

М.А. Ильин¹, М.В. Подольская²

РОТАЦИОННАЯ ОБЪЕМНО-МОДУЛИРУЕМАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ КАСТЛЕМАНА

¹ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России, Москва² Российский университет дружбы народов, Москва

Контактное лицо: М.В. Подольская, e-mail: nmv22@inbox.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: Болезнь Кастлемана – это относительно редкая гетерогенная группа лимфопролиферативных заболеваний, заболеваемость локализованной формой составляет 15, а мультицентрической формой – около 5 чел. на 1 млн населения. В настоящее время хирургический метод является наиболее радикальным в лечении локализованных форм болезни Кастлемана, а в тех случаях, когда клиническая ситуация признается нерезектабельной, стратегия лечения однозначно не определена. Исследования влияния лучевой терапии на показатели выживаемости больных болезнью Кастлемана остаются по сей день единичными, вплоть до описания отдельных клинических случаев. Это связано низким уровнем заболеваемости этой патологией, что не позволяет проводить масштабные рандомизированные клинические исследования. Однако эмпирическое накопление опыта позволяет судить о том, что проведение дистанционной лучевой терапии в суммарных дозах 40 Гр помогает достичь длительного локального контроля. Применение современных методик лучевой терапии в виде ротационной объемно-модулируемой лучевой терапии позволяет избегать серьезных постлучевых повреждений прилежащих к опухоли здоровых органов и тканей и может помочь в достижении стойкого локального контроля при лечении нерезектабельных форм. Вероятно, использование протоколов дистанционной лучевой терапии, применяемых в лечении лимфом, может оказаться сравнимым по своей эффективности и для болезни Кастлемана, что требует последующего исследования.

Цель: Анализ редкого клинического наблюдения успешного применения ротационной объемно-модулируемой лучевой терапии в лечении нерезектабельной локализованной формы болезни Кастлемана.

Материал и методы: Выполнен поиск и анализ литературных данных на русском и английском языках за период с 2000 по 2023 гг. в базах данных Medline/PubMed, РИНЦ/Elibrary, КиберЛенинка, Google Scholar, посвященных вопросам диагностики и лечению болезни Кастлемана. Клиническое наблюдение применения ротационной объемно-модулируемой лучевой терапии в лечении нерезектабельной локализованной формы болезни Кастлемана с поражением надключичных лимфоузлов слева (гиалиново-васкулярный тип, уницентрический вариант).

Результаты: Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует, что ротационная объемно-модулируемая лучевая терапия нерезектабельной локализованной формы болезни Кастлемана может оказывать стойкий и безопасный консолидирующий эффект в виде длительного локального контроля.

Ключевые слова: болезнь Кастлемана, лучевая терапия, клиническое наблюдение

Для цитирования: Ильин М.А., Подольская М.В. Ротационная объемно-модулируемая лучевая терапия нерезектабельной локализованной формы болезни Кастлемана // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 82–86. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-82-86

М.А. Iliin¹, М.В. Podolskaya²

Rotational Volume-Modulated Radiation Therapy of Unresectable Localised Form of Castleman's Disease

¹ FSBI Russian Scientific Center for Roentgenoradiology, Moscow, Russia² RUDN University, Moscow, Russia

Contact person: Mariya V. Podolskaya, e-mail: nmv22@inbox.ru

ABSTRACT

Relevance: Castleman's disease is a relatively rare heterogeneous group of lymphoproliferative diseases, the incidence of the localized form is 15, and the multicentric form is about 5 people per 1 million population. Currently, surgical treatment is the most radical in the treatment of localized forms of Castleman's disease, and in cases where the clinical situation is considered unresectable, the treatment strategy is not strictly defined. Studies of the effect of radiation therapy on the survival rates of patients with Castleman's disease remain isolated to this day, up to the description of individual clinical cases. This is due to the low incidence of this pathology, which does not allow for high-power randomized clinical trials. However, empirical accumulation of experience suggests that conducting remote radiation therapy in total doses of 40 Gy helps to achieve long-term local control. The use of modern methods of radiation therapy in the form of volume-modulated radiation therapy makes it possible to avoid serious post-radiation damage to healthy organs and tissues adjacent to the tumor, and can help in achieving stable local control in the treatment of unrecoverable forms. It is possible to use DLT protocols used in the treatment of lymphomas, which may be comparable in their effectiveness for Castleman's disease, which requires subsequent research.

