

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

СИДИБЕ Нелли

**ХИМИЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ НОДАЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ  
ЛИМФОМ АБДОМИНАЛЬНОЙ И ТАЗОВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ**

3.1.6. - онкология, лучевая терапия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
академик РАН,  
доктор медицинских наук, профессор  
**Солодкий Владимир Алексеевич**

**Москва – 2023**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В СОВРЕМЕННЫХ СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	8
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
2.1 Характеристика исследуемых групп пациентов.....	27
2.2 Характеристика программ лечения в основной и контрольной группах...	31
2.2.1. Схемы химиотерапии.....	31
2.2.2.Методики лучевой терапии.....	32
2.3. Методы анализа данных.....	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
3.1. Агрессивные лимфомы.....	41
3.1.1. Непосредственные результаты химиолучевого лечения.....	42
3.1.2. Общая выживаемость.....	43
3.1.3. Выживаемость без прогрессирования.....	47
3.2. Индолентные лимфомы.....	52
3.2.1. Непосредственные результаты химиолучевого лечения.....	54
3.2.2. Общая выживаемость.....	55
3.2.3. Выживаемость без прогрессирования.....	59
3.3. Анализ структуры рецидивов в основной и контрольной группах.....	65
3.4. Регрессионный анализ выживаемости.....	70
3.4.1. Общая выживаемость.....	72
3.4.2. Выживаемость без прогрессирования.....	75
3.5. Алгоритм выбора показаний к химиолучевому лечению нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации.....	79
3.6. Осложнения химиолучевого лечения.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	89
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

## ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные неходжкинские лимфомы представляют собой особую группу опухолей, выделяемую происхождением их из клеток лимфоидного ряда, и весьма гетерогенную по морфологической и иммуно-молекулярной характеристике, первичной локализации, агрессивности клинического течения, эффективности лечения и прогнозу. В Российской Федерации неходжкинские лимфомы занимают 8 место в структуре онкологической заболеваемости и 6 место – в структуре смертности взрослого населения. Заболеваемость злокачественными лимфомами в нашей стране неуклонно возрастает и в 2020 г. составила 19,01 на 100тыс. населения (27843 случая). В целом, прирост заболеваемости лимфопролиферативных заболеваний в России с 2010 по 2020 гг. составил 22,97% [15].

Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов показано, что первичная локализация лимфомы, наряду с другими факторами, должна учитываться при выборе персонифицированного плана лечения каждого конкретного больного [5, 19, 23, 31]. Среди нодальных лимфом наиболее подробно изучены медиастинальные лимфомы [12]. Как следствие этого, программы лечения их наиболее эффективны - частота полных ремиссий и 5-летняя выживаемость больных лимфомами средостения достигает 90% [51]. В сравнении с медиастинальными лимфомами, нодальные неходжкинские лимфомы абдоминальной и тазовой локализации изучены существенно меньше. В доступной литературе за последние 20 лет мы нашли лишь единичные публикации [66, 96, 152], в которых рассматриваются методические аспекты облучения нодальных абдоминальных неходжкинских лимфом и на малых группах (20-25 больных) приводятся результаты химиолучевого лечения без сколь-либо детального их анализа. Обычно они рассматриваются вместе с другими локализациями лимфом в рамках изучения отдельных морфологических вариантов [115].

Базовым методом лечения злокачественных неходжкинских лимфом является химиотерапия, сочетающаяся с иммунотерапией. Однако, несмотря на

введение в практику новых интенсивных схем полихимиотерапии, у 45-76% больных агрессивными лимфомами развиваются рецидивы в местах исходного поражения [125], существенно ухудшающие прогноз больного, а наиболее распространенный морфологический вариант индолентной лимфомы (фолликулярная) признан неизлечимым ввиду неизбежного рецидивирования [18].

Эффективность лучевой терапии, преимущественно используемой в сочетании с химиотерапией, доказана для большинства морфологических вариантов и локализаций неходжкинских лимфом, как нодальных, так и экстранодальных [110, 32, 41, 52, 11]. Однако сколь-либо детального исследования эффективности химиолучевого лечения первичных нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализаций до настоящего времени не проведено, что и послужило обоснованием для проведения настоящего исследования.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Улучшение результатов лечения нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации.

### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов химиолучевого лечения и химиотерапии агрессивных нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации.
2. Провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов химиолучевого лечения и химиотерапии индолентных нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации.
3. Провести сравнительный анализ рецидивов нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации в группах химиолучевого лечения и химиотерапии

4. Разработать прогностические модели выживаемости данной группы больных методом многофакторного регрессионного анализа с учетом программы лечения.

5. Разработать алгоритм формирования персонализированной программы химиолучевого лечения для данной категории больных с учетом выявленных прогностических факторов.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Впервые на самом большом из представленных в доступной литературе контингенте первичных больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации подробно изучены в сравнительном аспекте непосредственные и отдаленные результаты химиолучевого лечения и химиотерапии.

Впервые, с использованием многофакторного регрессионного анализа разработаны прогностические модели выживаемости, позволяющие обосновать выбор программы лечения для каждого конкретного больного нодальной неходжкинской лимфомой абдоминальной или тазовой локализации путем сравнения 5-летних и 10-летних расчетных показателей общей и беспрогрессивной выживаемости его, в зависимости от программы лечения (химиолучевое лечение vs химиотерапия).

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

Доказана эффективность и безопасность применения адьювантной лучевой терапии для консолидации ремиссии у больных первичными нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации независимо от степени их злокачественности и стадии заболевания.

Легко определяемые и количественно измеряемые параметры в разработанных многофакторных моделях выживаемости можно использовать в программах искусственного интеллекта для поддержки принятия решения практиком врачом-радиотерапевтом о необходимости проведения

адьювантной лучевой терапии больному первичной нодальной неходжкинской лимфомой абдоминальной и тазовой локализации.

В юридическом плане результаты исследования необходимы для достижения консенсуса специалистов на междисциплинарном консилиуме, необходимом, согласно действующему приказу Минздрава России от 19.02.2021г. N 116н, для утверждения программы лечения каждого онкологического больного.

### **ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

В рамках программы химиолучевого лечения, адьювантная лучевая терапия улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения большинства исследованных групп первичных больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации. При этом наблюдается статистически значимое снижение числа локальных рецидивов как при локальных, так и при распространенных стадиях и агрессивных и индолентных лимфом, что приводит к существенному росту не только 5-летней и 10-десятилетней выживаемости без прогрессирования, но и общей выживаемости.

В условиях современного комплексного лечения злокачественных лимфом, включающего традиционную полихимиотерапию, инновационную иммунотерапию и лучевую терапию, кардинально меняются прогностические модели выживаемости, в которых исходные параметры пациента и заболевания в значительной мере замещаются параметрами проведенного лечения и его непосредственной эффективности.

### **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Предложенная методика внедрена в клиническую практику в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **АПРОБАЦИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ**

Материалы диссертации представлены на научно – практической конференции ФГБУ РНЦРР 21 сентября 2021г., XVIII Российской конференции с международным участием «Злокачественные Лимфомы» 13-15 октября 2021 г., на

V Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», 12-13 февраля 2022г., Форуме онкологов ЦФО 7-8 апреля 2022г. на VI Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», 10-12 февраля 2023г.

Апробация кандидатской диссертации состоялась 26 декабря 2022 г. на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Работа рекомендована к защите.

### **ПУБЛИКАЦИИ**

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 статьи в ведущих научных журналах, рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени.

### **СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация изложена на 121 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 160 источников, из них 27 отечественных и 133 иностранных. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 52 рисунками.

## **ГЛАВА 1. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В СОВРЕМЕННЫХ СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой семейство опухолей, возникающих из клеток лимфоидного ряда на различных стадиях их дифференцировки от бластов до зрелых лимфоцитов. В пятой редакции Классификации Гематолимфоидных Опухолей ВОЗ [30], раздел лимфоидных неоплазий содержит более 50 видов НХЛ, отличающихся друг от друга по генетическим аномалиям, морфологическим признакам, иммуномолекулярным маркерам и локализации. Помимо лимфатических узлов, неходжкинские лимфомы поражают все органы и ткани, а также демонстрируют широкий спектр клинического течения и прогноза. Локальная лучевая терапия (ЛТ) была первым методом лечения злокачественных лимфом, приведшим к длительной ремиссии и даже излечению ряда пациентов еще начале 20-го века [117, 130]. При I стадии заболевания, лучевая терапия обеспечивала выздоровление примерно у 50% пациентов [139]. Однако, уже при II стадии НХЛ, радиотерапия была существенно менее эффективна, и выживаемость таких пациентов составила всего 20%, преимущественно вследствие возникновения рецидивов вне поля облучения в исходно непораженных группах лимфатических узлов и/или в различных органах [38, 132]. С 40-х годов прошлого века химиотерапия начала использоваться в лечении НХЛ, преимущественно в виде монотерапии алкилирующими препаратами (эмбихин, хлорамбуцил, мелфалан и циклофосфамид), затем винкаалкалоидами (винкристин и винбластин) и противоопухолевыми препаратами других классов (антрациклины, цитарабин, метотрексат этопозид, ифосфамид, цисплатин, гемцитабин, стероиды) [38]. Наиболее существенным достижением в лекарственном лечении лимфом в последние десятилетия XX века было обоснование одновременного применения химиопрепаратов различных классов в виде либо коротких циклов с интервалами

(схемы COP, CNOP, CNOEP), либо более длительных циклов со сменой комбинаций препаратов (MACOP-B, PROMACE-cytaBOM, VACOP-B и др.) [8].

С появлением эффективных схем полихимиотерапии тактика лечения НХЛ существенно изменилась и в первую очередь это относится к агрессивным лимфомам, среди которых наиболее частым морфологическим вариантом является диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) [2]. Лучевая терапия в рамках программы химиолучевого лечения локальных ДВКЛ стала применяться не для индукции, а для консолидации ремиссии, индуцированной химиотерапией [101, 107]. Эта парадигма, была обоснована двумя крупными рандомизированными исследованиями, проведенными Восточной совместной онкологической группой (ECOG) и Юго-западной онкологической группой (SWOG) еще до появления ритуксимаба. Исследование SWOG 8736 продемонстрировало преимущество по 5-летней общей и беспрогрессивной выживаемости при применении трех циклов CNOP с последующей ЛТ в сравнении с восемью циклами CNOP [104]. Исследование ECOG 1484 показало улучшение безрецидивной выживаемости в группе ЛТ после полной ремиссии до восьми циклов CNOP [79]. Оба исследования подтвердили важность облучения зоны первичного поражения у пациентов, достигших полной ремиссии после короткого (3 цикла) или длительного (8 циклов) протокола химиотерапии. Относительно низкие дозы облучения 30Гр были достаточными для пациентов с полной ремиссией в исследовании ECOG. Более высокие дозы облучения (40-55 Гр) применялись в исследовании SWOG.

К сожалению, исследование SWOG 8736 преподнесло в последующем неприятный сюрприз. При дальнейшем наблюдении за больными оказалось, что 10-летние уровни выживаемости основной и контрольной групп существенно не различались в связи с большим числом поздних генерализованных рецидивов в группе химиолучевого лечения [104]. Трех циклов химиотерапии оказалось явно недостаточно для системного контроля лимфомы и, следовательно, поспешно снижать интенсивность химиотерапии в программе химиолучевого лечения

нельзя, и уж если пытаться исследовать эту тему, то очень обдуманно и постепенно.

Объективности ради, следует отметить, что некоторые исследовательские группы получили противоположные результаты. Исследование Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte LNH 93-1 пациентов в возрасте менее 60 лет показало, что доксорубин, циклофосфамид, виндезин, блеомицин и преднизолон (схема ACVBP) превосходят три цикла CHOP плюс ЛТ [122]. Результаты подверглись справедливой критике из-за спорного дизайна исследования и явно слабой химиотерапии в группе химиолучевого лечения. В последующем протоколе этой же группы LNH 93-4 также не было выявлено различий в выживаемости между четырьмя циклами CHOP с ЛТ или без нее [109], что также закономерно, учитывая малое количество циклов химиотерапии в обеих группах.

Таким образом, к концу XX века показатели выживаемости у пациентов с впервые выявленной неходжкинской лимфомой существенно улучшили два основных терапевтических достижения: разработка цикловой полихимиотерапии и обоснование концепции химиолучевого лечения НХЛ [22]. Дискуссионным оставался вопрос об эффективности консолидирующей лучевой терапии при генерализованных стадиях НХЛ, в связи с противоречивыми результатами, опубликованными различными авторами [55].

Дискуссия о роли лучевой терапии в лечении неходжкинских лимфом получила новый импульс уже в начале нашего века в связи со значительным прогрессом в понимании молекулярно-биологических аспектов лимфом, и появлением существенно более эффективных комбинаций традиционной химиотерапии с иммунотерапией моноклональными антителами, наиболее ярким представителем которых явился ритуксимаб, а также таргетными препаратами [7, 34, 133].

Появление ритуксимаба, существенно повысило эффективность лечения В-клеточных неходжкинских лимфом и он быстро вошел в практику после публикации результатов исследования MInT [114]. Энтузиазм был столь велик, что у многих клиницистов возникло убеждение: ритуксимаб, применяемый и для индукции и для консолидации ремиссии полностью заменит адьювантную лучевую

терапию. Убедительное подтверждение тщетности этих надежд приводят Shi Z. et al [131]. Из 163 пациентов диффузной В-крупноклеточной лимфомой III-IV стадий леченных R-СНОР, лишь 68% достигли полной ремиссии. Но даже у этой прогностически наиболее благоприятной группы больных консолидирующая ЛТ увеличила 5-летний локальный контроль (91.7% vs 48.8%), дистанционный контроль (92.9% vs 71.9%), 5-летнюю выживаемость без прогрессирования (85.1% vs 44.2%), и 5-летнюю общую выживаемость (92.3% vs 68.5%), все  $P < .0001$ , в сравнении с пациентами без ЛТ. Тем не менее, несмотря на данные большинства публикаций, за последние 15 лет наблюдается снижение использования консолидирующей лучевой терапии после мультиагентных схем лекарственной терапии [156]. Исследование, проведенное Национальной базой данных по исследованию рака США (NCDB), показало, что доля пациентов, получавших комбинированную терапию с применением радиотерапии, снизилась с 47% в 2000 году до 32% в 2012 году ( $p < 0,001$ ) [81, 140]. И эта тенденция продолжается, при том, что, несмотря на активное внедрение в практику современных иммунных и таргетных препаратов лечения лимфом различных локализаций, результаты химиотерапии не всегда являются обнадеживающими [6]. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным типом агрессивной неходжкинской лимфомы (НХЛ), текущим стандартом лечения которой является химиотерапия с применением ритуксимаба. Однако частота полных ремиссий при этом не превышает 60% [21], частота рецидивов составляет от 30% до 40%, а еще у 10% пациентов констатируется рефрактерное течение заболевания [67].

Проведенный в 2022г. скрупулезный метаанализ 22 исследований, опубликованных в период с 2014 по 2021 г. с общим числом 9879 пациентов [16] привел автора к неутешительному выводу - на сегодняшний день нет достаточных научных доказательств преимущества какой-либо из современных схем химиотерапии и химиоиммунотерапии перед стандартной схемой R-СНОР-21.

Схожие результаты современных программ химиотерапевтического лечения наблюдаются и в группе индолентных лимфом. Например, типичный

представитель индолентных лимфом фолликулярная лимфома характеризуются длительным и относительно благоприятным течением, однако у 10-15% больных течет агрессивно, отмечается быстрое прогрессирование и рефрактерное течение заболевания. Больные погибают в течение 1,5-2 лет после установления диагноза [27]. В исследовании Нестеровой Е.С и соавт [17], при использовании одного из наиболее эффективных режимов лечения фолликулярной лимфомы (ритуксимаб-бендамустин, R-B) достигнута 5-летняя ОВ 90%, при более скромной ВБП – 70%. Обращает на себя внимание различие в частоте рецидивов у больных с полной и частичной ремиссией: 7,5% и 30,8% соответственно, несмотря на двухлетнюю поддерживающую терапию Ритуксимабом. При большом разнообразии терапевтических подходов, даже самые современные из них, включая иммунотерапию CART-19 только увеличивают длительность ремиссий [1, 3], но не приводят к полному излечению, вследствие чего фолликулярная лимфома по-прежнему считается неизлечимой [29, 64].

Приведенные выше данные в совокупности убедительно свидетельствуют, что несмотря на все инновации в лекарственном лечении как агрессивных лимфом, так и индолентных неходжкинских лимфом, лучевая терапия сохраняет свое место и значение в рамках программ комплексного лечения, этой группы заболеваний.

Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов показано, что первичная локализация лимфомы, наряду с другими факторами, должна учитываться при выборе персонализированного плана лечения каждого конкретного больного [7, 24, 121]. Согласно пятой редакции Классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ 2022 года [30], в разделе лимфопролиферативных заболеваний описываются отдельные подвиды лимфом различных локализаций. На сегодняшний день, наиболее изученной локализацией среди нодальных неходжкинских лимфом являются медиастинальные лимфомы [116].

Классификация 2022 года, как и более ранние ее редакции, выделяет первичную медиастинальную В-крупноклеточную лимфому (ПМВКЛ) как

независимый клинический и биологический вариант неходжкинской лимфомы. До применения в рутинной клинической практике ритуксимаба, основной химиотерапевтической схемой лечения ПМВКЛ являлась СНОР, однако она была сопряжена с меньшей частотой ответа на терапию, чем можно было бы ожидать при крупноклеточной лимфоме. Ретроспективный анализ более интенсивных схем лекарственной терапии, таких как MACOP-B (метотрексат, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизон и блеомицин) и VACOP-B (этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизон и блеомицин), показал превосходство СНОР [127, 137, 157]. В ретроспективных исследованиях, большинство пациентов получали консолидирующую лучевую терапию на область средостения, что привело к значительному улучшению показателю выживаемости без прогрессирования по сравнению с пациентами, получавшими только лучевую терапию [137, 157]. Наличие неудовлетворительных ответов на схему СНОР, побудило исследователей к дальнейшему изучению более интенсивных схем лечения в сочетании с ритуксимабом для данной группы пациентов. Анализ подгруппы 87 пациентов с ПМВКЛ, получавших лечение в рамках проспективного международного исследования Mabthera (MInT) СНОР-подобной химиотерапии с ритуксимабом или без него, выявил преимущество схемы с применением ритуксимаба в сочетании с химиотерапией по сравнению с одной химиотерапией [124]. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости пациентов, получавших R-СНОР, был превосходным и составил 78%, хотя следует учитывать, что исследование было ограничено пациентами моложе 60 лет с не более чем одним фактором риска согласно международному прогностическому индексу (PI), а у 92% пациентов была локальная стадия заболевания. Как и в предыдущих сериях, более 70% пациентов также получали консолидирующий курс лучевой терапии. Использование консолидирующей ЛТ для лечения ПМВКЛ было историческим стандартом лечения, основанным на неудовлетворительных результатах химиотерапии до эпохи ритуксимаба [56, 102], однако, учитывая потенциальную долгосрочную токсичность облучения

средостения, некоторые исследователи решили отказаться от консолидирующей ЛТ [128].

На сегодняшний день, стандартными терапевтическими схемами при лекарственном лечении ПМВКЛ являются R-CHOP, MACOPB / VACOPB, DA-EPOCH-R [61], вопросы применения консолидирующей лучевой терапии, продолжают обсуждаться, несмотря на большое количество ее сторонников [6]. Итальянскими коллегами были изучены результаты химиолучевого лечения более 100 больных ПМВКЛ, из которых 92 пациента получали стандартный режим химиотерапии по схеме MACOP-B и 15 пациентов – R-MACOP-B; у 94% больных был проведен консолидирующий курс радиотерапии до суммарной очаговой дозы 30–36Гр. В конце программы химиотерапии полная (неуверенная полная) ремиссия достигнута лишь у 71% пациентов, частичная – у 23%, прогрессирование – у 1%. После проведенной лучевой терапии у 14 из 23 (60,9%) больных с частичной ремиссией достигнут полный ответ [102]. В ретроспективном исследовании Jackson M.W. et al., было проанализировано 465 пациентов с ПМВКЛ. Он продемонстрировал существенное улучшение общей выживаемости среди пациентов, получавших адьювантную ЛТ, по сравнению с теми, кто получал только химиотерапию (5-летняя OS, 93% против 83%; P = 0,002). Этот анализ демонстрирует значительное улучшение выживаемости, связанное с применением лучевой терапии у пациентов, получающих многокомпонентную химиотерапию в эпоху ритуксимаба [83]. По данным ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ, лучевая терапия до СОД 36–40Гр у больных ПМВКЛ позволяет увеличить частоту полных (неуверенных полных) ремиссий после проведенной иммунохимиотерапии на 44,9% [7]. Согласно рекомендациям ESMO (пересмотр 2016г.) [143] консолидирующее облучение средостения рекомендуется пациентам, получающим иммунохимиотерапию в стандартных дозах (R-CHOP/R-V/MACOP-B), что подтверждается и отечественными авторами [14, 25]. В настоящее время проводится исследование IELSG-37, согласно которому можно будет определить, возможно ли исключить ЛТ после R-CHOP-подобных схем.

Анализ данных будет завершен, когда более 80% пациентов будут отслежены в течение минимум 30 месяцев после лечения [103].

Согласно методическим рекомендациям NCCN версии 05.2022, консолидирующая лучевая терапия проводится по результатам ПЭТ-КТ после первичной химиотерапии. В случае полного ответа (Deauville 1-3), рекомендуемая суммарная очаговая доза (СОД) составляет 30-36Гр, при частичном ответе (Deauville 4) – 36-50Гр, в то время как в случае неадекватного ответа на ХТ, прогрессировании заболевания (Deauville 5) – 40-55Гр. В случае отсутствия на первом этапе химиотерапии в рамках программы лечения, авторами предложено облучение инициальной зоны поражения до СОД 40-55Гр [159]. В клинических рекомендациях Минздрава РФ 2020г., пациентам с установленным диагнозом ПМВКЛ с исходным массивным поражением средостения в случае достижения ремиссии после индукционной химиотерапии рекомендовано проведение консолидирующей дистанционной лучевой терапии на средостение СОД 30 Гр, РОД 1,8-2,0Гр, в случае наличия остаточной опухоли в средостении- добавление «буста» СОД 6-10Гр на остаточной опухоль [26]. Таким образом, по мнению большинства авторов как в нашей стране, так и за рубежом, в настоящее время лучевая терапия остается основополагающим компонентом комбинированного лечения ПМВКЛ.

Роль ЛТ в лечении Т-лимфобластной лимфомы средостения была основана на ретроспективных результатах, показывающих значительные улучшения в локальном контроле и безрецидивной выживаемости [50, 146]. Длительный локальный контроль наблюдался даже при вовлечении костного мозга[49].

В исследовании Ellin F. et al. изучены 39 пациентов из Шведского реестра лимфом, которые лечились по схеме Hyper-CVAD, и обнаружили, что локальная лучевая терапия продлевает время до начала прогрессирования по сравнению только с химиотерапией ( $P = 0,047$ ); ни у одного из пациентов, получавших ЛТ средостения, не было местного рецидива [59]. Тем не менее, ЛТ не была широко принята как часть стандарта оказания медицинской помощи данным больным,

главным образом из-за страха перед ранней и поздней токсичностью, вызванной ЛТ, особенно у молодых пациентов.

К сожалению, публикации по эффективности химиолучевого лечения неходжкинских лимфом других нодальных локализаций, в том числе и забрюшинной и тазовой локализации в доступной литературе крайне немногочисленны.

Впервые, методика облучения абдоминальных неходжкинских лимфом была описана в 1976г. [70] и представляла собой точную копию конфигурации полей облучения субдиафрагмальных лимфатических узлов при лимфоме Ходжкина (инвертированный Y). Первый опыт оказался не слишком удачным – 29% интраабдоминальных рецидивов свидетельствовали о необходимости учета особенностей распространения неходжкинских лимфом по брюшной полости.

Первой публикацией на эту тему в нашей стране, по-видимому, можно считать диссертацию В.И.Бабского 1986г., который на 105 больных первичной лимфосаркомами забрюшинных и брыжеечных лимфатических узлов подробно описал особенности их клинического течения и метастазирования и впервые предложил выделить эту локализацию лимфосарком в самостоятельную клинικο-морфологическую единицу [4]. Им же отмечена большая эффективность комплексного химиолучевого лечения, по сравнению с химиотерапией, но без анализа по стадиям и морфологическим вариантам лимфосаркомы.

Методическим аспектам облучения инфрадиафрагмальных лимфом посвящена обзорная публикация Galunić Bilić L. and Šantek F. 2018г.[66]. Авторы рекомендуют объемное планирование с включением в GTV всего объема исходного поражения, с чем вряд ли можно согласиться, учитывая, что конгломераты лимфатических узлов в брюшной полости могут достигать гигантских размеров (20 см и более), занимая практически всю брюшную полость. Более обоснованной представляются рекомендации ориентироваться на исходный размер конгломерата, только при определении верхних и нижних границ GTV, латеральные же границы GTV определять по контурам остаточной опухоли [108]

В публикации 2019г. Yoder A.K. et al.[154], описана современная методика облучения диффузной В-крупноклеточной лимфомы мезентериальных лимфатических узлов (волюметрическая IMRT-IGRT в СОД 40Гр) в рамках программы химиолучевого лечения. На 23 больных (1-2 стадии 57%) 3-летние локальный контроль, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 80%, 75% и 96%, соответственно.

Наконец, в последней публикации 2021г.[96] описываются 20 пациентов с забрюшинной ДВКЛ, 13 из которых получали химиолучевое лечение. Вновь констатируется преимущество комплексного химиолучевого лечения, как по непосредственным, так и по отдаленным результатам, но без возможности сколь-либо детального анализа.

В течение нескольких десятилетий и до настоящего времени существенно больше внимания уделяется исследованиям по лечению, в том числе и химиолучевому, первичных экстранодальных НХЛ различных локализаций [10, 11].

*Лимфома кости.* Первичная костная лимфома (ПКЛ) является редким злокачественным образованием, на долю которого приходится 2% всех опухолей костей и примерно 5% всех экстранодальных лимфом[40, 129]. Первичная В-клеточная лимфома кости (ПВКЛК) – редкое заболевание, по которому имеющиеся данные ограничены. Лучевая терапия используется в качестве стандартного метода лечения ПВКЛК с 1960-х годов [32]. Однако в эпоху до ритуксимаба гистологические подтипы и клинические формы ПВКЛК часто группировались вместе в серии небольших исследований, что мешало объективной оценке эффективности лучевой терапии при ПВКЛК. Исследование Международной исследовательской группы по экстранодальной лимфоме (IELSG)-14 (161 пациент) [37] и исследование Агентства Британской Колумбии по борьбе с раком (103 пациента) [121] не продемонстрировали улучшения выживаемости после консолидирующей ЛТ после первичной химиотерапии, тогда как авторы одноцентрового исследования США (102 пациента) [134] сообщили, что комбинированная терапия с применением ЛТ была связана с

лучшей выживаемостью без прогрессирования (ВБП) и тенденцией к улучшению общей выживаемости (ОВ). С осознанием отсроченной токсичности и также более высокой частотой вторичных первичных злокачественных новообразований после ЛТ [98], в последние годы возникла концепция отказа от использования лучевой терапии.

На сегодняшний день существует единственное крупное исследование Ma S., et al., целью которого является сравнение результатов среди взрослых пациентов, получавших и не получавших лучевую терапию в эпоху ритуксимаба. Всего было проанализировано 1320 пациентов, в том числе 856 с ранней стадией и 464 с распространенной стадией заболевания. Большинству пациентов с ранней стадией (63,9%) была проведена лучевая терапия, в группе с распространенными стадиями 42,2% пациентов получили курс радиотерапии. Было выявлено, что лучевая терапия позволяет значительно улучшить показатели выживаемости ( $P = 0,018$ ) [100].

*Лимфомы органа зрения.* По данным датских исследователей, за последние 24 года (1994–2017 гг.) было зарегистрировано в общей сложности 2211 случаев орбитальной лимфомы. Подавляющее большинство орбитальных лимфом имеют В-клеточное происхождение (97%), из которых наиболее распространенным подтипом является лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ) (59%), за которой следует диффузная В-крупноклеточная лимфома (23%), фолликулярная лимфома (9%) и лимфома из мантийных клеток (5%) [110]. Доказано, что при лечении локальных лимфом низкой степени злокачественности предпочтительным методом лечения является лучевая терапия. Лучевая терапия в комбинации с химиотерапией является методом выбора при диссеминированных лимфомах и лимфомах высокой степени злокачественности [78].

*Первичные лимфомы ЦНС.* Лечение первичной лимфомы центральной нервной системы значительно изменилось за последние четыре десятилетия. В 1980-х годах были предприняты первоначальные попытки лечения только с помощью локальной лучевой терапии, достигнув 2-летней общей выживаемости (ОВ) 16% и 5-летней ОВ 4% [35]. Последующая оценка и применение

оптимизированных методик лучевой терапии незначительно улучшили результаты до 28% и 15% ОВ через 2 и 5 лет соответственно [106]. С введением высоких доз метотрексата и полихимиотерапии эффективность лечения позволила увеличить 5-летнюю общую выживаемость до 22%, при этом у большинства пациентов все еще наблюдались рецидивы [52, 65]. В течение следующих десятилетий были разработаны несколько режимов индукционной химиотерапии на основе высоких доз метотрексата, которые позволили увеличить радиологический ответ до 80–90% [86].

*Первичные лимфомы яичка.* Первичная лимфома яичка (ПЛЯ) является редкой экстранодальной локализацией, на долю которой приходится менее 2% от всех неходжкинских лимфом [41]. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома яичек составляет 80-90% всех лимфом яичка и является наиболее распространенной злокачественной опухолью яичек у мужчин старше 50 лет [76, 144] . В целом, у данной группы пациентов прогноз неблагоприятный, в виду высоких рисков развития экстранодальных рецидивов, включая центральную нервную систему (ЦНС) и контралатеральное яичко [13]. Данные, касающиеся оптимального лечения пациентов с ДВКЛ яичек, ограничены. Современным стандартом лечения является радикальная односторонняя орхиэктомия с последующей химиотерапией на основе доксорубина. Поскольку добавление ритуксимаба к химиотерапии циклофосфамидом, доксорубином, винкристином и преднизолоном (СНОР) привело к улучшению выживаемости у пациентов с ДВКЛ этот режим был также принят для лечения ПДВКЛ яичка [105]. Однако, ввиду неполного эффекта химиотерапии из-за наличия гематотестикулярного барьера, а также двустороннего поражения яичек у 10% пациентов, рекомендуется использование облучения всей мошонки в рамках программы лечения ДВКЛ яичка при любой стадии заболевания, тем не менее, применение этих рекомендаций на сегодняшний день в клинической практике является неоднозначным [155]. По данным литературы, в имеющихся ретроспективных исследованиях, ЛТ была проведена 24-80% пациентам после завершения иммунохимиотерапии [73, 88]. Опубликованные исследования четко

демонстрируют эффективность ЛТ в рамках программы лечения лимфомы яичка, в частности, благодаря снижению количества рецидивов в области контралатеральных яичек с 42% до менее чем 10% [45, 142]. Более того, в ретроспективной когорте Международной исследовательской группы по изучению экстранодальной лимфомы, лучевая терапия была связана со значительным улучшением 5-летней выживаемости без прогрессирования (70% против 36%) и общей выживаемости (66% против 38%) [158]. В исследовании Но J.C. и соавт. [76], подтверждается влияние лучевой терапии; при однофакторном анализе ЛТ ассоциировалась с улучшением выживаемости без локального прогрессирования, выживаемости без прогрессирования, а также имела тенденцию к улучшению показателей общей выживаемости. При многофакторном анализе ЛТ была достоверно связана с улучшением ОВ и ВП. Авторы подчеркивают, что лучевая терапия ассоциируется с улучшением выживаемости и должна рассматриваться для всех пациентов с ДВКЛ яичка.

