

Значение дистанционной лучевой терапии при неходжкинских лимфомах с поражением органа зрения

Н.В. Ильин, Ю.Н. Виноградова, А.И. Карягина, А.В. Грачева, Д.В. Ларинов

Importance of distant radiation therapy in treatment of patients with non-Hodgkin's lymphomas lesion of the organ of vision

N.V. Ilyin, Yu.N. Vinogradova, A.I. Karyagina, A.V. Grachyova, D.V. Larinov

SUMMARY

The study included 53 non-Hodgkin's lymphomas (NHL) patients with (64 injured eyes) lesion of the organ of vision (37 primary patients and 16 with recurrences primary lymphomas of the ocular adnexa — orbital lymphoma) who received treatment at the CRIRR (at present RRCRST) within 1999–2012. 21 patient of 37 primary ones and 7 of 16 patients with recurrences received only distant radiation therapy, in 16 patients of 37 primary ones and 9 patients of 16 with recurrences radiation stage was preceded by (immuno)polychemotherapy. In all 53 patients radiation therapy was carried out at linear accelerators Elekta Precise and Elekta Axesse. For the first time in 35 patients of 53 modified multifractionation (MMF) of the radiation dose was used. Average cumulative dose for all group was 34,5 Gy. In the NHL group of 21 primary patient who received only radiation treatment, a follow-up within one year showed a complete remission in all cases. In 16 NHL patients with chemoradiation treatment after drug therapy complete response was determined only in 1 patient of 16 (6,3%), which is less than that after radiation treatment alone — 12 patients of 21 (57,1%); partial response was observed in 14 patients, stabilization in 1 patient. After radiation treatment a complete local response was achieved in 5 patients with NHL, and at evaluation after 1 year number of patients with complete (CRu) remission increased to 13 patients of 16 (81,3%), that is less than analogous index (100%) in the group with radiation treatment alone. Of 16 patients with recurrences directly after chemotherapy (9 patients) in 1 patient a complete remission was achieved (11,1%), in 8 patients — a partial remission. Subsequent radiation therapy in all patients resulted with complete remission. Early radiation reactions were observed in 85,7% of NHL patients who received only radiation treatment, and in 100% of patients with chemoradiation therapy. All of them had stage I of the disease and did not require interruption in the treatment.

Keywords: lymphomas, organs of vision, radiotherapy, chemoradiotherapy, ophthalmological status.

Federal State Budget Institution «Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies» Ministry of the Health Care and Social Development of the Russian Federation, St.-Petersburg

Контакт: ilyin_prof@mail.ru

Принято в печать: 9 декабря 2012 г.

РЕФЕРАТ

В исследование включено 53 больных с поражением органа зрения (37 первичных пациентов и 16 — с рецидивами). Всем больным лечение проводилось в ЦНИРРИ (РНЦРХТ) с 1999 по 2012 г. Только дистанционную лучевую терапию получали 21 из 37 первичных пациентов и 7 из 16 — с рецидивами. У 16 из 37 первичных пациентов и 9 из 16 — с рецидивами лучевому этапу предшествовала (иммуно)химиотерапия. У всех 53 больных лучевую терапию проводили на линейных ускорителях электронов Elekta Precise и Elekta Axesse. Средняя суммарная доза во всей группе составляла 34,5 Гр, облучение проводили в режимах обычного и мультифракционирования. У 21 первичного больного, получавшего только лучевое лечение, достигнута полная ремиссия (срок наблюдения 1 год). Из 16 первичных больных, получавших химиолучевое лечение после медикаментозного этапа, полный ответ достигнут только у 1 (6,3%). В группе больных с комбинированным химиолучевым лечением непосредственно после лучевого этапа полный локальный контроль опухоли достигнут у 5 человек, а при оценке результатов лечения через год число больных с полными (неуверенными или не подтвержденными/сомнительными полными CR[u]) ремиссиями увеличилось до 13 (81,3%) из 16. В группе с рецидивами опухоли ($n = 16$) после химиотерапии у 1 (11,1%) больного достигнута полная ремиссия, у 8 — частичная. При последующей лучевой терапии у всех 9 больных констатирована полная ремиссия. Ранние лучевые реакции отмечены у 85,7% пациентов, получавших только лучевую терапию, и у 100% пациентов с химиолучевым лечением (все реакции были I степени тяжести и не требовали перерыва в противоопухолевом лечении).