Purpose: An analysis of a rare clinical observation of the successful use of rotational volume-modulated radiation therapy in the treatment of an unresectable localized form of Castleman's disease.

Material and methods: The search and analysis of literature data in Russian and English for the period from 2000 to 2023 in the databases Medline/PubMed, RSCI/Elibrary, CyberLeninka, Google Scholar, devoted to the diagnosis and treatment of Castleman's disease. Clinical

observation of the use of rotational volume-modulated radiation therapy in the treatment of an unresectable localized form of Castleman's disease with lesions of the supraclavicular lymph nodes (hyaline-vascular type, unicentric variant).

Results: Rotational volume-modulated radiation therapy of an unresectable localized form of Castleman's disease can have a stable and safe consolidating effect in the form of long-term local control.

Keywords: *Castleman's disease, radiation therapy, clinical case*

For citation: Iliin MA, Podolskaya MV. Rotational Volume-Modulated Radiation Therapy of Unresectable Localised Form of Castleman's Disease. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(6):82–86. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-82-86

Введение

Болезнь Каствемана (БК) – это относительно редкая гетерогенная группа лимфопролиферативных заболеваний, которые сопровождаются высоким риском развития диффузной В-клеточной лимфомы, саркомы Капоши или POEMS синдрома (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, наличие в крови М-протеина, кожные изменения). В 1954 г. патолог B. Castleman впервые сообщил о двух случаях локализованной медиастинальной лимфаденопатии, которые характеризовались увеличением лимфоидных фолликулов с инволюцией герминативного центра, пролиферацией капилляров с гиперплазией эндотелия в фолликулярном и межфолликулярном пространствах лимфатических узлов. Такая гистологическая картина ассоциировалась с развитием гипохромной анемии, гипергаммаглобулинемии и выраженным плазмоцитозом костного мозга [1]. Впоследствии это состояние было выделено в самостоятельное заболевание и названо «болезнью Каствемана» (БК).

Заболеваемость локализованной формой болезни Каствемана (UCD) составляет около 15 чел. на 1 млн населения, а мультицентрической формой (MCD) – около 5 человек на 1 млн населения [2]. UCD характеризуется поражением и гиперплазией изолированного лимфатического узла или одной анатомической группы лимфатических узлов, частота вовлечения лимфатических узлов средостения составляет 29 %, шеи – 23 %, брюшной полости – 21 %, забрюшинного пространства – 21 %), чаще всего не сопровождается другими клиническими проявлениями, за исключением случаев непосредственной компрессии окружающих органов, не ассоциируется с вирусом герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8) и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), течение индолентное, прогноз благоприятный.

MCD подразделяется на три клинических подтипа: ВГЧ-8 позитивную, ВГЧ-8 отрицательную (идиопатическая MCD или iMCD) и POEMS-MCD. ВГЧ-8 – позитивный подтип БК – чаще возникает у больных ВИЧ или у пациентов с ослабленным иммунитетом. Идиопатическую форму MCD в свою очередь подразделяют на два подтипа: iMCD-TAFRO, характеризующийся такими клиническими проявлениями, как тромбоцитопения (T), анасарка (A), лихорадка (F), ретикулиновый миелофизоз (R), органомегалия (O), чаще не сопровождающейся повышением титра гамма-глобулинов в крови, и iMCD-NOS (неспецифический), который характеризуется гипергаммаглобулинемией и тромбоцитозом [3–6]. Гистологически выделяют 3 подтипа БК: гиалиново-васкулярный (гиперваскулярный, встречающийся в 90 % случаев БК и наиболее характерен для UCD), плазмоклеточный и смешанный (наиболее характерны для MCD). Поскольку БК обладает неспецифической и гетерогенной гистологической картиной, которая может быть расценена как другой доброкачественный или злокачественный процесс, для точной постановки диагноза требуется иммунофенотипирование биоптата (требуется эксцизионная биопсия пораженного лимфатического узла) [7, 8].

