



Серия АА

0001799

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

# РАЗРЕШЕНИЕ

НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2009/ 076

от « 15 » апреля 2009 г.

## «Адювантная лучевая терапия генерализованных неходжкинских лимфом»

**Выдано:** ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии  
Минздравсоцразвития России»  
(111997, г.Москва, ул.Профсоюзная, д.86).

### Показания к использованию медицинской технологии:

1. При агрессивных морфологических вариантах генерализованных неходжкинских лимфом (IV стадии) адьювантная лучевая терапия показана больным, у которых в результате полного курса химиотерапии достигнута полная или частичная ремиссия.
2. При морфологических вариантах низкой степени злокачественности (индолентных) адьювантная лучевая терапия показана больным, у которых в результате полного курса химиотерапии достигнута частичная ремиссия, стабилизация, либо эффект химиотерапии расценен как неудовлетворительный вследствие недостаточной степени регрессии лимфоидных опухолей.

### Противопоказания к использованию медицинской технологии:

#### *Относительные*

- Прогрессирование неходжкинской лимфомы в процессе химиотерапии (в таких случаях лучевая терапия возможна лишь по жизненным показаниям – сдавление трахеи, спинного мозга и т.п.).

Серия АБ



0004250

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Продолжение

Лист 2 из 2

ФС № 2009/ 026от « 15 » апреля 2009**Абсолютные**

- Недостаточность костномозгового кроветворения, обусловленная как проведенным цитостатическим лечением, так и поражением костного мозга с цитопенией II-III степени по шкале RTOG.
- Фебрильная лихорадка инфекционного генеза.
- Психическая неадекватность больного.
- Тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, других жизненно важных органов в стадии декомпенсации (состояние больного по шкале Карнофского 60 баллов и менее).

**Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения:**

Основной возможной проблемой при лучевом лечении генерализованных неходжкинских лимфом является угроза развития цитопении, связанная с угнетением кроветворения в зоне облучения. Степень цитопении оценивается в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Лечение – гемостимулирующая терапия.

При облучении глотки и других анатомических структур лицевого черепа и шеи в дозе свыше 30 Гр возможно развитие лучевого эпителиита. Рекомендуется короткий перерыв в лечении на 7-10 дней, щадящая диета, противовоспалительная терапия.

При облучении лимфатических узлов средостения в дозе свыше 20Гр возможно развитие пульмонита через 4-6 недель после окончания лечения. Профилактика: использование фигурных полей и защитных блоков, сокращение полей облучения в процессе лучевой терапии в соответствии с уменьшением размеров лимфатических узлов. Лечение пульмонита глюкокортикоидами и антибиотиками проводится только при выраженной клинической симптоматике (одышка в покое, либо при незначительной физической нагрузке, фебрильная лихорадка).

Руководитель

Н.В.Юргель



**ФГУ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ  
РОСМЕДТЕХНОЛОГИИ»**

**МОСКВА, 117997, ул. Профсоюзная д.86,**

**Т.333-9180, факс 334-79-24**

**[www.rncrr.ru](http://www.rncrr.ru)**

**АДЬЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ**

**НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ**

**(медицинская технология)**

### ***Аннотация***

Представлена медицинская технология для повышения эффективности лечения генерализованных неходжкинских лимфом (IV стадия заболевания). Сущность предлагаемой технологии заключается в облучении исходных очагов поражения, наиболее опасных в плане рецидивов (массивные, экстранодальные и частично регрессировавшие опухоли).

Применение данной медицинской технологии позволяет улучшить как непосредственные результаты лечения (количество полных и частичных ремиссий), так и отдаленные результаты лечения (болезнь-специфичная выживаемость) и повысить качество жизни больных.

**Технология предназначена для врачей-радиологов учреждений здравоохранения Российской Федерации и не требует их дополнительной специализации.**

**Рекомендуемый уровень использования технологии** – радиологические отделения краевых, областных, городских онкологических диспансеров Российской Федерации.