*Лимфомы желудка.* Лимфомы желудка составляют 30-40% всех экстранодальных лимфом и 55-65% всех лимфом ЖКТ [85, 140]. Лимфомы желудка характеризуются выраженной молекулярной и клинической гетерогенностью. Хотя лимфомы желудка встречаются нередко, данных для выбора оптимального лечения недостаточно. Наиболее частыми морфологическими типами данной группы заболеваний являются диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома и лимфома ассоциированная со слизистой оболочкой (MALT-лимфома) [112]. До сегодняшнего дня применяется мультидисциплинарный подход, включающий химиотерапию, хирургию, лучевую терапию или комбинацию этих методов лечения [9]. Существует небольшое количество исследований, посвященные определению роли лучевой терапии в лечении данной группы пациентов. Американскими коллегами описано наблюдение 20 пациентов с диагностированной ДВКЛ желудка на ранней стадии (IE-IIIЕ), получавших химиоиммунотерапию и лучевую терапию с 2009 по 2016 год. Авторы сообщают о достоверных преимуществах применения химиотерапии

в комбинации с адъювантной лучевой терапией, даже после сокращенной схемы системной терапии [43].

Несколько исследований продемонстрировали отличные результаты лечения после проведенной ЛТ, вне зависимости от *H. Pylori*-инфекционного статуса и предшествующей терапии [28, 126, 148]. Поскольку MALT-лимфома желудка часто является многоочаговым заболеванием, целевой объем облучения должен включать весь желудок, даже в тех случаях, когда заболевание ограничено одной областью желудка. Текущие рекомендации ILROG предполагают, что СТВ должен охватывать желудок от желудочно-пищеводного перехода до луковицы двенадцатиперстной кишки, а также любые патологически вовлеченные узлы [150]. В диссертации Голуба С.В., основанной на анализе большого клинического материала (125 пациентов), подчеркивается большая по сравнению с химиотерапией эффективность химиолучевого лечения со статистически значимым ростом показателей выживаемости и локо- регионарного контроля как при ДВКЛ, так и при MALT-лимфоме, независимо от стадии заболевания [9].

*Лимфомы щитовидной железы.* Лимфома щитовидной железы (ЛЩЖ) является редким злокачественным новообразованием с частотой от 1% до 5% всех злокачественных новообразований щитовидной железы и от 1% до 2% всех экстранодальных лимфом [46, 72]. ЛЩЖ чаще встречается у женщин среднего и старшего возраста, с пиком заболеваемости в конце 60-х годов. Большинство ЛЩЖ представляют собой диффузную В-крупноклеточную лимфому за которой следует MALT-лимфома [71]. Однако для ЛЩЖ не установлено стандартного лечения, так как из-за редкости заболевания не хватает рандомизированных или проспективных исследований, посвященных исходам её лечения. Корейскими авторами был проведен анализ результатов лечения у пациентов с ПЛЩЖ. Исследователями был сделан вывод о том, что и пациентам с MALT-лимфомой, и при лимфоме высокой степени злокачественности, в комбинации с химиотерапией, лучевая терапия позволит существенно повысить эффективность лечения [39]. Японскими коллегами описано наблюдение 107 пациентов с MALT-лимфомой щитовидной железы за период с 1990 по 2008 г. Отдаленные

результаты продемонстрировали, что лучевая терапия позволяет достигнуть высокой эффективности в группе пациентов с MALT-лимфомой щитовидной железы как с применением химиотерапии, так и без нее [75].

*Лимфома Беркитта.* Лимфома Беркитта (ЛБ) является вариантом высокоагрессивной В-клеточной неходжкинской лимфомы, классифицированной на эндемические, спорадические и иммунодефицитно-ассоциированные подтипы. Вопреки распространенному мнению о преимущественно экстранодальной локализации ЛБ, по базе данных SEER в США нодальные и экстранодальные ЛБ встречаются одинаково часто [97]. Применение современных схем химиотерапии с особым акцентом на цитарабинсодержащие схемы, такие как Hyper-CVAD [123] и CODOX [91] а также модификаций режима EPOCH с добавлением Ритуксимаба [77] привело к значимому улучшению выживаемости у лиц моложе 60 лет [57, 97]. Одним из неблагоприятных факторов остается высокая токсичность, наблюдающаяся при использовании современных схем химиотерапии у лиц старше 60 лет, приводящая к незавершению лечения и меньшей его эффективности. ВИЧ-инфицированные пациенты особенно уязвимы к этим последствиям [123].

Несмотря на достижения химиотерапии, использование лучевой терапии в лечении лимфомы Беркитта продолжается. Недавний ретроспективный анализ SEER [97] показал, что на сегодняшний день, применение лучевой терапии в рутинной практике лечения ЛБ в США составляет 43%. Исследования клеточных культур показали, что особенности пролиферации клеток ЛБ делает ее особенно чувствительной к лучевой терапии, особенно в комбинации с иммунотерапией Ритуксимабом [62]. Однако в доступной литературе мы нашли всего лишь одну работу [113], посвященную оценке влияния лучевой терапии на исход заболевания. Авторы ее при ретроспективном анализе 48 случаев лимфомы Беркитта I-IV стадий, отметили наиболее благоприятный прогноз в виде увеличения показателей общей выживаемости у тех пациентов, кому была проведена лучевая терапия, вне зависимости от целей ее назначения-консолидирующая/паллиативная. Кроме того, авторы подчеркивают низкую

токсичность данного метода лечения по сравнению с химиотерапией: у пациентов, которым была проведена ЛТ, наблюдаемые реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и кожи, не превышали 2 степени и могли корректироваться медикаментозно, в то же время, на фоне проведения химиотерапии, почти у 40,0% пациентов развилась острая токсичность 4 степени.

*Т/НК-клеточные лимфомы.* Т/НК-клеточные лимфомы являются агрессивными злокачественными новообразованиями с плохим прогнозом. Преимущественно экстранодальные, НК/Т-клеточные лимфомы клинически делятся на назальный тип (с поражением полости носа и верхних отделов пищеварительного тракта), неназальные (с поражением кожи, желудочно-кишечного тракта, яичек и других органов) и агрессивные подтипы лейкомии/лимфомы (с участием костного мозга и пр.). Первой линией терапии является химиотерапия. НК-клетки экспрессируют высокие уровни Р-гликопротеина, что приводит к фенотипу множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) [151]. Антрациклинсодержащие (СНОР, циклофосфамид, адриамицин, винкристин, преднизолон; или СНОР-подобные) схемы, предназначенные для обычных высокозлокачественных В-клеточных лимфом, являются МЛУ-зависимыми и неэффективными. Следовательно, на сегодняшний день для НК/Т-клеточных лимфом существуют различные неантрациклинсодержащие схемы [89]. В междисциплинарном лечении ранних стадий экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы назального типа лучевая терапия является наиболее эффективной модальностью и является важным компонентом химиолучевого лечения. За последнее десятилетие все более широкое использование современной лучевой терапии на ранней стадии и химиотерапии на основе неантрациклинов привело к улучшению результатов лечения, включая 2-летнюю выживаемость без прогрессирования от 67% до 86% [87, 118–120, 147, 150, 152]. Лучевая терапия позволяет значительно улучшить местный контроль и показатели выживаемости [153], даже после полного ответа на химиотерапию [54, 94]. Согласно данным Китайской совместной группы по изучению лимфом, 5-летняя общая выживаемость, безрецидивная выживаемость

и показатели локального контроля для пациентов на ранней стадии, которые достигли полного ответа после химиотерапии на основе аспарагиназы были 84,9%, 76,2% и 84,9% соответственно для комбинированной химиотерапии и лучевой терапии, по сравнению с 58,9% ( $P=.006$ ), 43,6% ( $P=.001$ ) и 62,1% ( $P=.026$ ), соответственно, только для химиотерапии [93].

При III или IV стадии заболевания основным методом лечения является химиотерапия [90, 120]. Схемы на основе аспарагиназы (например, SMILE, GELOX, P-GEMOX, AspaMetDex) рекомендуются в качестве стандартного лечения на основании серии исследований фазы 1, фазы 2 или ретроспективных исследований. Из-за плохого прогноза (5-летняя ОВ, 10%-40%) существует потребность в инновационных стратегиях комплексного лечения данного заболевания на поздней стадии, высокого риска или очень высокого риска. В связи с неудовлетворительным результатом применения химиотерапии при распространенных стадиях заболевания, необходимы проспективные исследования, в том числе и с целью определения роли лучевой терапии у данной группы больных. В исследовании Vi и соавторов, консолидирующая лучевая терапия была связана с улучшением местного контроля и выживаемости в ретроспективном исследовании [36].

При индолентных лимфомах лучевая терапия обеспечивает превосходный локальный контроль [145]; однако влияние ЛТ на показатели выживаемости все еще обсуждается. Фолликулярная лимфома (ФЛ) представляет собой индолентную В-клеточную лимфому, при которой лучевая терапия применяется на ранних стадиях и/или в комбинации с иммунохимиотерапией на поздних стадиях заболевания [149]. При индолентных лимфомах, особенно при ФЛ, ритуксимаб увеличивает на частоту и длительность ремиссий [48]. Несмотря на увеличение выживаемости и длительности ремиссии благодаря современным схемам химиотерапии с ритуксимабом, у 20% больных фолликулярной лимфомой развивается прогрессирование заболевания в течение первых 2-х лет от начала лечения [44].

Исследования влияния ЛТ на адекватность локального контроля над опухолью при ФЛ и лимфомах маргинальной зоны, демонстрируют высокую частоту общего ответа  $> 90\%$  [99]. В ретроспективном австралийско-канадском исследовании 365 пациентов с локальными стадиями ФЛ произведено сравнение 2 методов ведения пациентов: «активного лечения» и пассивного наблюдения [136]. Авторами отмечено, что активное лечение, включающее в себя применение лучевой терапии, было связано с лучшей ВБП.

Ведение пациентов с более распространенными стадиями заболевания, до сих пор является открытым вопросом. Варианты, которые используются у данной группы больных, варьируют от динамического наблюдения, лучевой терапии, до иммунотерапии (ритуксимаб), химиотерапии, или их комбинаций.

В настоящее время системной терапии отдается предпочтение при лечении распространенных стадий заболевания из-за опасений острой и поздней токсичности ЛТ; однако паллиативная ЛТ может быть полезна пациентам, не подходящим для системной терапии. Было показано, что низкодозовая лучевая терапия, состоящая либо из 4 Гр, доставляемых одной фракцией, либо из 4 Гр, доставляемых двумя фракциями по 2 Гр каждая, является эффективной схемой паллиативного лечения индолентных лимфом. Исследование FORT (NCT00310167) при сравнении длительного режима (12 фракций по 2Гр) с режимом 2Гр\*2 фракции продемонстрировало, что подведение СОД в 24Гр является более эффективной схемой облучения для индолентной лимфомы и должна рассматриваться как стандарт лечения. Тем не менее, 4 Гр остается полезной альтернативой паллиативному лечению [80].

*Лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ).* Экстранодальная лимфома маргинальной зоны составляет 70% всех ЛМЗ. Концепция MALT-лимфомы была впервые предложена Исааксоном и Райтом в 1983 году [82] и в настоящее время является четко определенным клинико-патологическим состоянием. Различные анатомические локализации MALT-лимфомы, часто связаны с определенными этиологическими факторами, такими как бактериальные инфекции или аутоиммунные заболевания, а некоторые из них имеют характерные

молекулярные патологические особенности. MALT-лимфомы являются вялотекущими, и склонны к частым рецидивам. Инициальная локализация, стадия и сопутствующие симптомы определяют оптимальный подход к лечению.

Локализованные MALT-лимфомы, как правило, остаются ограниченными одной областью в течение длительного времени. Симптомы часто слабо выражены и прогрессируют медленно. Местное лечение, такое как лучевая терапия применяется в зависимости от течения заболевания. Наиболее убедительные долгосрочные данные ЛТ для успешного контроля MALT-лимфом получены в области орбиты и желудка. Использование умеренной дозы ЛТ в дозе 24–30 Гр обеспечивает отличный локальный контроль, приближающийся к 100%, при этом у большинства пациентов MALT-лимфомы орбиты [69] и MALT-лимфомы желудка [68, 135, 148], не наблюдаются рецидивы в течение 10 и более лет.

Когда MALT-лимфома представляет собой распространенную (стадия III/IV) болезнь, она считается неизлечимой [53, 63]. Тем не менее, прогрессирование заболевания часто бывает постепенным с длительной выживаемостью. В этих условиях паллиативная ЛТ может сыграть важную роль в обеспечении местного контроля и облегчении симптомов. Использование ЛТ для локорегионарного контроля заболевания следует тщательно взвешивать, сопоставляя преимущества ЛТ с риском осложнений лечения, который варьируется в зависимости от обрабатываемого участка и дозы ЛТ.

Итак, вышеуказанные исследования свидетельствуют об эффективности лучевой терапии в комбинации с химиотерапевтическими схемами при многих, главным образом, экстранодальных локализациях неходжкинских лимфом [33]. В то же время, сколь-либо детального исследования эффективности химиолучевого лечения первичных нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализаций до настоящего времени не проведено. Не существует стандартных протоколов лечения нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации, учитывающих их особенности, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика исследуемых групп пациентов.

Нами проанализированы результаты лечения 208 больных морфологически подтвержденными первичными нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации, наблюдавшихся в клинике РНЦРР в период с 1980 по 2021 год.

Критерии включения пациентов в исследование: первичные больные возрастом 18 лет и старше, с достигнутой в результате химиотерапии полной ремиссией, частичной ремиссией или стабилизацией. При локальных стадиях - поражение любой группы лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинных лимфатических узлов или лимфатических узлов таза. При распространенных стадиях - массивные конгломераты абдоминальных, или подвздошных лимфатических узлов при небольшом увеличении любых групп лимфатических узлов (периферических, средостения), миндалин. и/или отдельные экстралимфатические очаги. При этом в анамнезе отмечено длительное нарастание симптомов интоксикации (похудание), увеличение объема живота, длительно пальпируемая опухоль в брюшной полости, нарастание отеков нижних конечностей (конечности), клиника сдавления мочеточников.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от тактики проведенного лечения. В основную группу вошли 111 больных, которым проводилось химиолучевое лечение с или без применения ритуксимаба (препарат на основе моноклонального гуманизированного антитела, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20 опухолевых лимфоцитов и инициирует их лизис.). Контрольная группа состояла из 97 больных, которым проводилась только химиотерапия по аналогичным общепринятым схемам с или без применения ритуксимаба.

В процессе исследования оценивались следующие характеристики пациентов: пол, возраст (на момент начала проведения лечения), общее состояние (индекс Карновского до начала лечения), локализация и размер первичного очага, морфологический вариант опухоли (классификация ВОЗ, IV редакция), степень ее

злокачественности, стадия заболевания по классификации Ann Arbor (модификация Cotswold), прогностическая группа согласно Международному прогностическому индексу IPI (International Prognostic Index), количество пораженных лимфатических зон, число массивно пораженных лимфатических зон (конгломераты лимфатических узлов 10см и более), число массивно пораженных экстралимфатических органов, локализация первичного очага, максимальный размер первичного очага в см, максимальный размер первичного очага после химиотерапии в см, максимальный размер первичного очага после лучевой терапии в см, количество циклов химиотерапии, количество введений ритуксимаба, суммарная очаговая доза при радиотерапии, непосредственный эффект химиотерапии, непосредственный эффект программы химиолучевого лечения.

В исследование вошли 108 мужчин (52%) и 100 женщин (48%), в возрасте 17-85 лет преимущественно трудоспособного возраста- средний возраст пациента  $53,5 \pm 13,8$  лет, при медиане 53,5 года. Оценка общего статуса больного перед началом лечения произведена с помощью индекса Карновского (ИК). В категорию пациентов с массивным поражением (bulky-disease) мы включали пациентов с размерами первичного очага не менее 10см. Наибольшее число пациентов характеризовались генерализованными стадиями (III-IV стадия у 78,8% больных), а также наличием массивных конгломератов лимфатических узлов. Ввиду большого многообразия морфологических вариантов неходжкинских лимфом, в нашем исследовании особое внимание уделено разделению пациентов на агрессивные и индолентные лимфомы. В группу агрессивных лимфом вошли 92 человека (43,2 %), в группу индолентных -116 пациентов (55,8%). Морфологическая классификация проводилась с помощью Классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2017 (4-е издание) [20]. В подгруппе агрессивных лимфом преобладала диффузная В-крупноклеточная лимфома, в подгруппе индолентных – фолликулярная лимфома. Стадия заболевания определялась по классификации Анн-Арбор в модификации Cotswold

[95]. В таблице 2.1.1 представлены характеристики пациентов, включенных в исследование.

Таблица 2.1.1.

Сравнительная характеристика исследуемых групп больных НХЛ тазовой и абдоминальной локализации.

Параметры		К-во б-х	Основная группа		Контрольная группа		Р-двусторонний тест
			п	%	п	%	
Всего больных		208	111	100	97	100	
Мужчины		108	54	48,6	54	56,7	0,24
Женщины		100	57	51,4	43	43,3	0,24
Возраст (диапазон, медиана, М±σ)			17-78 лет, 52 51,9±13,3		16-85 лет, 56 55,3±14,2		0,07
Возраст <60 лет		135	78	70,3	57	58,8	0,08
Возраст ≥ 60 лет		73	33	29,7	40	41,2	0,08
Индекс Карновского	90-80	100	54	48,6	46	47,4	0,86
	70-60	108	57	51,4	51	52,6	0,86
I-II стадия		44	27	24,3	17	17,5	0,23
III-IV стадия		164	84	75,7	80	82,5	0,23
Размер наибольшего очага < 10 см		87	44	39,6	43	44,3	0,49
Размер наибольшего очага ≥10 см		121	67	60,4	54	55,7	0,49
Агрессивные лимфомы		92	48	43,2	44	45,4	0,75
Индолентные лимфомы		116	63	56,8	53	54,6	0,75
Первичный очаг	Абдоминальные л/у	166	81	73,0	85	87,6	0,01
	Подвздошные л/у	42	30	27,0	12	12,4	0,01
Группы риска (согласно IPI)	Низкий риск (IPI= 0-1)	63	37	33,3	26	26,8	0,30
	Промежуточный риск (IPI=2-3)	105	57	51,4	48	49,5	0,78
	Высокий риск (IPI=4-5)	40	17	15,3	23	23,7	0,12
Химиотерапия +Ритуксимаб		85	43	38,8	42	43,3	0,51
Химиотерапия без Ритуксимаба		123	68	55,3	55	46,7	0,21

Одним из параметров, оцениваемых при анализе двух исследуемых групп, являлась локализация первичного очага. В наших группах, преимущественно

наблюдалось поражение абдоминальных лимфатических узлов 166 (79,8%), в то время как у 42 (20,2%) больных первичный очаг был локализован в подвздошных лимфатических узлах.

С целью распределения больных по группам риска использовался Международный прогностический индекс IPI (International Prognostic Index). Оценка пациентов происходила по пятибальной шкале, оценивались следующие факторы риска (за наличие одного из них присваивается 1 балл): возраст старше 60 лет, распространенная стадия заболевания по Ann-Arbor (III-IV), повышенный уровень ЛДГ в сыворотке, ECOG-статус 2-4, наличие более 1 экстранодального поражения. В целом, распределение по группам риска следующее: в группу промежуточного риска вошли чуть более половины больных (50,5%), в группу низкого риска- 30,3% пациентов, 19,2% больных – в группу высокого риска.

На первом этапе лечения всем 208 пациентам была проведена индукционная химиотерапия с или без применения ритуксимаба по стандартным схемам лечения неходжкинских лимфом, в зависимости от морфологического варианта. Химиотерапия в комбинации с иммунотерапией ритуксимабом выполнена у 85 больных (40,9%), без применения ритуксимаба у 123 (59,1%) больных.

В группу химиолучевого лечения (основная группа) вошли 111 больных (54 мужчины и 57 женщин) с неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализацией, которым проводилось комбинированное лечение: на первом этапе проведены курс химиотерапии с последующим облучением исходно пораженных л/у брюшной полости и малого таза: абдоминальных, подвздошных л/у. Возраст больных в данной группе варьировал от 17 до 78 лет с медианой – 52 года. Первичное поражение абдоминальных лимфоузлов было отмечено у 73,0% больных, а поражение подвздошных лимфоузлов у 27,0% больных. Генерализованные стадии отмечены у 75,7% пациентов, локальные стадии отмечены у 24,3% больных. По данным морфологического исследования материала, агрессивные лимфомы с высокой степенью злокачественности были выявлены у 43,8% больных НХЛ, индолентные формы лимфом были выявлены у

56,3% больных. Также, размер первичного очага более 10 см был подтвержден у 60,4 % пациентов, очаг менее 10 см наблюдался у 39,6 % пациентов.

Химиотерапия выполнялось по общепринятым схемам согласно клиническим рекомендациям в соответствии с хронологическим периодом: СНОР, СНОР-Е, NHL-BFM-90, MACOP-B, R-СНОР, R-MACOP-B, DA-R-ЕРОСН, R-ЕРОСН. Лучевая терапия проводилась через 4-6 недель после завершения химиотерапии и восстановления показателей крови. Медиана наблюдения составила – 4,8 года.

В группу химиотерапии (контрольная группа) включены 97 больных (54 мужчины и 43 женщины) с впервые диагностированной неходжкинской лимфомой абдоминальной и тазовой локализацией, которым проводилось химиотерапия без применения в последующем лучевой терапии. Возраст больных в данной группе варьировал от 17 до 85 лет с медианой – 57 лет. Первичное поражение абдоминальных лимфатических узлов было отмечено у 87,6% больных, а поражение подвздошных лимфатических узлов - у 12,4% больных. Генерализованные стадии отмечены у 82,5% пациентов, локальные стадии - у 17,5% больных. По данным морфологического исследования биопсийного материала агрессивные лимфомы были выявлены у 45,4% больных, индолентные варианты лимфом - у 54,6% больных. Размер первичного очага 10 см и более был подтвержден у 55,7% пациентов, очаг менее 10 см наблюдался у 44,3%. По большинству выбранных параметров (табл.2.1.1) статистически значимые различия между группами отсутствуют.

## **2.2 Характеристика программ лечения в основной и контрольной группах**

### **2.2.1. Схемы химиотерапии.**

После завершения обследования на первом этапе лечения всем 208 пациентам проводилась индукционная химиотерапия с или без применения ритуксимаба по стандартным схемам лечения неходжкинских лимфом, в зависимости от морфоиммунологического варианта неходжкинской лимфомы. Химиотерапия в комбинации с иммунотерапией ритуксимабом выполнена у 85

человек (40,9%), без применения ритуксимаба у 123 (59,1%) больных. Химиотерапия проводилась в клинике РНЦРР (отделение химиотерапии, отделение комбинированных методов лечения) а у части больных - в гематологических отделениях федеральных институтов и ведомственных медицинских учреждений г. Москвы, медицинских учреждениях г. Москвы и Московской области, онкологических учреждениях субъектов Российской Федерации. Химиотерапия выполнялось по общепринятым схемам, которые хронологически варьировали, учитывая ретроспективный характер исследования, и длительный период формирования базы данных. При агрессивных лимфомах применялись интенсивные схемы: CHOP-21, CHOP-14 (доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон), NHL-BFM-90 (доксорубицин, метотрексат, цитарабин, ифосфамид, винкристин, винбластин, этопозид, циклофосфамид, дексаметазон), MACOP-B (доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, метотрексат, кальция фолинат, блеомицин, преднизолон), R-CHOP-21, R-CHOP-14, R-miniCHOP (ритуксимаб, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон), R-MACOP-B (ритуксимаб, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, метотрексат, блеомицин, преднизолон), DA-R-EPOCH/ R-EPOCH (ритуксимаб, этопозид, доксорубицин, винкристин, циклофосфамид, преднизолон), R-SEOP (ритуксимаб, циклофосфамид, этопозид, винкристин, преднизолон). При индолентных лимфомах использовалась как монокимиотерапия (винбластин, циклофосфан), так и полихимиотерапия (схемы COP, CVP, R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон), R-CHOP/ R-miniCHOP (ритуксимаб, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон), RB (ритуксимаб, бендамустин).

### **2.2.2. Методики лучевой терапии.**

Лучевая терапия проводилась в клинике радиотерапии ФГБУ РНЦРР МЗ РФ на гамма-аппарате «Рокус-АМ», ЛУЭ CLINAC 2100 C/D, ЛУЭ TrueBeam. Методики предлучевой подготовки и проведения облучения хронологически изменялись по мере совершенствования технологического оснащения клиники радиотерапии. Курс лучевой терапии проводился в режиме классического

фракционирования 5 раз в неделю, с РОД 1,8-2Гр. до СОД для индолентных лимфом 8-50Гр (медиана – 30Гр), для агрессивных лимфом 20-54Гр (медиана – 36Гр) (табл. 2.2.1.). Из данных таблицы следует, что более эффективная химиоиммунотерапия с ритуксимабом позволила существенно снизить СОД, применявшиеся в 80-х и 90-х годах XX века до эпохи ритуксимаба. В настоящее время он представляют в основном исторический интерес, поскольку для В-клеточных лимфом, преобладающих в исследуемой когорте больных (192 из 208 пациентов, 92,3%), химиотерапия с ритуксимабом является стандартом химиотерапии I линии. Для пациентов с агрессивными лимфомами с полной ремиссией после химиоиммунотерапии СОД на зону исходной локализации первичной опухоли ограничена 30Гр, при частичной ремиссии дополнительно проводится буст 6-14Гр на остаточную опухоль. При отсутствии в схеме химиотерапии иммунных препаратов СОД может быть увеличена на 6Гр.

Таблица 2.2.1.

Суммарные очаговые дозы, применявшиеся при облучении больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации.

Группы больных	ХТ без ритуксимаба (n=123)	ХТ с ритуксимабом (n=85)
Агрессивные лимфомы	Диапазон 20-54Гр Медиана -40Гр Среднее 38,0±1,7	Диапазон 20-50Гр Медиана -33Гр Среднее 34,9±2,0
Индолентные лимфомы	Диапазон 8-50Гр Медиана -35Гр Среднее 32,0±2,0	Диапазон 10-44Гр Медиана -30Гр Среднее 25,8±1,8

Суммарные очаговые дозы для индолентных лимфом: полная регрессия опухоли – 20-24Гр на зону исходной локализации первичной опухоли, при частичной регрессии – дополнительно буст 6-12Гр на остаточную опухоль.

При планировании лучевой терапии, размер поля облучения определялся по вертикальной оси исходными размерами опухоли, а в поперечной оси размерами остаточной опухоли после химиотерапии. Оконтуривание критических структур

проводилось согласно атласам Американской онкологической группы по радиационной терапии (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG).

На сегодняшний день существует несколько методик планирования, применяемых при лечении неходжкинских лимфом. Выбор метода проведения ЛТ зависит от ряда факторов: объема PTV, суммарной очаговой дозы облучения, объема опухоли, формы и локализации в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей, а также пола и возраста пациента. Согласно рекомендациям Минздрава РФ, NCCN, актуальными на сегодня являются как классическое 2D-конвенциональное облучение, так и методики, основанные на 3D планировании с применением оптимизации. По данным литературы, большинство случаев НХЛ можно лечить помощью обычного трехмерного планирования (3DCRT). Это особенно верно в случаях, когда предписанная доза ЛТ находится в низком диапазоне 20-30 Гр [60]. При массивном инфрадиафрагмальном поражении, близком к печени, почкам, костям таза обычный 3D-конформный план не всегда может доставить требуемую высокую дозу в PTV при соблюдении ограничений из-за близкого анатомического расположения с органами риска, перекрывающие планируемый объем облучения. Использование более сложных методов, таких как VMAT или IMRT, позволяет модифицировать дозное поле и обеспечить щадящую лучевую нагрузку на критические структуры.

Рассмотрим применение данных методик на клиническом случае. Пациентка Л., с диффузной В-крупноклеточная лимфомой IIIВ стадии с массивным поражением забрюшинных лимфатических узлов. После проведенных 8 курсов химиотерапии по схеме R-CHOP 21, по данным ПЭТ-КТ выявлено накопление РФП в области резидуальной лимфоидной ткани брыжейки тонкой кишки, SUVmax 5,05. Запланировано облучение зоны массивного поражения лимфатических узлов в забрюшинном пространстве до СОД-36Гр. Объем облучения (рис.2.2.1. и 2.2.2.) и таблица 3D-конформного планирования и планирования с оптимизацией (IMRT) (табл.2.2.2.), представлены ниже.

Анализ таблицы показывает, что по параметрам облучения мишени рассматриваемые методики эквивалентны. Средние дозы для всех органов

брюшной полости и спинного мозга существенно ниже предельно толерантных. Однако, оптимизированные методики имеют некоторое преимущество перед 3D конформной по средней дозе на костный мозг (5Гр vs 7Гр), что может иметь клиническое значение для пациентов с исходно низкими показателями периферической крови до начала лучевого лечения.

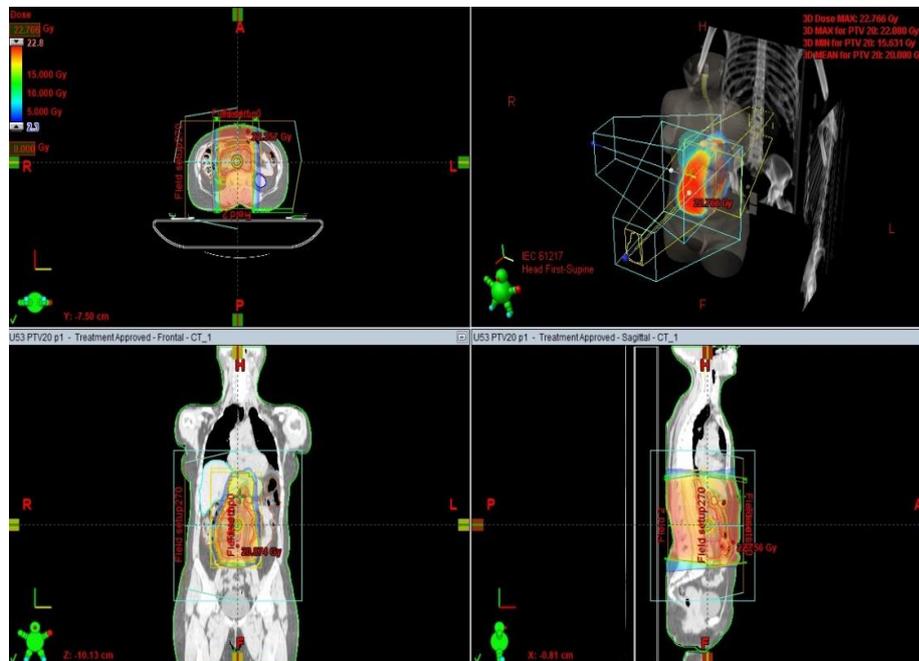


Рисунок 2.2.1. Дозное распределение при облучении конгломерата забрюшинных лимфатических узлов методикой 3D-конформной радиотерапии (3DCRT).