В связи с тем, что БК относится к орфанным заболеваниям, в настоящее время не существует строгих клинических рекомендаций в ее лечении, основанных на клинических исследованиях высокой мощности в этой области. Подходы к лечению БК исторически формировались на литературных данных клинических наблюдений или ретроспективном анализе лечения небольших выборок больных, но, несмотря на сказанное выше, сегодня сформировалось определенное представление о тактике ее лечения.

Оптимальным методом лечения UCD является хирургический, при котором достигаются высокие показатели 10-летней общей выживаемости – до 90 %. Для нерезекtableной UCD возможна терапия ритуксимабом и/или лучевая терапия [3, 9].

Для ВГЧ-8 позитивной MCD лечение в виде комбинации химиотерапии с ритуксимабом приводит к достаточно стойкому клиническому эффекту и длительной ремиссии заболевания [10]. В результатах многоцентрового двойного слепого клинического исследования van Rhee et al (n=79 пациентов iMCD) была оценена эффективность и безопасность суптиксиниба по сравнению с плацебо [9]. Медиана времени до прогрессирования в группе плацебо составила 14,5 мес. и не была достигнута в группе терапии суптиксинибом. Такое лечение iMCD рассматривается как первая линия терапии в группе ВИЧ и ВГЧ-8 отрицательных пациентов.

Для пациентов с положительным статусом ВГЧ-8 химиоиммунотерапия (ритуксимаб и/или доксорубицин) является методом лечения первой линии. При сопутствующей ВИЧ-инфекцией лечение дополняется антиретровирусной терапией.

Системная противоопухолевая терапия при БК продемонстрировала свою эффективность, однако роль лучевой терапии в настоящее время до конца не ясна ввиду отсутствия достаточной доказательной базы, в особенности, в лечении MCD. Хотя теоретически можно предположить, что и для мультицентрической формы БК консолидирующая дистанционная лучевая терапия, основанная на протоколах лучевой терапии В-клеточных лимфом, может увеличить продолжительность ремиссии или стабилизации болезни.

Цель – анализ редкого клинического наблюдения успешного применения ротационной объемно-модулируемой лучевой терапии в лечении нерезекtableной локализованной формы болезни Каствемана.

Материал и методы

Выполнен поиск и анализ литературных данных на русском и английском языках за период с 2000 по 2023 гг. в базах данных Medline/PubMed, РИНЦ/Elibrary, КиберЛенинка, Google Scholar, посвященных вопросам диагностики и лечению болезни Каствемана. Рассмотрены данные проведенного нами клинического наблюдения применения ротационной объемно-модулируемой лучевой терапии в лечении нерезекtableной локализованной формы болезни Каствемана с поражением надключичных лимфоузлов (гиалиново-васкулярный тип, уницентрический вариант с поражением надключичных лимфоузлов слева).

Клиническое наблюдение

Пациентка Г., женщина 45 лет, обратилась в Российский научный центр рентгенорадиологии в июне 2021 г.

Диагноз: Болезнь Кастлемана, гиалиново-васкулярный тип, уницентрический вариант с поражением надключичных лимфоузлов слева.

Анамнез заболевания: считает себя больной с 2006 г., когда после спортивной травмы отметила появление припухлости в проекции надключичной ямки слева. В 2020 г. отметила увеличение этой припухлости, ее уплотнение, появление новых очагов в нижней трети шеи слева.

31.07.2020 в анализе крови обнаружена ДНК вируса Эпштейн–Барра.

04.08.2020 выполнена магнитно-резонансная томография мягких тканей левой надключичной области: в мягких тканях левой надключичной области, между трапециевидной, лестничными мышцами и мышцей, поднимающей лопатку, оттесняя их, без признаков инвазии, определяется многоузловой конгломерат общими размерами до $94 \times 51 \times 41,2$ мм, с наибольшим узлом размерами до $63,5 \times 43,5 \times 41,2$ мм, аналогичный лимфоузлам по МР-сигналу во всех последовательностях и характеру контрастирования. Кроме того, определяются регионарные лимфоузлы в надключичной области аксиальными размерами до $16,8 \times 9,8$ мм. Заключение: МРТ-картина может соответствовать лимфопролиферативному заболеванию левой надключичной области.