**Организация разработчик** – ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий».

Адрес: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86.

**Авторы:** профессор Г.А.Паньшин, д.м.н. В.М.Сотников, д.м.н. П.В.Даценко, к.м.н. А.В. Ивашин, к.м.н. Д.К.Фомин, к.м.н. О.Ю.Скворцова, под редакцией академика РАМН, профессора В.П. Харченко.

**Организация, на которую выдается разрешение на применение новой медицинской технологии** - ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий».

## **Введение.**

При генерализованных (IV стадия заболевания) агрессивных неходжкинских лимфомах золотой стандарт химиотерапии, схема СНОР излечивает менее 40% больных [3], схемы третьего поколения – не более 50% больных [8]. Не решая глобальных проблем резистентности к химиотерапии, локальное облучение позволяет контролировать отдельные, клинически наиболее значимые очаги и зоны поражения. Таким образом, в лечении генерализованных неходжкинских лимфом роль лучевой терапии заключается в предотвращении локальных рецидивов в зонах и очагах исходного поражения [5]. Наряду с появлением новых технологий лучевой терапии (моноклональные антитела меченные радиоактивными изотопами), традиционная лучевая терапия сохраняет свое значение в лечении неходжкинских лимфом [6]. Эффективность её оправдывает применение самых современных технологий, таких как протонное излучение [7].

В большинстве случаев (исключая поражение костного мозга) причиной рецидива является локальная субклиническая популяция опухолевых клеток.

По аналогии с другими опухолями, представляется оправданным дополнить основной метод лечения (химиотерапию) локальной лучевой терапией на зоны исходного поражения наиболее опасные в плане рецидивов. Однако использование локального облучения в современных программах лечения генерализованных неходжкинских лимфом, основу которых составляет интенсивная химиотерапия, подвергается критике [1] и не имеет практического распространения, продолжая оставаться предметом научного поиска. Лимфомы центральной нервной системы и очаги костной деструкции практически никогда не регрессируют полностью при химиотерапии и, поэтому всегда подлежат лучевому лечению.

В ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий» с целью повышения эффективности лечения генерализованных неходжкинских лимфом (IV стадия заболевания)

разработана технология - адьювантной лучевой терапии неходжкинских лимфом.

### **Показания к использованию медицинской технологии.**

1. При агрессивных морфологических вариантах генерализованных неходжкинских лимфом (IV стадии) адьювантная лучевая терапия показана больным, у которых в результате полного курса химиотерапии достигнута полная или частичная ремиссия.
2. При морфологических вариантах низкой степени злокачественности (индолентных) адьювантная лучевая терапия показана больным, у которых в результате полного курса химиотерапии достигнута частичная ремиссия, стабилизация, либо эффект химиотерапии расценен как неудовлетворительный вследствие недостаточной степени регрессии лимфоидных опухолей.

### **Противопоказания к использованию медицинской технологии.**

#### ***Относительные***

1. Прогрессирование неходжкинской лимфомы в процессе химиотерапии (в таких случаях лучевая терапия возможна лишь по жизненным показаниям – сдавление трахеи, спинного мозга и т.п.).

#### ***Абсолютные***

2. Недостаточность костномозгового кроветворения, обусловленная как проведенным цитостатическим лечением, так и поражением костного мозга с цитопенией II-III степени по шкале RTOG.
3. Фебрильная лихорадка инфекционного генеза.
4. Психическая неадекватность больного.
5. Тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, других жизненно важных органов в стадии декомпенсации (состояние больного по шкале Карнофского 60 баллов и менее).

### **Материально - техническое обеспечение медицинской технологии.**

Для проведения лучевой терапии используются:

- 1) комплекс медицинский радиотерапевтический модель Clinac с принадлежностями (регист. удостов. № 2005/1599),
- 2) аппараты гамма терапевтические для дистанционного облучения Theratron в составе основного блока моделей Elite 80, Elite 100, 780E, Equino, Phoenix и системы планирования облучения, модель Theraplan Plus (регист. удостов. № 2006/1855).