Ключевые слова:

лимфомы, орган зрения, лучевая терапия, химиолучевое лечение, офтальмологический статус.

ВВЕДЕНИЕ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) с поражением органа зрения составляют половину всех злокачественных опухолей этого органа и 5–15% всех экстранодальных неходжкинских лимфом [1]. Хирургические вмешательства при НХЛ органа зрения ограничиваются биопсией опухоли и, по возможности, частичным ее удалением. Агрессивный хирургический подход должен быть исключен, т. к.

не увеличивает выживаемость [2]. Тактика лечения не разработана, как правило, исследователи сообщают о небольших сериях наблюдений в плане использования лучевой терапии, иммунотерапии, химиотерапии и их комбинаций.

Что же касается лучевого лечения, то применение только брахитерапии, в частности, при конъюнктивальных НХЛ может быть успешным в плане локального контроля, но при этом высок риск

краевых рецидивов [3]. Брахитерапия, или контактная лучевая терапия — вид лучевой терапии, когда источник излучения вводится непосредственно в опухоль. Преимущество метода заключается в возможности подведения максимальных доз облучения непосредственно к опухоли при минимизации воздействия на здоровые ткани. По этой причине чаще используется электронно-фотонная дистанционная лучевая терапия для лечения поражений конъюнктивы и век с энергией электронного пучка 4–12 МэВ или орбиты с 4–9 МэВ в суммарной дозе 25–30 Гр обычным фракционированием [4]. Применение только химиотерапии у этого контингента больных нельзя считать удовлетворительным, поскольку при частоте полных ремиссий 80 % 5-летняя безрецидивная выживаемость даже при I стадии заболевания составляет лишь 60 % [5, 6]. Предварительные данные показывают, что длительность ответа на лечение короткая, а частота рецидивов высокая [7, 8].

Таким образом, дистанционная лучевая и химиолучевая терапия представляются наиболее адекватными подходами в лечении НХЛ с поражением органа зрения. Однако необходима подробная разработка методик, конкретных вариантов лечения у разных категорий больных.

Цель исследования — повышение эффективности лучевого лечения больных НХЛ с поражением органа зрения.

Задачи исследования — оценка частоты и степени выраженности лучевых повреждений, непосредственных и отдаленных результатов лучевого и комбинированного химиолучевого лечения как первичных больных НХЛ с поражением различных структур органа зрения, так и пациентов с рецидивами при облучении с обычным (ОФ) и мультифракционированием (МФ) дозы радиации. Кроме того, в динамике определяли офтальмологический статус больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 53 больных НХЛ органа зрения (37 — первичные, 16 — с рецидивами). У 42 больных было одностороннее поражение, у 11 — двустороннее. У всех пациентов диагноз был подтвержден иммуногистохимически. Клинически имело место вовлечение тканей различных структур органа зрения (орбиты, конъюнктивы, век). Лечение проводилось в ЦНИРРИ (РНЦРХТ; далее — Центр) с 1999 по 2012 г. Возраст больных варьировал от 28 до 85 лет (медиана 60 лет), мужчин было 25, женщин — 28. Период наблюдения для первичных больных составил от 6 до 99 мес. (медиана 30,8 мес.), для больных с рецидивами — 6–70 мес. (медиана 27 мес.). До поступления в Центр всем больным проводили биопсию пораженной структуры глаза или частичное удаление новообразования.

