

Современная лучевая терапия в мультимодальном лечении больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой (результаты лечения 131 больного в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России)

О.П.Трофимова^{✉1,2}, И.З.Заводнова¹, Г.С.Тумян^{1,2}, Ю.И.Прямякова¹, Н.В.Волкова¹, О.С.Зайченко¹, А.В.Назаренко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉dr.trofimova@mail.ru

Введение. На протяжении многих десятилетий XX в. лучевая терапия играла ведущую роль в лечении больных с лимфопролиферативными заболеваниями, являющимися высокочувствительными к ионизирующему излучению новообразованиями. Но в связи с эффективным развитием химиотерапии, открытием и бурным внедрением в практику таргетных препаратов роль лучевого лечения при различных видах лимфом становится менее определенной во многих клинических ситуациях. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к первичным экстранодальным опухолям и происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы. Болезнь имеет специфические морфоиммунологическую и генетическую характеристики, которые позволяют идентифицировать ее от остальных схожих по проявлениям лимфопролиферативных заболеваний. Стандартом лечения ПМВКЛ является иммунохимиотерапия с последующим облучением остаточной опухоли в средостении. К настоящему времени преимуществ одного лекарственного режима перед другим в рамках контролируемых исследований не показано.

Цель. Изучение современных подходов к химиолучевому лечению больных ПМВКЛ с попыткой их «индивидуализации» в зависимости от различных прогностических факторов.

Методы. В работе проведен тщательный анализ результатов терапии 131 больного ПМВКЛ, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» с 2005 по 2017 г. Более 1/2 (58%) – женщины, медиана возраста составила 30 лет. На разных исторических этапах лечение ПМВКЛ осуществлялось по разным режимам химиотерапии: MACOP-B+R – 55 (42%), R-CHOP – 40 (30,5%), R-DA-EPOCH – 36 (27,5%). Лучевую терапию получили 99 пациентов.

Результаты. Эффективность лечения во всей группе больных ПМВКЛ оказалась высокой: ремиссии достигнуты у 87% больных, 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 78%, общая выживаемость – 88%. При медиане наблюдения 37 мес у 17 (13%) из 131 больного в сроки до 13 мес от начала противоопухолевого лечения был рецидив или прогрессирование заболевания. Терапия этой группы больных оказалась малоэффективной: 12-месячная общая выживаемость не превышала 37%. В группе 99 пациентов с проведенной иммунохимиолучевой терапией были достигнуты высокие показатели 3-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (при медиане наблюдения 37 мес) – 91 и 88% соответственно. Показано, что интенсивные режимы иммунохимиотерапии (R-MACOP-B, R-DAEPOCH) не различаются по эффективности и имеют статистически значимые преимущества перед стандартной схемой R-CHOP. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является важным прогностическим инструментом при лечении больных ПМВКЛ: 3-летняя выживаемость без прогрессирования в ПЭТ-негативной группе составила 92% по сравнению с 26% в ПЭТ-позитивной группе. Проанализирована частота лучевых повреждений легких при проведении конвенциональной и 3D-конформной лучевой терапии.

Заключение. Определен алгоритм оптимального лечения больных ПМВКЛ с учетом клинических факторов, программы лекарственного лечения, степени регрессии опухоли и ее метаболической активности, объема и метода облучения.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, лечение, прогностические факторы, лучевая терапия.

Для цитирования: Трофимова О.П., Заводнова И.З., Тумян Г.С. и др. Современная лучевая терапия в мультимодальном лечении больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы (результаты лечения 131 больного в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России). Современная Онкология. 2018; 20 (4): 5–15. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.180142

Journal Article

Modern radiation therapy in part of treatment primary mediastinal (thymic) B-large cell lymphoma (results of 131 patients treated at N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation)

O.P.Trofimova^{✉1,2}, I.Z.Zavodnova¹, G.S.Tumyan^{1,2}, Yu.I.Pryamikova¹, N.V.Volkova¹, O.S.Zaichenko¹, A.V.Nazarenko¹

¹N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.

117997, Russian Federation, Moscow, ul. Nametkina, d. 16

✉dr.Trofimova@mail.ru

Abstract

Background. For many decades of the twentieth century, radiation therapy has played a leading role in the treatment of patients with lymphoproliferative diseases, which are highly susceptible to ionizing radiation by neoplasms. But due to the effective development of chemotherapy, the discovery and rapid introduction of targeted drugs into practice, the role of radiation treatment in various types of lymphomas becomes less defined in many clinical situations. Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma (PMBCL) belongs to the primary extranodal tumors and originate from a thymic medullary B cell. The disease has specific morphoimmunological and genetic characteristics that allows it to be identified from the others similar in manifestations lymphoproliferative diseases. The standard of treatment for PMBCL is immunochemotherapy with subsequent irradiation of a residual tumor in the mediastinum. Currently, the benefits of one chemotherapy regimen over the other ones have not been shown in controlled studies.

Aim. To study the modern approaches to the chemoradiotherapy in PMBCL patients with an attempt to "individualize" them depending on various prognostic factors.

Methods. The study conducted a thorough analysis of the treatment results of 131 patients with PMBCL who were treated in the N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 2005 to 2017. More than half of the patients were women (58%), the median age was 30 years. At different historical periods, the treatment of PMBCL was applied according to different chemotherapy regimens: MACOP-B+R – 55 (42%), R-CHOP – 40 (30.5%), R-DA-EPOCH – 36 (27.5%); 99 patients received radiation therapy.

Results. The efficacy of treatment in the whole group of PMBCL patients was high: remission was achieved in 87% of patients, 3-year progression-free survival was 78%, and overall survival was 88%. With a median follow-up of 37 months, 17 (13%) of 131 patients had a relapse or progression of the disease within 13 months from the start of treatment; no late relapses were detected. Treatment of this group was ineffective: the 12-month overall survival did not exceed 37%. In the group of 99 patients with immunochemoradiotherapy, high rates of 3-year overall survival and progression-free survival (with a median of 37 months) were achieved – 91% and 88%, respectively. It has been shown that intensive immunochemotherapy regimens (R-MACOP-B, R-EPOCH) do not differ in efficacy and have statistically significant advantages over the standard R-CHOP regimen. Positron emission tomography (PET) is an important prognostic tool in the treatment of patients with PMBCL: 3-year progression-free survival in the PET-negative group was 92% compared with 26% in the PET-positive group. The frequency of radiation damage to the lungs during conventional and 3D conformal radiation therapy was analyzed.

Conclusion. The algorithm of optimal treatment for PMBCL patients was determined based on clinical factors, the drug treatment program, the degree of regression of the tumor and its metabolic activity, volume and method of irradiation.

Key words: primary mediastinal B-cell lymphoma, treatment, prognostic factors, radiotherapy.

For citation: Trofimova O.P., Zavodnova I.Z., Tumyan G.S. et al. Modern radiation therapy in part of treatment primary mediastinal (thymic) B-large cell lymphoma (results of 131 patients treated at N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation). *Journal of Modern Oncology*. 2018; 20 (4): 5–15. DOI: 10.26442/18151434.2018.4.180142

Введение

На протяжении многих десятилетий XX в. лучевая терапия (ЛТ) играла ведущую роль в лечении больных с лимфо-пролиферативными заболеваниями, являющимися высокочувствительными к ионизирующему излучению новообразованиями. Но в связи с эффективным развитием химиотерапии, открытием и бурным внедрением в практику таргетных препаратов роль ЛТ при различных видах лимфом становится менее определенной во многих клинических ситуациях.

В России исследований о роли ЛТ в лечении больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ) немного [1, 2]. В последние 20 лет в ежедневную практику активно внедряются новые технологии и методики ЛТ [3]. Определение места ЛТ, ее значения в эпоху современного лекарственного лечения представляется актуальным и важным.

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к первичным экстра-нодальным опухолям, происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы и составляет примерно 2–3% среди всех НХЛ и 6–12% среди В-крупноклеточных лимфом. Опухоль чаще встречается у молодых женщин, характеризуется преимущественно местно-локализованным ростом в пределах переднего верхнего средостения с развитием типичных клинических проявлений: кашля, одышки, отека лица, шеи, верхних конечностей, деформации грудной клетки. Симптом компрессии верхней полой вены (ВПВ) определяется более чем у 1/2 больных, часто диагностируются плеврит, перикардит, отмечается инвазия опухоли в крупные магистральные сосуды [4]. Характерным признаком ПМВКЛ считается отсутствие периферической лимфаденопатии, что затрудняет постановку диагноза. Несмотря на то что рост опухоли в пределах ограниченного пространства приводит к появлению симптомов на ранних этапах заболевания, за-

стую уже на момент диагностики определяются экстра-нодальные поражения за пределами грудной клетки без увеличения региональных лимфатических узлов (почки, надпочечники, яичники, органы желудочно-кишечного тракта, печень, поджелудочная железа, центральная нервная система). Поражение костного мозга встречается крайне редко. Симптомы интоксикации наблюдаются нечасто, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) определяется у большинства больных. ПМВКЛ имеет специфические морфоиммунологическую и генетическую характеристики, которые позволяют идентифицировать ее от остальных схожих по проявлениям заболеваний: диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина с нодулярным склерозом и медиастинальной лимфомы «серой зоны» [5, 6].

