). Активное отслеживание дыхания означает щадящее воздействие терапии на легочную ткань, сердце, коронарные сосуды прежде всего при ЛТ верхней медиастинальной массы опухоли, а также кроме этого в общем и целом надежно обеспечивает фиксацию медиастинальной области в ходе ЛТ и уменьшает таким образом риск превышения целевого объема.

Протонная терапия и актуальные данные

Протонная лучевая терапия представляет собой дальнейший логический шаг в развитии лучевой терапии, поскольку стандартная ЛТ уже достигла своих физических пределов. Данные о безопасности ЛТ являются долгосрочными, например, у педиатрических онкологических пациентов. На настоящий момент имеются в наличии результаты 2-х клинических исследований, в которых рассматриваются результаты лечения и токсичность протонной ЛТ медиастинальной лимфомы. Первое исследование авторов Норре et al., опубликованное в августе 2014 г., в котором рассматривается involved node протонной ЛТ при лечении лимфомы Ходжкина, рассказывает о результатах проспективных исследований II этапа. По доступным результатам видно, что речь идет о безопасном лечении с точки зрения побочных воздействий и результатов лечения. Изучение проводилось на образцах 22 пациентов с диагностированной в первый раз лимфомой Ходжкина в период с июня 2009 г. до июня 2013 г. Речь шла о пациентах с заболеванием на I - III стадии. После прохождения химиотерапии были проведены 3 этапа облучения – 1 этап протонного облучения и 2 этапа фотонного облучения (3D конформная лучевая терапия, IMRT). В качестве оптимального был избран план, нагружавший самый ограниченный участок тела дозой 4 Гр и более. После этого 15 пациентов прошло курс протонной ЛТ. Медиана отслеживания пациентов после протонной ЛТ составила 37 месяцев (26 - 55 месяцев). Изученные данные говорят о 93% случаев жизни без рецидива болезни в течение 3

лет после лечения. Ни один из пациентов не имел серьезных побочных воздействий ни сразу, ни позже (стадия III и выше).

Еще одно исследование по результатам Massachusetts General Hospital и Harvard Medical School авторов Winkfield et al., опубликованное в октябре 2015 г., рассматривает оценку 8-летних результатов протонной ЛТ медиастинальной лимфомы. Речь идет о самом большом исследовании, оценивающем результаты лечения 46 пациентов с HL и NHL (34 HL, 12 NHL). Протонная ЛТ значительно снижает дозу облучения сердечной структуры, легких, спинного мозга, а также интегральную дозу. Речь идет об очень хорошо переносимом лечении, которое, кроме прочего, обеспечивает превосходный локальный контроль (5-летний OS 98%, 5-летний PFS 80%, 5-летний TFS 78%).

Неоднократно было доказано, что протонная ЛТ уменьшает облучение расположенных рядом здоровых органов (высокими, средними и низкими дозами облучения) и сводит к минимуму общее воздействие радиации на тело пациента. Использование протонной ЛТ обеспечивает снижение рисков возникновения острой токсичности легких (значительное снижение риска послерадиационного pneumonitis прежде всего при обширном или повторном облучении лимфатических узлов, расположенных выше брюшины), уменьшение случаев возникновения поражения спинного мозга (прежде всего синдрома Lhermitte), иногда также снижение риска возникновения дисфагии и одинофагии,

ксеростомии, тошноты, диареи и общей усталости. О снижении риска возникновения поздней и очень поздней токсичности уже говорилось. Кроме этого, протонная ЛТ часто позволяет повторно облучать устойчивую к химиотерапии лимфому в т.ч. с возможностью увеличения дозы (рерадиация после ТВИ, повторное облучение медиастинальной области и очагов, расположенных ниже брюшины).