Для предлучевой топометрии:

- 1) симулятор рентгенопометрический «SIMULIX» (регистр удостов. №2005/1589),
- 2) аппарат планирования радиотерапии «Plato-Oncentra» (регистр. удостов. №2005/1592).

### **Описание медицинской технологии.**

Цели адьювантной лучевой терапии:

1. У больных с полной ремиссией – увеличение ее длительности и снижение вероятности рецидива в зонах исходного поражения.
2. У больных с частичной ремиссией – получение полной ремиссии, либо снижение вероятности локального истинного рецидива.
3. У больных резистентных к химиотерапии (только индолентные лимфомы) – получение частичной ремиссии, либо улучшение качества жизни больных.

На лучевое лечение больные генерализованными неходжкинскими лимфомами как правило направляются после завершения полного курса химиотерапии, проведенной в соответствии с действующими стандартами лечения этих заболеваний. Если химиотерапия и лучевая терапия проводятся в одном учреждении, лучевой терапевт должен осматривать больного до начала лечения, чтобы иметь полную информацию об исходных очагах поражения (их количестве, размерах и локализации). Если химиотерапия и лучевая терапия проводятся в разных учреждениях, эта информация должна

быть максимально подробно отражена в выписке и прилагаемых визуальных материалах (рентгенограммы, компьютерные томограммы).

В зависимости от оснащения учреждения, лучевое лечение больных неходжкинскими лимфомами может проводиться на установках дистанционной гамма-терапии, либо на медицинских ускорителях электронов.

### **Предлучевой этап.**

Заведующий отделением совместно с лечащим врачом радиологом рассматривают все представленные материалы по течению заболевания и лечению данного больного и определяют перечень зон поражения подлежащих облучению, соблюдая следующую их приоритетность.

В первую очередь, независимо от морфологического варианта лимфомы, подлежат лучевому лечению остаточные и резистентные к химиотерапии опухоли. Размеры их определяются методами медицинской визуализации (сонография, рентгеновская компьютерная томография, рентгенография) и фиксируются в истории болезни с целью последующего определения эффекта лучевой терапии.

У больных с полной ремиссией (только неходжкинские лимфомы агрессивного течения) облучению подлежат исходно массивные опухоли и конгломераты лимфатических узлов (исходный максимальный диаметр более 5см) и экстранодальные опухоли (глотка, желудочно-кишечный тракт, легкие и т.п.).

При нормальных показателях периферической крови количество одновременно облучаемых зон поражения определяется таким образом, чтобы доля облучаемого активного костного мозга не превысила 25%. Распределение активного костного мозга по костям скелета у взрослых (в % от его общей массы) представлено в табл.1. [Ellis R.E., 1961].

Методика лучевой терапии определяется локализацией опухоли.



При облучении периферических и висцеральных лимфатических узлов расположение и конфигурация полей облучения, как правило, соответствует полям облучения основных лимфатических коллекторов (рис. 1а, б).

В большинстве случаев, за исключением паховых лимфатических узлов, которые облучаются с передних полей, рекомендуется использовать два встречных поля. Так, облучение головного мозга проводится с двух боковых встречных полей с экранированием глазных яблок и лицевого черепа. Облучение миндалин и лимфоидной ткани носоглотки проводится с двух боковых встречных полей. При планировании облучения лимфатических узлов средостения, парааортальных лимфатических узлов, селезенки, подвздошных лимфатических узлов, костных очагов больному выполняется компьютерная томография той области тела, где располагается группа лимфатических узлов или орган, которые планируется облучить. При этом больной укладывается в то положение, в котором он будет облучаться. Сагиттальная плоскость больного маркируется металлической меткой и фуксином. Уровень среза, по которому будет проводиться дозиметрическое планирование, отмечается на коже больного.