В группе первичных больных ($n = 37$) MALT-лимфома установлена у 23 человек, диффузная В-крупноклеточная (ДВКЛ) — у 8, фолликулярная (ФЛ) — у 4, лимфоплазмочитарная — у 2. При оценке распространения болезни у первичных пациентов стадия IEA установлена у 23 больных, IIEA — у 2, IIIEA — у 1, IVIA — у 10, IVIB — у 1. При I стадии заболевания в опухолевый процесс вовлекались либо ткани орбиты ($n = 15$), либо конъюнктивы ($n = 8$), при II стадии — орбита в сочетании с шейными лимфоузлами. У больного с III стадией кроме век было поражение шейных и паховых лимфоузлов. При IV

стадии наблюдали двустороннее синхронное поражение орбит ($n = 3$), конъюнктивы ($n = 2$). У 6 больных с IV стадией помимо различных вариантов поражения орбиты отмечалось вовлечение костного мозга, периферических лимфоузлов, околоушной слюнной железы, решетчатого лабиринта, верхнечелюстной пазухи, средостения. Согласно классификации Анн-Арбор, синхронное поражение структур обоих глаз расценивалось как IV стадия заболевания, хотя оно имело явно локальный характер с каждой стороны.

Больные с рецидивами НХЛ в органе зрения ($n = 16$) поступали из различных клиник страны для лучевого лечения. Только у 5 из 16 больных с рецидивами на этапе первичной диагностики опухоли наблюдалось как поражение глазных структур (3 — орбита, 2 — конъюнктура), так и периферических лимфоузлов по обе стороны диафрагмы. До развития рецидивов 15 из 16 пациентов наблюдались в других лечебных учреждениях. Лишь 1 больная, которая наблюдалась в Центре, ранее получала только лучевую терапию на конъюнктивы обоих глаз в дозе 36 Гр. Рецидив с поражением конъюнктивы склеры правого глаза развился через 2 года. Следует подчеркнуть, что лучевая терапия на орган зрения до поступления в Центр, за исключением одной больной, не проводилась. По поводу рецидивов лимфомы в органе зрения все 16 больных получали дистанционную лучевую терапию. У 9 из 16 пациентов с рецидивами облучению предшествовала полихимиотерапия.

В группе больных с рецидивами MALT-лимфома установлена у 4 человек, ФЛ — у 10, ДВКЛ — у 2. Рецидивы в органе зрения развивались в сроки 3–48 мес. после первичного лечения и локализовались в конъюнктиве одного глаза ($n = 1$), в тканях орбиты с одной стороны ($n = 9$), век одного глаза ($n = 1$), век обоих глаз ($n = 3$), в тканях орбиты с обеих сторон ($n = 2$).

У 21 из 37 первичных больных были установлены следующие иммуноморфологические варианты НХЛ: MALT-типа — 17, лимфоплазмочитарная — 2, ДВКЛ — 2. У 18 из 21 первичного пациента имела место IE стадия распространения опухоли, у 3 — двустороннее поражение органа зрения. Все эти пациенты ($n = 21$) получили только дистанционную лучевую терапию. У 16 первичных больных лучевому лечению предшествовала противоопухолевая терапия в виде 4–6 циклов СНОР ($n = 11$) или R-СНОР ($n = 5$). Эта группа наполовину состояла из больных с IV стадией заболевания.

У всех 53 больных лучевую терапию проводили на линейных ускорителях электронов Elekta Precise и Elekta Axesse, оснащенных многолепестковым коллиматором с энергией тормозного излучения 6 и 18 МэВ, а также с энергией электронов 4–20 МэВ на ускорителе Elekta Precise и ускорителе SL-75-5 (Philips) с тормозным излучением 6 МэВ. Тормозное излучение ускорителей использовали при поражении ретробульбарных структур. Облучение поверхностно расположенных структур глаза (конъюнктура, веки) осуществлялось электронным пучком с энергией 4 МэВ с одного переднего поля с обязательной защитой переднего отрезка глазного яблока свинцовым блоком (линзой), который вводился за веки после местной анестезии. Для увеличения очаговой дозы на поверхности в ряде случаев применялся болус толщиной 5–15 мм, изготовленный из эквивалентных ткани материалов. Кроме того, использовали фиксирующие

устройства в виде индивидуальных масок из термоплавого материала.