ПМВКЛ является относительно редким и недавно описанным заболеванием, поэтому существует объяснимый дефицит проспективных рандомизированных исследований по лечению этой формы В-клеточных лимфом. Стандартом терапии больных ПМВКЛ в настоящее время является комбинация иммунохимиотерапии и ЛТ [7]. Схема СНОР была стандартом полихимиотерапии (ПХТ) на протяжении 25 лет, открытие и введение в практику моноклонального антитела CD20 ритуксимаба значительно улучшило результаты лечения больных ПМВКЛ.

Использование схем III генерации (MACOP-B, VACOP-B), комбинация моноклональных анти-CD20 антител с СНОР (R-CHOP), применение интенсивных режимов с длительной суточной инфузией (R-DA-EPOCH) демонстрируют высокую эффективность при ПМВКЛ [8–13], однако преимущества одного режима перед другим не были протестированы на большом клиническом материале в рамках одного исследовательского центра.

Встречается небольшое число исследований, демонстрирующих хорошие результаты лечения у больных ПМВКЛ после

проведения только лекарственного этапа. Так, S.Moskowitz и соавт. оценили результаты терапии больных ПМВКЛ с применением R-СНОР с консолидацией ПХТ ICE. Показатели 3-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) составили 78%, авторами предложено не проводить ЛТ в качестве консолидации полученной ремиссии [14].

В ретроспективном исследовании канадских авторов K.Savage и соавт. проанализированы результаты комбинированного лечения 153 больных ПМВКЛ. Было показано, что рутинное применение ЛТ в качестве консолидации после иммунохимиотерапии (n=50) не улучшило отдаленные результаты в сравнении с больными, которые не получали облучение (n=70). При медиане наблюдения 9 лет различия в показателях общей – ОВ ($p=0,77$) и безрецидивной выживаемости – БВ ($p=0,65$) в 2 подгруппах оказались незначительными. Это подтверждает вывод о возможности отказа от ЛТ при определенных условиях [15]. Аналогичное заключение делают и американские исследователи K.Dunleavy и соавт.: 3-летняя бессобытийная выживаемость у больных ПМВКЛ после программы ДАЕРОСН-R составляет 93%, при этом ЛТ была проведена только 2 пациентам [16].

С другой стороны, в подавляющем числе исследований отмечена важная роль дистанционной ЛТ на область средостения после иммунохимиотерапии у больных ПМВКЛ. Ее проведение заметно улучшает показатели ОВ, повышает частоту полных ответов на лечение. В ретроспективном многонациональном исследовании, проведенном P.Zinzani и соавт. в 2002 г., были оценены результаты лечения 426 больных ПМВКЛ. Оценивались три схемы ПХТ – СНОР/СНОР-like, M[V]АСОР-B режим и высокодозная химиотерапия с ауто-трансплантацией. Частота достигнутой полной ремиссии после завершения химиотерапии в 3 подгруппах была одинаковой (49, 51 и 53% соответственно), но она существенно возрастала после проведения ЛТ на область средостения (67, 84 и 77% соответственно). Авторы продемонстрировали достаточно высокие показатели 10-летней ОВ (44, 71 и 77% соответственно) и БВ (35, 67 и 78% соответственно) [17].

Данные наблюдения за 138 больными ПМВКЛ, получившими лечение в 13 институтах Италии, показали, что проведение ЛТ после химиотерапии улучшает результаты лечения в сравнении с только химиотерапией ($p=0,04$), увеличивает число полных ремиссий [18].

J.Wang и соавт. провели ретроспективный анализ влияния облучения после иммунохимиотерапии на результаты лечения 63 пациентов ПМВКЛ. Было определено, что проведение ЛТ на зону средостения одновременно с ритуксимабом после лекарственного этапа терапии (n=35) значительно повысило показатели 5-летней ОВ – 87% против 58% ($p=0,001$) и 5-летней ВБП – 75% против 39% ($p=0,001$) у 28 больных без лучевого этапа лечения [19].

A.Brossoli и соавт. из Болонского института гематологии в 2017 г. представили результаты 20-летнего опыта лечения 98 пациентов с ПМВКЛ. Все они получали химиотерапию по схеме МАСОР-B + ритуксимаб. ЛТ на область средостения была проведена 67 (68%) больным. Получены следующие результаты: после лекарственного этапа лечения полный ответ был зарегистрирован у 61 (62,2%) человека, частичный ответ получен у 27 (27,6%). После проведенной ЛТ 82 (83,7%) больных имели полный ответ на лечение, 6 (6,1%) – частичный. В течение первых 2 лет после лечения у 11 (11,2%) пациентов был отмечен рецидив болезни. Семнадцатилетняя ОВ составляет 72,0%. Авторы делают вывод о высокой эффективности схемы химиотерапии III поколения МАСОР-B, необходимости проведения консолидирующей ЛТ для увеличения полных ответов опухоли на лечение, ОВ пациентов. Авторы также обращают внимание на необходимость проведения дальнейших исследований для определения группы больных с полным ответом после иммунохимиотерапии, которым безопасно можно не осуществлять облучения [20].

После завершения лекарственного лечения у большинства пациентов с ПМВКЛ сохраняется большая резидуальная масса в средостении.

D.Smith и соавт. показали, что опухоль с остаточным объемом больше 100 см³ после химиотерапии является

статистически значимым фактором риска развития рецидива [21].

Оценка результатов позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), проведенной после химиотерапии у больных ПМВКЛ, может быть инструментом для определения целесообразности осуществления, выбора доз и объемов последующей ЛТ. В 2015 г. были опубликованы превосходные результаты лечения 115 больных ПМВКЛ в рамках исследования IELSG. Лечение включало иммунохимиотерапию и облучение области средостения. Пятилетний показатель ОВ и БВ больных составили 92 и 86% соответственно. В исследовании также были получены достоверно значимые различия между 5-летними показателями БВ у больных с разными результатами ПЭТ/КТ после всего проведенного лечения (DC1–3 в сравнении с DC4–5 – 99% против 68% соответственно; $p<0,0001$) [22].

Вместе с тем трактовка данных ПЭТ/КТ после проведенной иммунохимиотерапии во многих исследованиях неоднозначна и противоречива [23]. По-видимому, эта проблема будет разрешена после публикации результатов III фазы рандомизированного многоцентрового исследования IELSG 37, стартовавшего 1 ноября 2012 г., дизайн которого включает централизованную оценку влияния результатов ПЭТ и рандомизацию ПЭТ-негативных больных (DC1–3) после иммунохимиотерапии на дальнейшее наблюдение или консолидирующую ЛТ (в суммарной дозе 30 Гр, начало 3D-CRT – через 6–8 нед после химиотерапии), планируется набор 540 пациентов ПМВКЛ. Завершение исследования планируется в 2022 г. (www.ielsg.org).

Отсутствие патологического накопления радиофармпрепарата является важным предиктором хорошего прогноза, но ПЭТ-отрицательный ответ (DC1–3) не может полностью исключить наличие минимальной остаточной болезни, что может привести к развитию позднего рецидива.

Однако и ПЭТ-положительный ответ (DC4–5) после проведения лекарственного лечения нужно также интерпретировать с осторожностью, так как он имеет низкую прогностическую значимость (11–63%), что ограничивает его полезность в оценке остаточной массы (объясняется молодым возрастом больных, еще функционирующим тимусом, бурной иммунной реакцией на терапию моноклональными антителами) [24].

Учитывая молодой возраст больных и хорошие перспективы отдаленной выживаемости, наиболее остро встает вопрос снижения поздней токсичности лечения и, в частности, уменьшения дозы или полного отказа от ЛТ при ПЭТ-негативных результатах после лекарственного противоопухолевого этапа.

Вместе с тем риск раннего прогрессирования опухоли, крайне неблагоприятные результаты лечения рецидивов требуют очень взвешенного подхода к принятию решения и определению адекватной тактики 1-й линии терапии при ПМВКЛ. Очень важен выбор оптимального варианта первичного лечения, так как результаты терапии при прогрессировании или рецидиве ПМВКЛ крайне неутешительны.

Так, по данным J.Kuruville и соавт. (2008 г.), лишь 25% больных с рецидивами ПМВКЛ ответили на лечение, 2-летняя ОВ после выявления и терапии рецидивов составила 15% [25].

Выбор наиболее эффективного и менее токсичного режима химиотерапии, использование ПЭТ/КТ для прогнозирования заболевания и попытки уменьшения объема облучения, оценка возможностей современной 3D-ЛТ в сравнении с предыдущими методами в плане анализа частоты осложнений и числа локальных рецидивов – эти и другие актуальные задачи поставлены в основу данной научно-исследовательской работы.