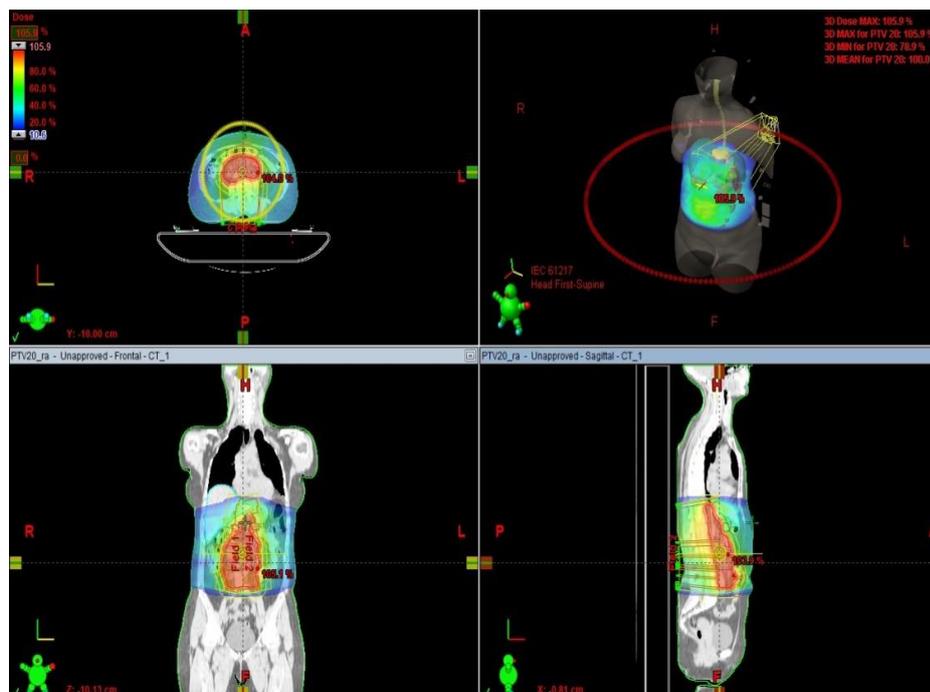


Рисунок 2.2.2. Дозное распределение при облучении конгломерата забрюшинных лимфатических узлов методикой с модуляцией интенсивности (IMRT).

Таблица 2.2.2.

Таблица суммарных доз в облучаемом объеме и в критических органах при двух методиках облучения конгломерата забрюшинных лимфатических узлов (3DCRT и IMRT/VMAT) пациентки Л.

Структуры		3DCRT (Clinac 2100D)	IMRT/VMAT (TrueBeam)
		Доза (Гр)	
РТВ	сред	36,3	36,2
	макс	37,3	37,5
	мин	33,8	33,4
Почка левая	мин	1,3	2,0
	сред	6,2	5,8
	макс	32,4	22,2
Почка правая	мин	1,3	2,1
	сред	4,8	5,7
	макс	20,0	15,7
Спинальный мозг	мин	0,0	0,0
	сред	10,3	7,1
	макс	29,9	24,3
Печень	мин	0,2	0,4
	сред	3,1	4,9
	макс	21,4	18,8
Поджелудочная железа	мин	1,3	6,9
	сред	15,1	14,5
	макс	21,0	20,2
Костный мозг	мин	0,06	0,1
	сред	7,0	5,0
	макс	36,7	36,2
Тонкая кишка	мин	0,9	2,1
	сред	10,6	9,7
	макс	21,6	20,4

Рассмотрим пример планирования облучения подвздошных лимфатических узлов. Пациентка С., с Т-клеточной ALK-позитивной лимфомой госпитализирована в РНЦРР с целью облучения подвздошных лимфатических узлов слева с РОД 2 Гр до СОД 30 Гр. Полученный объем облучения представлен на рисунках 2.2.3 и 2.2.4.

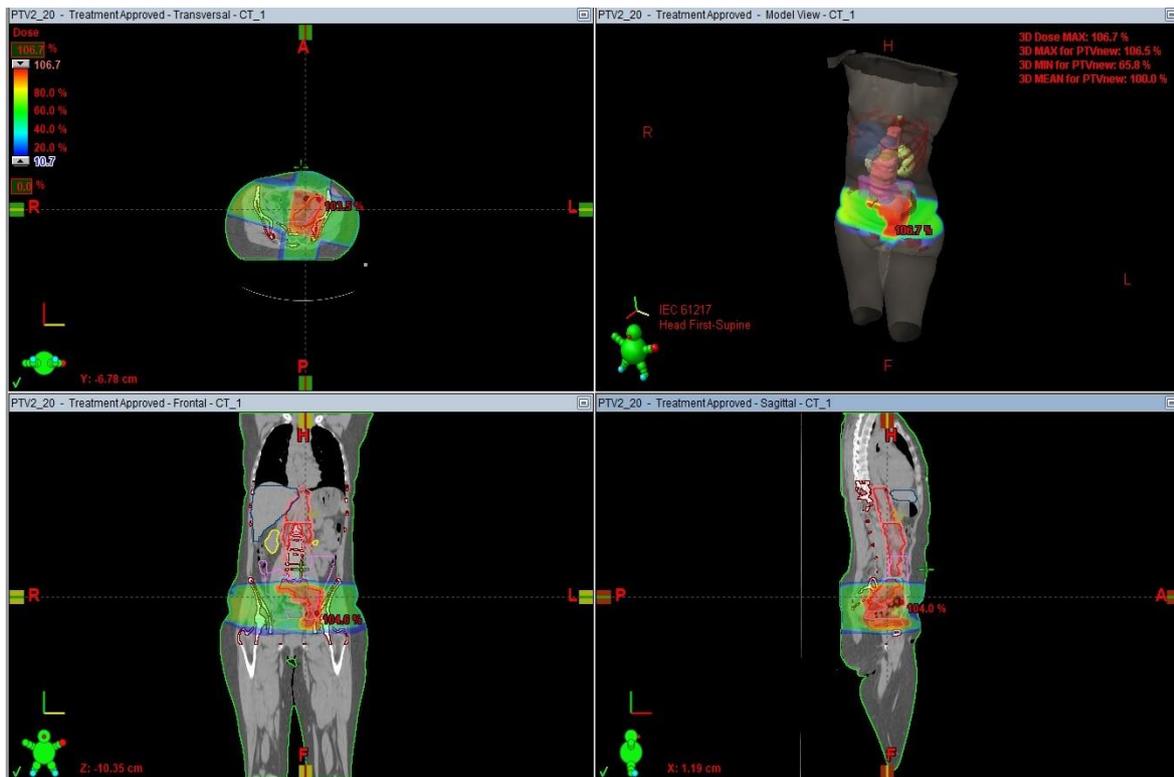


Рис.2.2.3. Больная С. Дозное распределение при облучении подвздошных лимфатических узлов слева тормозным излучением 6 МэВ по методике 3D конформной радиотерапии (3DCRT).

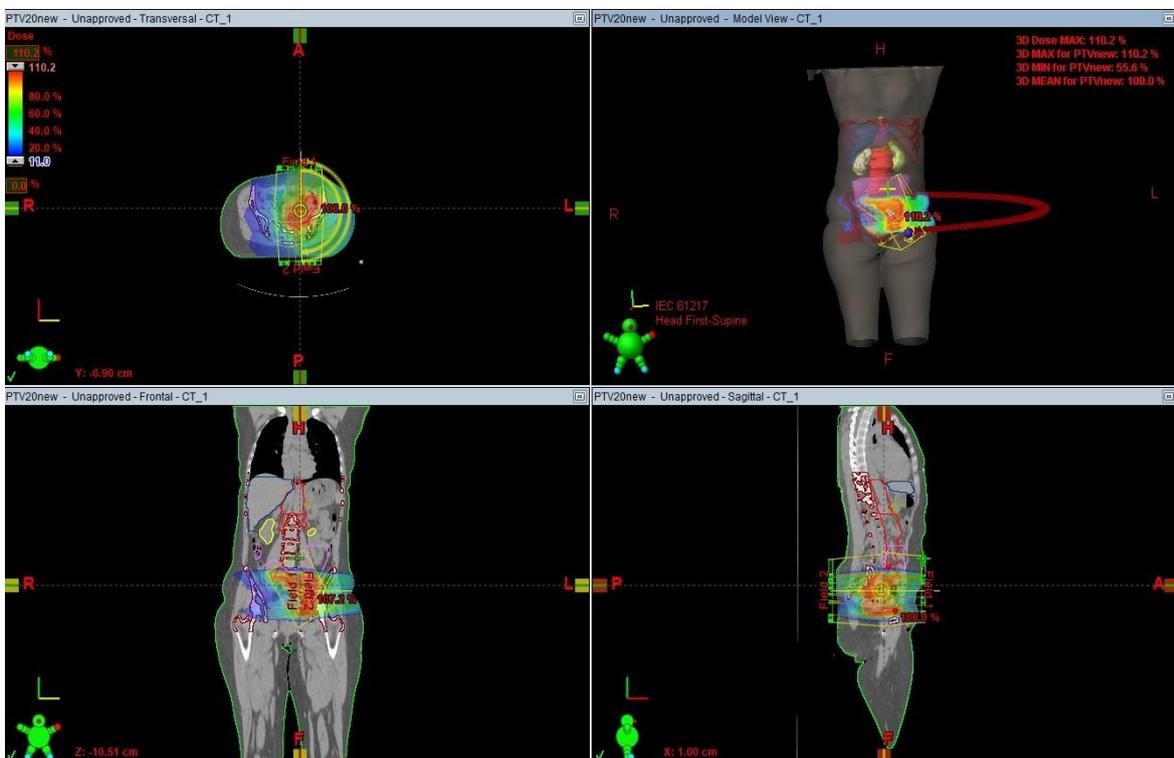


Рис.2.2.4. Больная С. Дозное распределение при облучении подвздошных лимфатических узлов слева с модуляцией интенсивности пучка (IMRT).

В таблице 2.2.3 представлены сводные данные по минимальным, средним и максимальным дозам в критических органах, а также планируемым лечебном объеме (PTV). Лучевая терапия проводилась в классическом режиме фракционирования, 5 дней в неделю, с разовой очаговой дозой 2Гр до СОД 36Гр. Оконтуривание, а также физико-дозиметрическое планирование проводилось на планирующей системе Eclipse, версия 13.

Таблица 2.2.3.

Таблица суммарных доз в облучаемом объеме и в критических органах при двух методиках облучения конгломерата подвздошных лимфатических узлов (3DCRT и IMRT/VMAT) пациентки С.

Структура		3DCRT (Clinac 2100D)	IMRT/VMAT (TrueBeam)
		Доза (Гр)	
<b>PTV</b>	мин	19,7	16,7
	сред	30,0	30,0
	макс	32,0	33,0
Мочевой пузырь	мин	2,0	1,8
	сред	14,0	13,2
	макс	29,6	31,8
Тонкая кишка	мин	0,5	0,3
	сред	13,5	11,5
	макс	31,8	33,0
Прямая кишка	мин	1,1	1,2
	сред	4,9	6,2
	макс	17,8	12,2
Костный мозг	мин	0,0	0,0
	сред	8,5	6,6
	макс	31,7	32,5
Правый яичник	мин	9,1	6,9
	сред	15,0	8,2
	макс	16,1	10,2
Левый яичник	мин	27,9	29,7
	сред	29,4	31,2
	макс	30,2	32,0
Матка	мин	10,7	7,3
	сред	18,1	16,0
	макс	29,8	30,7

При анализе данных таблицы можно сделать вывод, что классическое 3D-конформное облучение в данной клинической ситуации, существенно проигрывает методике VMAT только по трем весьма важным показателям – минимальной, максимальной и средней дозе на контралатеральный яичник (9,1Гр vs 6,9Гр, 16,1Гр vs 10,2Гр и 15,0 vs 8,2Гр, соответственно) и, следовательно, последняя безальтернативна если пациентка молодая женщина, планирующая иметь детей. В то же время, 3D- конформное облучение, при равной средней дозе в PTV, обеспечивает более равномерное его облучение.

Таким образом, можно сделать вывод, в большинстве случаев 3D конформная методика достаточно эффективна и безопасна для облучения лимфом брюшной полости и таза. Современные методики с оптимизацией дозного распределения имеют преимущество в отдельных клинических ситуациях. Они позволяют снизить лучевую нагрузку на окружающие органы и ткани по сравнению с 3DCRT, например, у женщин фертильного возраста при облучении тазовых лимфатических узлов. Основной проблемой при использовании VMAT/IMRT является распространение низкой дозы облучения на большие объемы нормальных тканей и, следовательно, увеличение интегральной дозы и объема облучаемого костного мозга. Это вызывает опасения по поводу ятрогенных цитопений и возможного повышенного риска индуцированного злокачественного новообразования.

### **2.3. Методы анализа данных.**

Оценка непосредственного эффекта лечения проводилась в соответствии с критериями Cheson B.D. et al. [42] (табл.2.3.1): в контрольной группе – после завершения химиотерапии, а в основной группе - дважды, после завершения химиотерапии и после завершения адьювантной лучевой терапии (химиолучевой программы в целом).

Ранние и поздние лучевые повреждения здоровых тканей оценивались по балльной шкале RTOG-EORTC [47].

При оценке отдаленных результатов лечения использовались следующие показатели выживаемости:

а) Общая выживаемость (ОВ)– промежуток времени от начала лечения до смерти больного от любой причины;

б) Выживаемость без прогрессирования (ВБП) - промежуток времени от начала лечения до момента развития прогрессирования или рецидива.

Формирование базы данных и статистическая обработка материала выполнялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v.13.3, StatSoft Inc (США). В качестве критериев значимости различий относительных величин использовался t-критерий Стьюдента, двусторонний Р- тест. Анализ выживаемости проводился актуариальным методом Каплана-Майера. Формирование базы данных и статистическая обработка материала выполнялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц.

При оценке статистической значимости различий выживаемости применялись лог-ранговый критерий. Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при двухстороннем р-тесте ( $p < 0,05$ ). Регрессионный анализ выживаемости проводился в пакетах статистических программ «Statistica for Windows» и «SPSS Statistics v.17» Microsoft Inc. США методом пропорциональных рисков Кокса.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Агрессивные лимфомы

Всего в исследование вошли 92 пациента с морфологически подтвержденными агрессивными нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации. Основную группу составили 48 пациентов, которым было проведено химиолучевое лечение. Контрольная группа состояла из 44 человек, которым проводилась только химиотерапия. Подробная характеристика групп больных представлена в табл.3.1.1.

Таблица 3.1.1.

Характеристика основной и контрольной групп больных агрессивными лимфомами.

Параметры	Число б-ных	Основная группа		Контрольная группа		Р-тест	
		n	%	n	%		
Всего больных	92	48	100	44	100	-	
Мужчины	47	21	43,8	26	59,1	0,15	
Женщины	45	27	56,2	18	40,9	0,15	
Возраст (диапазон, медиана)		17-78лет Me 50		16-83 лет Me 51,3			
Возраст <60 лет	65	35	72,9	30	68,2	0,60	
Возраст ≥ 60 лет	27	13	27,1	14	31,8	0,60	
Индекс Карновского	90-80	32	17	35,4	15	34,1	0,92
	70-60	60	31	64,6	29	65,9	0,92
I-II стадия	29	18	37,5	11	25,0	0,20	
III-IV стадия	63	30	62,5	33	75,0	0,20	
Размер наибольшего очага <10 см	39	22	45,8	17	38,6	0,49	
Размер наибольшего очага ≥10 см	53	26	54,1	27	61,4	0,48	
В-клеточные лимфомы	76	37	77,1	39	88,6	0,15	
Т-клеточные лимфомы	16	11	22,9	5	11,4	0,15	
Первичный очаг	Абдоминальные л/у	68	32	66,7	36	81,8	0,10
	Тазовые л/у	24	16	33,3	8	18,2	0,10
Группы риска (по Международному прогностическому индексу IPI)	Низкий (IPI= 0-1)	23	13	27,1	10	22,7	0,63
	Промежуточный (IPI=2-3)	46	26	54,2	20	45,5	0,40
	Высокий (IPI=4-5)	23	9	18,7	14	31,8	0,15
Химиотерапия +Ритуксимаб	36	16	43,2	20	51,3	0,43	
Химиотерапия без Ритуксимаба	40	21	56,8	19	48,7	0,43	

. Как следует из табл.3.1.1, по всем проанализированным параметрам различия между основной и контрольной группами были статистически незначимыми, что позволило провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения.

### 3.1.1. Непосредственные результаты химиолучевого лечения

Для дополнительной оценки прогностической эквивалентности основной и контрольной групп, было проведено сравнение непосредственного эффекта химиотерапии в этих группах (табл. 3.1.2).

Таблица 3.1.2.

Непосредственный эффект химиотерапии в основной и контрольной группах больных агрессивными лимфомами.

Эффект химиотерапии	Группы				P
	Основная (химиолучевое лечение, n=48)		Контрольная (химиотерапия, n=44)		
	n	%	n	%	
Полная ремиссия	9	18,8%	21	47,7%	0,003
Частичная ремиссия	36	75,0%	17	38,6%	0,0005
Стабилизация	3	6,3%	6	13,6%	0,25

Из данных таблицы следует, что по критериям эффективности химиотерапии контрольная группа была прогностически более благоприятна по сравнению с группой химиолучевого лечения: в ней наблюдается статистически значимо большая доля полных ремиссий и меньшая доля частичных ремиссий.

После завершения радиотерапии в основной группе количество полных ремиссий статистически значимо увеличилось с 18,8% до 64,6% ( $p=0,000.$ ), а количество частичных ремиссий снизилось с 75,0% до 31,3% ( $p=0,000.$ ), и стало ниже, чем количество частичных ремиссий в контрольной группе (табл. 3.1.3.).

Таблица 3.1.3.

Непосредственный эффект химиолучевого лечения больных агрессивными лимфомами в основной группе, в сравнении с непосредственным эффектом химиотерапии больных в контрольной группе.

Непосредственный эффект	Группы				P
	Основная (химиолучевое лечение, n=48)		Контрольная (химиотерапия, n=43)		
	n	%	n	%	
Полная ремиссия	31	64,6%*	21	47,7%	0,1
Частичная ремиссия	15	31,3%	17	38,6%	0,42
Стабилизация	2	4,2%	6	13,6%	0.12

Примечание \* статистически значимо больше по сравнению с долей полных ремиссий в основной группе после химиотерапии (64,6% vs 18,8%, p =0,000.)

Итак, несмотря на то, что основная группа была менее благоприятна в виде малого количества достигнутых полных ремиссий после химиотерапии, после проведения химиолучевого лечения обе группы стали прогностически более близкими, с некоторым, близким к статистически значимому преимуществом основной группы по количеству полных ремиссий.

### 3.1.2. Общая выживаемость

Результаты сравнительного анализа общей выживаемости представлены в таблице 3.1.4.

Согласно полученным данным, лучевая терапия позволила статистически значимо увеличить 5- и 10-летнюю общую выживаемость в следующих подгруппах: у пациентов 60 лет и старше (рис.3.1.1), в подгруппе лимфом высокого риска (IP1 4-5) (рис.3.1.2), у больных с частичной ремиссией/стабилизацией после химиотерапии (рис.3.1.3).

Тенденция к статистической значимому повышению общей выживаемости в группе химиолучевого лечения наблюдается в целом по группе (рис.3.1.4), а также у мужчин (рис.3.1.4), пациентов с низким индексом Карновского,

Таблица 3.1.4.

Общая выживаемость больных агрессивными нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации в группах химиолучевого лечения и химиотерапии (n=92).

Общая выживаемость Группы		Группа ХЛЛ (n=48)			Группа ХТ (n=44)			Log- rank test	P
		n	5 лет	10лет	n	5 лет	10лет		
Все пациенты		48	63,8	56,8	44	50,4	38,6	1,583	,113
Мужчины		21	80,5	73,0	26	52,0	44,0	1,741	,082
Женщины		27	51,5	45,0	18	40,0	30,0	0,787	,432
Возраст < 60 лет		35	59,0	55,0	30	53,5	40,0	0,479	,632
Возраст ≥ 60 лет		13	73,3	55,0	14	42,2	31,5	2,171	<b>,030</b>
Индекс Карновского	90-80	17	73,2	64,0	15	70,0	42,0	0,607	0,54
	70-60	31	61,0	56,0	29	39,0	35,0	1,649	,100
I-II стадия		18	89,0	89,0	11	70,7	60,5	1,024	,306
III-IV стадия		30	51,5	41,0	33	42,0	28,0	1,102	,270
Размер очага <10 см		22	70,9	64,6	17	78,6	62,9	0,208	,835
Размер очага ≥10 см		26	60,0	51,0	27	37,0	27,6	1,516	,130
В-клеточные лимфомы		37	65,0	59,0	39	49,0	36,5	1,365	,172
Т-клеточные лимфомы		11	67,3	54,0	5	40,0	40,0	0,524	,600
Абдоминальные л/у		32	57,0	46,0	36	42,5	34,5	1,277	,220
Тазовые л/у		16	80,8	80,8	8	80,0	53,3	0,127	,899
Международный прогностический индекс-ИРИ)	Низкий риск (ИРИ 0-1)	13	77,0	77,0	10	75,0	50,0	0,555	,579
	Промежуточный риск (ИРИ 2-3)	26	50,0	42,0	20	45,0	45,0	0,173	,863
	Высокий риск (ИРИ 4-5)	9	89,0	74,0	14	36,0	27,0	2,432	<b>,015</b>
Непосредственный эффект химиотерапии	Полная ремиссия	9	89,0	89,0	21	77,9	62,4	0,209	,835
	Частичная ремиссия, стабилизация	39	60,0	51,0	23	22,7	17,2	3,011	<b>,003</b>
Непосредственный эффект лечения	Полная ремиссия	31	83,5	73,0	21	77,9	62,4	0,321	,748
	Частичная ремиссия, стабилизация	17	31,0	31,0	23	22,7	17,2	1,058	,290
ХТ+ Ритуксимаб*		16	78,0	78,0	20	67,0	40,0	1,573	,116
ХТ без Ритуксимаба*		21	52,0	45,4	19	45,5	34,4	0,903	,367

\*только В-клеточные лимфомы

, а также при добавлении ритуксимаба к химиотерапии (рис.3.1.6).

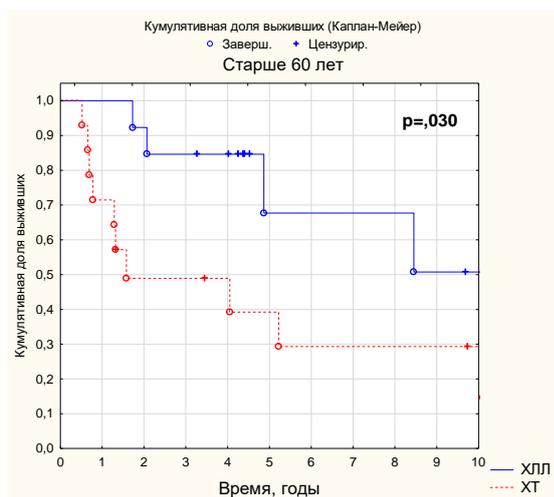


Рисунок 3.1.1. Общая выживаемость больных 60 лет и старше основной и контрольной групп

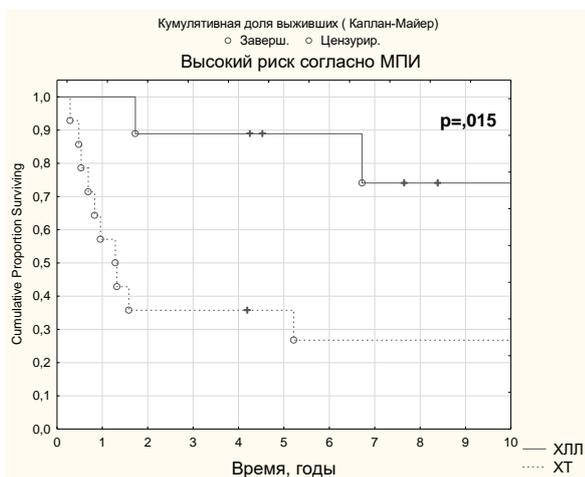


Рисунок 3.1.2. Общая выживаемость больных высокого риска согласно (MPI) основной и контрольной групп

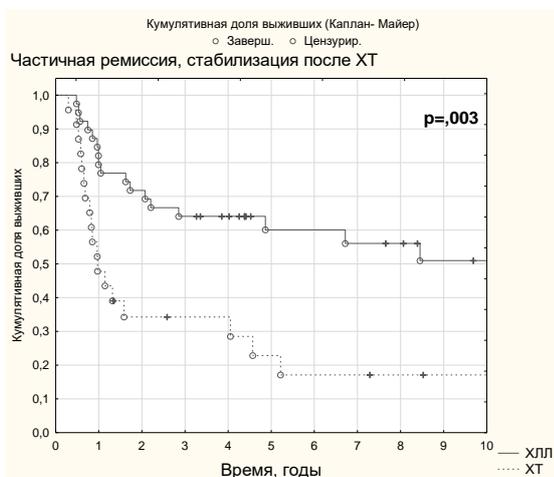


Рисунок 3.1.3 Общая выживаемость больных основной и контрольной групп с частичной ремиссией /стабилизацией после химиотерапии.

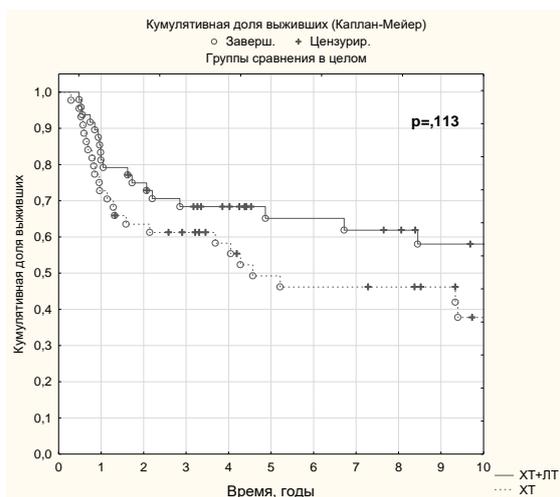


Рисунок 3.1.4. Общая выживаемость больных основной и контрольной групп в целом.

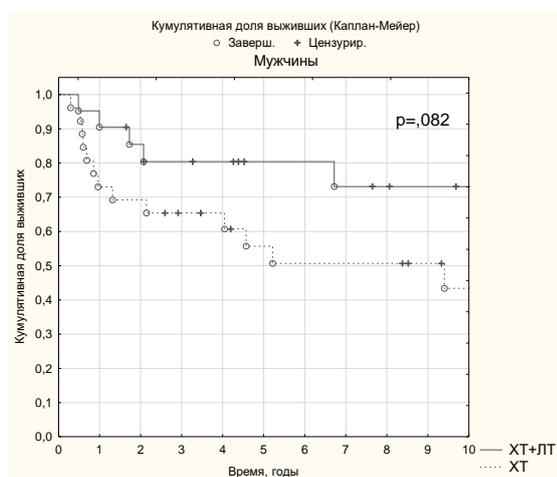


Рисунок 3.1.5. Общая выживаемость больных основной и контрольной групп у мужчин.

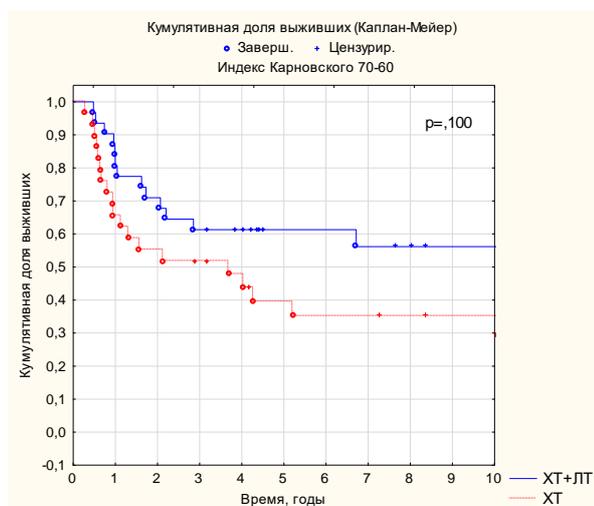


Рисунок 3.1.6. Общая выживаемость больных основной и контрольной групп с низким индексом Карновского (70-60).

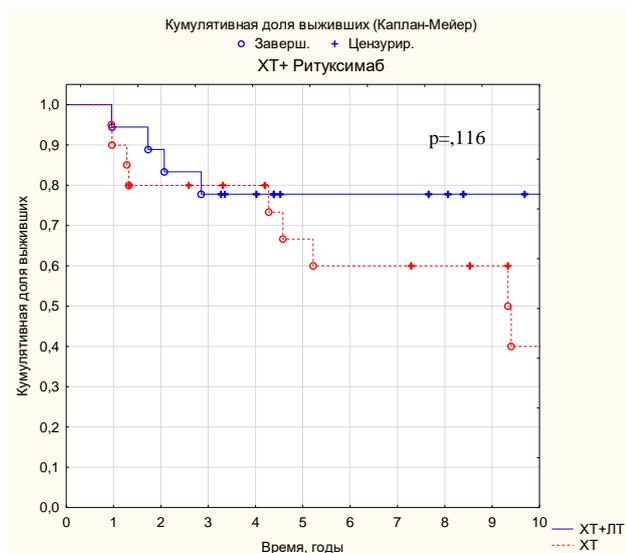


Рисунок 3.1.7. Общая выживаемость больных основной и контрольной групп, получавших химиотерапию с ритуксимабом.

### 3.1.3. Выживаемость без прогрессирования.

Выживаемость без прогрессирования 92 больных агрессивными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации по группам исследования представлена в табл. 3.1.5.

Данные, представленные в таблице 3.1.5, свидетельствуют о том, что лучевая терапия позволяет достоверно увеличить показатель 5- и 10-летней выживаемости без прогрессирования по группе в целом (рис.3.1.8), и в следующих подгруппах больных: мужчин (рис.3.1.9), у пациентов 60 лет и старше (рис.3.1.10), с низким индексом Карновского (рис.3.1.11), при В-клеточном варианте агрессивной лимфомы (рис.3.1.12), при поражении абдоминальных лимфатических узлов (рис.3.1.13), в подгруппе лимфом промежуточного/высокого риска (рис.3.1.14), у больных с частичной ремиссией/стабилизацией после химиотерапии (рис.3.1.15). и у пациентов, получавших химиоиммунотерапию с ритуксимабом (рис.3.1.16).

Таблица 3.1.5.

Выживаемость без прогрессирования больных агрессивными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации в группах химиолучевого лечения (ХЛЛ) и химиотерапии (ХТ) (n=92).

		Группа ХЛЛ (n =48)			Группа ХТ (n=44)			P	Log-rank test
		n	5 лет	10лет	n	5лет	10лет		
Все пациенты		48	65,0	65,0	44	40,0	40,0	<b>,012</b>	2,524
Мужчины		21	71,4	71,4	26	42,3	42,3	<b>,023</b>	2,277
Женщины		27	59,3	59,3	18	36,5	36,5	,149	1,443
Возраст < 60 лет		35	67,0	67,0	30	46,3	46,3	,073	1,792
Возраст ≥ 60 лет		13	61,5	61,5	14	28,7	28,7	<b>,019</b>	2,348
Индекс Карновского	90-80	17	64,0	64,0	15	43,7	43,7	,302	1,025
	70-60	31	65,0	65,0	29	38,0	38,0	<b>,019</b>	2,348
I-II стадия		18	83,0	83,0	11	54,5	54,5	,106	1,617
III-IV стадия		30	52,1	52,1	33	36,1	36,1	,084	1,730
Размер очага <10 см		22	74,3	74,3	17	57,0	57,0	,121	1,550
Размер очага ≥ 10 см		26	56,8	56,8	27	38,3	38,3	<b>,059</b>	1,882
В-клеточные лимфомы		37	61,0	61,0	39	38,0	38,0	<b>,032</b>	2,147
Т-клеточные лимфомы		11	80,0	80,0	5	60,0	60,0	,402	0,838
Первичная локализация	Абдоминальные л/у	32	62,0	62,0	32	36,0	36,0	<b>,016</b>	2,412
	Подвздошные л/у	16	68,2	68,2	8	60,0	60,0	,830	0,153
Международный прогностический индекс-IP1)	Низкий риск (IP1 0-1)	13	68,4	68,4	10	48,0	48,0	,464	0,732
	Промежуточный риск (IP1 2-3)	26	65,0	65,0	20	45,0	45,0	,148	1,448
	Высокий риск (IP1 4-5)	9	58,3	58,3	14	28,5	28,5	,061	1,873
	Промеж+высокий (IP1 2-5)	35	62,1	62,1	34	38,1	38,1	<b>,017</b>	2,394
Эффект химиотерапии и	Полная ремиссия	9	80,0	80,0	21	60,6	60,6	,298	1,060
	Частичная ремиссия, стабилизация	39	58,7	58,7	23	17,4	17,4	<b>,0002</b>	<b>3,701</b>
Непосредственный эффект лечения	Полная ремиссия	31	73,5	73,5	21	66,0	66,0	,501	0,673
	Частичная ремиссия, стабилизация	17	50,0	50,0	23	17,5	17,5	,070	1,811
ХТ+ Ритуксимаб*		18	72,0	72,0	20	48,5	48,5	<b>,036</b>	<b>2,101</b>
ХТ без Ритуксимаба*		21	51,0	51,0	20	26,3	26,3	,181	1,336

\*только В-клеточные лимфомы



Рисунок 3.1.8. Выживаемость без прогрессирования больных основной и контрольной групп.