Кроме ОФ ($n = 18$) у 35 пациентов впервые использовали МФ: 2 раза в сутки с интервалом 4 ч 5 дней в неделю с разовой очаговой дозой 1,2 Гр на основную точку учета (патент ЦНИРРИ на изобретение № 2191049 от 20.10.2002 г.). Суммарные эквивалентные очаговые дозы на пораженные зоны органа зрения независимо от режима фракционирования были одинаковыми и составляли 36 Гр, на ранее пораженные зоны при облучении после химиотерапии — 30 Гр; средняя доза во всей группе составляла 34,5 Гр.

Результаты терапии оценивались согласно требованиям ВОЗ и критериям В. Cheson и соавт. [9, 10], изучался также офтальмологический статус до и после лечения. Степень выраженности лучевых повреждений определяли согласно принятой в большинстве центров классификации Радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака [11]. При статистической обработке материала использовали t -критерий Стьюдента и критерий углового преобразования Фишера; рассчитывали актуальную 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе из 21 первичного больного, получавшего только лучевое лечение, во всех случаях достигнута ремиссия: у 14 — полная, у 6 — соответствующая критериям CR[u], у 1 — частичная. У 1 больного с двусторонним поражением орбит через месяц после окончания лучевой терапии справа зафиксирован полный ответ, а слева — частичный. При осмотре через год по данным рентгеновской компьютерной томографии констатирована полная регрессия образования и в левой орбите. У всех больных CR[u] отмечалась только при поражении орбит. По состоянию на 01.06.2012 г. все пациенты оставались под наблюдением, из них 20 — без признаков рецидива. У 1 больной с MALT-лимфомой и двусторонним поражением конъюнктивы полный ответ получен после лучевого лечения в суммарной очаговой дозе 36 Гр. Через 24 мес. развился рецидив с поражением конъюнктивы склеры правого глаза. После проведенного комбинированного лечения, включавшего удаление образования, полихимиотерапию по схеме СНОР и лучевую терапию на область поражения в дозе 20 Гр, получена повторная полная ремиссия, которая сохраняется в течение 3 лет, поздних лучевых повреждений нет.

В группе первичных больных, которым проводилось только лучевое лечение, у 18 (85,7 %) из 21 во второй половине курса облучения при дозе 25–30 Гр отмечены ранние лучевые повреждения в виде конъюнктивита I степени, эпидермита кожи век I степени, которые были легко купированы и не препятствовали продолжению лучевой терапии.

Другая группа первичных больных, получавших (иммуно)химиолучевое лечение ($n = 16$), прогностически и по степени распространения опухоли значительно отличалась от группы, описанной выше. В этой подгруппе с самого начала применить метод локального воздействия на опухоль не представлялось возможным. У всех 16 больных лечение начинали с циклов (иммуно)полихимиотерапии, а облучение осуществляли на

остаточные опухолевые образования структур органа зрения, при необходимости — на остаточные опухолевые массы в других зонах локализации опухоли за пределами органа зрения. После медикаментозного этапа терапии полный ответ зафиксирован лишь у 1 из 16 больных, частичный — у 14, стабилизация — у 1. Непосредственно после проведения лучевой терапии полный ответ был зафиксирован еще у 5 пациентов, а у больного со стабилизацией констатирован частичный ответ. При оценке через год число больных с CR[u] возросло до 13. Таким образом, после химиолучевого лечения полная (+CR[u]) ремиссия достигнута у 13 (81,3 %) из 16 пациентов, тогда как только после медикаментозного этапа — лишь у 1 (6,3 %) ($p < 0,05$). Ранние лучевые повреждения при комбинированном химиолучевом лечении наблюдались чаще, чем при использовании только лучевой терапии: у всех больных (100 %) в виде конъюнктивита или сухого эпидермита I степени ($p < 0,01$).