Материалы и методы

Работа основана на анализе данных 131 больного с впервые выявленным диагнозом ПМВКЛ, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» с 2000 по 2017 г. У всех пациентов диагноз заболевания установлен на основании иммуноморфологического исследования опухолевой ткани с использованием расширенной панели

Рис. 1. Распределение больных ПМВКЛ в зависимости от режима химиотерапии, %.

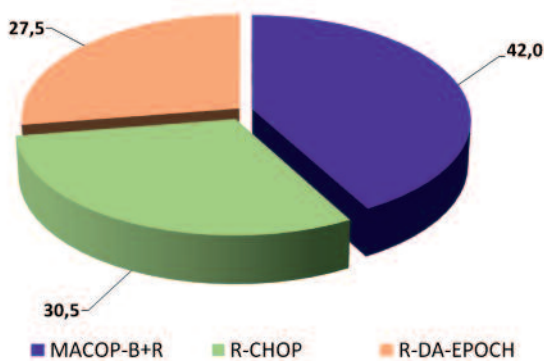
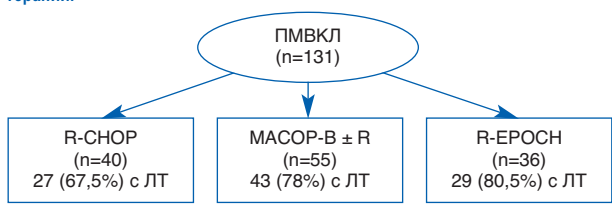


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от режима химиолучевой терапии.



антител: CD3, CD10, CD11c, CD15, CD20, CD23, CD30, PAX5, CD45, MuM.1, HLA-DR, Ki-67.

Для всех пациентов проводилась оценка международного прогностического индекса – МПИ (International Prognostic Index) [26], который включал в себя следующие неблагоприятные факторы: возраст старше 60 лет; повышение уровня ЛДГ; общее состояние больного, соответствующее 2–4-й степеням ECOG; III–IV стадии заболевания; наличие более одного очага экстранодального поражения. В соответствии с числом прогностических факторов выделено 4 группы риска раннего прогрессирования: низкая – 0–1 фактор, промежуточная низкая – 2 и промежуточная высокая – 3 (последние 2 часто объединяются в группу промежуточно-высокого риска), высокая (4–5 неблагоприятных факторов).

На разных исторических этапах лечение пациентов ПМВКЛ проводилось по 3 программам: MACOP-B+R, R-CHOP, R-DAEPOCH.

Для оценки эффективности лечения большинству больных выполнялось ПЭТ/КТ. У пациентов с выполненным ПЭТ-исследованием оценка эффекта производилась в соответствии с критериями Международной рабочей группы по критериям ответа (The International Working Group Response Criteria, 2014), у больных без ПЭТ – в соответствии с рекомендациями рабочего совещания в Cotswald, 1989 [27].

С целью консолидации ремиссии или с лечебной целью в случае наличия ПЭТ-позитивных очагов не позднее 28 дней после завершения лекарственного лечения больным проводилась ЛТ на зоны исходно вовлеченных лимфатических узлов и/или остаточных опухолевых масс размером более 2,5 см, разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) в 30–44 Гр (медиана дозы – 36 Гр, в редких случаях доза локального лучевого воздействия на остаточные опухолевые массы составляла 44 Гр).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS на основе созданной базы данных. Оценка включала корреляционный анализ, сравнение средних, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия χ^2 . Построение кривых выживаемости осуществлялось по методике Каплана–Мейера. Значимыми считались различия с вероятностью не менее 95% ($p \leq 0,05$). Оценка непосредственных осложнений лечения проводилась в соответствии со шкалой токсичности по критериям CTC-NCIC v.3.0 [28] и RTOG/EORTC [29].

Распределение больных ПМВКЛ, получивших ЛТ, в зависимости от схемы лекарственной терапии

Вся группа с ЛТ (n=99)	Абс.	%
MACOP-B+R	43	43,4
R-CHOP	27	27,3
R-EPOCH	29	29,3
Всего	99	100

Результаты и обсуждение

Клинической базой для нашего исследования послужили данные о 131 больном ПМВКЛ, получившем иммунохимиолучевое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» в 2005–2017 гг.

В исследование были включены 76 (58%) женщин и 55 (42%) мужчин. Медиана возраста составила 30 лет (от 16 до 70 лет). У большинства больных ПМВКЛ отмечался местно-локализованный опухолевый процесс в пределах переднего верхнего средостения с вовлечением органов грудной клетки: I–IIЕ стадии установлены у 87 (66%), III – у 8 (6%), IV – у 36 (28%) пациентов. Симптомы интоксикации определялись у 72 (55%) человек.

У всех пациентов первоисточником опухолевого роста явилась вилочковая железа. У 89 (68%) из 131 больного размеры образования в средостении превышали 10 см. Синдром сдавления ВПВ был установлен у 58 (44%) больных. В 21% случаев (28 больных) отмечено прорастание опухоли в магистральные сосуды, у 42 (32%) пациентов диагностирован тромбоз вен верхней половины туловища. Выявлена четкая корреляция между размерами опухоли в средостении и частотой развития тяжелых осложнений, таких как синдром ВПВ. Наличие последнего достоверно ассоциировалось с развитием тромбоза вен верхней конечности. Таким образом, наличие массивного опухолевого поражения средостения является прямым показанием к назначению антитромботической терапии (низкомолекулярный гепарин) в профилактическом или лечебном режиме.

Другим клиническим проявлением заболевания, отягчающим его течение, было развитие плеврита и/или перикардита. Наличие выпота в плевральной и перикардиальной полости отмечено соответственно у 47 (36%) и 45 (34%) больных. Сочетание плеврита и перикардита было у 26 (20%) пациентов.

В значительном проценте случаев (65%) у пациентов с ПМВКЛ были диагностированы различные экстранодальные поражения. В большинстве случаев (70%) при наличии отдаленных органных вовлечений не определялись увеличенные абдоминальные лимфатические узлы, что вновь подтверждает первичный экстранодальный характер заболевания с типичными путями дальнейшего метастазирования опухоли вне лимфатической системы. Само по себе наличие экстранодального вовлечения клинически отягчало течение ПМВКЛ: симптомы интоксикации были соответственно у 37 и 65% больных в зависимости от E-стадии. Наиболее частым из экстранодальных зон было поражение легочной ткани (68%). Поражение костного мозга не было установлено ни в одном случае.

Распределение больных по группам риска в зависимости от МПИ было следующим: низкая группа риска – 36 (28%) пациентов, промежуточная – 62 (47%), высокая – 33 (25%). Небольшая численность группы высокого риска раннего прогрессирования, скорее всего, объясняется молодым возрастом большинства больных и местно-распространенным (IIЕ стадия) опухолевым процессом в пределах грудной клетки.

На разных исторических этапах лечение пациентов проводилось по 3 программам: схема MACOP-B+R применена у 42% больных, R-CHOP – 30,5%, R-DA-EPOCH – 27,5% (рис. 1).

С целью консолидации ремиссии или с лечебной целью в случае наличия ПЭТ-позитивных очагов не позднее 28 дней после завершения лекарственного лечения 99 больным была проведена ЛТ на зоны исходно вовлеченных лимфатических узлов и/или остаточных опухолевых масс размером более 2,5 см, РОД 2 Гр 5 раз в неделю до СОД в 30–44 Гр

(медиана подведенной СОД составила 36 Гр, в редких случаях доза локального лучевого воздействия на остаточные опухолевые массы составляла 44 Гр). Распределение больных с проведенной иммунохимиолучевой терапией в зависимости от схемы осуществленной химиотерапии представлено в таблице и на рис. 2.

В наше исследование включены больные ПМВКЛ, комбинированное лечение (иммунохимиотерапия + ЛТ) которым проводилось в период с 2005 по 2017 г., и виды дистанционной ЛТ в этот временной период принципиально различались. Конвенциональная 2D-ЛТ была проведена 50 больным, 3D-конформная ЛТ – 49.

До 2009 г. пациентам с ПМВКЛ по завершении этапа химиотерапии осуществлялась дистанционная 2D-конвенциональная ЛТ. Она выполнялась на γ -терапевтическом аппарате РОКУС-АМ, линейных ускорителях электронов фирмы Phillips SL-75-5, Phillips-МТ без многолепесткового коллиматора диафрагмы. Лечение проводилось с использованием γ -излучения, фотонного излучения энергией 6 МэВ.

Главной отличительной особенностью предлучевой подготовки к конвенциональной ЛТ, осуществляемой на рентгеновских симуляторах фирмы Siemens, являлось то, что расчет лечебного плана производился только по одноплоскостным сечениям-срезам тела на уровне центров, выбранных на рентгеновском симуляторе полей облучения.

