

Лучевая терапия в комбинированном лечении неходжкинских лимфом

Цитирование: Виноградова Ю. Н., Ильин Н. В. Лучевая терапия в комбинированном лечении неходжкинских лимфом // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск 2. С. – 44–48.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-44-48

В работе с учетом результатов международных исследований последних лет и собственных данных (350 больных неходжкинскими лимфомами I–IV стадий, получавших лучевое лечение или химиолучевое лечение в РНЦРХТ в 1998–2013 гг.) рассмотрены состояние и перспективы применения современной лучевой терапии в комбинированном лечении больных различными видами лимфом. Показано большое значение лучевого лечения в достижении полных ремиссий после лекарственного лечения у пациентов диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, фолликулярной лимфомой, лимфомой желудка, органа зрения. Продемонстрирована важная роль ПЭТ с 18F-ФДГ в оценке результатов терапии. Получены обнадеживающие результаты лучевой терапии электронами больных лимфомами кожи. Разработаны показания к проведению лучевой терапии больных множественной миеломой и плазмоцитомами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Неходжкинские лимфомы, лучевая терапия

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Виноградова Юлия Николаевна – ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, e-mail: winogradova68@mail.ru

Ильин Николай Васильевич – ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, e-mail: ilyin_prof@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Многие десятилетия XX века лучевая терапия лимфом занимала ведущее место в лечении этой категории больных, но в связи с бурным и эффективным развитием химио- и таргетной терапии роль лучевого лечения при различных видах лимфом становится менее определенной и неясной во многих клинических ситуациях. В России единственное большое исследование о значении лучевой терапии у больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ) выполнено почти 20 лет назад [1]. В последние годы активно совершенствуются методики лучевой терапии в общей онкологии [2]. Лимфомы являются высокочувствительными к ионизирующим излучениям новообразованиями, поэтому изучение места лучевой терапии, ее значения в эпоху современного лекарственного лечения представляется актуальным и важным, учитывая и то обстоятельство, что результаты химиотерапии даже при использовании современных лекарственных препаратов не всегда являются обнадеживающими.

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ). Стандартом лечения низкой и низкой/промежуточной групп риска является 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР. В эру до ритуксимаба в двух рандомизиро-

ванных американских исследованиях (SWOG и ECOG) [3;4] на больших группах больных I–II стадий показано убедительное преимущество химиолучевого лечения – СНОР в сочетании с облучением первично пораженных зон по сравнению с только полихимиотерапией (ПХТ) по критерию 15-летней беспрогрессивной выживаемости, на 11–15% превышающую показатели контрольной группы. При частичной ремиссии после ПХТ больные получали суммарную очаговую дозу 40 Гр, при полной – 30 Гр. Значение лучевой терапии остается важным и при схеме R-СНОР. В исследовании MD Anderson Cancer Center [5] показано увеличение 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных ранними стадиями ДВКЛ, получавших консолидирующую лучевую терапию после 6–8 циклов R-СНОР. При распространенных стадиях ДВКЛ в США и других странах также продемонстрировано улучшение результатов при химиолучевой терапии по сравнению с только ПХТ. В работе Aviles et al. [6] 155 больных ДВКЛ IV стадии исходно с крупными очагами, которые достигли с помощью химиотерапии полной или частичной ремиссии, были рандомизированы на группы наблюдения или дополнительной лучевой терапии 40–50 Гр на пораженные зоны. 5-летняя бессобытийная выживаемость была в 2 раза выше у пациентов, получавших лучевую терапию (72% против 35%), так же, как и общая (81%

против 55%). В их более позднем исследовании [7] – 341 больной ДВКЛ с крупными очагами ≈ 10 см – с полным ответом после ПХТ были рандомизированы на ветвь с лучевым лечением (пораженные зоны, 40 Гр) и без него. 5-летняя бессобытийная и общая выживаемость у больных, получавших лучевую терапию, составила 82% и 87%, в контроле – 55% и 66%. В Милане 97 больных ДВКЛ II–IV стадией с исходно крупными очагами и полной ремиссией после ПХТ были рандомизированы. 5-летняя общая выживаемость была выше у пациентов, получавших лучевую терапию; также рецидив у них возникал позже. Указывают, что применение облучения является независимым благоприятным прогностическим фактором. Группа пожилых > 60 лет больных из исследования RICOVER-60, получавших иммунохимиотерапию и дополнительную лучевую терапию на крупные очаги 36 Гр сравнивалась с таковой без облучения. Показано благоприятное влияние лучевого лечения на бессобытийную и общую выживаемость [8].