По состоянию на 01.06.2012 г. оставались под наблюдением в ремиссии 12 из 16 больных этой группы, 1 больная умерла от второй опухоли (рак легкого), 3 больных (2 — ДВКЛ, 1 — ФЛ) — от прогрессирования лимфомы соответственно через 1, 7 и 9 лет после облучения органа зрения.

Все 16 больных с рецидивами лимфомы в органе зрения получали дистанционную лучевую терапию на пораженные структуры глаза. Следует отметить, что у 9 из них облучению предшествовало 2–4 цикла полихимиотерапии по схемам СНОР, FMP, CCNU-COP, CVP (проводились ранее в других лечебных учреждениях). После этапа медикаментозного лечения у всех 9 больных достигнута ремиссия, но лишь у 1 больного — полная, а у 8 — частичная. Последующая лучевая терапия приводила к полной ремиссии или CR[u] у всех больных с комбинированным лечением. У 7 пациентов, которые получали только облучение, также достигнута ремиссия: полная — у 1, частичная — у 6. Через год после окончания противоопухолевого лечения у всех 16 больных полная ремиссия или CR[u] сохранялись, т. е. регрессия опухоли продолжалась в последующий год наблюдения. Повторных рецидивов в органе зрения не отмечалось. Ранние лучевые повреждения в виде конъюнктивита и сухого эпидермита I степени наблюдались у всех больных; перерыва в лечении не требовалось.

Показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости в группе больных, получавших только лучевую терапию, составили 100 и $95,2 \pm 4,7$ % соответственно. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость у 16 первичных больных с химиолучевым лечением — $93,3 \pm 6,5$ и $85,8 \pm 13,2$ % соответственно. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость всех первичных больных составила $97,1 \pm 2,9$ и $90,9 \pm 8,6$ % соответственно. Общая 5-летняя выживаемость больных с рецидивами в органе зрения от начала лечения этого рецидива была $43,4 \pm 9,2$ %. Из всей группы рецидив в зоне облучения органа зрения наблюдался только у 1 (1,9 %) из 53 больных.

Офтальмологический статус в полном объеме был прослежен у 39 из 53 пациентов. В **группе только лучевой терапии** прослежено 18 из 21 пациента. Повышение остроты зрения после проведения облучения установлено у 6 из 18 пациентов. У остальных 12 больных острота зрения была одинаковой до и после лучевого лечения.

Ограничение подвижности глазного яблока до лечения наблюдали у 8 из 18 пациентов: у 4 — в одну сторону (полностью исчезло после лечения), у 1 — в три стороны (полностью исчезло через 1 год), у 3 больных имелось ограничение движения во всех меридианах (полностью исчезло после облучения). У остальных 10 пациентов движение глазных яблок было в полном объеме как до, так и после лечения. Экзофтальм имелся у 3 из 18 больных до лечения, степень выраженности которого уменьшилась после терапии. У 11 из 18 пациентов определялась патологическая ткань в конъюнктивальном своде, которая у большинства больных регрессировала полностью после лечения, и лишь в единичных случаях имелись остаточные патологические массы, которые через год перестали определяться.

В **группе комбинированной химиолучевой терапии** офтальмологический статус оценен у 12 из 16 пациентов. Повышение остроты зрения после проведения комбинированной терапии установлено у 5 из 12 пациентов. У остальных 7 больных острота зрения была одинаковой как до, так и после лучевой терапии. Ограничение подвижности глазного яблока до лечения имело место у 6 из 12 пациентов: у 3 — в одну сторону (полностью исчезло после лечения), у 2 — в две стороны (исчезло после терапии), у 1 больного имелось ограничение движения во всех меридианах (после лечения сохранилось ограничение движения в одну сторону). У 6 из 12 пациентов движение глазных яблок было в полном объеме и до, и после лечения. Экзофтальм определялся у 2 из 12 больных до лечения, степень выраженности которого уменьшилась после лечения. У 6 пациентов сохранялась патологическая ткань в конъюнктивальном своде после проведения химиотерапии. Эти остаточные образования подверглись полной регрессии только после лучевого этапа лечения.