По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) от 01.09.2020 в надключичной области слева отмечается множественные увеличенные лимфатические узлы, сливающиеся в конгломерат размером 52×38 мм с $\text{SUV}_{\max} = 4,83$. Заключение: ПЭТ/КТ картина: лимфаденопатии надключичной группы лимфоузлов слева с гиперметаболизмом РФП, соответствующее проявлениям лимфопролиферативного заболевания.

14.09.2020 выполнена субтотальная биопсия надключичного лимфатического узла слева и при последующем гистологическом исследовании выявлена морфологическая картина лимфопролиферативного поражения. Выполнено иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Микроскопическое описание: Материал представлен фрагментами ткани лимфатического узла, определяются лимфоидные фолликулы с мелким гиалинизированным герминативным центром и широкой зоной мантии, представленной мелкими лимфоцитами. В части герминативных центров отмечается сосудистая инвазия. Среди мелких клеток просматриваются крупные клетки с морфологией центробластов и иммунобластов, клетки имеют амфи菲尔ную цитоплазму с нечеткими границами с мелкозернистым хроматином и заметными эозинофильными ядрышками. Строма с выраженным признаками склероза и гиалиноза. При ИГХ-исследовании клетки зоны мантии представлены CD20/PAX5/CO79a/BCL2-позитивными В-лимфоцитами, в центре фолликулов определяются BCL6-позитивные В-лимфоциты мелких, реактивных, герминативных центров, в герминативных центрах при реакции с антиCD23 определяется компактная сеть ФДК, фокально деформированная и фрагментированная, межфолликулярные зоны представлены мелкими CD3/BCL2-позитивными Т-лимфоцитами, крупные активированные клетки с морфологией центробластов/иммунобластов экспрессируют CD30. Единичные сегментоядерные гранулоциты экспрессируют CD15. Эндотелий сосудов – ERG. Уровень экспрессии Ki-67 – низкий до 10 %, высокий в резидуальных гер-

минативных центрах. Заключение: Болезнь Кастлемана гиалиново-васкулярного типа.

28.11.2020 выполнена ПЦР-диагностика инфекций: ДНК вируса герпеса типа 8 не обнаружено.

Какого-либо лечения не проводилось до декабря 2020 г., когда пациентка отметила рост образования в области биопсии надключичного лимфатического узла слева. 21.12.2020 выполнена контрольная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ: в надключичной области слева конгломерат лимфатических узлов размерами 33×29 мм с $\text{SUV}_{\max} = 3,2$ (ранее 4,83). Пациентка наблюдалась. 24.04.2021 при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ: отмечено уменьшение размеров конгломерата и лимфоузлов надключичной области слева: конгломерат размерами 28×23 мм, $\text{SUV}_{\max} = 2,36$ (ранее 33×29 мм, $\text{SUV}_{\max} = 3,24$).

В клинике НМХЦ им. Н.И. Пирогова в отделении гематологии с 27.01.2021 г. по 04.06.2021 выполнено 6 введений ритуксимаба.

18.06.2021 при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ: в динамике отмечается уменьшение метаболической активности конгломерата лимфоузлов надключичной области слева, контрольный: конгломерат размерами 28×23 мм, $\text{SUV}_{\max} = 1,98$ (ранее $\text{SUV}_{\max} = 2,36$).

В РНЦРР МЗ РФ с 13.07.2021 по 09.08.2021 после предварительной визуализации в коническом пучке КТ перед каждым сеансом (СВСТ) проведен курс консолидирующей 3D-конформной дистанционной радиотерапии (ДЛТ) в условиях индивидуальной фиксации (термопластическая плечеголовная маска) на линейном ускорителе Varian True Beam на область левых шейно-надключичных лимфатических узлов с РОД 2 Гр до СОД 40 Гр. Режим фракционирования 5 раз в неделю. Лечение перенесла удовлетворительно. По окончании лечения отмечены постлучевые реакции 1-ой степени со стороны слизистой глотки и кожи в проекции облучения, которые в последующем купировались самостоятельно в течение первых 10 сут. после завершения курса лучевой терапии.

Динамическая оценка размеров конгломерата лимфатических узлов и уровня накопления радиофармпрепарата представлена на рис. 1, 2.