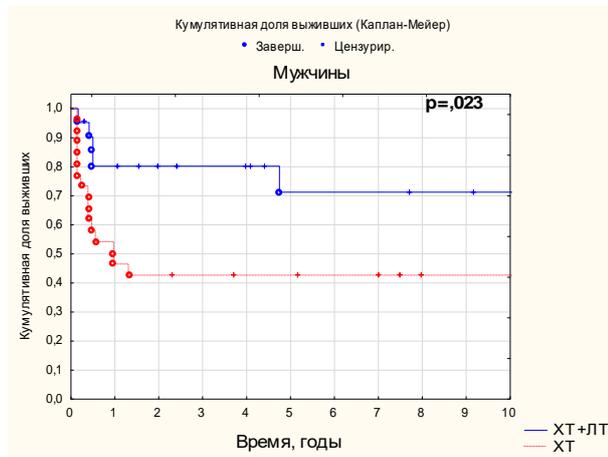


Рисунок 3.1.9. Выживаемость без прогрессирования больных основной и контрольной групп у мужчин.

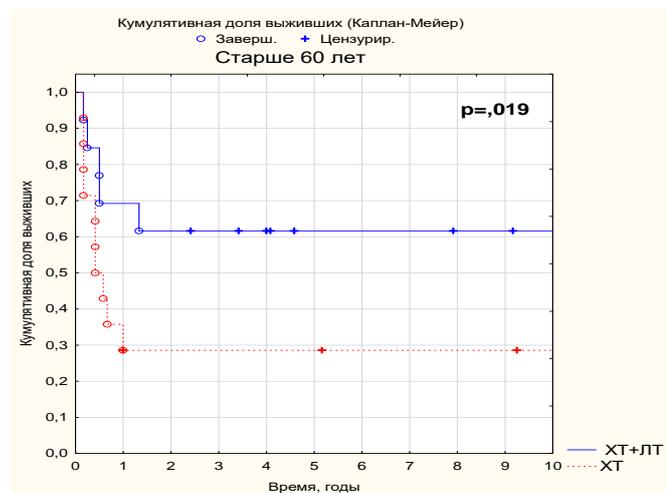


Рисунок 3.1.10. Выживаемость без прогрессирования больных основной и контрольной групп у пациентов старше 60 лет.

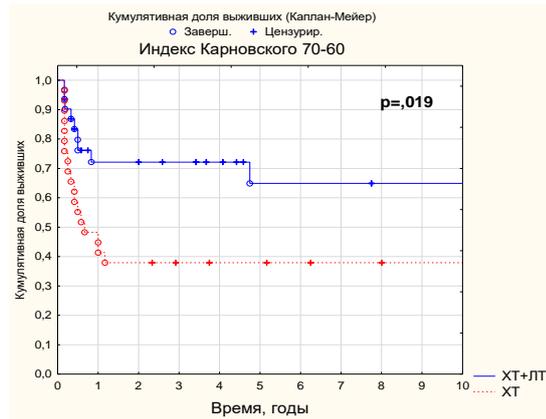


Рисунок 3.1.11. Выживаемость без прогрессирования больных основной и контрольной групп у пациентов с низким индексом Карновского.

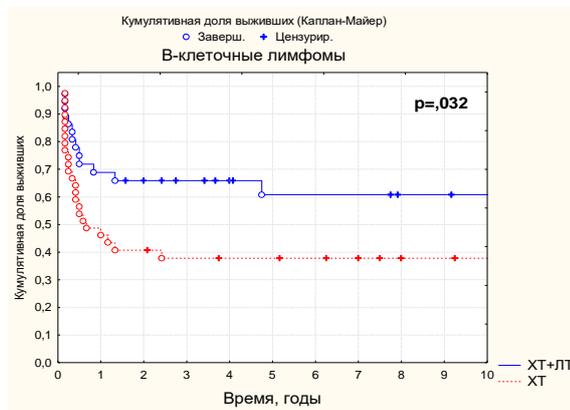


Рисунок 3.1.12. Выживаемость без прогрессирования больных основной и контрольной групп у пациентов с В-клеточными вариантами лимфомы.

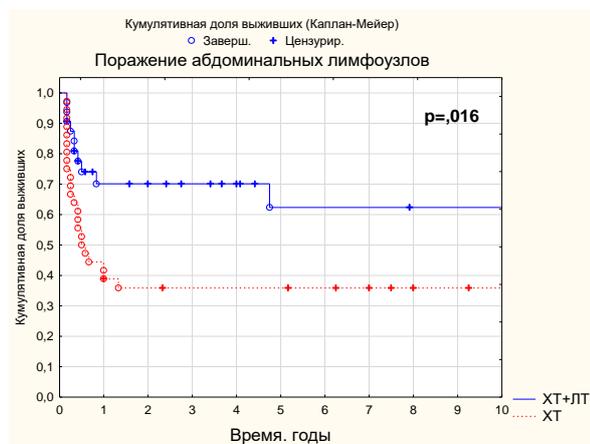


Рисунок 3.1.13. Выживаемость без прогрессирования больных основной и контрольной групп с поражением абдоминальных лимфатических узлов.

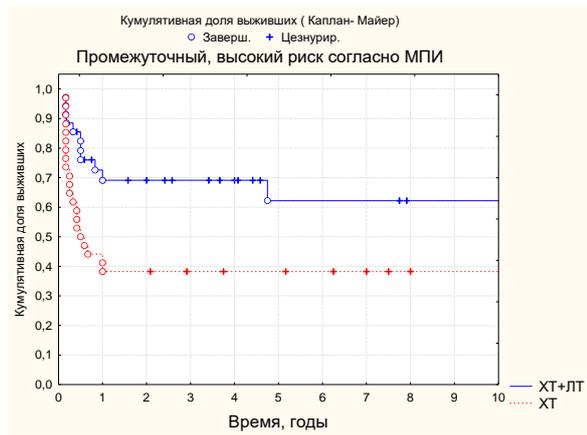


Рисунок 3.1.14. Выживаемость без прогрессирования больных основной и контрольной групп промежуточного/ высокого риска по МПИ.

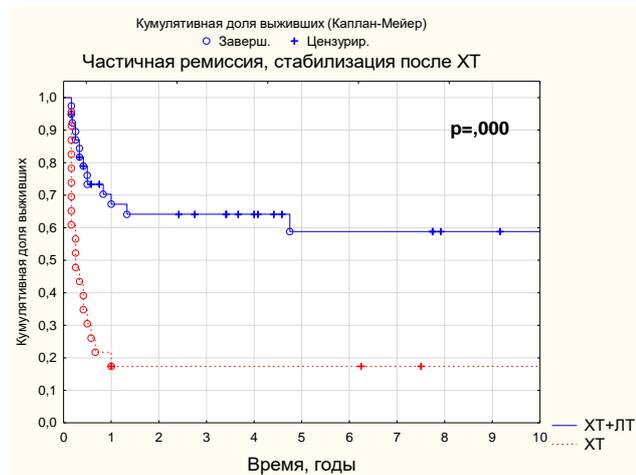


Рисунок 3.1.15. Выживаемость без прогрессирования больных основной и контрольной групп с частичной ремиссией/стабилизацией после химиотерапии.

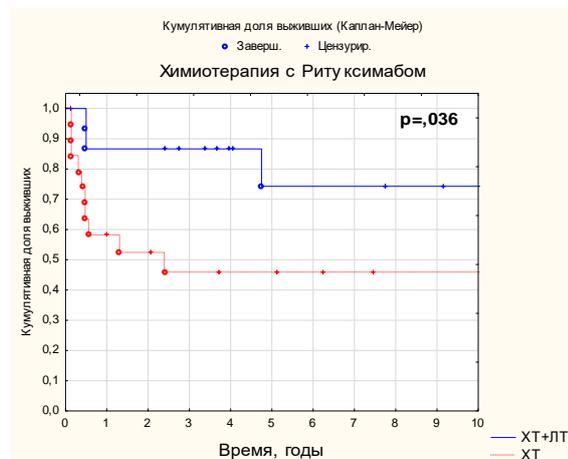


Рисунок 3.1.16. Выживаемость без прогрессирования больных основной и контрольной групп, получавших химиотерапию с применением Ритуксимаба.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что программа химиолучевого лечения позволяет статистически значимо увеличить показатели 5-летней и 10-летней общей выживаемости у следующих групп больных нодальными агрессивными лимфомами абдоминальной и тазовой локализации: у пациентов старшего возраста (60 лет и более), в подгруппе лимфом высокого риска согласно международному прогностическому индексу, у больных с частичной ремиссией/ стабилизацией после химиотерапии. По критерию выживаемости без прогрессирования, химиолучевая терапия позволяет статистически значимо увеличить показатели 5-летней и 10-летней общей выживаемости в целом по группам исследования и наиболее эффективна у мужчин, у пациентов старше 60 лет, с низким индексом Карновского, при В-клеточном варианте агрессивной лимфомы, при поражении абдоминальных лимфатических узлов, в подгруппе лимфом промежуточного/высокого риска, у больных с частичной ремиссией/стабилизацией после химиотерапии, а также у пациентов, получавших химиоиммунотерапию с ритуксимабом.

### **3.2. Индолентные лимфомы**

Данная группа состояла из 116 больных с морфологически подтвержденными первичными индолентными нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации. В группу химиолучевого лечения вошли 63 больных. Контрольная группа состояла из 53 больных, которым проводилась только химиотерапия. В основной и контрольной группах химиотерапия проводилась на первом этапе лечения по общепринятым схемам ± иммунотерапия ритуксимабом.

Характеристика сравниваемых групп представлена в таблице 3.2.1.

Как следует из табл.3.2.1, по большинству проанализированных параметров различия между основной и контрольной группами были статистически незначимыми, что позволило провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения не только по группам в целом, но и отдельно по представленным в табл.3.2.1 параметрам, и детально оценить их влияние на

Таблица 3.2.1.

Характеристика больных индолентными лимфомами (n=116) в основной и контрольной группах

Параметры	Число б-ных	Основная группа		Контроль-ная группа		Р-тест	
		п	%	п	%		
Всего больных	116	63	100,0	53	100,0	0,39	
Мужчины	61	33	52,4	28	52,8	0,91	
Женщины	55	30	47,6	25	47,2	0,91	
Возраст (диапазон, медиана)		30-75 лет Me 53		36-85 лет Me 59			
Возраст <60 лет		70	43	68,3	27	50,9	0,06
Возраст ≥ 60 лет		46	20	31,7	26	49,1	0,06
Индекс Карновского	90-80	68	37	58,7	31	58,5	0,91
	70-60	48	26	41,3	22	41,5	0,91
I-II стадия		15	9	14,3	6	11,3	0,62
III-IV стадия		101	54	85,7	47	88,7	0,62
Размер наибольшего очага <10 см		48	22	34,9	26	49,1	0,12
Размер наибольшего очага ≥10 см		68	41	65,1	27	50,9	0,12
Фолликулярные лимфомы		72	40	63,5	32	60,4	0,74
Лимфоцитарные лимфомы		44	23	36,5	21	39,6	0,74
Первичный очаг	Абдоминальные л/у	98	49	77,8	49	92,5	0,04
	Подвздошные л/у	18	14	22,2	4	7,5	0,04
Группы риска (по Международному прогностическому индексу IPI)	Низкий (IPI=0-1)	40	24	38,1	16	30,2	0,36
	Промежуточный (IPI=2-3)	59	31	49,2	28	52,8	0,66
	Высокий (IPI=4-5)	17	8	12,7	9	17,0	0,54
Химиотерапия +Ритуксимаб		51	29	46,0	22	41,5	0,67
Химиотерапия без Ритуксимаба		65	34	54,0	31	58,5	0,67

эффективность химиолучевого лечения в целом и сравнить эффективность химиолучевого лечения и химиотерапии индолентных лимфом.

### 3.2.1. Непосредственные результаты химиолучевого лечения

Для дополнительной оценки прогностической эквивалентности основной и контрольной групп, было проведено сравнение непосредственного эффекта ХТ в этих группах (табл.3.2.2).

Таблица 3.2.2.

Непосредственный эффект химиотерапии в основной и контрольной группах.

Эффект химиотерапии	Группы				P
	Основная (n=63)		Контрольная (n=53)		
	n	%	n	%	
Полная ремиссия	14	22,2%	15	28,3%	0,455
Частичная ремиссия	42	66,7%	35	66,0%	0,905
Стабилизация	7	11,1%	3	5,6%	0,341

Как следует из табл. 3.2.2, по непосредственному эффекту химиотерапии группы эквивалентны. Все имеющиеся различия находятся в пределах статистической ошибки. Таким образом, результаты химиотерапии подтверждают изначальную прогностическую эквивалентность групп и валидность результатов из дальнейшего сравнительного анализа.

После завершения лучевой терапии в основной группе (табл.3.2.3) количество полных ремиссий увеличилось с 22,2% до 55,6%, и статистически значимо превысило количество таковых в контрольной группе (28,3%,  $p=0,002$ )

Таблица 3.2.3.

Непосредственный эффект химиолучевого лечения в основной группе, в сравнении с непосредственным эффектом химиотерапии в контрольной группе.

Эффект	Группы				P
	Основная (n=63)		Контрольная (n=53)		
	n	%	n	%	
Полная ремиссия	35	55,6%	15	28,3%	0,002
Частичная ремиссия	28	44,4%	35	66,0%	0,017
Стабилизация	0	0%	3	5,6%	-

а количество частичных ремиссий снизилось с 66,7% до 44,4%, и стало статистически значимо ниже, чем количество частичных ремиссий в контрольной группе.

### 3.2.2. Общая выживаемость

Общая 5-летняя и 10-летняя выживаемость больных индолентными нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации в основной и контрольной группах представлена в таблице 3.2.4.

Таблица 3.2.4.

Общая выживаемость больных индолентными неходжкинскими лимфомами в основной и контрольной группах (n=116) .

		Общая выживаемость в%						P	L-rank test
		Основная группа			Контрольная гр-па				
		n	5 лет	10 лет	n	5 лет	10 лет		
Все пациенты		63	66,0%	55,4%	53	58,1%	21,0%	<b>,010</b>	2,577
Мужчины		33	59,2%	51,5%	28	41,3%	12,2%	<b>,017</b>	2,388
Женщины		30	73,3%	60,0%	25	75,5%	29,3%	,168	1,378
Возраст < 60 лет		43	66,5%	57,5%	27	68,5%	15,0%	,076	1,772
Возраст ≥ 60 лет		20	65,0%	50,5%	26	47,6%	26,0%	,128	1,524
Индекс Карновского	90-80	37	78,2%	65,0%	31	62,4%	21,0%	<b>,021</b>	2,294
	70-60	26	47,4%	40,7%	22	52,4%	20,8%	,256	1,134
I-II стадия		9	78,0%	78,0%	6	67,0%	50,0%	,192	1,304
III-IV стадия		54	64,0%	51,5%	47	56,8%	16,0%	<b>,029</b>	2,179
Максимальный размер очага	<10 см	22	72,7%	67,0%	26	66,6%	25,5%	<b>,046</b>	1,995
	≥10 см	41	62,2%	48,2%	27	49,7%	16,5%	<b>,018</b>	2,369
Фолликулярные лимфомы		40	72,0%	61,7%	32	57,5%	28,7%	,053	1,931
Лимфоцитарные лимфомы		23	55,2%	44,2%	21	60,0%	11,0%	,260	1,126
Группы риска (по Международному прогностическому индексу IPI)	Низкий (IPI 0-1)	24	70,8%	61,0%	16	81,2%	27,3%	,191	1,309
	Промежуточный (IPI 2-3)	31	66,5%	51,7%	28	50,8%	23,3%	<b>,046</b>	1,998
	Высокий (IPI 4-5)	8	50,0%	50,0%	9	34,5%	0,0%	,311	1,013
Эффект химиотерапии	Полная ремиссия	14	78,5%	70,0%	15	92,8%	46,4%	,478	0,631
	Частичная рем-сия	42	63,4%	50,6%	35	44,1%	12,7%	<b>,004</b>	2,882
	Стабилизация	7	57,1%	0%	3	66,5%	0%	,538	0,615
ХТ+ Ритуксимаб		29	88,9%	78,6%	22	54,7%	15,6%	<b>,001</b>	3,221
ХТ без Ритуксимаба		34	50,0%	40,0%	31	60,0%	23,3%	,468	0,725

Из данных табл.3.2.4 следует, что адъювантная лучевая терапия в основной группе позволила статистически значимо увеличить 5-летнюю ОВ на 8%, а 10-летнюю ОВ – более чем вдвое по сравнению с контрольной группой (рис.3.2.1).

Аналогичная тенденция на уровне, близком к статистически значимому, отмечена в большинстве анализируемых подгрупп, а уровня статистической значимости она достигла в следующих подгруппах: мужчин (рис.3.2.2), у пациентов с высоким индексом Карновского (рис.3.2.3), при распространенных стадиях (рис.3.2.4), вне зависимости от объема первичного очага (рис.3.2.5а, рис.3.2.5б), при фолликулярной лимфоме (на грани значимости, рис.3.2.6), в подгруппе лимфом промежуточного риска (рис.3.2.7), у больных с частичной ремиссией после химиотерапии (рис.3.2.8). и у пациентов, получавших химиоиммунотерапию с ритуксимабом (рис.3.2.9).

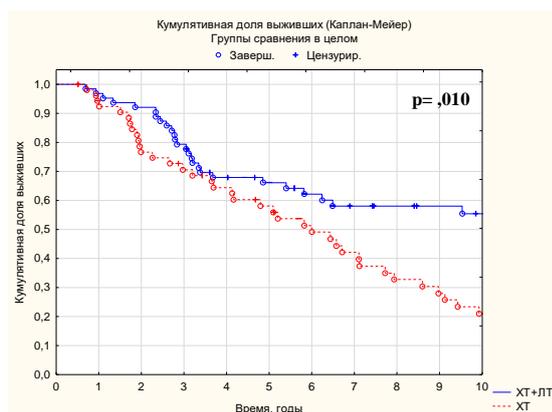


Рисунок 3.2.1. Общая выживаемость 116 больных индолентными лимфомами основной и контрольной группы в целом

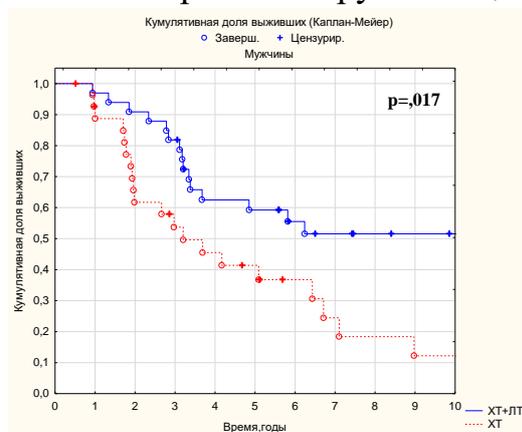


Рисунок 3.2.2. Общая выживаемость больных мужчин основной и контрольной групп

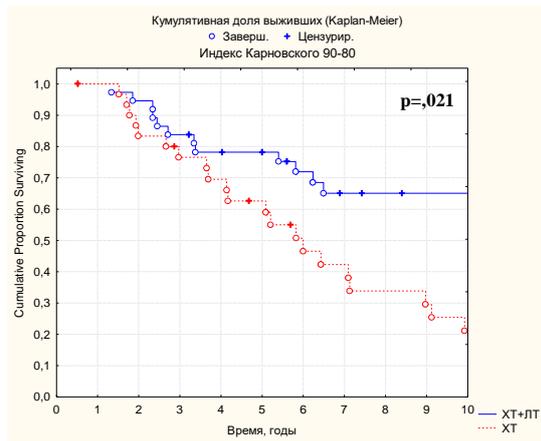


Рисунок 3.2.3. Общая выживаемость больных основной и контрольной групп с высоким ИК (90-80)

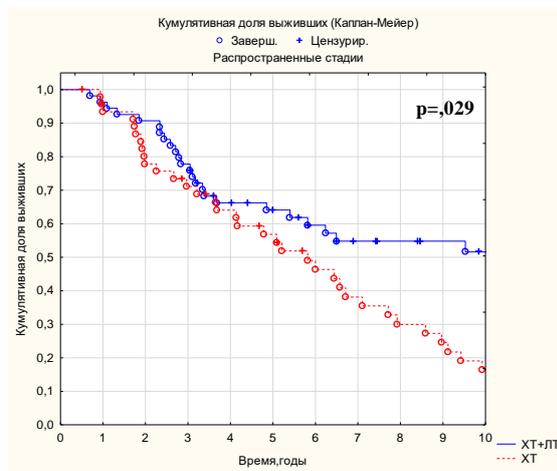


Рисунок 3.2.4. Общая выживаемость больных основной и контрольной групп у пациентов с распространенными стадиями заболевания.

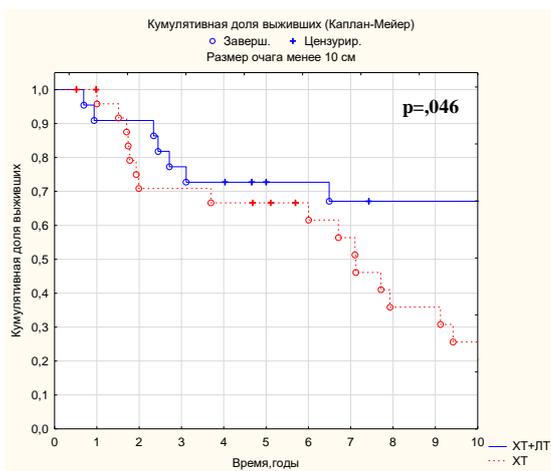


рис.3.2.5а

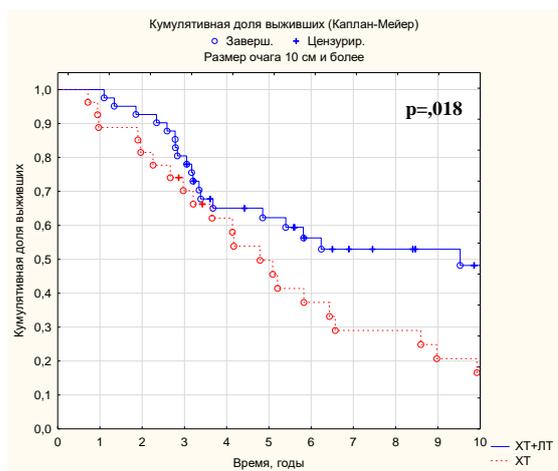


рис.3.2.5б

Рисунок 3.2.5. Общая выживаемость больных основной и контрольной групп в зависимости от размера первичного очага: рис.3.2.5а-менее 10 см, рис.3.2.5б- 10см и более.

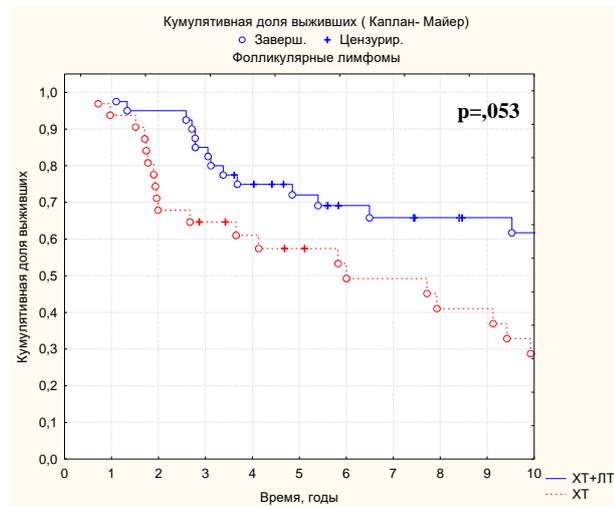


Рисунок 3.2.6. Общая выживаемость больных основной и контрольной групп при фолликулярном варианте лимфомы.

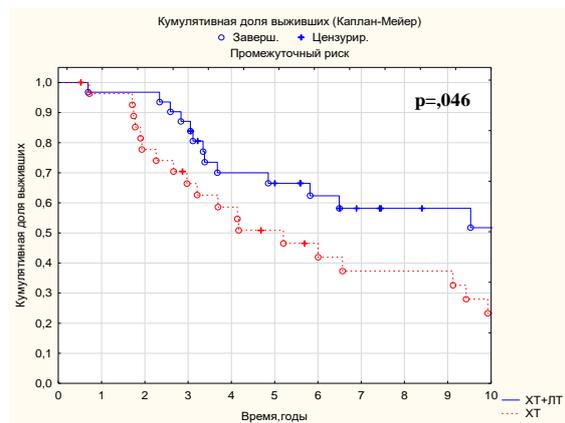


Рисунок 3.2.7. Общая выживаемость больных в группе промежуточного риска согласно Международному прогностическому индексу (IPI) в основной и контрольной группах.

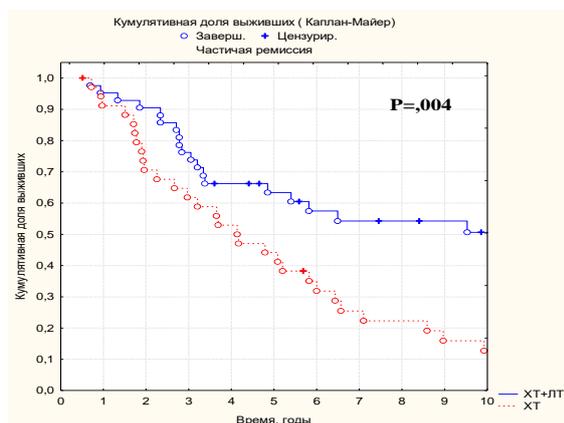


Рисунок 3.2.8. Общая выживаемость больных с частичной ремиссией в основной и контрольной группах.

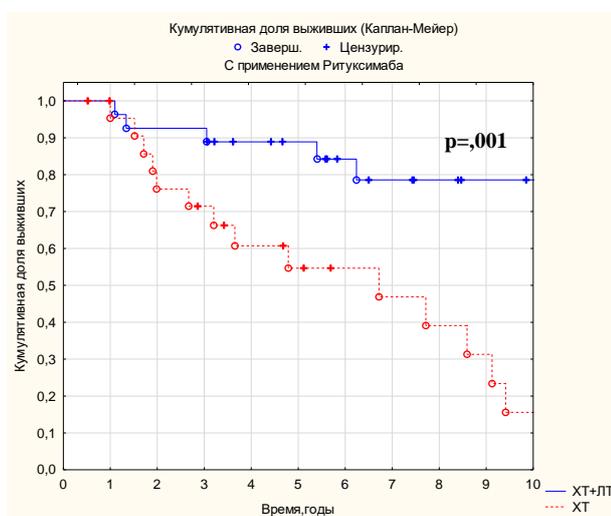


Рисунок 3.2.9. Общая выживаемость в основной и контрольной группах, получавших химиотерапию с применением ритуксимаба.

### 3.2.3. Выживаемость без прогрессирования.

Выживаемость без прогрессирования больных основной и контрольной групп представлена в таблице 3.2.5.

Полученные кривые актуариальной выживаемости без прогрессирования, представлены далее на рисунках 3.2.10-3.2.19.

Из представленных в таблице 3.2.5 данных следует, что адъювантная лучевая терапия статистически значимо увеличивает выживаемость без прогрессирования в группе химиолучевого лечения в целом (рис.3.2.10), а также в подгруппах: у пациентов и мужского, и женского пола (рис.3.2.11а, б), у лиц моложе 60 лет (рис.3.2.12), при высоком индексе Карновского (рис.3.2.13), при

распространенных стадиях заболевания (рис.3.2.14), при любом размере максимального очага (рис.3.2.15а,б), при фолликулярной лимфоме (рис.3.2.16), в подгруппе низкого риска согласно Международному прогностическому индексу (рис.3.2.17), а также при частичной ремиссии после индукционной химиотерапии (рис.3.2.18). Наилучший уровень выживаемости без прогрессирования в группе химиолучевого лечения отмечен у пациентов, получавших химиоиммунотерапию с Ритуксимабом ( $P=0,001$ ) (рис.3.2.19).

Таблица 3.2.5.

Выживаемость без прогрессирования в основной и контрольной группах (жирным шрифтом выделены значения  $P<0,05$ ).