В **группе пациентов с рецидивами в органе зрения** офтальмологический статус изучен у 9 из 16 пациентов. У всех 9 пациентов острота зрения была одинаковой до и после проведения терапии. У 2 из 9 пациентов до лечения имелось ограничение подвижности глазного яблока в одну сторону (в одном случае полностью исчезло после проведенного лечения, в другом — ограничение подвижности сохранилось, но уменьшилось по степени выраженности). У остальных 7 больных движение глазных яблок было в полном объеме до и после лечения. У 2 из 9 пациентов определялась патологическая ткань в конъюнктивальном своде, которая регрессировала полностью после лучевого лечения.

Поздние лучевые повреждения оценены только у первичных больных и выявлены у 9 (24,3 %) из 37. Поздние осложнения наблюдались у 6 (28,6 %) из 21 пациента в группе лучевой терапии и у 3 (18,8 %) из 16 в группе комбинированного лечения. У 7 больных развилась незрелая катаракта в сроки 26, 33, 41, 46, 52, 58 и 60 мес. соответственно после проведения лучевой терапии, у 2 — синдром сухого глаза.

Таким образом, повышение остроты зрения после проведенного лечения отмечалось у 11 из 39 пациентов. Острота зрения не изменилась после терапии у 28 больных. Ухудшения зрения не отмечено ни в одном случае. Ограничение подвижности глазного яблока, степень которого уменьшилась после лечения, наблюдалось у 16 больных. Движение глазного яблока в полном объеме до и после лечения было у 23 больных.

Экзофтальм уменьшился после лечения у всех 5 пациентов. Патологическое образование в конъюнктивальном своде подверглось полной регрессии после лечения у всех 19 больных.

Как указывалось выше, лучевую терапию проводили в режимах МФ и ОФ у 35 и 18 больных соответственно. Анализ показал, что ранние лучевые реакции I степени наблюдались у 100 % больных при облучении в режиме ОФ и у 32 (91,4 %) из 35 — при МФ ($p = 0,02$). В табл. 1 представлена частота полного ответа при облучении поражений глаза в разных режимах фракционирования. Из таблицы видно, что как в целом по группе, так и у первичных больных через 1 мес. после лучевой терапии частота полного ответа была одинаковой при разных режимах облучения. Однако при рецидивах полных ответов при облучении 2 раза в день зарегистрировано не было, тогда как при ОФ у 4 (40 %) из 10 больных был достигнут полный локальный контроль опухоли в органе зрения ($p < 0,05$).

Таблица 1. Частота полного ответа со стороны структур органа зрения после лучевой терапии при разных режимах фракционирования

Режим облучения	Первичные больные ($n = 37$)	Рецидивы ($n = 16$)	Всего ($n = 53$)
МФ, n	11/29 (37,9%)	0/6 (0%)*	11/35 (31,4%)
ОФ, n	3/8 (37,5%)	4/10 (40%)*	7/18 (38,9%)
Всего	14/37 (37,8%)	4/16 (25%)	18/53 (34,0%)

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

В подгруппах первичных больных с лучевой терапией (только лучевой или химиолучевой) полный ответ со стороны структур глаза одинаково часто встречался при разных режимах фракционирования (табл. 2).