При планировании программы лучевой терапии были использованы ограничения доз на критические органы, представленные в табл. 1. Был разработан план облучения с использованием технологии ротационной объемно-модулируемой лучевой терапии (VMAT) на медицинском линейном ускорителе Varian True Beam с помощью планирующей системы Varian Eclipse External Beam Planning 10.0.42 (рис. 3).

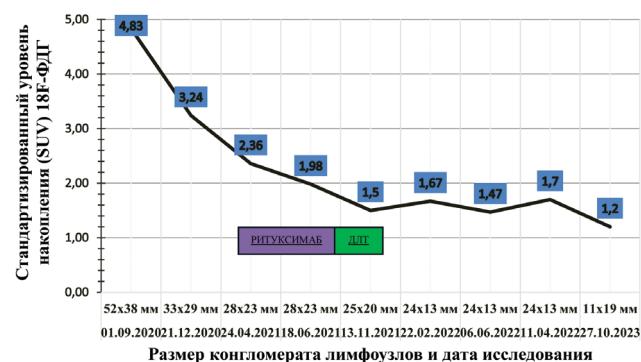


Рис. 1. Динамика изменения SUV_{\max} и размеров надключичного конгломерата лимфоузлов по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ

Fig. 1. Dynamics of changes in the SUV_{\max} and the size of the supraclavicular conglomerate according to PET/CT data from ^{18}F -FDG

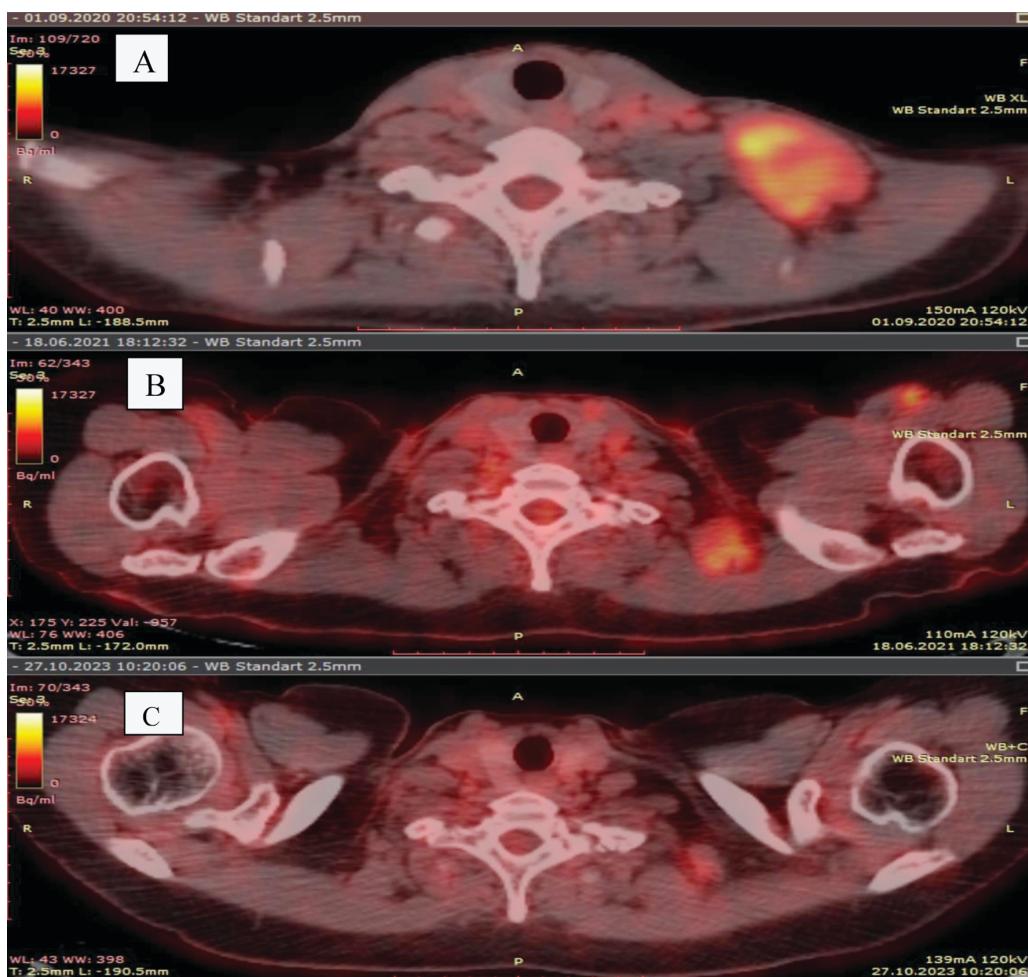


Рис. 2. Оценка размеров надключичного лимфатического узла слева по данным ПЭТ/КТ
 А – 01.09.2020, В – 18.06.2021, С – 27.10.2023