		Выживаемость без прогрессирования						P	Log-rank-test
		Основная группа			Контрольная группа				
		n	5 лет	10 лет	n	5 лет	10 лет		
Все пациенты		63	47,5%	47,5%	53	24,3%	12,2%	<b>,002</b>	3,066
Мужчины		33	42,4%	42,4%	28	18,6%	18,6%	<b>,033</b>	2,134
Женщины		30	54,3%	54,3%	25	29,4%	11,7%	<b>,023</b>	2,279
Возраст < 60 лет		43	52,0%	52,0%	27	22,8%	7,5%	<b>,003</b>	3,011
Возраст ≥ 60 лет		20	37,9%	37,9%	26	26,0%	17,3%	,343	0,947
Индекс Карновского	90-80	37	49,1%	49,1%	31	18,3%	9,2%	<b>,004</b>	2,882
	70-60	26	46,2%	46,2%	22	30,5%	15,3%	,157	1,414
I-II стадия		9	51,8%	51,8%	6	16,6%	0,0%	,133	1,503
III-IV стадия		54	46,7%	46,7%	47	25,3%	10,0%	<b>,008</b>	2,660
Максимальный размер очага	<10 см	22	50,3%	50,3%	26	24,2%	8,0%	<b>,028</b>	2,191
	≥10 см	41	45,7%	45,7%	27	24,2%	16,1%	<b>,039</b>	2,064
Фолликулярные лимфомы		40	56,5%	56,5%	32	25,0%	15,0%	<b>,001</b>	3,217
Лимфоцитарные лимфомы		23	32,0%	32,0%	21	24,6%	0,0%	,567	0,572
Группы риска (по Международному прогностическому индексу IPI)	Низкий (IPI 0-1)	24	51,0%	51,0%	16	18,7%	0,0%	<b>,006</b>	2,732
	Промежуточный (IPI 2-3)	31	47,5%	47,5%	28	25,8%	25,8%	,101	1,643
	Высокий (IPI 4-5)	8	37,5%	0,0%	9	3,0%	0,0%	,585	0,547
Эффект химиотерапии	Полная ремиссия	14	45,0%	15,0%	15	41,0%	20,0%	,240	1,174
	Частичная рем-сия	42	52,0%	52,0%	35	19,0%	9,3%	<b>,005</b>	2,804
	Стабилизация	7	28,6%	0%-	3	0%	0%	,160	1,402
ХТ+ Ритуксимаб		29	72,4%	72,4%	22	41,0%	12,9%	<b>,001</b>	2,967
ХТ без Ритуксимаба		34	24,5%	24,5%	31	15,9%	10,5%	,214	1,244

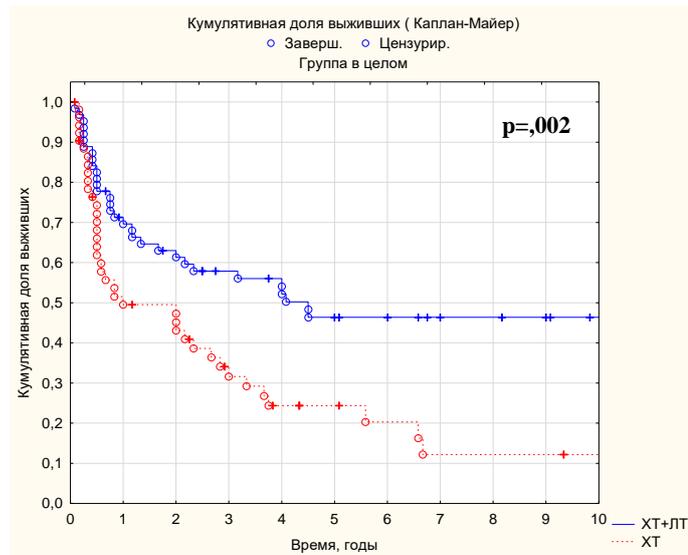


Рисунок 3.2.10. Выживаемость без прогрессирования 116 больных основной и контрольной группы в целом

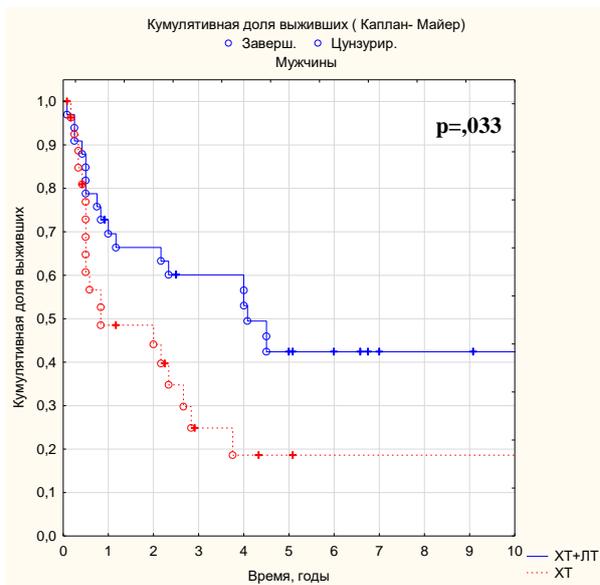


рис.3.2.11а

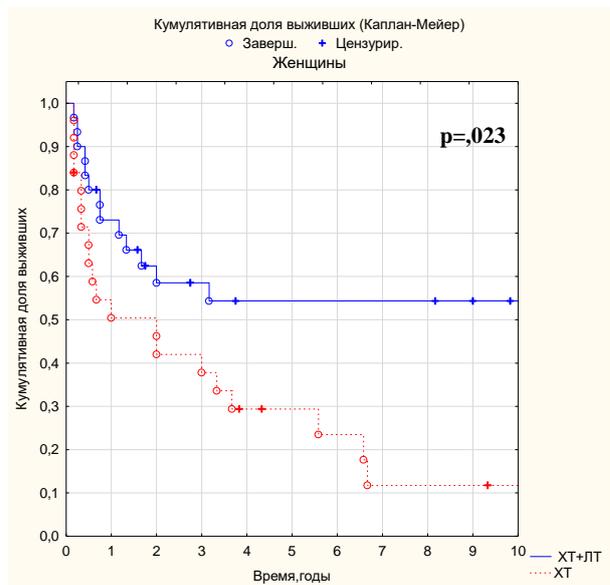


рис.3.2.11б

Рисунок 3.2.11. Выживаемость без прогрессирования больных основной и контрольной группы в зависимости от пола: рис.3.2.11а-мужской, рис.3.2.11б-женский

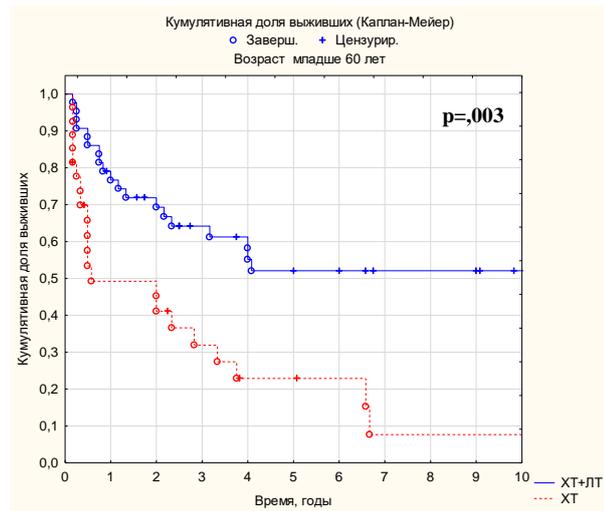


Рисунок 3.2.12. Выживаемость без прогрессирования больных основной и контрольной группы у пациентов младше 60 лет.

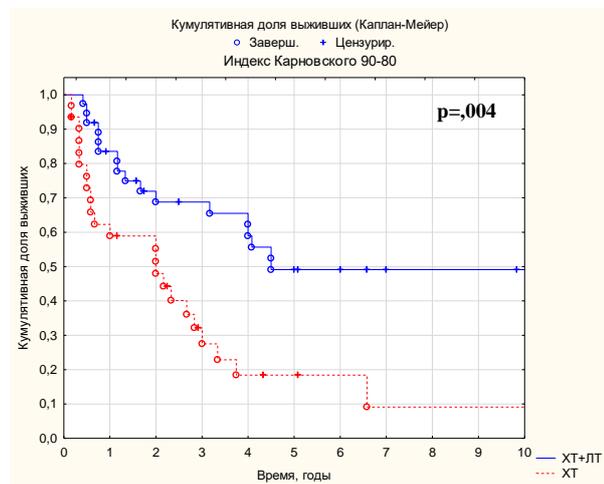


Рисунок 3.2.13. Выживаемость без прогрессирования больных основной и контрольной групп с высоким индексом Карновского (ИК)

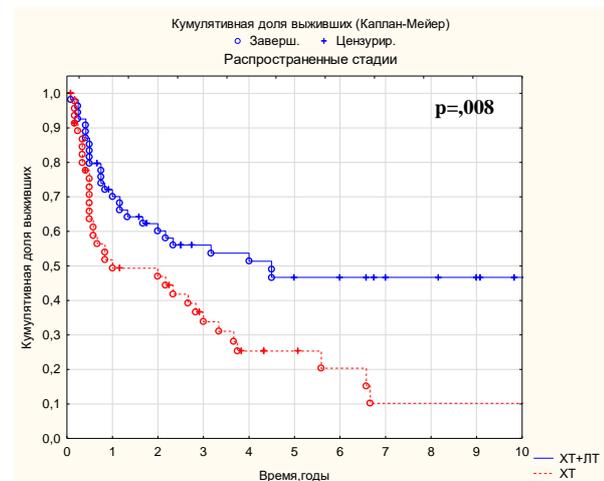


Рисунок 3.2.14. Выживаемость без прогрессирования больных основной и контрольной групп с распространенной стадией заболевания.

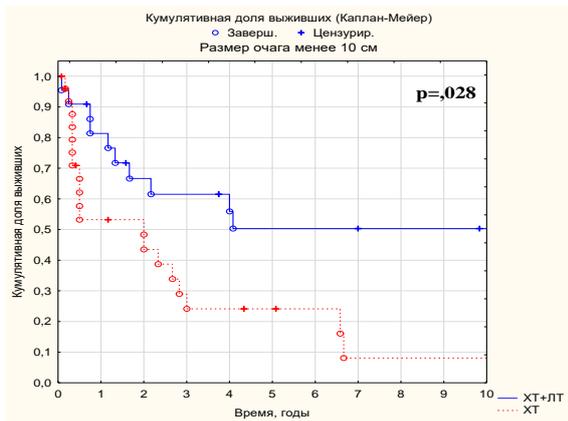


рис.3.2.15а

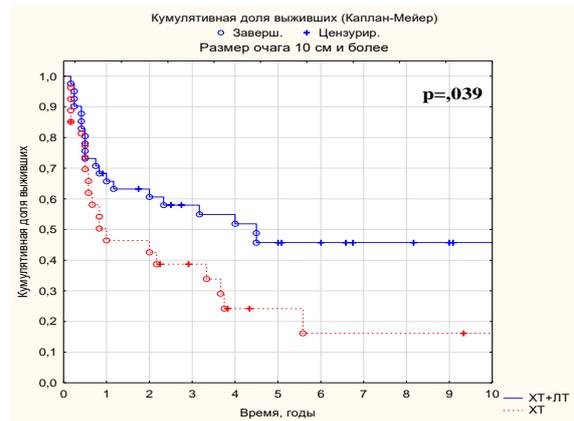


рис.3.2.15б

Рисунок 3.2.15. Выживаемость без прогрессирования больных основной и контрольной групп в зависимости от размера первичного очага: рис.15а-менее 10 см, рис.15б- 10см и более.

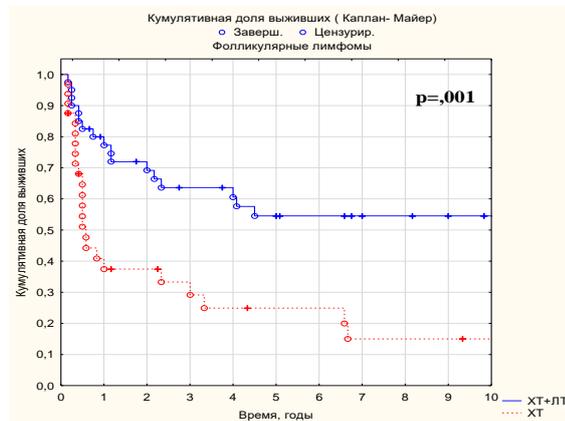


Рисунок 3.2.16. Выживаемость без прогрессирования больных основной и контрольной групп с фолликулярной лимфомой.

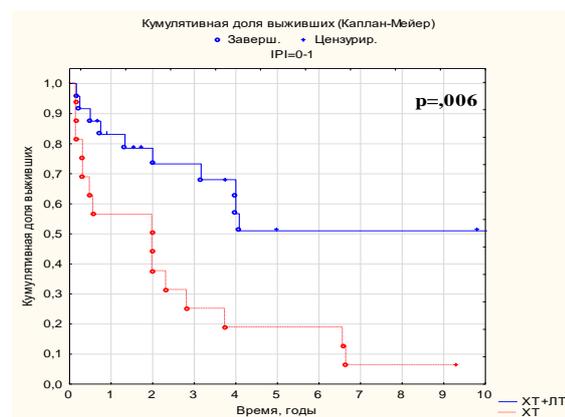


Рисунок 3.2.17. Выживаемость без прогрессирования больных низкого риска по МПИ в основной и контрольной группах.

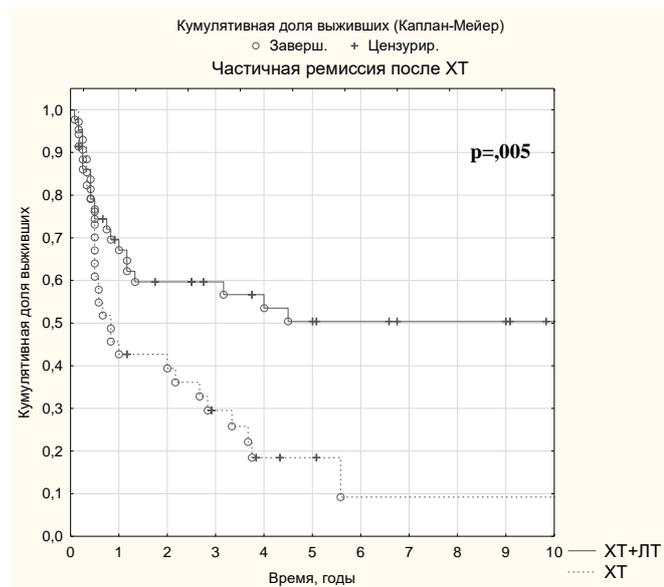


Рисунок 3.2.18. Выживаемость без прогрессирования больных с частичной ремиссией после химиотерапии в основной и контрольной группах

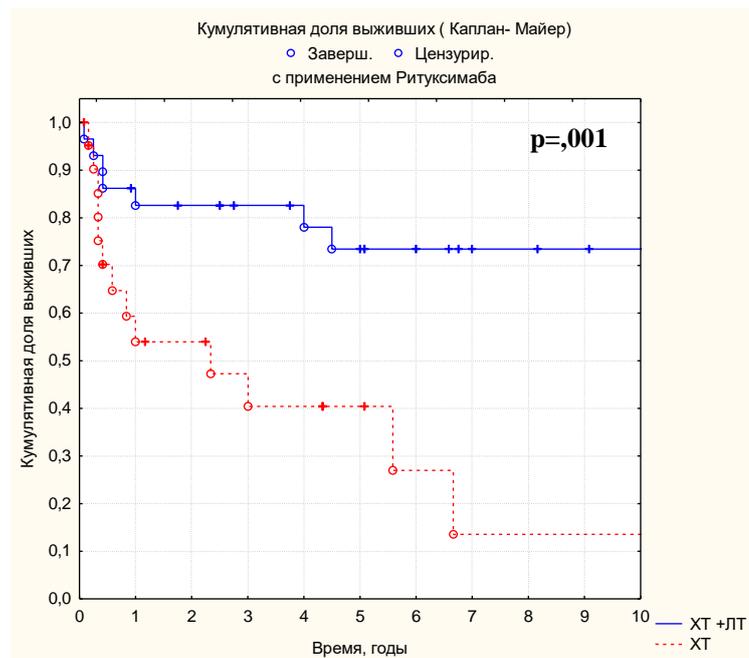


Рисунок 3.2.19. Выживаемость без прогрессирования в основной и контрольной группах, получавших химиотерапию с применением ритуксимаба.

Из представленных данных очевидно, что для суждения о преимуществах того или иного вида лечения индолентных неходжкинских лимфом, пятилетних сроков наблюдения недостаточно. Наиболее четко различия в выживаемости без прогрессирования отмечаются при десятилетнем сроке наблюдения.

Таким образом, в рамках программы химиолучевого лечения адъювантная лучевая терапия статистически значимо увеличивает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у больных индолентными нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации. По критерию общей выживаемости адъювантная лучевая терапия наиболее эффективна у мужчин, пациентов с высоким функциональным статусом, при распространенных стадиях заболевания, в группе промежуточного риска по IP1, а также у больных с неполным эффектом индукционной химиотерапии (частичная ремиссия). По критерию выживаемости без прогрессирования адъювантная лучевая терапия наиболее эффективна у пациентов в возрасте менее 60 лет, с высоким функциональным статусом, при распространенных стадиях заболевания, при массивном поражении лимфатических узлов, при фолликулярных лимфомах, при низком риске согласно МПИ, а также у больных с неполным эффектом индукционной химиотерапии (частичная ремиссия).

### **3.3. Анализ структуры рецидивов в основной и контрольной группах**

Учитывая задачи работы, мы выделили следующие группы рецидивов:

- а) локальный рецидив – изолированный истинный рецидив в исходно пораженных лимфатических узлах брюшной полости или таза;
- б) генерализованный рецидив – рецидив в периферических лимфатических узлах, в средостении, экстранодальные рецидивы;
- в) смешанный рецидив – локальный +генерализованный.

При медиане срока наблюдения по всей группе больных 4,5 года было зарегистрировано 112 рецидивов (53,8%). Локальный рецидив наблюдался у 28 больных (13,5%), смешанные рецидивы - у 45 больных (21,6%), генерализованный рецидив зафиксирован у 39 больных (18,8%). Структура рецидивов по группам исследования представлена в табл. 3.3.1.

Табл.3.3.1.

Структура рецидивов в основной (химиолучевое лечение) и контрольной (химиотерапия) группах больных неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации (n=208).

Вид рецидива	Все 208 б-х		ХЛЛ 111 б-х		ХТ 97 б-х		Р- тест
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Все рецидивы	112	53,8	47	42,3	65	67,0	<b>,0004</b>
Локальный	28	13,5	8	7,2	20	20,6	<b>,0047</b>
Локальный +генерализованный	45	21,6	12	10,8	33	34,0	<b>,0001</b>
Генерализация	39	18,8	27	24,3	12	12,4	,0283
Все локальные	73	35,1	20	18,0	53	54,6	<b>,0000</b>
Все генерализованные	84	40,6	39	35,1	45	46,4	,0975

Представленная таблица иллюстрирует данные о том, что общее количество рецидивов нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации в группе химиолучевого лечения достоверно снижается за счет числа локальных рецидивов. При детальном анализе можно сделать вывод, что уменьшение числа локальных рецидивов в группе химиолучевого лечения приводит к снижению как общей доли всех локальных рецидивов, так и снижению количества смешанных рецидивов в 3 раза.

В группе агрессивных лимфом (табл. 3.3.2.) зарегистрировано всего 41 рецидив (44,6%), из них локальных - 7 (7,6%), смешанных - 19 (20,7%), генерализация возникла у 15 больных (16,3 %). При анализе структуры рецидивов в группе агрессивных лимфом в целом, добавление лучевой терапии в программу лечения статистически значимо снизило почти в 2 раза (с 59,1% до 31,2%) частоту возникновения всех видов рецидивов. Такой результат связан со статистически значимым снижением количества локальных рецидивов в группе химиолучевого лечения, за счет чего наблюдается статистически значимое снижение всех смешанных и всех локальных рецидивов.

Таблица.3.3.2.

Структура рецидивов у больных агрессивными лимфомами в основной и контрольной группах.

Вид рецидива	Все 92 б-х		ХЛЛ 48 б-х		ХТ 44 б-х		Р-тест
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Все рецидивы	41	44,6	15	31,2	26	59,1	<b>,0072</b>
Локальный	7	7,6	1	2,1	6	13,6	<b>,0376</b>
Локальный +генерализованный	19	20,7	5	10,4	14	31,8	<b>,0113</b>
Генерализация	15	16,3	9	18,8	6	13,6	,5001
Все локальные	26	28,3	6	12,5	20	45,4	<b>,0005</b>
Все генерализованные	34	37,0	14	29,2	20	45,4	,1078

С целью подробного анализа частоты рецидивов, проведен количественный расчет возникших рецидивов в зависимости от стадии заболевания согласно классификации Ann-Arbor (табл. 3.3.3. и 3.3.4).

Таблица 3.3.3.

Структура рецидивов у больных локальными агрессивными лимфомами (стадии 1-2) в основной и контрольных группах.

Вид рецидива	Все 29 б-х		ХЛЛ – 18 б-х		ХТ 11 б-х		Р-тест
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Все рецидивы	8	27,6	3	16,7	5	45,5	,0919
Локальный	2	6,9	0	0	2	18,2	,0607
Локальный +генерализованный	3	10,3	1	5,6	2	18,2	,2804
Генерализация	3	10,3	2	11,1	1	9,1	,8637
Все локальные	5	17,2	1	5,6	4	36,4	<b>,0333</b>
Все генерализованные	6	20,7	3	16,7	3	27,3	,4944

Таблица. 3.3.4.

Структура рецидивов у больных распространенными агрессивными лимфомами (стадии 3-4) в основной и контрольной группах.

Вид рецидива	Все 63 б-х		ХЛЛ 30 б-х		ХТ 33 б-х		Р-тест
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Все рецидивы	33	52,4	12	40,0	21	63,6	,0610
Локальный	5	7,9	1	3,3	4	12,1	,1962
Локальный +генерализованный	16	25,4	4	13,3	12	36,4	<b>,0354</b>
Генерализация	12	19,0	7	23,3	5	15,2	,4136
Все локальные	21	33,3	5	16,7	16	48,5	<b>,0128</b>
Все генерализованные	28	44,4	11	36,7	17	51,6	,2346

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод о том, что химиолучевое лечение статистически значимо снизило количество всех локальных рецидивов в группе агрессивных лимфом вне зависимости от стадии заболевания. Рассматривая отдельно локальные стадии агрессивных лимфом, отмечается снижение количества всех рецидивов в группе химиолучевого лечения, а также изолированных локальных рецидивов, однако, в связи с их малым количеством, данное утверждение остается на уровне тенденции, близкой к статической достоверности.

Среди индолентных лимфом в целом, зафиксирован 71 рецидив (61,2%), из них локальных 21 (18,1%), смешанных – 26 (22,4%), генерализованных – 24 (20,7%) (табл. 3.3.5.).

Таблица. 3.3.5.

Структура рецидивов у больных индолентными лимфомами в основной и контрольной группах.

Вид рецидива	Все 116 б-х		ХЛЛ 63 б-х		ХТ 53 б-х		Р-тест
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Все рецидивы	71	61,2	32	50,8	41	73,6	<b>,0121</b>
Локальный	21	18,1	7	11,1	14	26,4	<b>,0330</b>
Локальный +генерализованный	26	22,4	7	11,1	19	35,8	<b>,0015</b>
Генерализация	24	20,7	18	28,6	6	11,3	<b>,0220</b>
Все локальные	47	40,5	14	22,2	33	62,2	<b>,0000</b>
Все генерализованные	50	43,1	25	39,7	25	47,1	<b>,4227</b>

Как следует из таблицы 3.3.5, адъювантная лучевая терапия позволяет с высокой степенью статистической значимости снизить абсолютное количество рецидивов в целом, локальных рецидивов, и смешанных рецидивов, но не влияет статистически значимо на общее число генерализованных рецидивов. Статистически значимое увеличение числа «чистых» генерализованных рецидивов в группе химиолучевого лечения вторично и обусловлено снижением числа смешанных рецидивов.

Анализ рецидивов индолентных лимфом с локальными стадиями не может быть достаточно детальным в связи с небольшим количеством наблюдений, но

все-таки он позволяет сделать вывод о том, что в этой группе индолентных лимфом химиолучевое лечение статистически значимо снижает количество всех локальных рецидивов с 66,7% до 11,1%, за счет количества изолированных локальных рецидивов. (таблица 3.3.6), но не влияет на генерализованные рецидивы. Снижение общего числа рецидивов не достигает значимого уровня, в связи с явным преобладанием генерализованных рецидивов над локальными (истинными) в основной группе и небольшим количеством наблюдений.

Таблица 3.3.6.

Структура рецидивов у больных локальными индолентными лимфомами (стадии 1-2) в основной и контрольных группах.

Вид рецидива	Все 15 б-х		ХЛЛ 9 б-х		ХТ 6 б-х		Р-тест
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Все рецидивы	9	60,0	4	44,4	5	83,3	,1320
Локальный	3	20,0	0	0	3	50,0	<b>,0177</b>
Локальный +генерализованный	2	13,3	1	11,1	1	16,7	,7547
Генерализация	4	26,7	3	33,3	1	16,7	,4763
Все локальные	5	33,3	1	11,1	4	66,7	<b>,0252</b>
Все генерализованные	6	40,0	4	44,4	2	33,4	,6701

У 101 пациента с распространенными стадиями индолентных лимфом выявлено 62 рецидива (61%) (таблица 3.3.7).

Таблица 3.3.7.

Структура рецидивов у больных генерализованными индолентными лимфомами (стадии 3-4) в основной и контрольных группах.

Вид рецидива	Все б-ые 101		ХЛЛ 54 б-х		ХТ 47 б-х		Р-тест
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Все рецидивы	62	61,4	28	51,9	34	72,3	<b>,0357</b>
Локальный	18	17,8	7	13,0	11	24,4	,1395
Локальный +генерализованный	24	23,8	6	11,1	18	38,3	<b>,0014</b>
Генерализация	20	19,8	15	27,8	5	10,6	<b>,0305</b>
Все локальные	42	41,6	13	24,1	29	62,7	<b>,0001</b>
Все генерализованные	44	43,6	21	38,9	23	48,9	,3120

В связи с существенно большим количеством наблюдений выявляется и более четкие различия между основной группой (54 пациента, 52% рецидивов) и контрольной группой (47 пациентов, 72% рецидивов,  $p=0,0357$ ). Статистически значимое преимущество основной группы по общему числу рецидивов, связано с меньшим количеством в ней локальных рецидивов, как-то: изолированных (13% vs 24%,  $p=0,1395$ ) смешанных (11% vs 38%,  $p=0,0014$ ) и общего числа локальных рецидивов (24% vs 63%,  $p=0,0001$ ), при отсутствии значимых различий по числу всех генерализаций (39% vs 49%,  $p=0,3120$ ).

Таким образом, для всех первичных нодальных лимфом абдоминальной и тазовой локализации, наиболее характерным эффектом адьювантной лучевой терапии является ожидаемое уменьшение числа локальных рецидивов, за счет чего снижается и общее количество рецидивов в группе химиолучевого лечения.

В группах химиотерапии, у индолентных лимфом, по сравнению с агрессивными лимфомами, наблюдалось несколько большее общее число рецидивов (74% vs 59%,  $p=0,117$ ) и локальных рецидивов (62% vs 45%,  $p=0,094$ ), при равной доле генерализаций, (47% и 45%), очевидно, ввиду преобладания в этой группе распространенных стадий заболевания, тем не менее, локальный эффект адьювантной лучевой терапии выражен достаточно четко и у агрессивных и у индолентных лимфом. О важности достижения локального контроля, как при агрессивных, так и индолентных нодальных неходжкинских лимфомах абдоминальной и тазовой локализации свидетельствуют цифры общей и беспрогрессивной выживаемости в основной и контрольной группах, представленные в разделах 3.1 и 3.2 данной главы.

### **3.4. Регрессионный анализ выживаемости**

Регрессионный анализ выживаемости проводился по всей когорте из включенных в исследование 208 пациентов с нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации, поскольку деление их на группы не позволило бы соблюсти рекомендуемое для валидности анализа соотношение числа пациентов и оцениваемых факторов = 10:1 [111]. В анализ вошли следующие факторы: пол, возраст, индекс Карновского, морфологический

вариант лимфомы, стадия заболевания, международный прогностический индекс (PI), степень злокачественности лимфомы (агрессивные vs индолентные), число пораженных зон лимфатических узлов, число экстралимфатических очагов, число массивно пораженных зон лимфатических узлов, число массивных экстралимфатических очагов, локализация первичного очага, максимальный размер опухоли в см, максимальный размер опухоли в см после химиотерапии, максимальный размер опухоли в см после лучевой терапии, количество циклов химиотерапии, количество введений ритуксимаба, непосредственный эффект химиотерапии, СОД лучевой терапии, непосредственный эффект лечения, программа лечения (химиотерапия vs химиолучевое лечение) - всего 21 фактор.

Вначале было оценено влияние каждого фактора, как на общую выживаемость, так и на выживаемость без прогрессирования методом однофакторного анализа при помощи регрессии Кокса. Для выявления значимых факторов без учета каждой категории в них были созданы новые переменные, представляющие собой перекодированные значения уже записанных данных. Например, для категориальных переменных «непосредственный эффект химиотерапии» и «непосредственный эффект лечения» была создана переменная, принимающая значение 1, если констатирована полная ремиссия и 2 - если констатирована частичная ремиссия или стабилизация. Для стадии заболевания значению созданной переменной 1 соответствовали локальные стадии (I и II), значению 2 – распространенные стадии (III и IV). Для индекса Карновского значению новой переменной «1» соответствовал ИК=60 и 70 баллам, значению новой переменной «2» соответствовал ИК=80 и 90 баллам.

Для оценки влияния нескольких факторов на общую выживаемость, так и на выживаемость без прогрессирования был проведен многофакторный анализ и построена регрессия Кокса. Предварительно был проведен анализ общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования с целью выявления наличия ковариат, зависящих от времени, для чего была построена регрессия Кокса, в которую была включена переменная времени. Зависящая от времени ковариата оказалась статистически незначимой в обоих случаях ( $p > 0,05$ ).

### 3.4.1. Общая выживаемость

Информация для анализа получена при сравнении общей выживаемости в основной и контрольной группах (табл.3.4.1) как в целом, так и по основным параметрам с достаточным для такого сравнения числом пациентов в подгруппах.

Таблица 3.4.1

Общая выживаемость больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации в группах химиолучевого лечения и химиотерапии (n=208).

Общая выживаемость Группы		Группа ХЛЛ (основная)		Группа ХТ (контрольная)		P(лог- ранк тест)
		n	5 лет 10 лет	n	5 лет 10 лет	
Все пациенты		111	66,0% 57,1%	97	54,4% 27,5%	<b>,002</b>
Мужчины		54	67,6% 59,0%	54	48,8% 28,7%	<b>,005</b>
Женщины		57	64,3% 53,8%	43	60,6% 27,6%	,102
Возраст < 60 лет		78	65,0% 58,3%	57	61,1% 27,0%	,128
Возраст ≥ 60 лет		33	68,4% 51,3%	40	44,2% 26,5%	<b>,011</b>
Индекс Карновского	90-80	54	77,3% 65,4%	46	64,3% 27,2%	<b>,015</b>
	70-60	57	54,9% 49,1%	51	45,1% 27,5%	<b>,037</b>
I-II стадия		27	85,0% 85,0%	17	69,7% 57,0%	<b>,044</b>
III-IV стадия		84	59,7% 47,8%	80	50,7% 19,5%	<b>,013</b>
Размер очага <10 см		44	72,7% 67,0%	43	67,5% 35,4%	,088
Размер очага ≥10 см		67	61,3% 49,5%	54	44,5% 22,0%	<b>,006</b>
Агрессивные лимфомы		48	65,8% 58,6%	44	49,2% 37,8%	,089
Индолентные лимфомы		63	66,1% 55,4%	53	58,1% 21,0%	<b>,010</b>
Первичный очаг	Абдоминальные л/у	81	60,4% 47,0%	85	53,4% 27,8%	<b>,042</b>
	Подвздошные л/у	30	79,4% 79,4%	12	58,9% 29,5%	,124
Междуна- родный прогности- ческий индекс (IPI)	Низкий риск (IPI 0-1)	37	72,5% 65,7%	26	79,7% 35,5%	,128
	Промежуточный риск (IPI 2-3)	57	59,8% 48,0%	48	48,1% 28,6%	,101
	Высокий риск (IPI 4-5)	17	70,5% 61,7%	23	35,9% 18,0%	<b>,009</b>
ХТ+ Ритуксимаб *		47	80,9% 74,6%	42	72,2% 28,3%	<b>,004</b>
ХТ без Ритуксимаба *		53	51,9% 42,2%	50	47,6% 24,6%	,169
Непосредст- венный эффект ХТ	Полная ремиссия	23	81,1% 75,2%	36	84,6% 55,7%	,569
	Частичная ремиссия, стабилизация	88	61,6% 51,3%	61	36,5% 11,4%	<b>,000</b>
Непосредст- венный эф- фект лечения	Полная ремиссия	65	80,7% 68,1%	36	84,6% 55,7%	,681
	Частичная ремиссия, стабилизация	46	44,1% 40,9%	61	36,5% 11,4%	<b>,047</b>

\* только В-клеточные лимфомы

Как следует из табл.3.4.1, как в целом, так и в подгруппах с анализируемыми факторами, хотя бы в одной из их градаций выявляются статистически значимые различия в общей выживаемости между основной и контрольной группами.

Последующий однофакторный регрессионный анализ позволил количественно, по статистическому критерию «Отношение рисков - ОР) оценить самостоятельное влияние каждого из анализируемых качественных и количественных факторов на общую выживаемость (табл. 3.4.2).