При выборе полей для лучевого воздействия на область средостения и при необходимости на зоны лимфооттока пользовались общепринятыми анатомическими ориентирами. Зоны пересечения полей облучения средостения и зон лимфооттока экранировались защитными блоками.

На рис. 3 представлена рентгенограмма больного с выбранным полем для проведения ЛТ на зону средостения.

В объем ЛТ в соответствии с рекомендациями тех лет включались все средостение, корни обоих легких, при указании на вовлечение в процесс легочной ткани – парамедиастинальные отделы легких, при наличии данных о поражении периферических лимфатических узлов они также включались в зону облучения.

Лечение проводилось РОД 2 Гр, СОД колебались от 30 до 40 Гр в зависимости от результатов, полученных после проведенной ПХТ.

На рис. 4 представлены примеры дозового распределения при проведении ЛТ на область средостения с двух встречных переднезадних полей.

С 2009–2010 гг. после полного переоснащения отделения 3D-конформная ЛТ проводилась на 6 линейных ускорителях электронов модели Clinac 2300 CD, Clinac iX, Clinac 600C и Clinac 600EX (Varian Medical Systems) с интегрированными многолепестковыми коллиматорами диафрагм Millennium 120, встроенными рентгеновскими системами портальной визуализации, работающими в режимах рентгенографии, рентгеноскопии, томографии в коническом пучке (СВСТ); системой синхронизации ЛТ с дыханием. Лечение проводилось с использованием фотонов энергией 6 и 18 МэВ, электронов энергией от 9,12 и 18 МэВ.

Первым этапом топометрической подготовки к проведению 3D-конформной ЛТ являлось выполнение исследования на компьютерном томографе с виртуальной симуляцией Light Speed RT 16, КТ-симуляторах с функцией виртуальной симуляции VCT Light Speed GE (компании General Electric и SOMATOM Definition AS – с шагом исследования 2,5–5 мм). При проведении предлучевой подготовки и во время всего курса ЛТ использовались фиксирующие приспособления – позираторы с четкой фиксацией головы пациентов в специальном подголовнике, угла подъема грудной клетки, углов отведения обеих верхних конечностей, позволяющих точно воспроизводить положение пациентов при последующей КТ и ежедневных укладках на протяжении всего курса ЛТ. Для фиксации нижних конечностей также использовались специальные подставки (подколенники); рис. 5.

Исследование на компьютерном томографе проводилось с шагом 2,5–5 мм. Полученные в цифровом виде изображения на КТ передавались на рабочую станцию с помощью информационно-управляющей системы Agia, где врач-ра-

Рис. 3. Пример выбора полей для лучевого воздействия на средостение с ориентированием на костные структуры при подготовке к 2D-ЛТ. Обозначены ориентиры для экранирования нормальных тканей (легочная и сердечная).

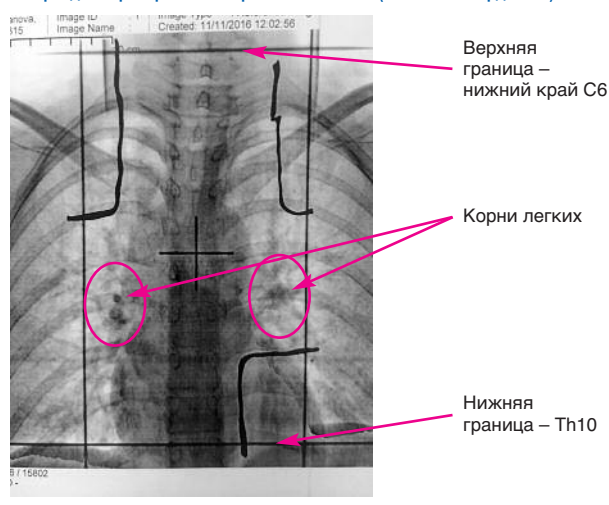
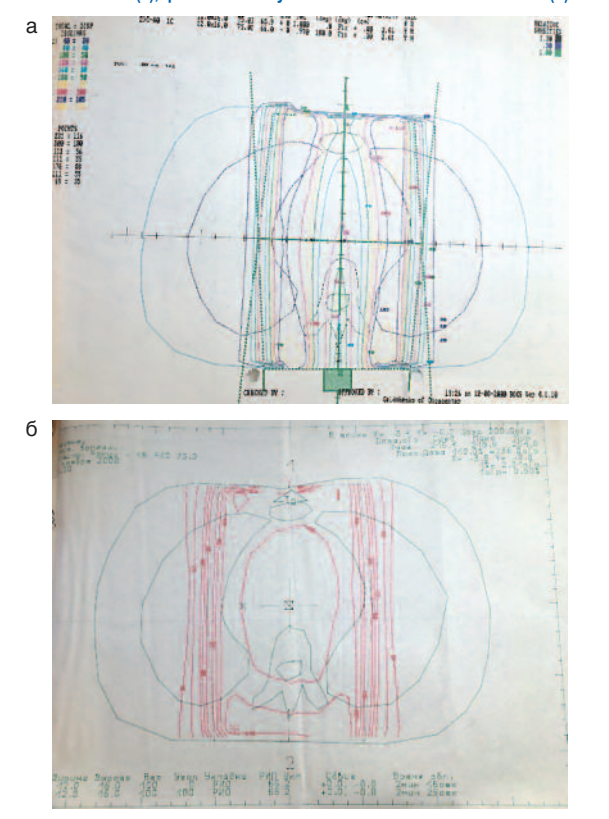


Рис. 4. Примеры дозового распределения при проведении ЛТ на зону средостения с двух встречных переднезадних полей на γ -терапевтическом аппарате РОКУС-66 АМ (а), фотонным излучением с блоком на спинной мозг (б).

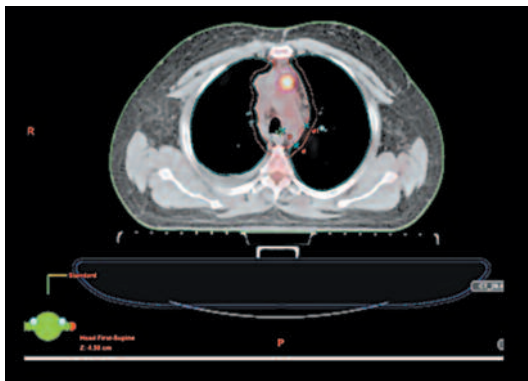


диолог на каждом срезе поэтапно оконтуривает критические органы (легкие, сердце, спинной мозг, печень) с формированием мишени для лучевого воздействия, обозначает лечебную дозу. Проведение этапов предлучевой подготовки, планирования программ ЛТ больным в нашем исследовании выполнялось согласно рекомендациям Международных комиссий по радиационным единицам и измерениям ICRU-62, ICRU-83, которые вводят определения лечебных объемов, методы нормировки и предписания дозы, принципы разработки лечебного плана, необходимого для выполнения предписаний. Согласно этим рекомендациям при планировании нами выделялись следующие объемы облучения – GTV (Gross Tumor Volume), CTV (Clinical Target Volume), PTV (Planning Target Volume). При выборе программ мы

Рис. 5. Фиксирующее приспособление позиборд (а) и положение больного на позиборде на столе компьютерного симулятора во время предлучевой подготовки (б).



Рис. 6. Слияние ПЭТ- и КТ-изображений на этапе объемного планирования больной М.

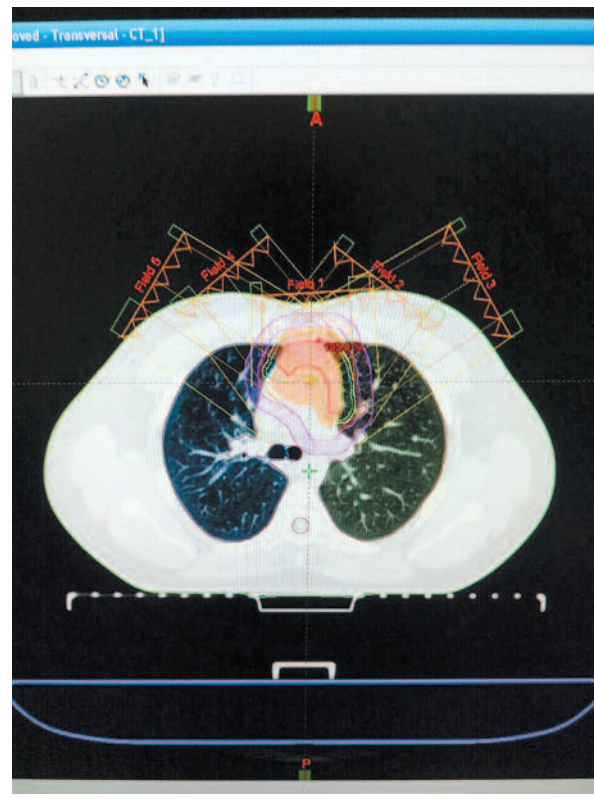


стремились к тому, чтобы величина поглощенной дозы радиации в различных точках облучаемого объема PTV, согласно рекомендациям Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям ICRU-50, ICRU-62, варьировала от 95 до 107% [30].