По нашим данным после этапа лекарственного лечения у больных ДВКЛ лучевая терапия (30–36 Гр) способствует увеличению частоты полных (неуверенных полных) ремиссий на 24,4%, что несомненно важно в плане улучшения отдаленных результатов. Рецидивов в зонах облучения не было [9]. Исходное ПЭТ-исследование 18F-ФДГ позволяет уточнить распространение опухоли. Полный метаболический ответ после лекарственной терапии наблюдали лишь у 79,4% пациентов, но после лучевого лечения все обследованные больные с отсутствием метаболической активности по данным ПЭТ находились в полной ремиссии, подтвержденной и другими методами.

Первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ). В качестве первого метода лекарственного воздействия используются режимы R-CHOP, R-MACOP-B, DA-EPOCH-R. Последние два применяются реже и еще изучаются, в основном, у больных с высоким риском прогрессирования. Вопросы применения последующей лучевой терапии остаются во многом неясными, спорными и недостаточно изученными. Общепринято, что при этом виде лимфомы особенно важен успех I линии терапии. В большинстве случаев поражение опухолью ограничивается средостением и часто оно является крупным. Поэтому консолидирующая лучевая терапия после полной или частичной ремиссии в большинстве центров является стандартом лечения [10]. В большом ретроспективном исследовании показано преимущество химиолучевого подхода над только химиотерапией [11]. Американские исследователи [12] показали высокую эффективность схемы DA-EPOCH-R при ПМВКЛ без облучения средостения: достигнута 100% общая выживаемость и 95% – без прогрессии у 40 больных. Впоследствии эта группа исследователей [13] подтвердили у 40 больных ПМВКЛ на основании данных ПЭТ с 18F-ФДГ полную ремиссию. В 2011 г. на 11 международном конгрессе по лимфомам в Лугано (Швейцария) итальянские специалисты [14] доложили результаты химиолучевого лечения. У 107 больных ПМВКЛ (1991–2006 гг.); из них 92 пациента получали стандартный режим MACOP-B и 15 пациентов – R-MACOP-B; у 94% больных была лучевая терапия в дозе 30–36 Гр. В конце программы химиотерапии полная (неуверенная полная) ремиссия достигнута лишь у 71% пациентов, частичная – у 21%, прогрессирование – у 1%. После облучения 14 из 23 (60,9%) больных с частичной ремиссией достигли полного ответа. Авторы замечают, что представленная схема лечения эффективна, но после лекарственного лечения недостаточная частота ремиссий. Поэтому необходима

лучевая терапия, но ее надо усовершенствовать для снижения риска кардиологических осложнений и оценить необходимость облучения у ПЭТ-негативных пациентов в конце лечения. Польская группа по изучению лимфом [15] представила данные о 109 больных ПМВКЛ, которые получали двух-трехкомпонентное лечение: R-CHOP-21 или R-CHOP-14 и в последующем у 19 больных была высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; а после этого 88 (80,7%) больным проводили облучение. Среднее время наблюдения 35 месяцев. Получены хорошие результаты: во всей группе 5-летняя общая выживаемость и свобода от прогрессии выживаемость составила 91% и 78,5% соответственно. Сейчас продолжается исследование 37 Международной группы по изучению экстра nodальных лимфом [16], в котором, вероятно, будет ответ на вопрос о необходимости лучевой терапии после лекарственного компонента больных, вошедших в полную ремиссию с ПЭТ-отрицательным результатом. По нашим данным лучевая терапия 36–40 Гр больных ПМВКЛ способствует увеличению частоты полных (неуверенных полных) ремиссий на 44,9% после иммунохимиотерапии, что важно для этой категории больных, а отсутствие метаболической активности по данным ПЭТ-исследования является важным прогностическим фактором для полной ремиссии [17].

Таким образом, в настоящее время лучевая терапия остается важным компонентом комбинированного лечения ПМВКЛ. В дальнейшем может быть выделена группа больных по данным промежуточного ПЭТ-исследования, которая достигла полной ремиссии после иммунохимиотерапии. Лучевая терапия у больных в частичной ремиссии после ПХТ представляется обязательной.

Лимфомы кожи. Основной проблемой локальной лучевой терапии лимфом кожи является частое появление новых очагов в ранее необлученных зонах, в результате чего лучевая терапия становится «погоней» за новыми очагами. Поэтому актуальным является системное лучевое воздействие на всю кожу пациента электронами малых энергий, что наиболее применимо при распространенных кожных лимфомах [18].