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе параметров, значимо влияющих на общую выживаемость, почти половина (8/18) относится к проведенному лечению и его непосредственному эффекту. Таким образом, уже на основании однофакторного регрессионного анализа общей выживаемости можно утверждать, что прогностическое значение исходных параметров пациента и клиничко-морфологической характеристики нодальной неходжкинской лимфомы брюшной полости и таза, может быть существенно модифицировано эффективной программой комплексного лечения, в которой важна роль и химиотерапии и лучевой терапии.

Этот тезис подтверждается и приведенными ниже результатами многофакторного регрессионного анализа. Основной задачей данного раздела было обоснование персонализированного назначения консолидирующей ремиссию лучевой терапии на этапе консультации радиотерапевтом больного, завершившего индукционную химиотерапию. С этой целью, нами реализован предсказывающий вариант многофакторного регрессионного анализа, позволяющий обосновать назначение лучевой терапии по критериям сравнения прогнозируемой общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования данного больного при химиотерапии и химиолучевом лечении. Поэтому в качестве потенциальных предикторов анализировались только факторы, характеризующие исходные параметры пациента и заболевания, а также параметры проведенной химиотерапии, фактор «непосредственный эффект лечения» (полная ремиссия vs частичная

ремиссия или стабилизация) а также фактор «программа лечения» (химиотерапия vs химиолучевое лечение).

Таблица 3.4.2

Результаты однофакторного регрессионного анализа общей выживаемости больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации (n=208).

Фактор	Однофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	Р-значимость
Пол	1,064	0,742 – 1,527	0,735
Возраст, лет	1,015	1,001 – 1,029	<b>0,039</b>
Возрастная категория (более или менее 60 лет)	1,360	0,993 – 1,983	0,110
Стадия по Анн-Арбор	1,278	1,031 – 1,576	<b>0,022</b>
Категория стадии по Анн-Арбор (1-2 или 3-4)	2,102	1,269 – 3,183	<b>0,004</b>
Международный прогностический индекс	1,280	1,090 – 1,477	<b>0,001</b>
Морфологическая классификация лимфом	0,977	0,951 – 1,003	0,090
Агрессивность лимфом	1,081	0,746 – 1,564	0,680
Индекс Карнофского на дату диагноза	0,661	0,458 – 0,954	<b>0,027</b>
Общее число зон поражения	1,068	1,020 – 1,119	<b>0,005</b>
Число пораженных лимфатических зон	1,027	1,027 – 1,135	<b>0,003</b>
Число экстралимфатических очагов	1,007	1,000 – 1,014	0,064
Число массивно пораженных лимфатических зон	1,222	1,074 – 1,390	<b>0,002</b>
Число массивных экстралимфатических очагов	1,120	0,873 – 1,439	0,373
Локализация первичного очага	0,477	0,281 – 0,810	<b>0,006</b>
Максимальный размер опухоли в см	1,033	0,998 – 1,071	<b>0,045</b>
Максимальный размер опухоли после химиотерапии	1,128	1,069 – 1,190	<b>0,000</b>
Максимальный размер опухоли после лучевой терапии	1,261	1,132 – 1,404	<b>0,000</b>
Химиотерапия количество циклов	0,888	0,813 – 0,970	<b>0,008</b>
Количество введений Ритуксимаба (иммунотерапия)	0,923	0,874 – 0,978	<b>0,006</b>
Непосредственный эффект химиотерапии	1,915	1,387 – 2,646	<b>0,000</b>
Лучевая терапия, СОД в Гр	0,986	0,975 – 0,996	<b>0,007</b>
Непосредственный эффект лечения	3,077	2,240 – 4,228	<b>0,000</b>
Программа лечения (химиотерапия vs химиолучевое лечение)	0,582	0,404-0,831	<b>0,003</b>

При тестировании всех статистически значимых и близких к значимым в однофакторном анализе переменных и построении многофакторной модели были выявлены только 7 переменных, оказывающие статистически значимое воздействие на общую выживаемость (табл. 3.4.3), и только три из них относятся к параметрам заболевания, а четыре – к параметрам лечения и его эффективности.

Таблица 3.4.3.

Результаты многофакторного регрессионного анализа для прогноза общей выживаемости больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации на этапе завершения индукционной химиотерапии.

Фактор	Многофакторный анализ общей выживаемости Хи-квадрат = 87,2298 df = 6 P = 0,00000		
	ОР	95% ДИ	P-знач-ть
Индекс Карнофского на дату диагноза	0,560	0,383-0,819	0,0028
Стадия заболевания	2,174	1,100-3,229	0,0210
Число массивно пораженных лимф. зон	1,322	1,148-1,522	0,0001
Максимальный размер опухоли см после ХТ	1,120	1,040-1,206	0,0027
Количество введений Ритуксимаба	0,881	0,826-0,938	0,0000
Непосредственный эффект лечения (полная рем-я vs частичная рем-я/стабилизация).	1,959	1,310-2,929	0,0011
Программа лечения (ХТ vs ХЛЛ)	0,660	0,430-1,013	0,0574

\*ОР- отношение рисков

Модель обладает высокой степенью достоверности, о чем говорят значение Хи-квадрат более 80, и значение P менее 1/100000. В ней выделяются две группы предикторов. Четыре предиктора снижают общую выживаемость с ростом их численного значения (стадия, число массивно пораженных лимфатических зон, размер остаточной опухоли после химиотерапии и непосредственный эффект лечения) и три предиктора влияют обратным образом (индекс Карновского, количество введений ритуксимаба и программа лечения). Так химиолучевое лечение снижает риск смерти пациента до 0,660 от риска смерти после химиотерапии, принятого за единицу.

### 3.4.2. Выживаемость без прогрессирования.

Учитывая, что эффективность лечения определяется не только общей выживаемостью, но и выживаемостью без прогрессирования, с использованием того же алгоритма и математических процедур был выполнен регрессионный

анализ выживаемости без прогрессирования 208 больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации. Пяти- и 10-летняя выживаемость без прогрессирования в основной и контрольной группах больных представлена в табл.3.4.4.

Таблица 3.4.4.

Выживаемость без прогрессирования больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации в группах химиолучевого лечения и химиотерапии (n=208) .

Выживаемость без прогрессирования		Группа ХЛЛ (основная)		Группа ХТ (контрольная)		P(лог-ранк тест)
		n	5 лет 10 лет	n	5 лет 10 лет	
Группы						
Все пациенты		111	53,2% 53,2%	97	32,0% 26,0%	<b>,001</b>
Мужчины		54	52,4% 52,4%	54	33,0% 33,0%	<b>,007</b>
Женщины		57	55,1% 55,1%	43	31,6% 19,7%	<b>,004</b>
Возраст < 60 лет		78	56,8% 56,8%	57	35,4% 29,5%	<b>,002</b>
Возраст ≥ 60 лет		33	45,7% 45,7%	40	26,7% 21,2%	,055
Индекс Карнофского	90-80	54	56,1% 56,1%	46	34,4% 28,1%	<b>,006</b>
	70-60	57	51,3% 51,3%	51	26,9% 23,2%	<b>,009</b>
I-II стадия		27	70,5% 70,5%	17	41,3% 41,3%	<b>,039</b>
III-IV стадия		84	47,2% 47,2%	80	29,4% 21,3%	<b>,002</b>
Размер очага <10 см		44	62,1% 62,1%	43	36,3% 28,3%	<b>,006</b>
Размер очага ≥ 10 см		67	48,1% 48,1%	54	28,6% 25,6%	<b>,007</b>
Агрессивные лимфомы		48	64,8% 64,8%	44	40,6% 40,6%	<b>,011</b>
Индолентные лимфомы		63	46,6% 46,6%	53	24,5% 12,4%	<b>,002</b>
Первичный очаг	Абдоминальные л/у	81	52,6% 52,6%	85	29,2% 23,8%	<b>,000</b>
	Подвздошные л/у	30	54,9% 54,9%	12	52,0% 52,0%	,420
Международный прогностический индекс (IPI)	Низкий риск (IPI 0-1)	37	55,1% 55,1%	26	29,9% 21,3%	<b>,012</b>
	Промежуточный риск (IPI 2-3)	57	55,3% 53,3%	48	33,6% 33,6%	<b>,038</b>
	Высокий риск (IPI 4-5)	17	49,1% 49,1%	23	29,7% 29,7%	,074
ХТ+ Ритуксимаб *		47	73,4% 73,4%	42	44,4% 33,9%	<b>,001</b>
ХТ без Ритуксимаба *		53	31,1% 31,1%	50	20,1% 16,6%	,091
Непосредственный эффект ХТ	Полная ремиссия	23	58,7% 58,7%	36	56,1% 47,4%	,358
	Частичная ремиссия, стабилизация	88	51,8% 51,8%	61	16,9% 13,8%	<b>,000</b>
Непосредственный эф-кт лечения	Полная ремиссия	66	62,2% 62,2%	36	56,1% 47,4%	,172
	Частичная ремиссия, стабилизация	45	41,7% 41,7%	61	16,9% 13,8%	<b>,036</b>

\*только В-клеточные лимфомы

Из табл.3.4.4 следует, что как в целом по группам, так и по большинству проанализированных подгрупп, химиолучевое лечение имеет статистически значимое или близкое к нему преимущество перед химиотерапией. Выделяется подгруппа больных с полной ремиссией после химиотерапии, в которой ВБП была весьма близкой в основной и контрольной группах. В подгруппе больных с первичной локализацией лимфомы в подвздошных лимфатических узлах ВБП также была практически идентичной в основной и контрольной группах, однако, эту оценку, видимо, следует считать лишь предварительной, учитывая явный диспарат по количеству наблюдений в сравниваемых когортах больных.

Таблица 3.4.5.

Однофакторный регрессионный анализ ВБП больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации.

Фактор	Однофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	P-значимость
Пол	1,101	0,760 – 1,595	0,610
Возраст, лет	1,010	0,996 – 1,024	0,174
Возрастная категория (более или менее 60 лет)	1,343	0,920 – 1,961	0,127
Стадия по Анн-Арбор	1,225	0,982 – 1,528	0,071
Категория стадии по Анн-Арбор (1-2 или 3-4)	1,887	1,125 – 3,167	<b>0,016</b>
Международный прогностический индекс	1,147	0,987 – 1,333	0,074
Морфологическая классификация лимфом	0,960	0,933 – 0,988	<b>0,006</b>
Агрессивность лимфом	1,335	0,910 – 1,962	0,140
Индекс Карнофского на дату диагноза	0,912	0,629 – 1,321	0,625
Общее число зон поражения	1,053	1,008 – 1,101	<b>0,021</b>
Число пораженных лимфатических зон	1,068	1,018 – 1,120	<b>0,007</b>
Число экстралимфатических очагов	1,011	1,003 – 1,019	<b>0,004</b>
Число массивно пораженных лимфатических зон	1,072	0,922 – 1,245	0,386
Число массивных экстралимфатических очагов	1,105	0,842 – 1,449	0,473
Локализация первичного очага	0,643	0,388 – 1,064	0,086
Максимальный размер опухоли в см	1,006	0,972 – 1,040	0,748
Максимальный размер опухоли после химиотерапии	1,110	1,051 – 1,173	<b>0,0002</b>
Максимальный размер опухоли после лучевой терапии	1,207	1,093 – 1,331	<b>0,0002</b>
Химиотерапия количество циклов	0,893	0,816 – 0,977	<b>0,014</b>
Количество введений Ритуксимаба	0,909	0,858 – 0,963	<b>0,0011</b>
Непосредственный эффект химиотерапии	1,867	1,364 – 2,592	<b>0,0002</b>
Лучевая терапия, СОД в Гр	0,982	0,971 – 0,993	<b>0,0012</b>
Непосредственный эффект химиолучевого лечения	3,061	2,171 – 4,315	<b>0,0000</b>
Программа лечения (ХТ vs ХТ+ЛТ)	0,492	0,338-0,718	<b>0,0002</b>

Результат однофакторного регрессионного анализа (табл.3.4.5) показал, что из 13 факторов, статистически значимо влияющих на ВБП, только пять относятся к исходной характеристике больного и заболевания. Остальные восемь характеризуют проведенное лечение и его непосредственный эффект.

Далее был выполнен многофакторный регрессионный анализ для прогноза выживаемости без прогрессирования больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации, оцениваемого на этапе завершения химиотерапии (табл.3.4.6).

Таблица 3.4.6.

Результаты многофакторного регрессионного анализа для прогноза выживаемости без прогрессирования больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации после окончания химиотерапии.

Фактор	Многофакторный анализ выживаемости без прогрессирования Хи квадрат = 71,5326 df = 5 P = ,00000		
	ОР	95% ДИ	P-значимость
Число пораженных лимфатических зон	1,053	1,001 – 1,109	0,0438
Количество введений Ритуксимаба (иммунотерапия)	0,884	0,831 – 0,940	0,00009
Максимальный размер опухоли в см после химиотерапии	1,115	1,1038 – 1,199	0,00000
Непосредственный эффект лечения (полная ремиссия vs частичная ремиссия/стабилизация)	2,088	1,137 – 3,168	0,00053
Программа лечения (химиотерапия vs химиолучевое лечение)	0,553	0,357-0,858	0,00818

Модель многофакторной регрессии Кокса выживаемости без прогрессирования с очень высокой степенью статистической значимости показала, что только 5 переменных значимо влияют на ВБП, но лишь одна из них относится к исходной характеристике заболевания: «число пораженных лимфатических зон». Остальные четыре характеризуют лечение и его эффективность и идентичны предикторам ОВ: «максимальный размер опухоли после химиотерапии», «количество введений ритуксимаба», «непосредственный эффект лечения» и «программа лечения». Логически понятно отсутствие в модели

ВБП индекса Карнофского, который в большей степени связан со смертностью от сопутствующих заболеваний.

С увеличением числа пораженных лимфатических зон и максимального размера опухоли после химиотерапии (в см) на единицу риск прогрессирования/рецидива возрастает в 1,053 и 1,115 раза соответственно. При увеличении количества введений ритуксимаба на единицу этот риск снижается до 0,884, частичная ремиссия в 2,088 раза увеличивает риск рецидива/прогрессирования, а химиолучевое лечение снижает его до 0,553.

С первого взгляда, может удивить отсутствие в моделях общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования переменных, описывающих экстранодальные поражения. Однако в литературе имеются данные о том, что именно III стадия ДВКЛ (распространенная нодальная) прогностически более неблагоприятна чем IV стадия (распространенные экстранодальные поражения) [84]. Описана также статистически значимо худшая общая 5-летняя выживаемость (57% vs 13%,  $p=0,02$ ) и бессобытийная выживаемость (43% vs 12%,  $p=0,03$ ) прогностически неблагоприятной группы больных первичными нодальными ДВКЛ по сравнению с аналогичной группой больных первичными экстранодальными ДВКЛ [24]. В совокупности с представленными публикациями, наши данные также свидетельствуют о большей неблагоприятной прогностической значимости параметров нодального компонента неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации, по сравнению с экстранодальным.

### **3.5. Алгоритм выбора показаний к химиолучевому лечению нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации**

Как показывают представленные выше модели общей и беспрогрессивной выживаемости, определение индивидуальных показаний к химиолучевому лечению (фактически к адьювантной лучевой терапии) для данной локализации нодальных лимфом до начала лечения может быть лишь сугубо ориентировочным, ибо на тот момент остаются неизвестными половина факторов, определяющих прогноз общей выживаемости и три из 4 факторов, определяющих

прогноз выживаемости без прогрессирования. Следует подчеркнуть, что фактор программы лечения в обеих моделях является не константой, а варьирующей величиной (1 - код химиотерапии, 2 – код химиолучевого лечения), определяющей величину выживаемости больного при фиксированных значениях других факторов, и определяющей, собственно, прогностический характер модели. Расчет выживаемости производится в программе STATISTICA, раздел «Выживаемость» модуле «Регрессионные модели», функция «Определение выживаемости по заданным пользователем параметрам».

Точкой старта определения показаний к адьювантной лучевой терапии является этап завершения химиотерапии, когда уже известны количественные параметры химиотерапии (количество введений ритуксимаба) и ее непосредственный эффект, и общая оценка непосредственного эффекта химиотерапии (полная ремиссия, либо частичная ремиссия или стабилизация).

В идеале, программа расчета выживаемости, на основе разработанных нами моделей, должна быть идентичной и на рабочем месте онколога-химиотерапевта, проводившего химиотерапию данному пациенту, и на рабочем месте консультирующего его радиотерапевта в рамках единого для всех медицинских работников пакета статистических программ, а решение о проведении адьювантной лучевой терапии принималось бы коллегиально этими специалистами пусть и дистанционно, но на основании однозначно интерпретируемых и идентичных количественных показателей 5-летней и 10-летней выживаемости.

Пример расчета общей выживаемости гипотетического пациента X. с исходным удовлетворительным состоянием (ИК 80), стадией заболевания III, одним массивным конгломератом лимфатических узлов в брюшной полости, получившим химиотерапию и иммунотерапию с 6 введениями Ритуксимаба и максимальным размером конгломерата после химиотерапии 0 см (полная ремиссия) представлен на рис.3.5.1а. Гипотетическая расчетная кривая общей выживаемости того же пациента при химиолучевом лечении представлена на рис. 3.5.1б.

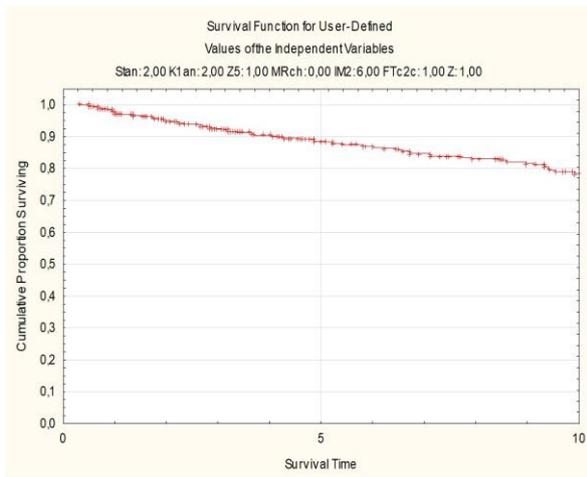


Рис.3.5.1а. Расчетная кривая общей выживаемости пациента X. при химиотерапии и полной ремиссии (5-ОВ–88%, 10-ОВ 79%)

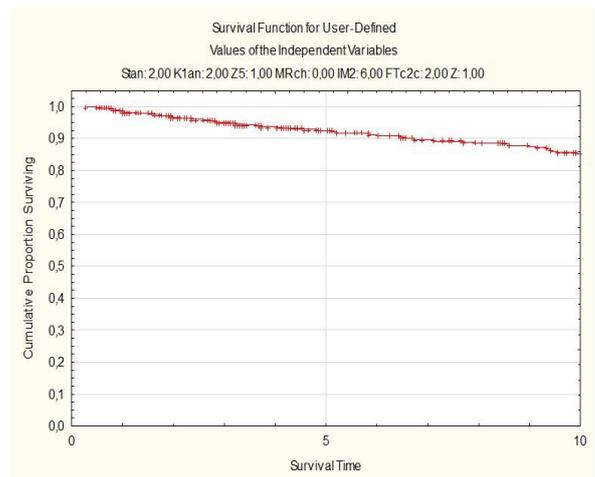


Рис.3.5.1б. Расчетная кривая общей выживаемости пациента X. при химиолучевом лечении и полной ремиссии (5-ОВ-92% 10-ОВ - 85%)

Как следует из сравнения представленных графиков, проведение адъювантной ЛТ больному с полной ремиссией после химиотерапии не приведет к сколь-либо существенному увеличению общей выживаемости (плюс 4-6%).

Рассмотрим иную клиническую ситуацию: тот же пациент X., но с частичной ремиссией после химиотерапии (размер остаточного конгломерата 5см). Расчетные кривые ОВ данного больного без адъювантной ЛТ, с адъювантной ЛТ и частичной ремиссией после неё, с адъювантной ЛТ и полной ремиссией после неё, представлены на рис. 3.5.2а, 3.5.2б и 3.5.2в соответственно.

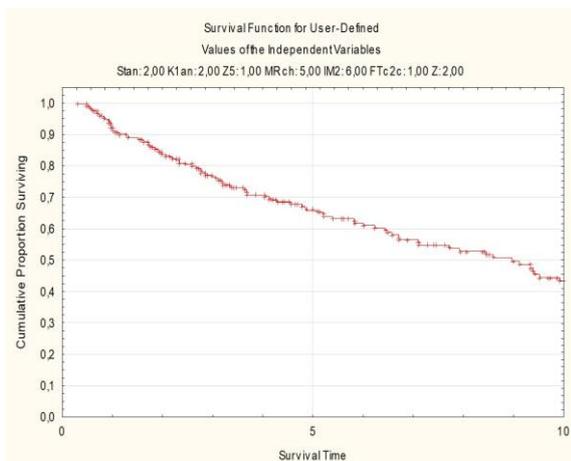


Рис. 3.5.2а. Химиотерапия, частичная ремиссия  
5-ОВ 66% 10-ОВ – 43%

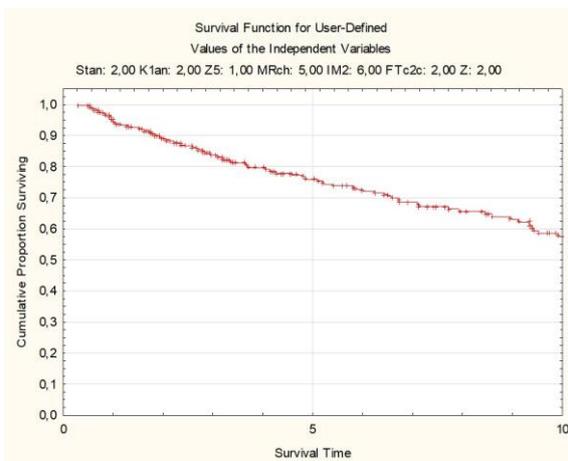


Рис.3.5.2б. Химиолучевое лечение (частичная ремиссия после химиотерапии итоговая ЧР)  
5-ОВ 77% 10-ОВ – 58%

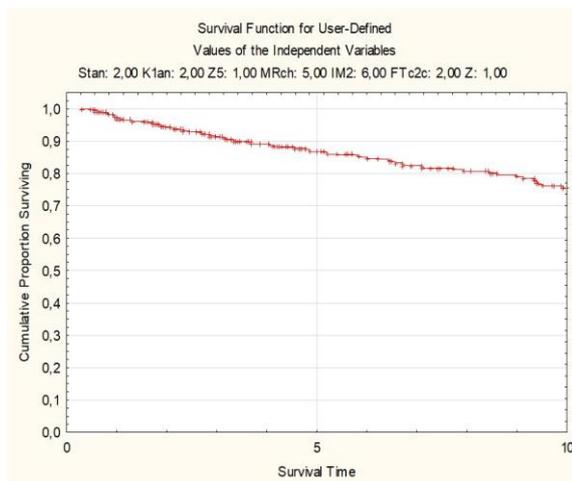


Рис.3.5.2в. Химиолучевое лечение (частичная ремиссия после химиотерапии, итоговая полная ремиссия после лучевой терапии) 5-ОВ 87% 10-ОВ –75%

Сравнение трех представленных на рис.3.5.2 графиков выживаемости показывает, что даже если у больного X. с частичной ремиссией после химиотерапии не удастся получить полную ремиссию в результате адъювантной лучевой терапии, прогнозируемый абсолютный прирост 5-летней и 10-летней ОВ составит 11% и 15% соответственно. Если же будет достигнута полная ремиссия, то эти цифры увеличатся до 21% и 32% соответственно, что обосновывает применение адъювантной лучевой терапии у данного пациента.

Пример расчета выживаемости без прогрессирования гипотетического пациента X. с исходным удовлетворительным состоянием (ИК 80), стадией заболевания III, пятью зонами поражения лимфатических узлов (в брюшной полости и наддиафрагмальные), получившим химиотерапию и иммунотерапию с 6 введениями Ритуксимаба и максимальным размером конгломерата после химиотерапии 0 см (полная ремиссия) представлен на рис.3.5.3а. Гипотетическая расчетная кривая ВВП того же пациента при химиолучевом лечении представлена на рис. 3.5.3б.

Из сравнения этих графиков следует, что даже при полной ремиссии, констатированной у больного нодальной НХЛ брюшной полости после окончания

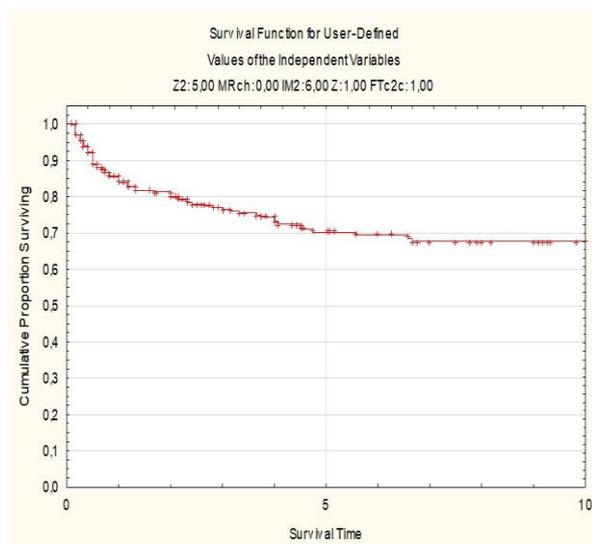


Рис.3.5.3а. Расчетная кривая ВБП пациента X. после химиотерапии и полной ремиссии (5-ВБП–70%, 10-ВБП - 68%)

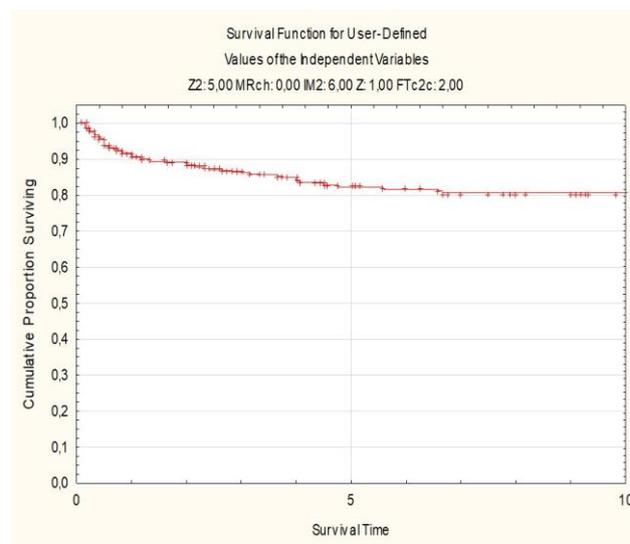


Рис.3.5.3б. Расчетная кривая ВБП пациента X. (химиотерапия – ПР, химиолучевое лечение – ПР: 5-ВБП–82%, 10-ВБП- 81%)

химиотерапии, адъювантная лучевая терапия несколько увеличивает выживаемость без прогрессирования (на 12-13%). Это не удивительно, учитывая, что термин «полная ремиссия» до настоящего времени остается понятием относительным, поскольку остаточная опухоль объемом 1куб. мм, содержащая до миллиона опухолевых клеток, не может быть выявлена никаким из современных методов медицинской визуализации, ибо их разрешающая способность кратно превышает ее размеры.

Рассмотрим прогнозные варианты выживаемости без прогрессирования БП в клинической ситуации, когда у пациента X в результате химиоиммунотерапии достигнута лишь частичная ремиссия (размер остаточного конгломерата лимфатических узлов в брюшной полости 5см):

- I вариант - больному не проведена адъювантная лучевая терапия (рис.3.5.4а);
- II вариант - больному проведена адъювантная лучевая терапия, получена частичная ремиссия (рис.3.5.4б);
- III вариант - больному проведена адъювантная лучевая терапия, получена полная ремиссия (рис.3.5.4в).

Из представленных графиков очевидно, что I вариант неприемлем. Вероятность больного абдоминальной неходжкинской лимфомой с частичной ремиссией после химиотерапии прожить 10 лет без рецидива – всего 25%.

Второй вариант (адьювантная лучевая терапия проводится, но достигается частичная ремиссия), почти вдвое увеличивает шансы больного на 10–летнюю ВБП, однако такой исход не является оптимальным если мы рассмотрим третий

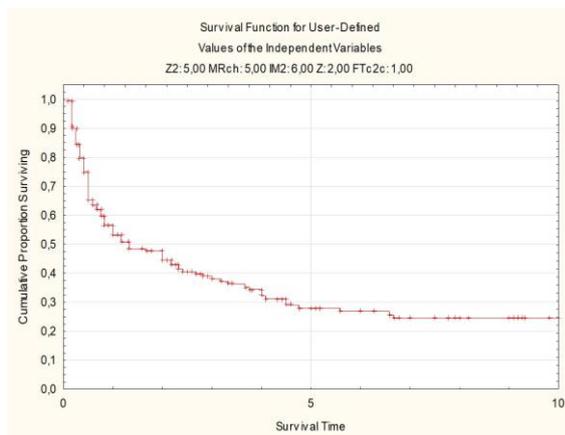


Рис.3.5.4а. Расчетная кривая ВБП пациента X. после химиотерапии (ЧР, 5-ВБП–28%, 10-ВБП -25%)

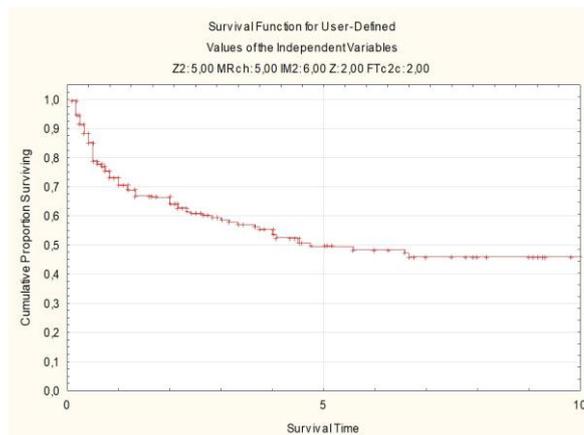


Рис.3.5.4б. Расчетная кривая ВБП пациента X. (химиотерапия – ЧР, химиолучевое лечение ЧР: 5-ВБП–50%, 10-ВБП- 46%)

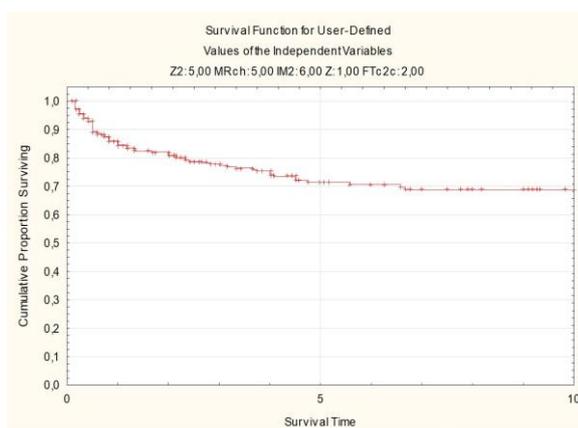


Рис.3.5.4в. Расчетная кривая ВБП пациента X. (химиотерапия – ЧР, химиолучевое лечение –ПР): 5-ВБП – 71%, 10-ВБП - 69%)

вариант исхода лечения – полная ремиссия, достигнутая в результате адьювантной лучевой терапии. Около 70% таких больных могут рассчитывать на отсутствие рецидива в течение 10 лет после лечения, т.е. практически на выздоровление. Этот результат идентичен ВБП пациентов с полной ремиссией в

результате химиоиммунотерапии (рис.3.4.3а), а, следовательно, адъювантная лучевая терапия может полноценно компенсировать недостаточную эффективность индукционной химиотерапии.