С 2010 г. многие исторически принятые концепции дозы и объема ЛТ у больных НХЛ были пересмотрены в связи с появлением современных средств визуализации и планирования. А с 2014 г., согласно рекомендациям ILROG (International Lymphoma Radiation Oncology Group), мы применили новую концепцию для определения объемов ЛТ – ISRT – involved site radiotherapy – с включением исходно пораженных лимфатических узлов и зон экстранодального распространения (перикард, легочная ткань), определяемых с помощью КТ или ПЭТ/КТ с отступами в зависимости от конкретной клинической ситуации, произошло уменьшение объемов ЛТ в краниокаудальном направлении.

Начиная с 2010 г. в практику лечения больных ПМВКЛ широко вошел новый метод исследования с оценкой активности определяемых на КТ-срезах опухолевых масс – ПЭТ/КТ – современный неинвазивный радионуклидный метод метаболической визуализации, широко используемый в онкологии для стадирования, оценки эффективности

Рис. 7. Дозовое распределение при лечении пациентки М. с ПМВКЛ.



лечения и определения прогноза заболевания. Фтордезоксиглюкоза, меченная 18-фтором (18F-ФДГ), является одним из самых распространенных радиофармпрепаратов в ПЭТ-диагностике.

Уровень метаболической активности опухоли у больных ПМВКЛ определяет СОД. С 2010 г. при выборе объемов облучения мы использовали новые технологии наложения данных ПЭТ/КТ и КТ во время проведения предлучевой подготовки, что увеличивало точность подведения лучевой дозы. На рис. 6 представлено слияние ПЭТ-, КТ-изображений.

Следующим этапом предлучевой подготовки является расчет дозного плана с помощью специальных математических программ прямого и инверсного 3D- и 4D-планирования на компьютерных станциях TMS-Helax (до 2009 г.) и системе компьютерного планирования Eclipse 8–11 (Varian Medical System). Процедура планирования состоит в выборе оптимального набора полей облучения с учетом массы каждого, использования устройств формирования полей (клиновидные фильтры, блоки).

Методические аспекты облучения (количество, размеры и взаиморасположение полей), энергия излучения подбирались индивидуально для каждой пациентки с учетом анатомического строения, экранирования критических для облучения органов. Лучевое воздействие на зоны исходного поражения в средостении и/или периферические лимфатические узлы осуществлялось с применением фотонного излучения энергией 6 и 18 МэВ. Чаще всего использовались методика 3D-CRT и методика вперед (прямого) спланированного IMRT – методика «поле-в-поле», при которой к двум тангенциальным полям добавляются несколько небольших фигурных (сформированных с помощью многолепесткового коллиматора диафрагмы) полей для создания гомогенного распределения дозы в лечебном объеме – уменьшения зон максимумов дозы и подведения дозы к «недооблученным» зонам. Пример такого дозового распределения представлен на рис. 7.

Дополнительным средством оценки качества плана облучения является использование данных гистограмм доза–объем (DVH – Dose Volume Histogram).

Рис. 8. Пример гистограммы доза–объем для больной М. с кривыми дозовой нагрузки на легкие, сердце, РТВ.

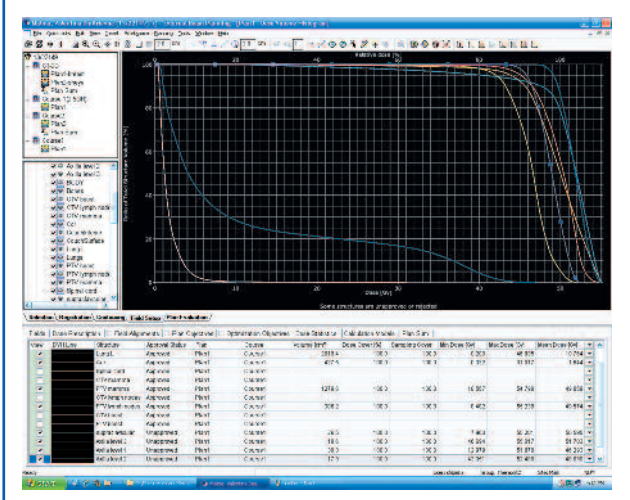
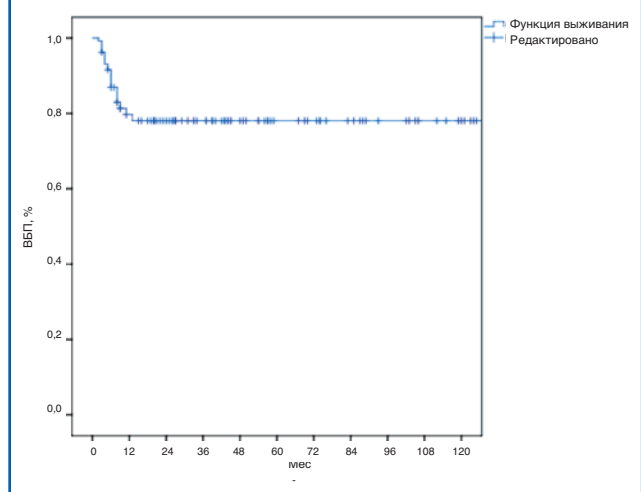


Рис. 9. ВБП 131 больной ПМВКЛ.



DVH представляет собой график распределения дозы в облучаемом объеме (чаще всего в PTV и в каждом критическом органе). Обычно проводится расчет нескольких планов облучения с построением DVH для каждого плана. На рис. 8 представлена DVH рассчитанного лечебного плана.

Именно на основе анализа DVH выбирался оптимальный план лечения с подведением максимальной дозы на опухоль и минимальной на органы риска, но без ущерба для полного покрытия запланированной дозой планируемого лечебного объема. При определении толерантных доз до 2010 г. лучевые терапевты пользовались таблицами Emami по уровню минимальных и максимальных доз с риском развития тяжелых повреждений нормальных тканей у 5 или 50% больных, развивающихся в течение 5 лет наблюдения [31]. С 2010 г. мы руководствовались рекомендациями QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) [32].

Результаты лечения

Эффективность лечения во всей группе больных ПМВКЛ оказалась высокой: ремиссия достигнута у 114 (87%) больных, 3-летняя ВБП составила 78%, ОВ – 88% (рис. 9, 10). При медиане наблюдения 37 мес, у 17 (13%) из 131 больного в сроки до 13 мес от начала противоопухолевого лечения был рецидив или прогрессирование заболевания; ни одного позднего рецидива не выявлено.

Получены достоверные различия в непосредственной эффективности различных режимов химиотерапии. Так, из 17 больных, пролеченных без эффекта, 7 (41%) получили MASOP-B+R, 9 (53%) – R-CHOP и только 1 (6%) пациенту проведена схема R-DA-EPOCH ($p=0,005$). Эффективность 1-й линии терапии определяла в целом судьбу больных ПМВКЛ. Так, в нашем исследовании у 17 пациентов было раннее прогрессирование опухоли. Им назначены различные режимы 2-й линии терапии, в 5 случаях выполнена высокодозная химиотерапия с поддержкой аутологических гемопоэтических стволовых клеток, в 2 – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Тем не менее лечение этой группы больных оказалось малоэффективным – 12-месячная ОВ не превышала 37% (медиана – 17 мес); рис. 11.

Выявлены статистически значимые различия в длительности противоопухолевого эффекта в зависимости от режима химиотерапии: 3-летняя ВБП составила 78% (MASOP-B+R), 65% (R-CHOP) и 91% (R-DA-EPOCH) соответственно. Эффективность различных режимов химиотерапии трансформировалась и в сроки жизни больных: 3-летняя ОВ была 88, 62 и 97% соответственно (рис. 12, 13). Обращает на себя внимание факт, что программа R-CHOP значительно уступает по показателям ВБП и ОВ остальным двум другим режимам. Мы сопоставили эффективность двух интенсивных режимов химиотерапии, исключив из анализа 40 больных ПМВКЛ, которые получали лечение по

Рис. 10. ОВ 131 больной ПМВКЛ.