Таблица 2. Частота полного ответа со стороны структур органа зрения у первичных больных неходжкинскими лимфомами при разных режимах фракционирования

Режим облучения	Только лучевая терапия	Полихимиотерапия + лучевая	Всего
МФ, n	7/17 (41,8%)	4/12 (33,3%)	11/29 (37,9%)
ОФ, n	1/4 (25,0%)	2/4 (50%)	3/8 (37,5%)
Всего	8/21 (38,1%)	6/16 (37,5%)	14/37 (37,8%)

Различия статистически незначимы ($p > 0,05$).

Проведен анализ частоты полных ответов после облучения различных структур органа зрения. Оказалось, что в целом по группе частота полного ответа лимфомы орбиты составила 24,3 %, а конъюнктивы 56,3 % ($p = 0,02$). При лечении рецидивов в орбите у 11 больных полный ответ не достигнут; напротив, у 4 (80 %) из 5 больных с рецидивами в конъюнктиве глаза отмечен полный локальный контроль ($p < 0,01$). Из получавших только лучевую терапию полный ответ после облучения орбиты или конъюнктивы наблюдался у 4 (30,8 %) из 13 и у 4 (50 %) из 8 больных соответственно ($p > 0,1$); в группе комбинированного лечения при таких же поражениях — у 5 (38,5 %) из 13 и у 1 (30 %) из 3 соответственно ($p > 0,1$). В целом у первичных больных полный ответ через месяц после облучения орбиты получен у 9 (34,6 %) из 26, конъюнктивы — у 5 (45,5 %) из 11 ($p > 0,1$). Таким образом, частота полного ответа в 2 раза превышала таковую при поражении конъюнктивы в сравнении с поражением орбиты. В дальнейшем в течение года отмечалась постепенная (отсроченная) регрессия новообразований всех пораженных структур глаза. Частота полного ответа со стороны органа зрения после лучевого лечения у пациентов с MALT-лимфомой составила 27 %

(10 из 37), а при ДВКЛ — 50 % (5 из 10). Однако выявленные различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,1$).

Таким образом, в настоящем исследовании при лечении НХЛ с поражением органа зрения с обязательным применением дистанционной лучевой терапии достигнуты удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты при умеренной выраженности осложнений, а также улучшение офтальмологического статуса. По данным И.В. Поддубной и соавт. [12], синхронное и метасинхронное двустороннее поражение органа зрения не служит фактором, отягощающим прогноз. В настоящем исследовании при аналогичных наблюдениях проводилась только лучевая терапия с удовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами. Однако, по данным У. Ејита и соавт. [13], частота лучевых осложнений может быть значительной: катаракта развивается у 38 % больных, патология сетчатки — у 17 %, глаукома — у 2 %. В данной работе поздние лучевые повреждения наблюдались лишь у 24,3 % пациентов; ранние лучевые реакции были только I степени. Этому способствовали, на наш взгляд, оптимальная суммарная очаговая доза (≤ 36 Гр), рациональное использование электронного и фотонного излучений при разных вариантах поражения органа зрения и оригинальные методические подходы, использованные при облучении.

ВЫВОДЫ

1. При НХЛ с поражением органа зрения после применения лучевой терапии как в самостоятельном режиме, так и в комбинации с химиотерапией полные (CR[u]) ремиссии достигнуты у всех больных при наблюдении в течение года.

2. Ранние лучевые реакции в виде конъюнктивита или сухого эпидермита I степени наблюдались у 94 % (50 из 53) больных. Эти осложнения развивались у 100 % пациентов, получавших облучение в режиме ОФ, и у 91 % (32 из 35) — при МФ ($p = 0,02$). Ранние лучевые реакции легко купировались и не требовали перерыва в противоопухолевом лечении. При комбинированной химиолучевой терапии ранние лучевые реакции отмечены у 100 % больных. Поздние лучевые повреждения в виде катаракты или синдрома сухого глаза наблюдались у 24 % (9 из 37) первичных больных, причем только при облучении в режиме 2 раза в день.