Таким образом, с помощью построенных многофакторных регрессионных моделей, для каждого пациента нодальной неходжкинской лимфомой абдоминальной и тазовой локализации могут быть оценены риски смерти и прогрессирования/рецидива, как по результатам уже проведенной химиотерапии, так и по прогнозируемым результатам адъювантной лучевой терапии, что поможет врачу-онкогематологу принять решение о необходимости направления пациента с нодальной неходжкинской лимфомой брюшной полости или таза после завершения лекарственного лечения к радиотерапевту, а последнему принять обоснованное решение о необходимости проведения адъювантной лечения того или иного пациента и наглядно обосновать свое решение пациенту, что совершенно необходимо в свете современных требований по полному информированию пациента о предстоящем лечении, его эффективности и возможных осложнениях.

Приведенные выше данные предназначены для помощи практическому врачу – радиотерапевту в принятии решения о необходимости проведения адъювантной лучевой терапии у этой достаточно редкой категории больных неходжкинскими лимфомами в практике работы не только отделений лучевой терапии практического звена здравоохранения, но и федеральных научных центров онкологического профиля. Они ни в коем случае не отменяют и не заменяют клинического мышления врача-радиотерапевта, который должен учитывать при назначении лучевого лечения максимально возможное число параметров, характеризующих как самого пациента, так и его заболевания. Например, проведение нестандартных циклов полихимиотерапии с увеличенными до месяца и более интервалами или редуцированными дозами химиопрепаратов, вследствие либо организационных причин, либо последствий выраженной лекарственной токсичности (пневмония, некротическая энтеропатия и т.п.) или сопутствующего инфекционного заболевания пациента, скорее свидетельствуют в

пользу проведения адъювантной лучевой терапии. С другой стороны, наличие исходного ПЭТ-КТ и раннего ПЭТ-КТ исследования после второго цикла полихимиотерапии, документирующего прогностически благоприятный хороший ранний ответ опухоли, а также ПЭТ-КТ исследования, выполненного после завершения химиотерапии и подтверждающего полную регрессию и отсутствие накопления радиофармпрепарата во всех исходных очагах лимфомы является аргументом при коллегиальном рассмотрении на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме совместно с онкологом- химиотерапевтом вопроса о возможности отказа от проведения адъювантной лучевой терапии у пациента с полной ремиссией [58].

### **3.6. Осложнения химиолучевого лечения.**

Осложнения полихимиотерапии злокачественных неходжкинских лимфом широко и подробно представлены в литературе, однако, с учетом специфики изучаемого контингента больных, практически важна проблема возможной суммации токсических эффектов химиотерапии и радиационных повреждений гемопоэтических стволовых клеток красного костного мозга и желудочно-кишечного тракта при облучении брюшной полости и таза. Стволовые клетки эпителия тонкой кишки и костного мозга [138] относятся к самым радио- и химиочувствительным клеткам человека а симптоматика их повреждения относится к наиболее ранним, частым и опасным токсическим эффектам как противоопухолевой химиотерапии, так и лучевой терапии. Несмотря на то, что при планировании лучевой терапии пациентам с нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации всегда проводилось оконтуривание красного костного мозга и кишечника, практически невозможно полностью исключить из зоны облучения кишечник, а также поясничный отдел позвоночника, крестец и тазовые кости, которые в совокупности содержат около 50% всего объема гемопоэтически активного красного костного мозга человека [74]. Для выявления аддитивной гематологической токсичности адъювантной лучевой терапии мы сравнили степень цитопений после окончания индукционной химиотерапии и после окончания лучевой терапии (табл.3.6.1.)

Таблица.3.6.1.

Гематологическая токсичность индукционной химиотерапии и адьювантной лучевой терапии (критерии RTOG-EORTC [47])

Степень цитопении в баллах		Химиотерапия (I этап) 111 б-х		Лучевая терапия (II этап) 111 б-х		Р-тест
		Абс.	%	Абс.	%	
Лейкоциты	0 баллов	28	25,2%	45	40,5%	,0152
	1 балл	26	23,4%	34	30,6%	,2270
	2 балла	34	30,6%	23	20,7%	,0912
	3 балла	16	14,4%	9	8,1%	,1375
	4 балла	7	6,3%	0	0%	,0072
Тромбоциты	0 баллов	64	57,7%	81	73,0%	,0182
	1 балл	17	15,3%	21	18,9%	,4763
	2 балла	14	12,6%-	9	10,8%	,6048
	3 балла	11	9,9%-	0	0%	,0034
	4 балла	5	4,5%-	0	0%-	,0238
Гемоглобин	0 баллов	96	86,5%	94	84,7%	,7025
	1 балл	13	11,7%	16	14,4%	,5504
	2 балла	2	1,8%	1	0,9%	,5612
	3 балла	-	-	-	-	
	4 балла	-	-	-	-	

Как следует из данных таблицы, адьювантная лучевая терапия не увеличила статистически значимо гематологическую токсичность, наблюдавшуюся при индукционной химиотерапии. Наблюдающаяся статистически значимая тенденция к нормализации уровня лейкоцитов, отсутствия случаев лейкопении и тромбоцитопении 3-4 степени связана с наличием у всех пациентов интервала 4-6 недель между химиотерапией и лучевой терапией, достаточного для купирования цитостатических цитопений, а также оконтуриванием красного костного мозга поясничных позвонков, крестца, тазовых костей как критического органа. Лейкопения 3 степени, возникшая в процессе лучевой терапии у 9 пациентов потребовала краткосрочного (4-5 дней) перерыва в облучении, назначения стимуляторов гемопоэза.

Лучевые реакции со стороны желудочно-кишечного тракта при облучении пораженных лимфатических узлов брюшной полости и/или таза наблюдались менее чем у четверти больных (табл.3.6.2) и выражались в снижении аппетита, тошноте, метеоризме, учащении стула до 2-3 раз в день и купировались диетой, назначением антиэметиков, пищеварительных ферментов.

Табл.3.6.2.

Гастроинтестинальная токсичность индукционной химиотерапии и адьювантной лучевой терапии (критерии RTOG-EORTC [46])

Степень токсичности в баллах	Химиотерапия (I этап) 111 б-х		Лучевая терапия (II этап) 111 б-х		Р-тест
	Абс.	%	Абс.	%	
0 - отсутствует	91	82,0%	85	76,6%	,3207
1 - легкая	16	14,4%	23	20,7%	,2173
2 - умеренная	4	3,6%	3	2,7%	,7011
3 - выраженная		-		-	
4 - тяжелая		-		-	

При последующем диспансерном наблюдении за пациентами группы химиолучевого лечения в сроки до 20 лет и более, клинически значимых поздних лучевых повреждений органов пищеварительной системы, печени, почек, влияющих на качество их жизни, не отмечено. Не зафиксировано также нарушения проходимости мочевыделительных путей, обусловленных фиброзом забрюшинной клетчатки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой разнообразные виды злокачественных новообразований лимфоидной ткани, происходящих из предшественников и зрелых В- или Т-клеток. На сегодняшний день, по данным Global Cancer Observatory [160], Российская Федерация входит в первую десятку стран по заболеваемости данной патологией. Прирост заболеваемости за последние десять лет на территории нашей страны составил 22,97% [15].

Стандартным методом лечения неходжкинских лимфом является химиотерапия, сочетающаяся с иммунотерапией. Эффективность лучевой терапии, преимущественно используемой в сочетании с химиотерапией, доказана при большинстве морфологических вариантов и локализаций неходжкинских лимфом как нодальных, так и экстранодальных локализаций. Однако, несмотря на введение в практику новых интенсивных схем лечения, примерно у трети больных агрессивными лимфомами развиваются рецидивы в местах исходного поражения, существенно ухудшающие прогноз больного, а наиболее распространенная среди индолентных лимфом (фолликулярная лимфома) из-за неизбежного рецидивирования большинством гематологов рассматривается как неизлечимая. Помимо клинических и лабораторных характеристик, авторы подчеркивают влияние локализации неходжкинской лимфомы на прогноз [91]. К сожалению, детального исследования эффективности химиолучевого лечения первичных нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации до настоящего времени в доступной литературе нам не удалось найти, что и послужило основанием для настоящей работы. Цель нашей работы состоит в оптимизации применения лучевой терапии в рамках персонализированных программ химиолучевого лечения нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации. Задачи исследования следующие: 1) анализ непосредственных и отдаленных результатов химиолучевого лечения и химиотерапии агрессивных нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации; 2) анализ непосредственных и отдаленных результатов химиолучевого лечения и химиотерапии индолентных

нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации; 3) анализ рецидивов в основной и контрольной группах; 4) разработка прогностической модели выживаемости данной группы больных методом многофакторного регрессионного анализа с учетом программы лечения; 5) создание алгоритма формирования персонализированной программы химиолучевого лечения для данной категории больных с учетом выявленных прогностических факторов.

В исследование вошли 208 пациентов с нодальными неходжкинскими лимфомами тазовой и абдоминальной локализации, лечившихся в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ с 1980 по 2021 гг., которые были разделены на 2 группы в зависимости от лечебной тактики. В основную группу вошли 111 человек, которым было проведено химиолучевое лечение с или без иммунотерапии анти-CD20 моноклональными антителами (ритуксимаб). В контрольную группу вошли 97 больных, которым была проведена исключительно химиотерапия с или без применения иммунотерапии ритуксимабом. В обеих группах схемы химиотерапии были идентичны и проводились по общепринятым схемам согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ. Сравнение двух групп проводилось по следующим факторам: полу, возрасту, индексу Карнофского на момент начала лечения, стадии заболевания, степени злокачественности лимфомы (агрессивные и индолентные), локализации первичного очага, наибольшему размеру первичного очага, группам риска согласно Международному прогностическому индексу (МПИ), непосредственному эффекту химиотерапии, а также по наличию или отсутствию ритуксимаба в программе химиотерапии. По большинству проанализированных параметров различия между группами были статистически незначимы. В работе оценивались как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения (5-летние и 10-летние) по показателям общей выживаемости (от начала специального лечения до смерти вне зависимости от причины), и выживаемости без прогрессирования (от начала лечения до момента прогрессирования). Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 13, достоверность различий по составу исследуемых групп пациентов

определялась с помощью двустороннего р-теста. Показатели выживаемости рассчитывались методом Каплан-Мейера, статистическая значимость различий выживаемости между группами определялась с помощью лог-ранк теста.

При анализе непосредственных результатов лечения, проведена оценка частоты ремиссий, а также гематологической и гастроинтестинальной токсичности. В группе химиолучевого лечения с целью дальнейшего детального анализа, ремиссия оценивалась дважды, после первого этапа (химиотерапия), и после второго этапа (лучевого лечения). Критерии полноты ремиссии оценивались в соответствии с критериями Cheson B.D. [42]. Оценка цитопений и токсичности со стороны ЖКТ проводилась аналогично в два этапа - после окончания индукционной химиотерапии и после окончания лучевой терапии, согласно классификации RTOG/EORTC [46].

При анализе гематологических осложнений, статистически значимой тенденции к увеличению гематологической токсичности в результате лучевой терапии не обнаружено. После проведения химиолучевого лечения, гематологическая токсичность была в основном I–II степени, лишь 9 пациентам (менее 10% от всей группы пациентов, получивших комбинированное лечение), потребовался короткий перерыв в лучевой терапии с целью купирования цитопений стимуляторами гемопоэза. Следует отметить, что ни одному из пациентов после ХЛЛ не было необходимости восполнять гематологический дефицит с помощью гемотрансфузионного пособия. Частота острых лучевых реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, возникшая в основной группе после лучевого воздействия, не превышала по степени токсичности химиотерапию. Явления гастроинтестинальной токсичности чаще всего соответствовали легкой степени согласно критериям RTOG/EORTC (76.6% пациентов), и проявлялись в виде расстройств пищеварения, не требовавших перерывов в лечении, и купировались медикаментозно.

Оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения агрессивных и индолентных вариантов лимфом проводилась отдельно. В группе агрессивных лимфом, наиболее частым морфологическим типом является диффузная В-

крупноклеточная лимфома, также в эту группу вошли бластные лимфомы (В-лимфобластные лимфомы, лимфома Беркитта, и типа Беркитта) и некоторые морфологические варианты Т-клеточных лимфом (смешанные из средних и крупных клеток, анапластические крупноклеточные лимфомы). В группе индолентных лимфом преобладали фолликулярные лимфомы, помимо них встречались варианты лимфоцитарных лимфом (лимфоцитарные и лимфоплазмоцитарные, MALT- лимфомы).

При сравнении непосредственных результатов химиотерапии в основной и контрольной группах пациентов с агрессивными лимфомами оказалось, что последняя была статистически значимо прогностически более благоприятна по сравнению с группой химиолучевого лечения, за счет большего количества пациентов с полной ремиссией (19% vs 48% соответственно,  $p=0,003$ ), а также меньшего числа частичной ремиссией (75% vs 39% соответственно,  $p=0,0005$ ). Адьювантная лучевая терапия позволила увеличить число полных ремиссий в группе химиолучевого лечения более чем в три раза, до 65%, и уменьшить число частичных ремиссий в 2,5 раза до 31%, и прогностически не только сравнять обе когорты, но и достичь преимущества основной группы перед контрольной по доле полных ремиссий на уровне, близком к статистически значимому ( $p=0,1$ ).

При анализе общей выживаемости агрессивных лимфом, лучевая терапия позволяет статистически значимо увеличить 5- и 10-летние показатели у пациентов в возрасте 60 лет и старше (73,3% и 55,0% vs 42,2% и 31,5%,  $p=0,030$ ), в группе высокого риска по МПИ (89,0% и 74,0% vs 36,0% и 27,0%,  $p=0,015$ ), а также у больных, не достигших полной ремиссии в результате I этапа лечения - химиотерапии (60,0% и 51,0% vs 22,5% и 0%,  $p=0,003$ ). Аналогичная тенденция на уровне близком к статистической значимости ( $p<0,13$ ) наблюдалась в целом по группе, у пациентов с низким соматическим статусом, при размере первичного очага 10см и более, а также при введении иммунотерапии ритуксимабом в программу лечения.

Преимущество химиолучевой программы лечения выявлено и при анализе выживаемости без прогрессирования – адьювантная лучевая терапия позволила

достоверно увеличить показатели 5- и 10-летней выживаемости в целом по группе (65,0% vs 40,0%,  $p=0,012$ ), а также у мужчин ( $p=0,023$ ), у пациентов в возрасте 60 лет и старше ( $p=0,019$ ), у пациентов с низким соматическим статусом ( $p=0,019$ ), при В-клеточных агрессивных лимфомах ( $p=0,032$ ), при поражении абдоминальных лимфатических узлов ( $p=0,016$ ), в подгруппе промежуточного/высокого риска ( $p=0,017$ ), у пациентов не достигших полной ремиссии в результате химиотерапии ( $p=0,0002$ ), а также у пациентов, которым применялся ритуксимаб в сочетании с химиотерапией ( $p=0,036$ ).

В группе индолентных лимфом непосредственные результаты химиотерапии в основной и контрольной группах были идентичными (полные ремиссии 22% и 28%, частичные ремиссии 67% и 66% соответственно,  $p > 0,05$ ). В основной группе после завершения лучевого этапа, в сравнении с первым этапом лечения, статистически значимо увеличилось количество полных ремиссий до 56% ( $p=0,002$ ) за счет уменьшения частичных ремиссий и стабилизаций. Благоприятное влияние лучевого лечения отразилось и на показателях общей выживаемости индолентных лимфом. Интересен тот факт, что ЛТ позволила увеличить 10-летнюю общую выживаемость в основной группе более, чем в 2 раза по сравнению с группой химиотерапии (54,4% vs 21,0%,  $p=0,010$ ). Статистически значимую эффективность лучевая терапия демонстрирует в подгруппе мужчин ( $p=0,017$ ), при высоком соматическом статусе ( $p=0,021$ ), при распространенных стадиях ( $p=0,029$ ), вне зависимости от размера первичного очага ( $p=0,046$  и  $0,018$ ), у пациентов промежуточного риска ( $p=0,046$ ), при достигнутой частичной ремиссии после проведения химиотерапии ( $p=0,004$ ), а также при добавлении ритуксимаба в схему лечения ( $p=0,001$ ).

Помимо статистически значимого увеличения показателей 5- и 10-летней выживаемости без прогрессирования в целом по группам исследования (47,5% и 47,5% vs 24,3% и 12,2%,  $p=0,002$ ), аналогичный статистически значимый эффект наблюдался более чем у половины подгрупп больных (у 11 из 20 выделенных): как у мужчин, так и у женщин, у пациентов среднего возраста, при высоком соматическом статусе, распространенных стадиях согласно классификации Ann-

Arbor, вне зависимости от размера первичного очага, при фолликулярной лимфоме, в подгруппе низкого риска согласно прогностическому индексу МПИ, у пациентов с достигнутой частичной ремиссией после химиотерапии, а также у подгруппы больных, в которой был использован ритуксимаб.

Анализ структуры рецидивов проводился как в общем, по группам исследования, так и отдельно в группе агрессивных и индолентных лимфом. Все рецидивы были разделены на локальные (истинные в брюшной полости и в тазу), генерализованные, и смешанные (сочетание локальных с генерализованными). Дополнительно посчитаны все локальные рецидивы (сумма локальных и смешанных рецидивов), а также все генерализованные рецидивы (сумма генерализованных и смешанных рецидивов). В целом, в течение наблюдения, из 208 больных более чем у половины пациентов был выявлен рецидив (112 пациентов, 53,8%), из них у 47 пациентов (42,3%) в группе химиолучевого лечения, и у 65 пациентов (67,0%) в контрольной группе, различие статистически значимо ( $p = 0,0004$ ). Это различие достигнуто за счет локальных рецидивов (18% vs 54,6%,  $p = 0,000..$ ).

Аналогичные тенденции в количестве и структуре рецидивов между основной и контрольной группами отмечены в случаях агрессивных лимфом (все рецидивы 31,2% vs 59,1%,  $p = 0,007$ , локальные рецидивы 12,5% vs 45,4%,  $p = 0,0005$ ) и индолентных лимфом (все рецидивы 50,8% vs 73,6%,  $p = 0,012$ , локальные рецидивы 22,2% vs 62,2%,  $p = 0,0000..$ ), как при локальных, так и при распространенных стадиях заболевания. Статистически значимых различий по количеству генерализованных рецидивов между проанализированными группами больных не выявлено.

Полученные результаты, демонстрирующие снижение числа рецидивов в основной группе в сравнении с контрольной, в основном за счет локальных рецидивов в лимфатических узлах брюшной полости и полости таза, вне зависимости от степени злокачественности лимфомы и стадии заболевания, свидетельствуют о целесообразности использования адьювантной радиотерапии у в рамках лечения пациентов с нодальными неходжкинскими лимфомами тазовой

и абдоминальной локализации, для обеспечения локального контроля заболевания.

В исследовании проведена оценка влияния 21 фактора, характеризующих параметры пациента, заболевания и проведенного лечения, включая его непосредственный эффект, на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования с помощью однофакторного и многофакторного анализа методом регрессии Кокса у 208 первичных пациентов с нодальными неходжкинскими лимфомами брюшной полости или таза, получивших химиотерапию или химиолучевое лечение. При однофакторном анализе общей выживаемости из 21 анализируемого фактора 18 оказались статистически значимыми, при этом, почти половина из них (8/18) относится к факторам, характеризующим параметры лечения и его эффективность.

При многофакторном регрессионном анализе определена прогностическая модель из 7 факторов (индекс Карнофского, стадия заболевания, число массивно пораженных лимфатических зон, максимальный размер опухоли после химиотерапии, количество введений ритуксимаба, непосредственный эффект лечения (полная ремиссия vs частичная ремиссия/стабилизация), программа лечения (химиолучевое vs химиотерапия). Только первые три из них характеризуют исходные параметры пациента и заболевания, а 4 последующих – характеризуют проведенное лечение и его непосредственный эффект. Модель с высокой степенью статистической значимости (Хи-квадрат = 87,2298, P = 0,00000) позволяет построить прогностические графики общей выживаемости каждого больного при химиотерапии и химиолучевом лечении.

Аналогичным образом определена прогностическая модель из 5 факторов (число пораженных лимфатических зон, количество введений ритуксимаба, максимальный размер опухоли в см после химиотерапии, непосредственный эффект лечения, программа лечения), из которых лишь первый характеризует исходное состояние пациента, а остальные относятся к параметрам лечения. Модель также с высокой степенью статистической значимости (Хи-квадрат =

71,5326,  $P = 0,00000$ ) позволяет построить графики прогноза выживаемости без прогрессирования данного больного при химиотерапии и химиолучевом лечении.

Основываясь на этих прогностических моделях, предложен алгоритм выбора программы лечения для каждого пациента, завершившего химиотерапию и направленного на консультацию к радиотерапевту, заключающийся в построении в модуле статистической программы «Многофакторный регрессионный анализ, модель пропорциональных рисков Кокса» прогнозных графиков общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в результате химиотерапии или химиолучевого лечения по индивидуальным значениям параметров, входящих в представленные прогностические модели. Избираемая программа лечения должна соответствовать графику с большими значениями 5-летней и 10-летней выживаемости.

Таким образом, проведенное исследование показало, что в лечении первичных нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации, необходимо применение адъювантной лучевой терапии в рамках программы химиолучевого лечения, в первую очередь у больных с неполным эффектом химиотерапии. Проанализированные нами результаты лечения по критериям ремиссий, различных видов выживаемости и структуры рецидивов, говорят о том, что в рамках программы химиолучевого лечения, адъювантная лучевая терапия статистически значимо улучшает непосредственные результаты за счет увеличения числа полных ремиссий, достоверного снижения частоты возникновения истинных рецидивов, а также позволяет улучшить отдаленные результаты лечения, в свою очередь, увеличивая показатели как общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования. Разработанные прогностические модели выживаемости данной группы больных методом многофакторного регрессионного анализа с учетом программы лечения позволили предложить алгоритм выбора персонализированной программы химиолучевого лечения для данной категории больных с учетом выявленных прогностических факторов.

## ВЫВОДЫ

1. Программа химиолучевого лечения первичных больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации позволяет получить лучшие непосредственные и отдаленные результаты по сравнению с химиотерапией. В то же время, адъювантная лучевая терапия, применяемая в рамках программы химиолучевого лечения неходжкинских лимфом данной локализации, не вызывает тяжелых лучевых реакций (3 степени и выше) и не приводит к поздним лучевым повреждениям жизненно важных органов, ухудшающим качество жизни больного и влияющим на продолжительность его жизни.
2. При лечении агрессивных лимфом, химиолучевая программа дает лучшие непосредственные результаты по сравнению с химиотерапией, статистически значимо увеличивая количество полных ремиссий в основной группе. Химиолучевая программа позволила статистически значимо повысить показатели 10-летней общей выживаемости (51,0% vs 17,2%, соответственно,  $p=0,003$ ), и 10-летней выживаемости без прогрессирования (58,7% vs 17,4%,  $p=0,0002$ ) у прогностически неблагоприятной группы пациентов с неполным эффектом индукционной химиотерапии. Улучшение отдаленных результатов в равной мере отмечено как при локальных, так и при распространенных стадиях заболевания.
3. Химиолучевая программа лечения индолентных лимфом также дает лучшие непосредственные результаты по сравнению с химиотерапией, статистически значимо увеличивая количество полных ремиссий. Химиолучевая программа позволила статистически значимо повысить показатели 10-летней общей выживаемости (55,4% vs 21,0%,  $p=0,010$ ) и 10-летней выживаемости без прогрессирования (47,5% vs 12,2%,  $p=0,002$ ) в целом по группам, а также при распространенных стадиях заболевания (51,5% vs 16,0%,  $p=0,029$ ), (46,7% vs 10,0%,  $p=0,008$ ), и у пациентов с неполным эффектом индукционной химиотерапии (50,6% vs 12,7%,  $p=0,004$ ), и (52,0% vs 9,3%,  $p=0,005$ ) соответственно.

4. Программа химиолучевого лечения позволяет статистически значимо уменьшить общее количество рецидивов как агрессивных (31,2% vs 59,1%,  $p=0,007$ ), так и индолентных лимфом (50,8% vs 73,6%,  $p=0,012$ ) по сравнению с химиотерапией, за счет снижения числа локальных рецидивов (12,5% vs 45,4%,  $p=0,0005$ ) и (22,2% vs 62,2%,  $p=0,000$ .) соответственно. Статистически значимое снижение числа локальных рецидивов отмечено как при локальных, так и распространенных стадиях и агрессивных и индолентных лимфом.

5. Разработанная прогностическая модель общей выживаемости данной группы больных методом многофакторного регрессионного анализа из 7 факторов, а также прогностическая модель выживаемости без прогрессирования из 5 факторов позволяют выполнить индивидуальное прогнозирование выживаемости в зависимости от программы лечения.

6. Предлагаемый алгоритм выбора персонализированной программы лечения для каждого первичного больного нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации на основе прогностических моделей выживаемости, реализуется по завершении I этапа лечения (химиотерапии), путем сравнения прогнозных количественных показателей 5-летней и 10-летней выживаемости данного больного при химиолучевом лечении и химиотерапии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Нодальные неходжкинские лимфомы брюшной полости и таза являются прогностически неблагоприятной группой лимфом, требующей в большинстве случаев неотложного начала противоопухолевого лечения.
2. Лучевая терапия у первичных больных неходжкинскими лимфомами брюшной полости и таза, как правило, проводится в рамках программы химиолучевого лечения с целью консолидации достигнутой в результате химиотерапии ремиссии.
3. После завершения химиотерапии I линии дальнейшая тактика лечения должна определяться на мультидисциплинарном консилиуме с участием радиотерапевта. Показанием для проведения адьювантной лучевой терапии является констатация достигнутой полной ремиссии или частичной ремиссии.
4. Отказ от проведения адьювантной лучевой терапии может обсуждаться при достигнутой полной ремиссии с полной регрессией исходно массивных конгломератов абдоминальных или тазовых лимфатических узлов, с учетом дополнительных благоприятных факторов: а) быстрое наступление полной регрессии опухоли; б) строгое соблюдение интервалов между циклами химиотерапии и доз цитостатиков.

## СПИСОК ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ

**ВБП** - выживаемость без прогрессирования

**Гр** - Грей, единица поглощённой дозы

**ДВКЛ** - диффузная В-крупноклеточная лимфома

**ДИ** - доверительный интервал

**КТ** - компьютерная томография

**ЛБ** - лимфома Беркитта

**ЛТ** - лучевая терапия

**ЛУЭ** - линейный ускоритель электронов

**МПИ** - международный прогностический индекс

**МэВ** - мегаэлектронвольт

**НХЛ** - неходжкинские лимфомы

**ОВ** - общая выживаемость

**ОР** - отношение рисков

**ПР** - полная ремиссия

**ПЭТ/КТ** - позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

**РОД** - разовая очаговая доза

**СОД** - суммарная очаговая доза

**ФЛ** - фолликулярная лимфома

**ХЛЛ** - химиолучевое лечение

**ХТ** - химиотерапия

**ЧР** - частичная ремиссия

**3DCRT** - 3D-конформная лучевая терапия

**CART-19** - иммунотерапия с применением Т-клеток с химерным антигенным рецептором

**DSHNHL** - Немецкая исследовательская группа по изучению неходжкинской лимфомы высокой степени злокачественности

**ECOG** - Восточная совместная онкологическая группа

**EMZL** - экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны

**ESMO** - Европейское общество медицинской онкологии

**GLOBOCAN** - глобальная онкологическая сеть

**IELSG** - Международная исследовательская группа по экстранодальной лимфоме

**IGRT** - лучевая терапия с визуальным контролем по изображению

**IMRT** - лучевая терапия с модуляцией интенсивности

**IPI** - международный прогностический индекс

**MALT-лимфома** - лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками

**NCCN** - Национальная всеобщая онкологическая сеть

**NCDB** - Национальная база данных по исследованию рака США

**PTV** - планируемый объем облучения

**SUV** - стандартизированный уровень захвата

**SWOG** - Юго-западная онкологическая группа

**VMAT** - ротационная объемно-модулированная лучевая терапия

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабичева Л. Г., Поддубная И. В. Первая линия терапии индолентных неходжкинских лимфом в рутинной клинической практике // Современная онкология. 2020. № 2 (22). С. 119–125.
2. Бабичева Л. Г., Поддубная И. В. Первая линия терапии агрессивных неходжкинских лимфом в российской клинической практике: данные исследования EQUILIBRIUM // Онкогематология. 2020. № 2 (15). С. 10–18.
3. Бабичева Л. Г., Тумян Г. С., Османов Е. А. Фолликулярная лимфома. Клинические рекомендации. // Российский портал онкогематологов [Электронный ресурс]. URL: <https://rusoncohem.ru/klinrec/folikulyarnaya-limfoma-2020/>
4. Бабский, В. И. Клиника, диагностика и лечение лимфосарком с первичным поражением забрюшинных и брыжеечных лимфатических узлов: специальность 14.00.14 «онкология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бабский Владимир Иванович; Всесоюзный онкологический научный центр Академии медицинских наук СССР. — Москва, 1986. — 26 с.
5. Виноградова, Ю. Н. Лучевая терапия в комбинированном лечении неходжкинских лимфом / Ю. Н. Виноградова. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2016. № 1. С. 98-99.
6. Виноградова Ю. Н., Ильин Н. В. Лучевая терапия в комбинированном лечении неходжкинских лимфом // Злокачественные опухоли. 2015. № 4. С. 44–48.
7. Виноградова, Ю. Н. Значение лучевой терапии при химиолучевом лечении больных неходжкинскими лимфомами: специальность «лучевая диагностика, лучевая терапия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Виноградова Юлия Николаевна; ФГБУ "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий" Министерства Здравоохранения. — Санкт- Петербург, 2014. — 44 с.

8. Гематология: национальное руководство / под ред. О. А. Рукавицына - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 784 с. - ISBN 978-5-9704-4199-2. - Текст : электронный // URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441992.html>
9. Голуб, С. В. Комбинированное и комплексное лечение неходжкинских лимфом желудка.: специальность 14.01.13, 14.01.12 «лучевая диагностика, лучевая терапия, онкология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Голуб Сергей Вениаминович; ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения РФ. — Москва, 2015. — 23 с.
10. Горенкова Л. Г. Успешный опыт сочетанной иммунохимиотерапии при рефрактерном течении первичной кожной периферической т-клеточной лимфомы неспецифицированной. / Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Белоусова И.Э. [и др.]// Современная онкология. 2019. № 2 (21). С. 25–28.
11. Грачева, А. В. Роль лучевой терапии в комбинированном лечении больных экстранодальными неходжкинскими лимфомами: специальность 14.01.13 «лучевая диагностика, лучевая терапия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Грачева Анна Витальевна; ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России. — Санкт - Петербург, 2013. — 22 с.
12. Заводнова, И. З. Индивидуализация программ терапии первичной медиастиальной (тимической) в – крупноклеточной лимфомы: специальность 14.01.12 «онкология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Заводнова Инга Зурабовна ; НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. — Москва, 2019. — 22 с.
13. Зуховицкая Е. Диффузная в-крупноклеточная лимфома с поражением яичка [Электронный ресурс].  
URL:<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:cfncAi2zX0sJ:journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/download/1828/1715&cd=1&hl=ru&ct=clnk&gl=ru>  
(дата обращения: 10.12.2022).