Полученные компьютерные томограммы в электронном виде либо в виде снимков поступают в кабинет дозиметрического планирования, где лечащий врач радиолог, совместно с инженером-физиком определяют контуры мишени (планируемый объем облучения) и изодозу, по которой будет рассчитываться разовая и суммарная очаговая дозы (80% или 90%).

Разметка полей облучения проводится под экраном на симуляторе. При необходимости облучения нескольких смежных зон лимфатических узлов определение конфигурации смежных полей их стыковка также проводятся на симуляторе.

#### **Этап лучевого лечения.**

В зависимости от оснащения учреждения, высокодозная лучевая терапия периферических опухолей легкого может проводиться на установках

дистанционной гамма-терапии, либо на медицинских ускорителях электронов.

Для лучевого лечения неходжкинских лимфом базовым является классический режим фракционирования по 1,8-2Гр ежедневно, 5 фракций в неделю. Суммарные очаговые дозы составляли 20-50Гр, у больных с полной ремиссией - 20-36Гр. Общим правилом для лучевого терапевта при лечении генерализованных неходжкинских лимфом является минимизация суммарных очаговых доз. Дозы свыше 36Гр рекомендуется применять только при агрессивных неходжкинских лимфомах, а дозы свыше 40Гр только при облучении отдельных локализаций (кости, желудок, головной мозг) и только если в результате лучевого лечения может быть достигнута полная ремиссия. Больной укладывается на процедурный стол в положение облучения. Специальные средства фиксации пациента как правило не требуются. С помощью пульта управления устанавливаются необходимые размеры поля облучения, центр поля совмещается с кожной меткой и проверяется центрационное расстояние источник-поверхность. Затем задаются указанные в листе дозиметрического планирования смещения стола и углы направления пучка излучения, устанавливаются экранирующие свинцовые блоки, формирующие фигурные поля и защищающие жизненно важные органы. Больной предупреждается о необходимости ровного спокойного дыхания во время сеанса облучения.

После окончания облучения последнего поля больной снимается с процедурного стола.

В процессе курса лучевого лечения самочувствие и состояние пациента контролируется ежедневно путем опроса и физикального исследования (термометрия, пульс, АД, аускультация легких). У больных ишемической болезнью сердца рекомендуется плановый контроль ЭКГ 1 раз в неделю. Общий анализ крови – 1-2 раза в неделю, в зависимости от исходных показателей периферической крови, остальные исследования - индивидуально по показаниям.

Размеры облучаемого очага лимфомы контролируются в зависимости от его локализации физикально или методами медицинской визуализации после СОД 20Гр и далее еженедельно. Критерием завершения лучевого лечения является полная регрессия очага, либо достижение планируемого эффекта по критерию качества жизни.

Исключение составляют лимфомы головного мозга и очаги костной деструкции у больных агрессивными лимфомами, при облучении которых критерием окончания лечения является достижение запланированной СОД (44-50Гр).

После окончания курса лучевой терапии выполняется полное обследование больного с контролем состояния всех исходно пораженных групп лимфатических узлов и экстранодальных поражений, по результатам которого определяется эффект лечения (полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация, прогрессирование) [Cheson B.D. et al., 1999].

В последующем рестадирование с радиологическим контролем размеров опухоли и состояния легочной ткани в зоне облучения, ультразвуковым исследованием надключичных лимфатических узлов, печени выполняется 1 раз в три месяца (1год наблюдения) и 1раз в 6 месяцев в последующие годы.

#### **Возможные осложнения и способы их устранения.**

Основной возможной проблемой при лучевом лечении генерализованных неходжкинских лимфом является угроза развития **цитопении**, связанная с угнетением кроветворения в зоне облучения. Степень цитопении оценивается в соответствии с рекомендациями ВОЗ [9] (табл.2). Лечение – гемостимулирующая терапия.