3. В группе первичных больных с химиолучевым лечением полный локальный контроль опухоли органа зрения после медикаментозного этапа терапии наступает реже (1 из 16 пациентов, 6 %), чем у пациентов с лучевой терапией — 12 (57 %) из 21 ($p < 0,01$). Второй этап комбинированного противоопухолевого лечения (облучение после химиотерапии) позволяет получить полную (CR[u]) ремиссию у всех больных. В целом по группе полный локальный контроль непосредственно после лучевой терапии чаще наблюдался при поражениях конъюнктивы, чем орбиты, — 56,3 и 24,3 % соответственно

($p = 0,02$). Однако в дальнейшем на протяжении первого года после окончания облучения наблюдалась постепенная регрессия новообразований всех структур глаза. Иммуноморфологический вариант лимфомы не оказывал влияния на частоту полного ответа после облучения.

4. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость первичных больных составили 97 и 90 % соответственно, а у больных только с лучевой терапией, в т. ч. у пациентов с двусторонним поражением, — 100 и 95 % соответственно. Во всей группе из 53 пациентов местный рецидив (в конъюнктиве) развился лишь у 1 (1,9 %) больной.

5. При анализе офтальмологического статуса после противоопухолевого лечения повышение остроты зрения констатировано у 11 из 39 больных, устранение ограничения подвижности глазного яблока наблюдалось у всех 16 больных с этим симптомом, а исчезновение экзофтальма — у 5. Ухудшения зрения не отмечалось. Полная нормализация офтальмологических показателей у всех обследованных пациентов наступала только после лучевой терапии.

6. Электронно-фотонная лучевая терапия — основной и абсолютно необходимый метод лечения больных НХЛ с поражением органа зрения. Она может применяться самостоятельно при локальных поражениях органа зрения и в составе химиолучевой терапии при распространенных лимфомах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саакян С.В., Вальский В.В., Мякошина Е.Б. и др. Неходжкинские лимфомы орбиты. Опухоли головы и шеи 2012; 2: 45–7.
2. Tanimoto K., Kaneko A., Suzuki S. et al. Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma. Ann. Oncol. 2006; 17(1): 135–40.
3. Regueiro C.A., Valcarcel F.J., Romero J., de la Torre A. Treatment of conjunctival lymphomas by betaray brachytherapy using a strontium-90-yttrium-90 applicator. Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). 2002; 14(6): 459–63.
4. Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M. et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. J. Clin. Oncol. 2003; 21(22): 4157–64.
5. Ben Simon G.J., Cheung N., McKelvie P. et al. Oral chlorambucil for extra-nodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the orbit. Ophthalmology 2006; 113(7): 1209–13.
6. Sasai K., Yamabe H., Dodo Y. et al. Non-Hodgkin's Lymphoma of the ocular adnexa. Acta. Oncol. 2001; 40(4): 485–90.
7. Nuckel H., Meller D., Steuhl K.P., Duhrsen U. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in relapsed MALT lymphoma of the conjunctiva. Eur. J. Hematol. 2004; 73(4): 258–62.
8. Ferreri A.J., Ponzoni M., Martinelli G. et al. Rituximab in patients with Haemato-oncology-associated lymphoid tissue-type lymphoma of the ocular adnexa. Haematologica 2005; 90(11): 1578–9.
9. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO offset publication 48. Geneva: World Health Organization, 1979.
10. Cheson B., Horning S., Coiffier B. et al. Report of an International Workshop to standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. J. Clin. Oncol. 1999; 17(4): 1244–53.
11. Cox J., Stetz J., Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Intern. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995; 31: 1341–6.
12. Поддубная И.В., Гришина Е.Е., Гузенко Е.С., Гемджян Э.Г. Прогноз билатеральных первичных неходжкинских лимфом органа зрения. Соврем. онкол. 2011; 13(2): 22–4.
13. Ejima Y., Sasaki R., Okamoto Y. et al. Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiotherapy. Radiother. Oncol. 2006; 78(1): 6–9.