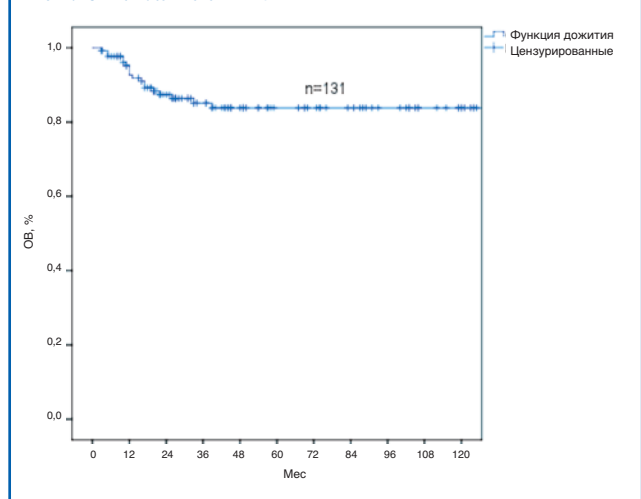
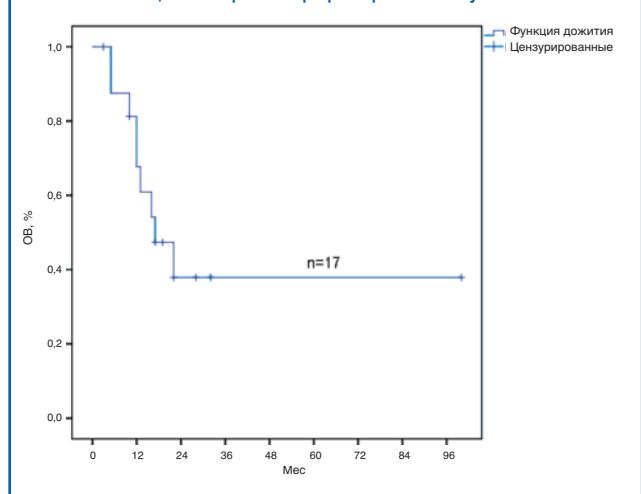
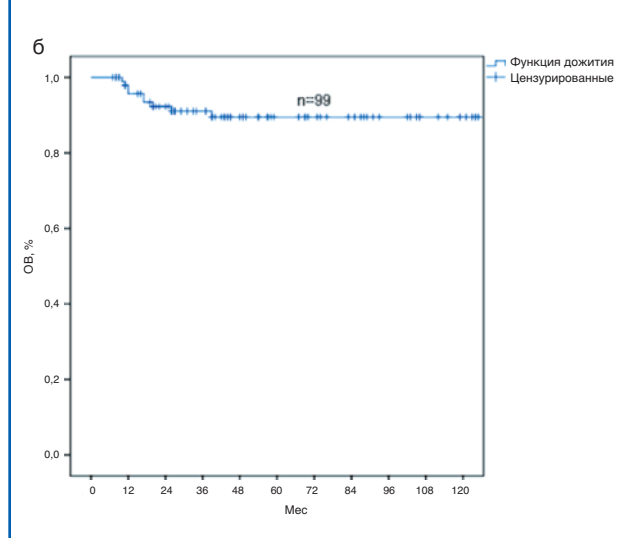
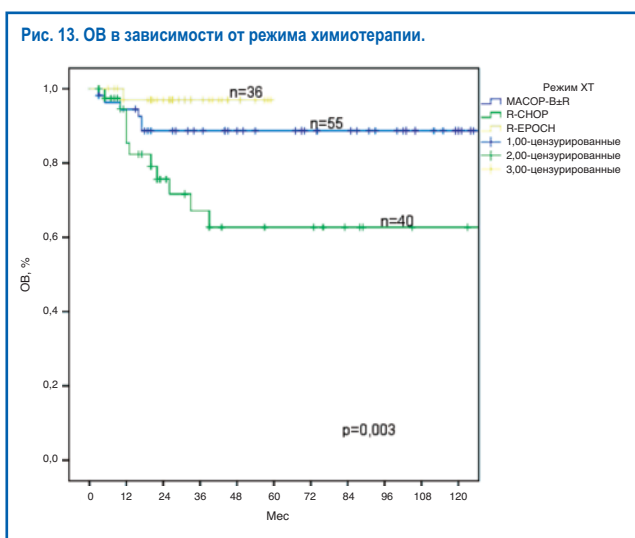
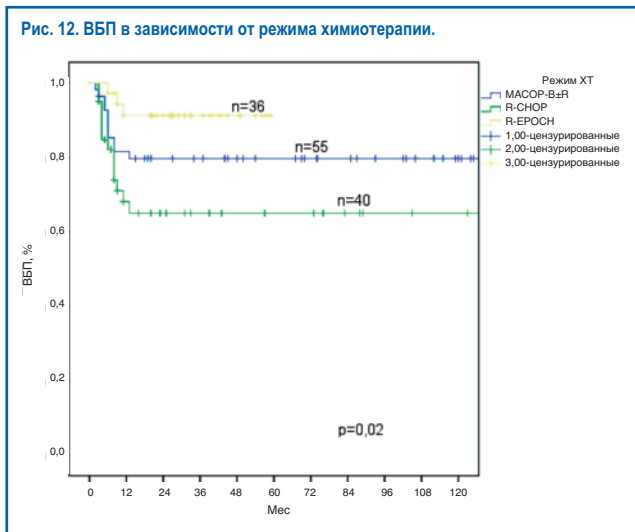


Рис. 11. ОВ 17 пациентов с ранним прогрессированием опухоли.



схеме R-CHOP. Оказалось, что при сравнении режимов MASOP-B-R и R-DAEPOCH статистически значимых различий в ВБП и ОВ не получено.

Таким образом, интенсивные режимы иммунохимиотерапии имеют статистически значимые преимущества перед стандартной программой R-CHOP и принципиально не отличаются друг от друга по эффективности. Следовательно, для выбора той или иной интенсивной программы значенные могут иметь другие факторы, такие как токсичность,



стоимость, режим (амбулаторный или стационарный) выполнения химиотерапии, а также число больных в каждой лечебной подгруппе, нуждающихся в ЛТ.

Нами проанализированы результаты лечения в группе 99 больных ПМВКЛ, которым выполнено запланированное иммунохимиолучевое лечение. При медиане наблюдения 37 мес нами зарегистрированы высокие показатели 3-летней ОВ – они составили 91%, ВБП – 88% (рис. 14).

Выполнена оценка частоты развития локальных рецидивов в группе 99 больных в зависимости от вида ЛТ – 2D-ЛТ (n=50) и 3D-конформная ЛТ (n=49). Группы были сопоставимы по клиническим признакам и типу лекарственного лечения. При медиане наблюдения 37 мес в группе с проведенной 2D-ЛТ как этапа комбинированного лечения было зарегистрировано 8 (16%) локальных рецидивов в зоне облучения в сравнении с 4 (8%) рецидивами у больных, получивших 3D-конформную ЛТ. Однако этот факт не влиял в целом на сроки отдаленной выживаемости больных ПМВКЛ ($p=0,2$).

В то же время частота ранних и поздних лучевых осложнений зависела от технологии выполнения облучения. Рентгенологически выявляемые повреждения легочной ткани статистически значимо чаще отмечались при проведении 2D- по сравнению с 3D-ЛТ [у 16 (32%) и 9 (18%) больных соответственно $p<0,05$], клинически выраженные пневмониты также достоверно чаще наблюдались у больных с проведенной 2D-ЛТ – у 7 (14%) человек – в сравнении с 3 (6%) больных ПМВКЛ из группы с проведенной 3D-конформной ЛТ.