При облучении глотки и других анатомических структур лицевого черепа и шеи в дозе свыше 30 Гр возможно развитие **лучевого эпителиита**. Рекомендуется короткий перерыв в лечении на 7-10 дней, щадящая диета, противовоспалительная терапия.

При облучении лимфатических узлов средостения в дозе свыше 20Гр возможно развитие **пульмонита** через 4-6 недель после окончания лечения.

Профилактика: использование фигурных полей и защитных блоков, сокращение полей облучения в процессе лучевой терапии в соответствии с уменьшением размеров лимфатических узлов. Лечение пульмонита глюкокортикоидами и антибиотиками проводится только при выраженной клинической симптоматике (одышка в покое, либо при незначительной физической нагрузке, фебрильная лихорадка).

### **Эффективность использования медицинской технологии.**

Эффективность применения технологии изучена по результатам лечения 250 первичных больных неходжкинскими лимфомами с IV стадией заболевания. Средний возраст больных – 49 лет. На первом этапе лечения проводилось 4-8 циклов химиотерапии по стандартным схемам (ЦОП, АЦОП и др.). На втором этапе лечения проводилось облучение остаточных очагов в дозе 20-50Гр, а у больных с полной ремиссией – исходно массивных и экстралимфатических очагов в дозе 20-36Гр. Контрольную группу составили 238 больных, которым проводилась химиотерапия по аналогичным схемам.

В результате лучевого лечения количество полных ремиссий в основной группе увеличилось с  $16,0 \pm 2,3\%$  до  $52 \pm 3,2\%$  ( $P < 0,05$ ), в контрольной группе –  $15,1 \pm 2,3\%$  полных ремиссий. При агрессивных лимфомах количество неудач лечения не изменялось, а при индолентных лимфомах - достоверно уменьшалось с  $36,3 \pm 4,8\%$  до  $4,9 \pm 2,1\%$  ( $P < 0,05$ ). Достоверно увеличивалась болезнь-специфичная выживаемость больных, как агрессивными (5-летняя болезнь-специфичная выживаемость -  $80,0 \pm 6,1\%$ , в контрольной группе -  $35,0 \pm 8,8\%$ ,  $P < 0,05$ ) так и индолентными лимфомами (10-летняя болезнь-специфичная выживаемость -  $84,9 \pm 9,9\%$ , в контрольной группе -  $27,9 \pm 5,2\%$ ,  $P < 0,05$ ), если с помощью лучевой терапии удавалось перевести частичную ремиссию в полную ремиссию.

Таким образом, при агрессивных неходжкинских лимфомах с IV стадией заболевания локальное облучение улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения только у больных с эффективной химиотерапией (полная или частичная ремиссия после химиотерапии). У

больных индолентными лимфомами с IV стадией заболевания локальное облучение эффективно у больных с частичной ремиссией после химиотерапии, а также у больных, с отдельными очагами, резистентных к химиотерапии.

**Список литературы.**

1. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. В моногр.»Клиническая онкогематология» под ред. М.А.Волковой.- М.-Медицина.- 2001г.- С.348.
2. Ellis R.E. The Distribution of Active Bone Marrow in the Adult. Phys. In Med. Biol., 1961, 5, 3, P.255-258
3. Couderc B., Dujlos J.P., Mokhtari F. et al. The management of adult aggressive non-Hodgkin's lymphomas // Crit. Rev. Oncol. Hematol.- 2000 – V.35.-N1. - P.33-48.
4. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas // J.Clin. Oncol. – 1999 – V.17 – P.1244-1253.
5. Horsman JM, Thomas J, Hough R, et al. Primary bone lymphoma: a retrospective analysis // Int. J. Oncol. -2006.- V.28.- N6.- P.1571-1575.
6. Lee CK. Evolving role of radiation therapy for hematologic malignancies // Hematol Oncol Clin North Am. 2006.-V.20.-N2.-P.471-503.
7. Ronson B, Rossi C, Johnson S, et al. Locoregional Proton Radiotherapy of a Primary Cavernous Sinus Non-Hodgkin's Lymphoma: Case Report // Technol. Cancer Res. Treat.- 2006.- V.13.-N3.-P.281-284.
8. Zinzani P.L., Martelli M., Magagnoli M. et al.// How do patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with third generation regimens (MACOP-B, F-MACHOP) fare in the long-term? Haematologica – 1999.- V.84.- №11. – P.996-1001.
9. Miller A.V., Hoogstraten B., Staquet M. et al. Reporting Results of Cancer Treatment //Cancer.-1981.-V.47.- P.207.