Fig. 2. Assessment of the size of the supraclavicular lymph node on the left according to PET/CT data
 A – 01.09.2020, B – 18.06.2021, C – 27.10.2023

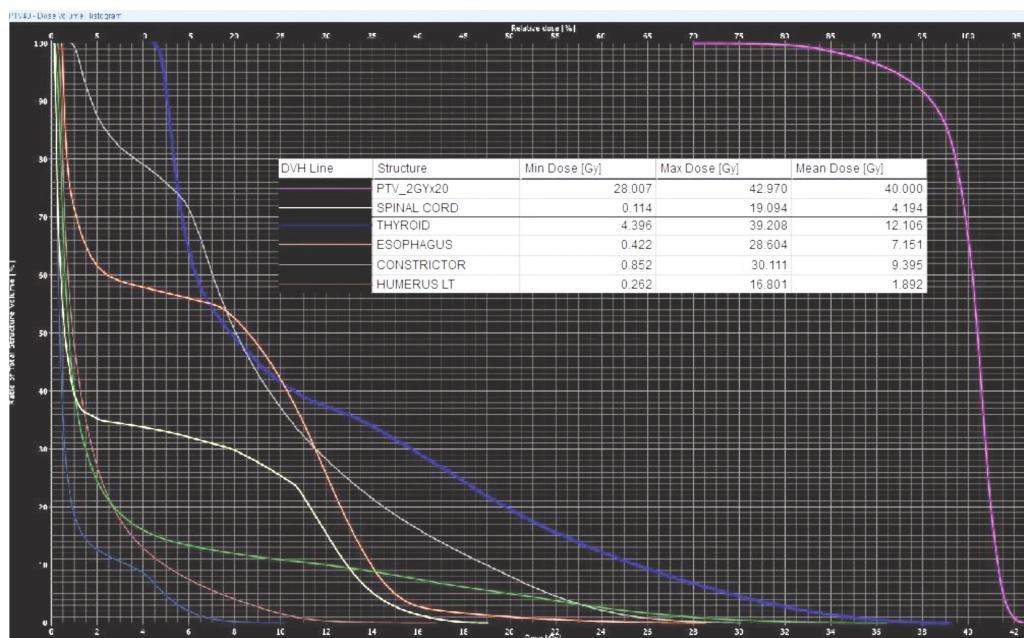


Рис. 3. Гистограмма доза–объем

Fig. 3. Dose–volume histogram

Таблица 1

Ограничения доз на критические структуры, которые использовались при планировании курса лучевой терапии

Dose restrictions on critical structures that were used in the planning of the radiotherapy

Критическая структура	Ограничения доз
Пищевод	$D_{\text{сред}} \leq 34 \text{ Гр}$
Спинной мозг	$D_{\text{макс}} \leq 50 \text{ Гр}$
Щитовидная железа	$D_{\text{сред}} \leq 45 \text{ Гр}$
Констриктор глотки	$D_{\text{сред}} \leq 50 \text{ Гр}$
Головка плечевой кости	$D_{\text{макс}} \leq 45 \text{ Гр}$

Примечание: D – суммарная доза

Обсуждение

В настоящее время хирургическая тактика является наиболее радикальной в лечении локализованных форм БК, а в тех случаях, когда UCD признается нерезектабельной, стратегия лечения строго не определена. Исследования влияния лучевой терапии на показатели выживаемости больных БК остаются по сей день еди-