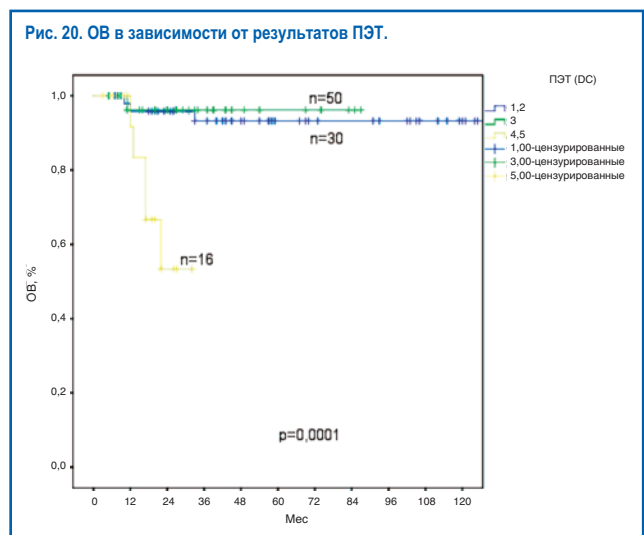
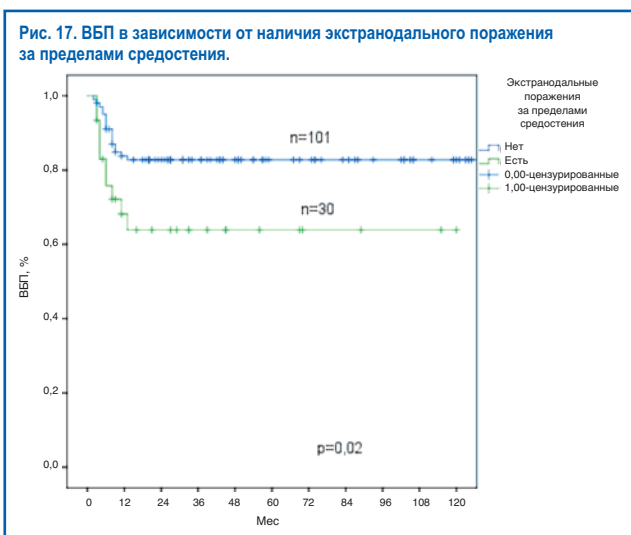
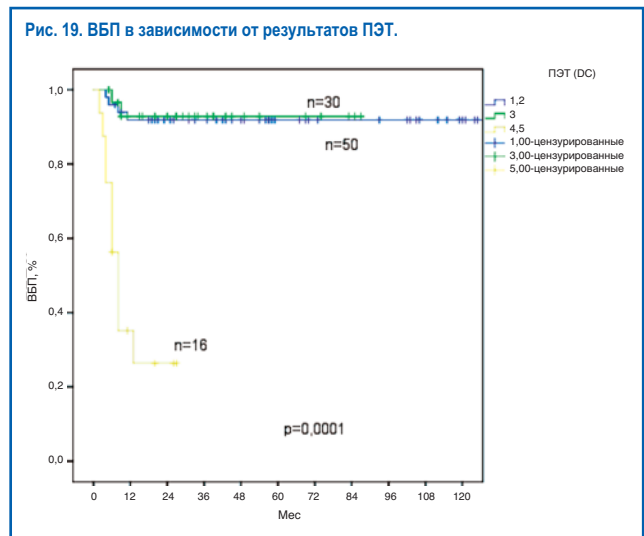
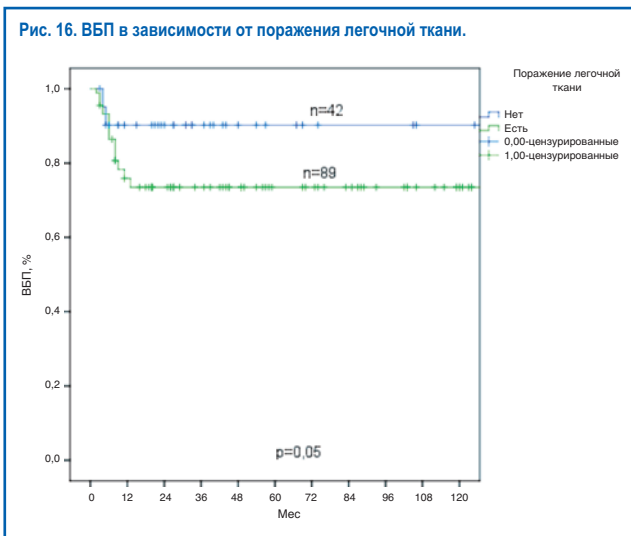
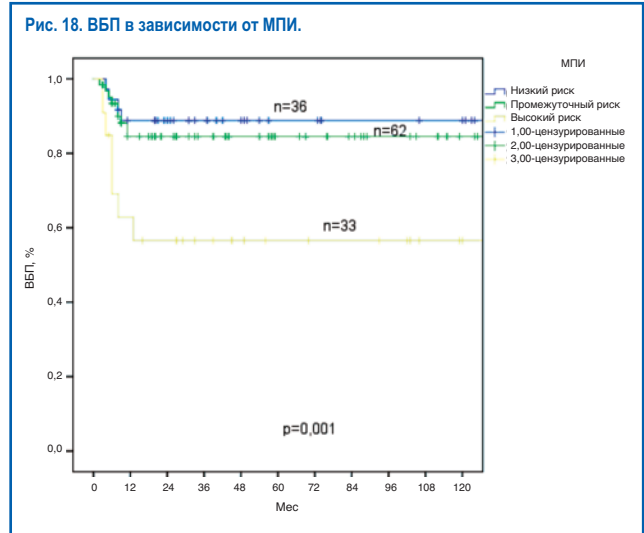
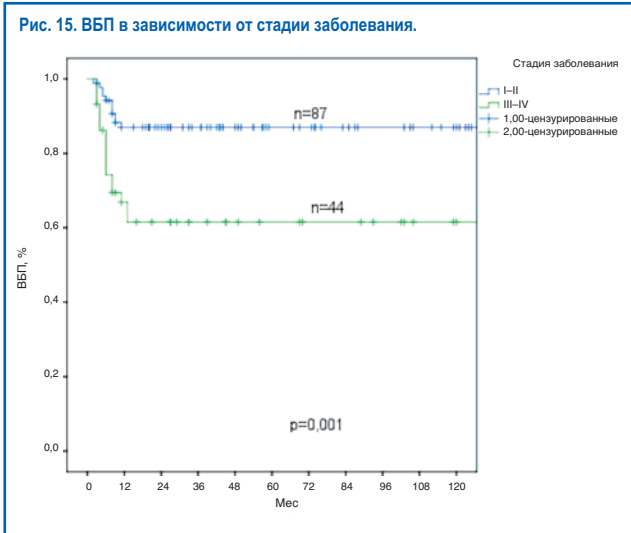
Нами изучено влияние различных клинических факторов на дальнейшее течение заболевания. Оказалось, что генерализованные III–IV стадии, вовлечение легочной ткани и

распространение опухоли экстранодально за пределами грудной клетки статистически значимо ассоциировались с худшими показателями ВБП (рис. 15–17). Больные с низким и промежуточным риском раннего прогрессирования в соответствии с МПИ имеют примерно одинаковые шансы на долгосрочную ВБП в отличие от больных группы высокого риска (рис. 18). Снижение уровня гемоглобина и лейкоцитоз выше $15 \cdot 10^9$ на момент диагностики опухоли также коррелировали с результатами 3-летней ВБП ($p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно). В то же время другие клинические факторы, такие как пол, возраст, наличие симптомов интоксикации, размеры опухоли средостения, повышение ЛДГ, не имели самостоятельного влияния на дальнейшее течение заболевания.

Для оценки эффективности лекарственного лечения 99 (76%) больным проводилась ПЭТ с [18]-фтор-2-дезоксид-глюкозой (FDG). В нашем исследовании 50 (51%) из 99 пациентов были ПЭТ-негативными, 16 (16%) – ПЭТ-позитивными и у 33 (33%) определялись очаги резидуального накопления в средостении, соответствующие критериям DC3 (сомнительные данные).

Изучена взаимосвязь между результатами ПЭТ и дальнейшим течением заболевания. Оказалось, что 3-летняя ВБП практически не различается в группе больных с негативными и сомнительными данными ПЭТ (93 и 91% соответственно) и была статистически значимо хуже у ПЭТ-позитивных пациентов (26% с медианой 8 мес); рис. 19. Такие же результаты получены при оценке 3-летней ОВ: 93, 96 и 53% соответственно (рис. 20).

Поскольку результаты лечения ПЭТ-негативных и ПЭТ-сомнительных больных не различаются, мы объедини-

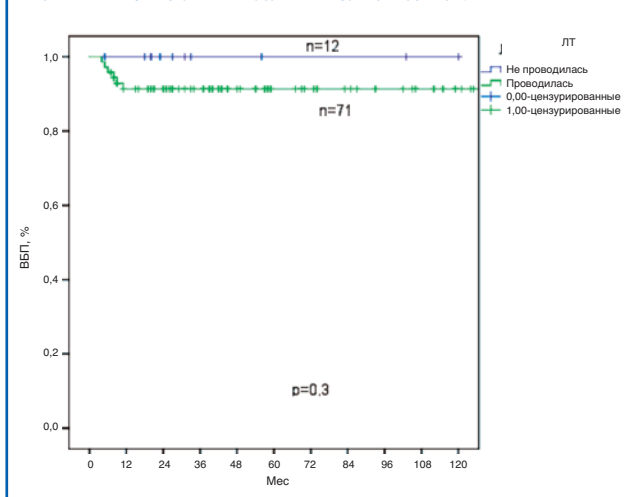


ли их в одну группу и в дальнейшем анализировали вместе. В таком случае негативными (DC1–3) после иммунохимиотерапии были 83 (84%), а позитивными – 16 (16%) больных. Оказалось, что 3-летняя ВБП статистически значимо зависела от данных ПЭТ – 93 и 26% (медиана – 8 мес). Достоверные различия получены также в сроках жизни больных: 3-летняя ОВ 93 и 53% соответственно.

Обобщая полученные результаты, можно сделать вывод, что ПЭТ является важным прогностическим инструментом

при лечении больных ПМВКЛ. Сохранение интенсивного свечения после иммунохимиотерапии, соответствующее уровню накопления радиофармпрепарата в печени (DC4, 5), является мощным неблагоприятным фактором и предиктором плохого прогноза отдаленной выживаемости. Именно эта группа больных, по-видимому, считается кандидатом для эскалации лечения, в частности, применения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичских гемопоэтических стволовых клеток.

Рис. 21. ВБП ПЭТ-негативных больных в зависимости от ЛТ.