14. Камаева, И. А. Молекулярно-биологические особенности течения первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы: специальность 3.1.6. «онкология, лучевая терапия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Камаева Инна Анатольевна; ГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. — Ростов-на-Дону, 2022. — 139 с.
15. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О, Москва, 2021. 252 с.
16. Лучинин А. С. Лечение пациентов с впервые диагностированной диффузной в-крупноклеточной лимфомой: обзор литературы и метаанализ // Клиническая онкогематология. 2022. № 2 (15). С. 130–139.
17. Нестерова Е. С. Фолликулярная лимфома: результаты многоцентрового исследования терапии первой линии препаратами бендамустин и ритуксимаб, факторы риска неблагоприятных событий (протокол fl-rus-2013) /Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Ковригина А.М. [и др.]// Онкогематология. 2018. № 3 (13). С. 10–24.
18. Нестерова Е. С. Фолликулярная лимфома: критерии выбора терапии первой линии/ /Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Ковригина А.М. [и др.] // Терапевтический архив. 2019. № 8 (91). С. 75–83.
19. Поддубная, И. В. Лимфосаркома желудочно-кишечного тракта (клиника, диагностика, лечение): специальность 14.01.12 «онкология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Поддубная Ирина Владимировна; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. — Москва, 1986. — 379 с.
20. Поляцкин, И. Л. Пересмотренная классификация воз опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2017 (4-е издание): опухоли лимфоидной ткани / И. Л. Поляцкин, А. С. Артемьева, А. А. Криволапов. // АРХИВ ПАТОЛОГИИ. — 2019. — № 3. — С. 59-65.

21. Самарина С.В. Клинико-гематологические показатели прогноза ответа на терапию первой линии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой / Самарина С. В., Назарова Е. Л., Минаева Н. В. [и др.] // Клиническая онкогематология. — 2019. — № 1. — С. 68-72.
22. Сотников, В. М. Лучевая терапия в современных программах лечения неходжкинских лимфом: специальность 14.00.19 «лучевая диагностика, лучевая терапия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Сотников Владимир Михайлович; ВНИИ диагностики и хирургии Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ. — Москва, 1996. — 36 с.
23. Сотникова, О. П. Редкие формы экстранодальных неходжкинских лимфом: специальность 14.01.12 «онкология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сотникова Ольга Павловна; Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина. — Москва, 2012. — 26 с.
24. Суборцева, И. Н. Клинико-биологические особенности первичной экстранодальной диффузной В-крупноклеточной лимфомы: специальность 14.01.12 «онкология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Суборцева Ирина Николаевна; Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина. — Москва, 2012. — 28 с.
25. Тумян Г. С. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома /Тумян Г.С., Заводнова И.З., Кичигина М.Ю. [и др.] // Клиническая онкогематология — 2017. № 1 (10). С. 13–24.
26. Тумян Г.С., Сотников В.М. Клинические рекомендации Агрессивные нефолликулярные лимфомы- диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта / Тумян Г.С., Сотников В.М., Москва, 2020. С. 58-59. [Электронный ресурс]. URL: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/agressivnye\\_nefollikuljarnye\\_limfomy.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/agressivnye_nefollikuljarnye_limfomy.pdf)

27. Фалалеева, Н. А. Фолликулярная лимфома: клиническое и иммунопатогенетическое обоснование рациональной терапии: специальность 14.01.12 «онкология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Фалалеева Наталья Александровна; Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина. — Москва, 2017. — 46 с.
28. Abe S. A retrospective study of 5-year outcomes of radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma refractory to *Helicobacter pylori* eradication therapy / Abe S., Oda I., Inaba K. [et al] // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2013. № 9 (43). P. 917–922.
29. Advani R. CD47 Blockade by Hu5F9-G4 and Rituximab in Non-Hodgkin's Lymphoma / Advani R., Flinn I., Popplewell L. [et al] // *The New England Journal of Medicine*. 2018. № 18 (379). P. 1711–1721.
30. Alaggio R. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms / Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. [et al] // *Leukemia*. 2022. № 7 (36). P. 1720–1748.
31. Ansell S. M. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment / Ansell S. // *Mayo Clinic Proceedings*. 2015. № 8 (90). P. 1152–1163.
32. Beal K. Primary bone lymphoma: treatment results and prognostic factors with long-term follow-up of 82 patients / Beal K., Allen L., Yahalom J. // *Cancer*. 2006. № 12 (106). P. 2652–2656.
33. Ben Barouch S. Long-term follow up of relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma patients treated with single-agent selinexor - a retrospective, single center study / Ben Barouch S., Bhella S., Kridel R. [et al] // *Leukemia & Lymphoma*. 2022. № 8 (63). P. 1879–1886.
34. Berger M. D. Impact on survival through consolidation radiotherapy for diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive meta-analysis / Berger M.D., Trelle S., Büchi A.E. [et al] // *Haematologica*. 2021. № 7 (106). P. 1923–1931.
35. Berry M. P. Radiation therapy in the management of primary malignant lymphoma of the brain / Berry M. P., Simpson W. J. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1981. № 1 (7). P. 55–59.

36. Bi X.-W. Treatment outcome of patients with advanced stage natural killer/T-cell lymphoma: elucidating the effects of asparaginase and postchemotherapeutic radiotherapy / Bi X.-W., Jiang W.-Q., Zhang W.-W. [et al] // *Annals of Hematology*. 2015. № 7 (94). P. 1175–1184.
37. Bruno V. M. Clinical features, management, and prognosis of an international series of 161 patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma of the bone (the IELSG-14 study) / Bruno V. M., Ferreri A.J.M., Gospodarowicz M. [et al] // *The Oncologist*. 2014. № 3 (19). P. 291–298.
38. Bush R. S. Radiation therapy of localized non-Hodgkin's lymphoma / Bush R.S., Gospodarowicz M., Sturgeon J. [et al] // *Cancer Treatment Reports*. 1977. № 6 (61). P. 1129–1136.
39. Cha H. Patterns of care and treatment outcomes for primary thyroid lymphoma: a single institution study / Cha H., Kim J.W., Suh C.- O. [et al] // *Radiation Oncology Journal*. 2013. № 4 (31). P. 177–184.
40. Chang H. Surgical site spread of skeletal diffuse large B-cell lymphoma / Chang H., Tang T.-C. / *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013. № 9 (31). P. e141-143.
41. Cheah C. Y. Primary testicular lymphoma / Cheah C. Y., Wirth A., Seymour J. F. // *Blood*. 2014. № 4 (123). P. 486–493.
42. Cheson B. D. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification / Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. [et al] // *Journal of Clinical Oncology*. 2014. № 27 (32). P. 3059–3067.
43. Christopherson K. M. Primary Gastric Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Abbreviated Chemoimmunotherapy and Contemporary Radiation Therapy has Excellent Outcomes with Minimal Toxicity / Christopherson K. M., Gunther J.R., Milgrom S.A. [et al] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2018. № 3 (102). P. e197.
44. Colombat P. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and

- molecular evaluation / Colombat P., Salles G., Brousse N. [et al] // *Blood*. 2001. № 1 (97). P. 101–106.
45. Conrad A. L. Contralateral testicular relapse after prophylactic radiation in a patient with primary testicular diffuse large B-cell lymphoma / Conrad A. L., Go R. S. // *European Journal of Haematology*. 2009. № 6 (83). P. 603–605.
46. Coşkun H. The incidence of primary thyroid lymphoma in thyroid malignancies / Goşkun H., Bozboru A., Kapran Y. [et al] // *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi: KBB = Journal of ear, nose, and throat*. 2004. № 1–2 (12). P. 11–15.
47. Cox J. D. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC) / Cox J. D., Stetz J., Pajak T. F. // *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 1995. № 5 (31). P. 1341–1346.
48. Czuczman M. S. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up / Czuczman M.S., Weaver R., Akuzweny B. [et al] // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004. № 23 (22). P. 4711–4716.
49. Dabaja B.S. Effectiveness of Radiation Treatment in Adult Patients With Mediastinal T Cell Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma / Dabaja B.S., Abou Yehia Z., Smith G.L. [et al] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2016. № 2 (96). P. S165.
50. Dabaja B. S. The role of local radiation therapy for mediastinal disease in adults with T-cell lymphoblastic lymphoma / Dabaja B.S., Bouthaina S., Chul S. Ha. [et al] // *Cancer*. 2002. № 10 (94). P. 2738–2744.
51. Dabrowska-Iwanicka A. Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma / Dabrowska-Iwanicka A., Walewski J. A. // *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2014. № 3 (9). P. 273–283.
52. DeAngelis L. M. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma / DeAngelis L. M., Yahalom J., Thaler H.T. [et al] // *Journal of Clinical Oncology*:

Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 1992. № 4 (10). P. 635–643.

53. Deantonio L. Radiation therapy of extranodal marginal zone lymphomas / Deantonio L., Pinnix C. C., Tsang R. // *Annals of Lymphoma*. 2020. № (4)

[Электронный ресурс] URL: <https://aol.amegroups.com/article/view/6812>

54. Deng X.-W. Radiotherapy is essential after complete response to asparaginase-containing chemotherapy in early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: A multicenter study from the China Lymphoma Collaborative Group (CLCG) / Deng X.-W., Wu J.-X., Wu T. [et al] // *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2018. № 1 (129). P. 3–9.

55. Dorth J. A. Impact of consolidation radiation therapy in stage III-IV diffuse large B-cell lymphoma with negative post-chemotherapy radiologic imaging / Dorth J. A., Prosnitz L.R., Broadwater G. [et al] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2012. № 3 (84). P. 762–767.

56. Dunleavy K. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma / Dunleavy K., Pittaluga S., Maeda L.S. [et al] // *The New England Journal of Medicine*. 2013. № 15 (368). P. 1408–1416.

57. Dunleavy K. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma / Dunleavy K., Pittaluga S., Shovlin M. [et al] // *The New England Journal of Medicine*. 2013. № 20 (369). C. 1915–1925.

58. El-Galaly T. C. FDG-PET/CT in the management of lymphomas: current status and future directions / El-Galaly T. C., Villa D., Gormsen L.C. [et al] // *Journal of Internal Medicine*. 2018. № 4 (284). P. 358–376.

59. Ellin F. Treatment outcome in T-cell lymphoblastic lymphoma in adults - a population-based study from the Swedish Lymphoma Registry / Ellin F., Jerkeman M., Hadberg H. [et al] // *Acta Oncologica*. 2014. № 7 (53). P. 927–934.

60. Engert A. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma / Engert A., Plutshow A., Eich H. T. [et al] // *The New England Journal of Medicine*. 2010. № 7 (363). P. 640–652.

61. Fakhri B., Ai W. Current and emerging treatment options in primary mediastinal B-cell lymphoma / Fakhri B., Ai W. // *Therapeutic Advances in Hematology*. 2021. (12). P. 1-11.
62. Fengling M. Rituximab sensitizes a Burkitt lymphoma cell line to cell killing by X-irradiation / Fengling M., Fenju L., Wanxin W. [et al] // *Radiation and Environmental Biophysics*. 2009. № 4 (48). P. 371–378.
63. Fisher R. I. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study / Fisher R. I., Dahlberg S., Nathwani B.N. [et al] // *Blood*. 1995. № 4 (85). P. 1075–1082.
64. Freedman A. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management / Freedman A., Jacobsen E. // *American Journal of Hematology*. 2020. № 3 (95). P. 316–327.
65. Gabbai A. A. High-dose methotrexate for non-AIDS primary central nervous system lymphoma. Report of 13 cases / Gabbai A. A., Hochberg F.H., Linggood R. M. [et al] // *Journal of Neurosurgery*. 1989. № 2 (70). P. 190–194.
66. Galunić-Bilić L., Šantek F. Infradiaphragmal radiotherapy in patients with lymphoma: volume definition and side effects / Galunić-Bilić L., Šantek F. // *Acta Clinica Croatica*. 2018. № 3 (57). P. 554–560.
67. Gisselbrecht C., Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma / Gisselbrecht C., Van Den Neste E. // *British Journal of Haematology*. 2018. № 5 (182). P. 633–643.
68. Goda J. S. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy / Goda J. S., Gospodarowicz M., Pintilie M. [et al] // *Cancer*. 2010. № 16 (116). P. 3815–3824.
69. Goda J. S. Localized orbital mucosa-associated lymphoma tissue lymphoma managed with primary radiation therapy: efficacy and toxicity / Goda J. S., Le W.S., Lapperriere N.J. [et al] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2011. № 4 (81). P. e659-666.

70. Goffinet D. R. Abdominal irradiation in non-Hodgkin's lymphomas / Goffinet D. R., Glastein E., Fuks Z. [et al] // *Cancer*. 1976. № 6 (37). P. 2797–2805.
71. Graff-Baker A. Prognosis of primary thyroid lymphoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1,408 cases / Graff-Baker A., Roman S.A., Thomas D.C. [et al] // *Surgery*. 2009. № 6 (146). P. 1105–1115.
72. Graff-Baker A. Primary thyroid lymphoma: a review of recent developments in diagnosis and histology-driven treatment / Graff-Baker A., Sosa J. A., Roman S. A. // *Current Opinion in Oncology*. 2010. № 1 (22). P. 17–22.
73. Gundrum J. D. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab / Gundrum J. D., Mathiason M.A., Moore D.B. [et al] // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009. № 31 (27). P. 5227–5232.
74. Hayman J. A. Distribution of proliferating bone marrow in adult cancer patients determined using FLT-PET imaging / Hayman J. A., Callahan J.W., Hershtal A., Binns D.S. [et al] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2011. № 3 (79). P. 847–852.
75. Hershman J. M. Primary Thyroid MALT Lymphoma is Cured by Either Radiation Therapy or Chemotherapy / Hershman J. M. // *Clinical Thyroidology*. 2018. № 1 (30). P. 18–20.
76. Ho J. C. Radiation therapy improves survival in patients with testicular diffuse large B-cell lymphoma / Ho J. C., Dabaja B.S., Milgrom S.A. [et al] // *Leukemia & Lymphoma*. 2017. № 12 (58). P. 2833–2844.
77. Hoelzer D. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial / Hoelzer D., Walewski J., Dohner H. [et al] // *Blood*. 2014. № 26 (124). P. 3870–3879.
78. Holm F. Ocular adnexal lymphoma in Denmark: a nationwide study of 387 cases from 1980 to 2017 / Holm F., Mikkelsen L.H., Kamper P. [et al] // *The British Journal of Ophthalmology*. 2021. № 7 (105). P. 914–920.

79. Horning S. J. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484 / Horning S. J., Weller E., Kim K.M. [et al] // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004. № 15 (22). P. 3032–3038.
80. Hoskin P. J. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial / Hoskin P. J., Kirkwood A.A., Popova B. [et al] // *The Lancet. Oncology*. 2014. № 4 (15). P. 457–463.
81. Imber B. S. Radiotherapy for non-Hodgkin lymphomas: 2020 State of the Art and New Frontiers / Imber B. S., Yahalom J. // *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*. 2020. № 3 (26). P. 217–230.
82. Isaacson P. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma / Isaacson P., Wright D. H. // *Cancer*. 1983. № 8 (52). P. 1410–1416.
83. Jackson M. W. Improved survival with combined modality therapy in the modern era for primary mediastinal B-cell lymphoma / Jackson M. W., Rusthoven C G., Jones B.I. [et al] // *American Journal of Hematology*. 2016. № 5 (91). P. 476–480.
84. Jegadeesh N. Predictors of local recurrence after rituximab-based chemotherapy alone in stage III and IV diffuse large B-cell lymphoma: guiding decisions for consolidative radiation / Jegadeesh N., Rajpara R., Esiashvili N., Shi Z. [et al] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2015. № 1 (92). P. 107–112.
85. Juárez-Salcedo L. M. Primary Gastric Lymphoma, Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Treatment / Juárez-Salcedo L. M., Sokol L., Chavez J.C. [et al] // *Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center*. 2018. № 1 (25). P. 1-12/
86. Kim P. Consolidation Therapy in Primary Central Nervous System Lymphoma / Kim P., Omuro A. // *Current Treatment Options in Oncology*. 2020. № 9 (21). P. 74.
87. Kim S. J. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study / Kim S. J., Kim

- K., Kim B.S. [et al] // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009. № 35 (27). P. 6027–6032.
88. Kridel R. Diffuse large B-cell lymphoma with testicular involvement: outcome and risk of CNS relapse in the rituximab era/ Kridel R., Telio D., Villa D. [et al] // *British Journal of Haematology*. 2017. № 2 (176). P. 210–221.
89. Kwong Y.-L. Management of T-cell and natural-killer-cell neoplasms in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009 / Kwong Y.-L., Anderson B.O., Advani R. [et al] // *The Lancet. Oncology*. 2009. № 11 (10). P. 1093–1101.
90. Kwong Y.-L. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group / Kwong Y.-L., Lim S.T., Kim S.J. [et al] // *Blood*. 2012. № 15 (120). P. 2973–2980.
91. Lacasce A. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity / Lacasce A., Howard O., Li S. [et al] // *Leukemia & Lymphoma*. 2004. № 4 (45). P. 761–767.
92. Lal A. Extranodal non-Hodgkin's lymphomas--a retrospective review of clinicopathologic features and outcomes in comparison with nodal non-Hodgkin's lymphomas / Lal A., Bhurgri Y., Vaziri I. [et al] // *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2008. № 3 (9). P. 453–458.
93. Li Y.-X. Clinical features and treatment outcome of nasal-type NK/T-cell lymphoma of Waldeyer ring / Li Y.-X., Lu J., Qi S.-N. [ et al] // *Blood*. 2008. № 8 (112). P. 3057–3064.
94. Li Y.-Y. Radiotherapy improves survival in early stage extranodal natural killer/T cell lymphoma patients receiving asparaginase-based chemotherapy / Li Y.-Y., Feng L.-L., Niu S.-Q. [et al] // *Oncotarget*. 2017. № 7 (8). P. 11480–11488.
95. Lister T. A. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting / Lister T. A., Crowther D., Sutcliffe S.B. [et al] // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989. № 11 (7). P. 1630–1636.

96. Liu X.-H. Clinical and prognostic features of primary retroperitoneal diffuse large B-cell lymphoma: a single-center experience in China / Liu X.-H., Liu H., Ke Z.-K. [ et al] // Chinese Medical Journal. 2021. № 22 (134). P. 2750–2752.
97. Liu Z.-L. Trends in survival of patients with stage I/II Burkitt lymphoma in the United States: A SEER database analysis / Liu Z.-L., Liu P.-P., Bi X.-W. [et al] // Cancer Medicine. 2019. № 3 (8). P. 874–881.
98. Loeffler J. S. Primary lymphoma of bone in children: analysis of treatment results with adriamycin, prednisone, Oncovin (APO), and local radiation therapy/ Loeffler J. S., Tarbell N.J., Kozakewich H. [et al] // Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 1986. № 4 (4). P. 496–501.
99. Lowry L. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial / Lowry L., Smith P., Qian W. [et al] // Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2011. № 1 (100). P. 86–92.
100. Ma S. Role of Radiation Therapy Differs Between Stages in Primary Bone Large B-Cell Lymphoma in Rituximab Era: A Population-Based Analysis / Ma S., Zhang Y., Li Z. [et al] // Frontiers in Oncology. 2020. (10). C. 1157.
101. Marcheselli L. Radiation therapy improves treatment outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma / Marcheselli L., Bari A., Liardo E.-V. [et al] // Leukemia & Lymphoma. 2011. № 10 (52). P. 1867–1872.
102. Martelli M. MACOP-B+/-rituximab followed by involved mediastinal radiotherapy is a safe and high effective therapy for primary mediastinal large b cell lymphoma (pmb1): long term results and late toxicity from a single italian center / Martelli M. // Annals of oncology. 2011. № 12 (22). P. 134–134.
103. Martelli M. Impact of Different Induction Regimens on the Outcome of Primary Mediastinal B Cell Lymphoma in the Prospective Ielsg 37 Trial / Martelli M., Zucca E., Botto B. [et al] // Hematological Oncology. 2021. № S2 (39). P. 90-92.
104. Miller T. P. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma / Miller T. P.,

- Dahlberg S., Cassady R. [et al] // The New England journal of medicine. 1998. № 1 (339). P. 21–26.
105. Møller M. B. Testicular lymphoma: a population-based study of incidence, clinicopathological correlations and prognosis. The Danish Lymphoma Study Group, LYFO / Møller M. B., Amore F. d', Christensen B. E. // European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990). 1994. № 12 (30A). P. 1760–1764.
106. Nelson D. F. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315 / Nelson D. F., Martz K.L., Bonner H. [ et al] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 1992. № 1 (23). P. 9–17.
107. Ng A. K. Re-Examining the Role of Radiation Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Modern Era / Ng A. K., Dabaja B.S., Hoppe R.T. [et al] // Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016. № 13 (34). P. 1443–1447.
108. Ng A. K. Role of Radiation Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group / Ng. A.K., Yahalom J., Goda J.S. [et al] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2018. № 3 (100). P. 652–669.
109. Ng A. K. Role of radiation therapy in localized aggressive lymphoma / Ng A. K., Mauch P. M. // Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007. № 7 (25). P. 757–759.
110. Olsen T. G., Heegaard S. Orbital lymphoma / Olsen T. G., Heegaard S. // Survey of Ophthalmology. 2019. № 1 (64). P. 45–66.
111. Peduzzi P. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis / Peduzzi P., Concato J., Kemper E. [et al] // Journal of Clinical Epidemiology. 1996. № 12 (49). P. 1373–1379.
112. Peng J. C. Primary lymphomas in the gastrointestinal tract / Peng J. C., Zhong L., Ran Z. H. // Journal of Digestive Diseases. 2015. № 4 (16). P. 169–176.

113. Pereira R. F. Radiotherapy in Adult Burkitt Lymphoma: A Retrospective Analysis in a Large University Center / Pereira R. F., Mauro G.P., Mello Medici C.T. [et al] // *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion: An Official Journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*. 2022. № 3 (38). P. 508–515.
114. Pfreundschuh M. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group / Pfreundschuh M., Trumper L., Osterborg A. [et al] // *The Lancet. Oncology*. 2006. № 5 (7). P. 379–391.
115. Pileri S. A. Diffuse large B-cell lymphoma: one or more entities? Present controversies and possible tools for its subclassification / Pileri S. A., Dirnhofer S., Ascani S. [et al] // *Histopathology*. 2002. № 6 (41). P. 482–509.
116. Piña-Oviedo S. Primary Mediastinal Nodal and Extranodal Non-Hodgkin Lymphomas: Current Concepts, Historical Evolution, and Useful Diagnostic Approach: Part 1 / Piña-Oviedo S., Moran C. A. // *Advances in Anatomic Pathology*. 2019. № 6 (26). P. 346–370.
117. Pusey W. A. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to x-rays—a preliminary report. // *Journal of the American medical association*. 1902. № 3 (xxxviii). P. 166–169.
118. Qi F. Phase 2 Study of First-line Intensity Modulated Radiation Therapy Followed by Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin for High-Risk, Early Stage Extranodal Nasal-Type NK/T-Cell Lymphoma: The GREEN Study / Qi F., Wang W.-H., He X.-H. [et al] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2018. № 1 (102). P. 61–70.
119. Qi S. Encouraging experience in the treatment of nasal type extra-nodal NK/T-cell lymphoma in a non-Asian population / Qi S., Yang Y., Song Y.-Q. [et al] // *Leukemia & Lymphoma*. 2016. № 11 (57). P. 2575–2583.
120. Qi S.-N. First-line non-anthracycline-based chemotherapy for extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: a retrospective analysis from the CLCG. *Blood Adv.*

2020;4(13):3141-3153 / Qi S.-N., Yang Y., Song Y.-Q. // Blood Advances. 2021. № 12 (5). P. 2576.

121. Ramadan K. M. A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency / Ramadan K. M., Shenkier T., Sehn L.H. [et al] // Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2007. № 1 (18). P. 129–135.

122. Reyes F. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma / Reyes F., Lepage E., Ganem G. [et al] // The New England Journal of Medicine. 2005. № 12 (352). P. 1197–1205.

123. Ribera J.-M. Dose-intensive chemotherapy including rituximab in Burkitt's leukemia or lymphoma regardless of human immunodeficiency virus infection status: final results of a phase 2 study (Burkimab) / Ribera J.-M., Garcia O., Grande C. [et al] // Cancer. 2013. № 9 (119). P. 1660–1668.

124. Rieger M. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study -PubMed [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20724576/>

125. Roberts K. B. ACR Appropriateness Criteria® Hodgkin Lymphoma-Unfavorable Clinical Stage I and II / Roberts K. B., Younes A., Hodgson D. [et al] // American Journal of Clinical Oncology. 2016. № 4 (39). P. 384–395.

126. Ryu K. D. Treatment Outcome for Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma according to Helicobacter pylori Infection Status: A Single-Center Experience / Ryu K. D., Kim G.H., Park S.O. [et al] // Gut and Liver. 2014. № 4 (8). P. 408–414.

127. Savage K. J. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience / Savage K. J., Al- Rajhi N., Voss N. [et al] // Annals of Oncology. 2006. № 1 (17). P. 123–130.

128. Savage K. J. The Outcome of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBCL) in the R-CHOP Treatment Era /Savage K. J., Yenson P.R., Shenkier T. [et al] // Blood. 2012. № 21 (120). P. 303.
129. Scoccianti G. Primary lymphoma of bone: outcome and role of surgery / Scoccianti G., Riggaci L., Puccini B. [et al] // International Orthopaedics. 2013. № 12 (37). P. 2437–2442.
130. Senn N. Therapeutic value of the Roentgen-rays in the treatment of pseudoleucaemia // N. Y. Med. J. 1903. (77). P. 665–668.
131. Shi Z. Patterns of failure in advanced stage diffuse large B-cell lymphoma patients after complete response to R-CHOP immunochemotherapy and the emerging role of consolidative radiation therapy / Shi Z., Das S., Okwan-Duodu D. [et al] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2013. № 3 (86). P. 569–577.
132. Sutcliffe S. B. Role of radiation therapy in localized non-Hodgkin's lymphoma / Sutcliffe S. B., Gospodarowicz M., Bush R.S. [et al] // Radiotherapy and Oncology. 1985. № 3 (4). P. 211–223.
133. Syed Y. A. Improved Progression-Free Survival for Bulky and Non-Bulky Advanced Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Consolidative Radiation Therapy: A Bi-Institutional Analysis / Syed Y. A., Jiang C., Switchenko J. [et al] // Cureus. 2021. № 8 (13). [Электронный ресурс]  
URL:<https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC8432970&blobtype=pdf>
134. Tao R. Benefit of consolidative radiation therapy for primary bone diffuse large B-cell lymphoma / Tao R., Allen P.A., Rodriguez A. [et al] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2015. № 1 (92). P. 122–129.
135. Teckie S. Long-term outcomes and patterns of relapse of early-stage extranodal marginal zone lymphoma treated with radiation therapy with curative intent / Teckie S., Qi S., Lovie S. [et al] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2015. № 1 (92). P. 130–137.

136. Tobin J. W. D. Outcomes of stage I/II follicular lymphoma in the PET era: an international study from the Australian Lymphoma Alliance / Tobin J. W. D., Rule G., Colvin K. [et al] // *Blood Advances*. 2019. № 19 (3). P. 2804–2811.
137. Todeschini G. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B / Todeschini G., Secchi S., Morra E. [et al] // *British Journal of Cancer*. 2004. № 2 (90). P. 372–376.
138. Uckun F. M. Radiobiological features of human pluripotent bone marrow progenitor cells (CFU-GEMM) / Uckun F. M., Song C. W. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1989. № 5 (17). P. 1021–1025.
139. Ultmann J. E. The therapy of lymphoma / Ultmann J. E., Nixon D. D. // *Seminars in Hematology*. 1969. № 4 (6). P. 376–403.
140. Vargo J. A. Treatment Selection and Survival Outcomes in Early-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Do We Still Need Consolidative Radiotherapy? / Vargo J. A., Gill B.S., Balasubramani G.K. [et al] // *Journal of Clinical Oncology*. 2015. № 32 (33). P. 3710–3717.
141. Violeta Filip P. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment / Violeta Filip P., Cuciureanu D., Diaconu L.S. [et al] // *Journal of Medicine and Life*. 2018. № 3 (11). P. 187–193.
142. Vitolo U. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial / Vitolo U., Chiappella A., Ferreri A.J.M. [et al] // *Journal of Clinical Oncology*. 2011. № 20 (29). P. 2766–2772.
143. Vitolo U. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / Vitolo U., Seymour J.F., Martelli M. [et al] // *Annals of Oncology*. 2016. (27). C. 91-102.
144. Vitolo U. Primary testicular lymphoma / Vitolo U., Ferreri A. J. M., Zucca E. // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2008. № 2 (65). P. 183–189.

145. Waldstein C. Radiotherapy update: current role of radiotherapy in the treatment of lymphomas // MEMO - Magazine of European Medical Oncology. 2022. [Электронный ресурс].URL:<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12254-022-00803-y.pdf?pdf=button%20sticky>
146. Wang K. Long-term outcomes of modified Berlin-Frankfurt-Münster-90 regimen in adults with T-lymphoblastic lymphoma: a single-center experience / Wang K., Chen X., Wuxiao Z. [et al] // Leukemia & Lymphoma. 2014. № 8 (55). P. 1800–1805.
147. Wang L. First-line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase (GELOX) followed by involved-field radiation therapy for patients with stage IE/IIe extranodal natural killer/T-cell lymphoma /Wang L., Chen X-Q., Li Y-J. [et al] // Cancer. 2013. № 2 (119). P. 348–355.
148. Wirth A. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study / Wirth A., Gospodarowicz M., Aleman B.M.P. [et al] // Annals of Oncology. 2013. № 5 (24). P. 1344–1351.
149. Yahalom J. Radiotherapy of Follicular Lymphoma: Updated Role and New Rules // Current Treatment Options in Oncology. 2014. № 2 (15). P. 262–268.
150. Yahalom J. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group / Yahalom J., Illidge T., Specht L. [et al] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2015. № 1 (92). P. 11–31.
151. Yamaguchi M. Frequent expression of P-glycoprotein/MDR1 by nasal T-cell lymphoma cells / Yamaguchi M., Kita K., Miwa H. [ et al] // Cancer. 1995. № 11 (76). P. 2351–2356.
152. Yamaguchi M. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211 / Yamaguchi M., Tobinai K., Oguchi M. [et al] // Journal of Clinical Oncology. 2009. № 33 (27). P. 5594–5600.

153. Yang Y. Association of Improved Locoregional Control With Prolonged Survival in Early-Stage Extranodal Nasal-Type Natural Killer/T-Cell Lymphoma / Yang Y., Cao J.-Z., Lan S.-M. [et al] // JAMA Oncology. 2017. № 1 (3). P. 83–91.
154. Yoder A. K. Hitting a Moving Target: Successful Management of Diffuse Large B-cell Lymphoma Involving the Mesentery With Volumetric Image-guided Intensity Modulated Radiation Therapy / Yoder A. K., Gunther J.R., Milgrom S.A. [et al] // Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2019. № 1 (19). P. e51–e61.
155. Zelenetz A. D. Diffuse Large B-Cell Lymphoma Version 1.2016 / Zelenetz A. D., Gordon L.I., Wierda W.G. [et al] // Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. 2016. № 2 (14). P. 196–231.
156. Zimmermann M. Radiotherapy for Non-Hodgkin's lymphoma: still standard practice and not an outdated treatment option / Zimmermann M., Oehler C., Mey U., Ghadjar P. [et al] // Radiation Oncology. 2016. № 1 (11). P. 110.
157. Zinzani P. L. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67) Gallium scan in 50 patients / Zinzani P. L., Martelli M., Magagnoli M. [et al] // Blood. 1999. № 10 (94). P. 3289–3293.
158. Zucca E. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group / Zucca E., Conconi A., Mughal T.I. [et al] // Journal of Clinical Oncology: 2003. № 1 (21). P. 20–27.
159. NCCN Guidelines B-cell lymphoma, version 05.2022. P. 134 [Электронный ресурс] URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)
160. GLOBOCAN 2020 // Estimated number of new cases in 2020, Russian Federation. [Электронный ресурс] URL: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysispie?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=643&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=15&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysispie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=643&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=15&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0) (дата обращения: 01.12.22).