ничными, вплоть до описания отдельных клинических случаев. Конечно, это связано низким уровнем заболеваемости БК, что не позволяет проводить рандомизированные клинические исследования высокой мощности. Однако накопление клинического опыта позволяет говорить о том, что проведение ДЛТ в суммарных дозах 40 Гр помогает достичь длительного локального контроля [13]. Применение современных методик лучевой терапии в виде IMRT/VMAT позволяет избегать серьезных постлучевых повреждений прилежащих к опухоли здоровых органов и тканей, и может помочь в достижении стойкого локального контроля [14]. Возможно, протоколы ДЛТ, применяемые в лечении лимфом, могут оказаться сравнимыми по своей эффективности и для БК, что требует последующего исследования.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует, что ротационная объемно-модулируемая лучевая терапия нерезектабельной локализованной формы болезни Кастлемана может оказывать стойкий и безопасный консолидирующий эффект в виде длительного локального контроля.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Dispenzieri A., Armitage J.O., Loe M.J., et al. The Clinical Spectrum of Castleman's Disease. *Am. J. Hematol.* 2012; Nov;87(11):997–1002. DOI: 10.1002/ajh.23291.
2. Simpson D. Epidemiology of Castleman Disease. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2018;32(1):1–10. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.09.001.
3. Talat N., Schulte K.M. Castleman's Disease: Systematic Analysis of 416 Patients from the Literature. *Oncologist.* 2011;16:1316–1324. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0075.
4. Iwaki N., Fajgenbaum D.C., Nabel C.S., et al. Clinicopathologic Analysis of TAFRO Syndrome Demonstrates a Distinct Subtype of HHV-8-Negative Multicentric Castleman Disease. *Am. J. Hematol.* 2016;91:220–226. DOI: 10.1002/ajh.24242.
5. Nishimura Y., Hanayama Y., Fujii N., et al. Comparison of the Clinical Characteristics of TAFRO Syndrome and Idiopathic Multicentric Castleman Disease in General Internal Medicine: a 6-year Retrospective Study. *Intern. Med. J.* 2020;50:184–191. DOI: 10.1111/imj.14404.
6. Talat N., Belgaumkar A.P., Schulte K.M. Surgery in Castleman's Disease: a Systematic Review of 404 Published Cases. *Ann. Surg.* 2012;255:677–684. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318249dcdc.
7. Wu D., Lim M.S., Jaffe E.S. Pathology of Castleman Disease. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2018;32:37–52. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.09.004.
8. Fajgenbaum D.C., Uldrick T.S., Bagg A., et al. International, Evidence-Based Consensus Diagnostic Criteria for HHV-8-Negative/Idiopathic Multicentric Castleman Disease. *Blood.* 2017;129:1646–1657. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.09.004.
9. Van Rhee F., Oksenhendler E., Srkalovic G., et al. International Evidence-Based Consensus Diagnostic and Treatment Guidelines for Unicentric Castleman Disease. *Blood. Adv.* 2020;4:6039–6050. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003334.
10. Van Rhee F., Voorhees P., Dispenzieri A., et al. International, Evidence-Based Consensus Treatment Guidelines for Idiopathic Multicentric Castleman Disease. *Blood.* 2018;132:2115–2124. doi:10.1182/blood-2018-07-862334.
11. Van Rhee F., Casper C., Voorhees P.M., et al. Long-Term Safety of Siltuximab in Patients with Idiopathic Multicentric Castleman Disease: a Prespecified, Open-Label, Extension Analysis of Two Trials. *Lancet. Haematol.* 2020;7:e209–e217. DOI:10.1016/s2352-3026(19)30257-1.
12. Van Rhee F., Rosenthal A., Kanhai K., et al. Siltuximab is Associated with Improved Progression-Free Survival in Idiopathic Multicentric Castleman Disease. *Blood. Adv.* 2022;6:4773–4781. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007112.
13. Chronowski G.M., Ha C.S., Wilder R.B., et al. Treatment of Unicentric and Multicentric Castleman Disease and the Role of Radiotherapy. *Cancer.* 2001;92:670–676. DOI:10.1002/1097-0142(20010801)92:3<670::aid-cncr1369>3.0.co;2-q
14. Matthiesen C., Ramgopal R., Seavey J., Ahmad S., Herman T. Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for the Treatment of Unicentric Castleman Disease: a Case Report and Review of the Use of Radiotherapy in the Literature. *Radiology and Oncology.* 2012;46(3):265–70. DOI:10.2478/v10019-012-0008-0

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.07.2024. Принята к публикации: 25.09.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.07.2024. Accepted for publication: 25.09.2024.