Престижные протоколы лечения американской организации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) уже 3 года назад отнесли упоминание о возможном использовании протонной ЛТ к проведению ЛТ в отношении всех типов лимфомы. В самой новой версии этих престижных протоколов, составляемых одними из самых лучших, всемирно признанными специалистами по лечению онкологических заболеваний, произошло расширение данной общей рекомендации. Протонная ЛТ в настоящее время относится к числу прогрессивных техник ЛТ лимфомы, которые могут предложить клинически значимое и существенное преимущество в щадящем воздействии терапии на жизненно важные органы, подвергаемые риску. Кроме этого, данные протоколы опровергают требование необходимости проведения рандомизированных клинических исследований для того, чтобы протонная ЛТ могла (в качестве техники с потенциалом снижения поздней и очень поздней токсичности) использоваться в клинической практике. Техника, связанная с клинически значимой минимизацией облучения подвергаемых риску органов при условии сохранения облучения целевого объема, должна приниматься во внимание без учета того, что в наличии нет результатов рандомизированных клинических исследований. Очень маловероятным является предположение, что в ближайшее время у нас будут в наличии данные, на основании которых можно было бы исчислить риски поздней токсичности после применения прогрессивных техник ЛТ, поскольку для оценки этих результатов требуется срок как минимум 10 и более лет. Для индизирования протонной ЛТ таким образом имеется в наличии достаточное теоретическое предположение щадящего воздействия терапии на окружающие ткани и надлежащего облучения целевого объема.

Опыт специалистов пражского Центра протонной терапии

С 4/2013 по 10/2015 в Proton Therapy Center было облучено 38 пациентов с диагнозом лимфомы. На этапе подготовки к облучению находятся 4 следующих пациента с медиастинальным поражением. Из этого числа 35 пациентов (29 с HL, 6 с NHL) подверглось протонной ЛТ на очаги поражения, расположенные выше брюшины, включая медиастинальную лимфому, у 3 пациентов (все HL) облучалась другая область с лимфомой (подмышечные, шейные и надключичные узлы после предшествующего облучения, а также позвоночник). С 3/2015 использовалось определение целевого объема IS-RT (12 пациентов), с 4/2015 большинство пациентов с медиастинальной лимфомой облучалось ЛТ техникой при максимальном вдохе (DIBH) – в общей сложности 10 пациентов. Была применена техника протонной ЛТ pencil beam scanning (PBS). Насколько нам известно, речь идет о первой публикации о пациентах, облучавшихся с использованием техники PBS при максимальном вдохе (DIBH). Ни у одного из пациентов мы не обнаружили клинически значимой токсичности, связанной с радиотерапией. Из наблюдавшихся 18 пациентов (3 года и более после окончания облучения) ни у одного не обнаружилось наличие рецидива в облучаемой области, равно как и серьезной послерадиационной токсичности (стадия II и выше).

Заключение

Протонная ЛТ, которая, кроме прочего, доступна в Чешской Республике в ее технологически наиболее продвинутом виде (pencil beam scanning с возможностью ЛТ в DIBH), должна всегда приниматься во внимание в отношении пациентов с необходимостью медиастинальной ЛТ или рерадиации.

Литература:

1. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf
2. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf
3. http://www.postersessiononline.com/173580348_eu/congresos/13icml/aula/-P_174_13icml.pdf
4. Zeng, C., et al. Proton Pencil Beam Scanning for Mediastinal Lymphoma: Dosimetric Evaluation and 4-Dimensional Robustness Assessment. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* , Volume 90, Issue 1 , S922
5. Winkfield KM, et al. Proton Therapy for Mediastinal Lymphomas: An 8-year Single-institution Report. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, Vol. 93, Issue 3, E461. Published in issue: November 01 2015
6. Chera BS, et al. Dosimetric Comparison of Three Different Involved Nodal Irradiation Techniques for Stage II Hodgkin's Lymphoma Patients: Conventional Radiotherapy, Intensity-Modulated Radiotherapy, and Three-Dimensional Proton Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* , Volume 75 , Issue 4 , 1173 – 1180
7. Hoppe BS, et al. Involved-Node Proton Therapy in Combined Modality Therapy for Hodgkin Lymphoma: Results of a Phase 2 Study. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* , Volume 89, Issue 5, 1053 – 1059
8. Sachsman S, et al. Proton therapy in the management of non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015 May. 18:1-5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25669925.
9. Plastaras JP, et. Al. Special cases for proton beam radiotherapy: re-irradiation, lymphoma, and breast cancer. *Semin Oncol*. 2014. Dec;41(6):807-19. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.10.001. Epub 2014 Oct 7. Review. PubMed PMID: 25499639.
10. Lohr F, et al. Novel radiotherapy techniques for involved-field and involved-node treatment of mediastinal Hodgkin lymphoma: when should they be considered and which questions remain open? *Strahlenther Onkol*. 2014 Oct;190(10):864-6, 868-71. doi: 10.1007/s00066-014-0719-9. Epub 2014 Sep 11. Review. PubMed PMID: 25209551.