Безусловно, важной и интересной остается возможность отказа от ЛТ у ПЭТ-негативных больных ПМВКЛ. В нашем исследовании у 83 человек после лекарственного лечения результаты ПЭТ были негативными. ЛТ проведена у 71 (85%) из 83 ПЭТ-негативных больных. Необходимо отметить, что у 12 из 83 пациентов, которые не получили облучение, рецидивов не было. ВБП не различалась у ПЭТ-негативных больных в зависимости от того, была или нет ЛТ: 3-летняя ВБП 100 и 91% соответственно (рис. 21). Не получены также статистически значимые различия и в сроках ОВ в двух указанных группах.

Однако следует отметить, что решение отказаться от ЛТ принималось не только на основании ПЭТ-данных, но и в зависимости от режима химиотерапии и при отсутствии остаточной опухоли (более 2,5 см) в средостении. Именно у

этой подгруппы больных ПМВКЛ можно без потери эффективности отказаться от облучения.

Необходимо обратить внимание на существование ложно негативных результатов: у 6 из 83 ПЭТ-негативных больных в ранние сроки до 13 мес были диагностированы рецидивы заболевания. Возможно, это связано с некорректной трактовкой специалистами результатов ПЭТ или нарушением методики его выполнения. Этот факт требует дальнейшего накопления материала и делает сомнительным возможность отмены ЛТ у всех ПЭТ-негативных больных.

Заключение

Проведение интенсивных программ иммунохимиотерапии в сочетании с современной 3D-конформной ЛТ позволяет получить хорошие отдаленные результаты у большинства больных ПМВКЛ, при этом отмечаются меньшая частота локальных рецидивов и небольшой процент повреждения нормальных тканей. Основную проблему при ПМВКЛ составляют больные с рефрактерным течением опухоли – у 17 из 131 пациента прогрессирование заболевания наблюдалось в сроки до 13 мес от начала противоопухолевого лечения, поздних рецидивов не отмечалось. Лечение этой группы больных оказалось малоэффективным – 12-месячная ОВ не превышала 37% (медиана – 17 мес). Предложенный выше алгоритм лечения больных ПМВКЛ позволяет, с одной стороны, отказаться от ЛТ, снизив частоту лучевых осложнений у больных с низким риском рецидива заболевания («дээскалация» лечения), с другой – выделяет группу больных, которым показана ранняя «эскалация» с применением высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Данный дифференцированный подход может послужить базой для «персонализации» лечения больных ПМВКЛ. Дальнейшее накопление клинического материала и анализ полученных результатов позволят при сохранении высокой эффективности минимизировать раннюю и позднюю токсичность, связанную с применением ЛТ, у молодого контингента больных ПМВКЛ.

Литература/References

1. Сотников В.М. Лучевая терапия в современных программах лечения неходжкинских лимфом. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996. / *Sotnikov VM. Luchevaia terapiia v sovremennykh programmakh lecheniia nekhodzjkinskikh limfom. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1996. [in Russian]*
2. Виноградова Ю.Н. Значение лучевой терапии при химиолучевом лечении больных неходжкинскими лимфомами. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2015. / *Vinogradova Ju.N. Znachenie luchevoi terapii pri khimioluchevom lechenii bol'nykh nekhodzjkinskimi limfomami. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 2015. [in Russian]*
3. Трофимова О.П., Ткачев С.И., Юрьева Т.В. Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкологии. *Клин. онкогематология*. 2013; 6 (4): 355–64. / *Trofimova O.P., Tkachev S.I., Iur'eva T.V. Proshloe i nastoiashchee luchevoi terapii v onkologii. Klin. onkogematologii. 2013; 6 (4): 355–64. [in Russian]*
4. Moller P, Lammler B, Herrmann B et al. The primary mediastinal clear cell lymphoma of B-cell type has variable defects in MHC antigen expression. *Immunology* 1986; 59 (3): 411–7. DOI: 10.1007/bf00705408
5. Bishop PC, Wilson WH, Pearson D et al. CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17 (8): 2479–85.
6. Levitt LJ, Aisenberg AC, Harris NL et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mediastinum. *Cancer* 1982; 50 (11): 2486–92. DOI: 10.1002/1097-0142 (19821201)50: 11<2486: AID-CNCR2820501138>3.0.CO; 2-G
7. Поддубная И.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолипролиферативных заболеваний. Под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко 2016; с. 155–61. / *Poddubnaia I.V. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu limfoproliferativnykh zabolevaniu. Pod red. I.V.Poddubnoi, V.G.Savchenko 2016; s. 155–61. [in Russian]*
8. Hamlin PA, Portlock CS, Straus DJ et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br J Haematol* 2005; 130 (5): 691–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05661.x
9. Rosenwald A, Wright G, Leroy K et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003; 198 (6): 851–62. DOI: 10.1084/jem.20031074
10. Jacobson JO, Aisenberg AC, Lamarre L et al. Mediastinal large cell lymphoma. An uncommon subset of adult lymphoma curable with combined modality therapy. *Cancer* 1988; 62 (9): 1893–8. DOI: 10.1002/1097-0142 (19881101)62: 9<1893: AID-CNCR2820620904>3.0.CO; 2-X
11. Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M et al. 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. *Blood* 1999; 94 (10): 3289–93.
12. Todeschini G, Ambrosetti A, Meneghini V et al. Mediastinal large-B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 21 patients. *J Clin Oncol* 1990; 8 (5): 804–8.
13. Bertini M, Orsucci L, Vitolo U et al. Stage II large B-cell lymphoma with sclerosis treated with MACOP-B. *Ann Oncol* 1991; 2 (10): 733–7.
14. Moskowitz CH, Schöder H, Teruya-Feldstein J et al. Risk-Adapted Dose-Dense Immunochemotherapy Determined by Interim FDG-PET in Advanced-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28 (11): 1896–903. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5942
15. Savage KJ, Al-radjbi N, Voss N et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol* 2006; 17 (1): 123–30.
16. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS et al. Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *New Engl J Med* 2013; 368 (15): 1408–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1214561
17. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Haematologica* 2002; 87 (12): 1258–64.

18. Todeschini G, Secchi S, Morra E et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multi-centre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MA-COP-B/VACOP-B. *Br J Cancer* 2004; 90: 372–6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601460
19. Wang J, Liu X, Ma F et al. Role of radiotherapy in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Oncol Letters* 2015; 10 (5): 2925–30. DOI: 10.3892/ol.2015.3700
20. Broccoli A, Casadei B, Stefoni V et al. The treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: a two decades monocentric experience with 98 patients. *BMC Cancer* 2017; 1 (17): 1–8. DOI: 10.1186/s12885-017-3269-6
21. Smith D. *Oncology* 1998; 55: 284–8.
22. Martelli M, Ceriani L, Zucca E et al. [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Survival After Chemoimmunotherapy for Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol* 2014; 32 (17): 1769–75. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.7524
23. Pinnix CC, Dabaja B, Ahmed MA. Single-Institution Experience in the Treatment of Primary Mediastinal B Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy in the Setting of Response Assessment by 18Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. Series: Radiation and the Modern Management of Lymphoma* 2015; 92 (1): 113–21. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.006
24. Асланиди ИП, Мухортова О.В., Катунина Т.А. и др. Современные аспекты применения позитронно-эмиссионной томографии при лимфомах. *Клин. онкогематология*. 2015; 8 (1): 13–25. / Aslanidi IP, Mukhortova OV, Katunina TA. i dr. *Sovremennye aspekty primeneniia pozitronno-emissionnoi tomografii pri limfomakh. Klin. onkogematologiya*. 2015; 8 (1): 13–25. [in Russian]
25. Kuruwilla J, Pintilie M, Tsang R et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia Lymphoma* 2008; 49 (7): 1329–36. DOI: 10.1080/10428190802108870
26. The international non-hodgkin lymphoma prognostic factors project. *NEJM* 1993; 329: 987–94.
27. Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1990; 17: 43–50.
28. *Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute*, 2005.
29. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (5): 1341–6.
30. ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements – 1999.
31. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. Series: Three-Dimensional Photon Treatment Planning Report of the Collaborative Working Group on the Evaluation of Treatment Planning for External Photon Beam Radiotherapy* 1991; 21 (1): 109–22. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90171-Y
32. Marks LB, Yorke ED, Jackson A et al. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. Series: Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic* 2010; 76 (3). Suppl: S10–S19. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754

Сведения об авторах

Трофимова Оксана Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния радиологического ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dr.trofimova@mail.ru

Заводнова Инга Зурабовна – врач-онколог отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: inga.ilyasova@gmail.com

Тумян Гаяне Сепуговна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: gaytum@mail.ru

Прямикова Юлия Ивановна – врач-радиотерапевт отд-ния радиологического ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: pryamikovajulia@rambler.ru

Волкова Надежда Владимировна – врач-радиотерапевт отд-ния радиологического ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: drevkova@mail.ru

Зайченко Оксана Станиславовна – медицинский физик отд-ния радиологического ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Назаренко Алексей Витальевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием радиологическим ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: ilxhoff@mail.ru