**Приложение 1 - Таблицы и рисунки.****Таблица 1. Распределение активного костного мозга у взрослых.**

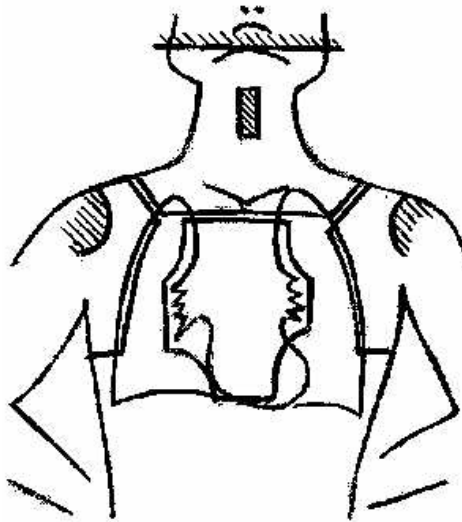
<b>Часть скелета</b>	<b>Процент активного костного мозга</b>
<b>Череп</b>	<b>13,1%</b>
<b>Плечевой пояс</b>	<b>8,3%</b>
<b>Грудина</b>	<b>2,3%</b>
<b>Ребра</b>	<b>7,9%</b>
<b>Шейные позвонки</b>	<b>3,4%</b>
<b>Грудные позвонки</b>	<b>14,1%</b>
<b>Поясничные позвонки</b>	<b>10,9%</b>
<b>Крестец</b>	<b>13,9%</b>
<b>Тазовый пояс</b>	<b>26,1%</b>
<b>Всего:</b>	<b>100%</b>

**Таблица 2.****Степени цитопении (гематологической токсичности)  
противоопухолевого лечения.**

<b>Параметры</b>	<b>0 степень</b>	<b>1 степень</b>	<b>2 степень</b>	<b>3 степень</b>	<b>4 степень</b>
<b>Гемоглобин г\л</b>	<b>≥110</b>	<b>95-109</b>	<b>80-94</b>	<b>65-79</b>	<b>&lt;65</b>
<b>Лейкоциты млн\л</b>	<b>≥4.0</b>	<b>3,0-3,9</b>	<b>2,0-2,9</b>	<b>1,0-1,9</b>	<b>&lt;1,0</b>
<b>Гранулоциты млн\л</b>	<b>≥2,0</b>	<b>1,5-1,9</b>	<b>1,0-1,4</b>	<b>0,5-0,9</b>	<b>&lt;0,5</b>
<b>Тромбоциты млн\л</b>	<b>≥100</b>	<b>75-99</b>	<b>50-74</b>	<b>25-49</b>	<b>&lt;25</b>
<b>Кровотечение</b>	<b>нет</b>	<b>петехии</b>	<b>умеренное</b>	<b>большое</b>	<b>угрожающее жизни</b>
<b>Инфекция</b>	<b>нет</b>	<b>слабая</b>	<b>умеренная</b>	<b>тяжелая</b>	<b>угрожающая жизни</b>

**Рис.1. Конфигурация и расположение полей при многопольной методике лучевой терапии основных лимфатических коллекторов: а) выше диафрагмы; б) ниже диафрагмы.**

а)



б)