Используемый с 1999 г. в ЦНИРРИ (РНЦРХТ) способ лучевой терапии кожных лимфом (патент на изобретение № 218525 от 20.07.2002 г.) позволяет применять стандартное помещение для лучевой терапии с источником электронов, проводить тотальное облучение кожи непосредственно от ее поверхности до заданной глубины проникновения опухоли; исключает возможность возникновения зон переоблучения или недооблучения. В последующем методика была усовершенствована (патент на изобретение № 2440162 от 20.01.2012 г.) и позволила повысить равномерность облучения поверхности тела пациента электронами и точность отпуска дозы за счет излучения, не ослабляемого дополнительными поглотителями; значительно сократить время сеанса облучения и предлучевой подготовки из-за отсутствия необходимости изготовления и использования рассеивающей и поглощающей пластины. По этой теме нами разработана новая медицинская технология ФС № 2011/287, утвержденная в Росздравнадзоре 15.09.2011 года. Нами проведено локальное (25 пациентов, 30–40 Гр) и тотальное (35 больных, 26–40 Гр) облучение электронами кожи по описанной выше технологии. Установлено, что Лучевая терапия электронами больных лимфомами кожи является эффективным и часто единственным методом лечения этой категории пациентов. В случаях локального поражения непосредственный проти-

воопуховый ответ достигнут у всех больных, в том числе у 88% – полный; общая 5-летняя выживаемость этой группы составила 78,0 + 9,8%. При тотальном вовлечении кожи лучевая терапия электронами эффективна в 74,3% наблюдений, в том числе полный ответ наблюдали у 28,6% больных.

Лимфомы структур органа зрения. С помощью современных диагностических подходов в настоящее время большинство лимфом органа зрения определяются как индолентные В-клеточные НХЛ, чаще всего MALT-лимфомы, меньшее количество составляют В-клеточные агрессивные НХЛ [19]. Стандартов терапии лимфом с поражением органа зрения не разработано.

По данным Ohga S. et al. [20], для достижения высокой 5-летней общей (100%) и свободной от прогрессии выживаемости (91,5%) при медиане наблюдения 3,9 лет у первичных больных MALT-лимфомой органа зрения локализованных стадий достаточно суммарных доз 24 Гр для маленьких образований и 30 Гр для более крупных.

Результаты 9-летнего наблюдения 86 первичных больных MALT-лимфомой I стадии с поражением органа зрения были опубликованы японскими учеными [21]. 90% этих больных были пролечены только локальной лучевой терапией в суммарных дозах 30–46 Гр (медиана 30 Гр). Общая 5- и 10-летняя выживаемость составила 97,6% и 93,5% соответственно. Ни один из пациентов этой группы не умер от лимфомы. У 4 из 86 (4,7%) пациентов возникли рецидивы, и только у 1 из 4 он локализовался в месте облучения. Авторы подчеркивают необходимость защиты переднего отрезка глазного яблока во время облучения, т.к. поздние лучевые осложнения в виде катаракты возникали достоверно чаще у тех пациентов, которым такая защита не проводилась: 36 из 65 глаз (55,4%) без защиты и на 12 из 39 глазах (30,8%) с защитой.

Cho W. K. et al. [22] опубликовали результаты лечения катаракты у 41 пациента первичными MALT-лимфомами органа зрения, получавших лучевую терапию. Медиана возраста больных была 46 лет (36–69 лет), медиана суммарной очаговой дозы составила 37,8 Гр (30,6–45 Гр). Средняя продолжительность периода от окончания облучения до хирургического вмешательства составила 36,6 мес. Средняя острота зрения до операции была $0,43 \pm 0,21$, после операции – $0,90 \pm 0,14$. Все хирургические вмешательства прошли без серьезных осложнений. Авторы отмечают, что катаракта, возникшая после лучевой терапии, прогрессирует быстрее по сравнению с возрастной, поэтому пациентам, прошедшим облучение органа зрения, необходимо динамическое наблюдение для раннего выявления катаракты.

По нашим данным (51 больной) при первичных лимфомах органа зрения лучевое лечение как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с химиотерапией через 12 мес. приводит к 86,2% и 72,7% ($p > 0,1$) полным (неуверенных полных) ремиссий без рецидивов в облучаемом регионе. Общая 5-летняя выживаемость после только лучевой терапии составила 100%, после химиолучевого лечения – 88,0 + 8,5% ($p > 0,1$); безрецидивная – 96,4 + 4,5% и 80,2 + 14,0% ($p > 0,1$); беспрогрессивная – 96,4 + 4,5% и 80,2 + 14,0% ($p > 0,1$) соответственно.

Лимфомы желудка. Желудочно-кишечный тракт является наиболее частой локализацией экстраганального поражения при лимфомах и 50–60% из этой группы составляют пациенты с вовлечением желудка [23]. Иммуноморфологически чаще всего выявляют ДВКЛ (60%) и MALT-НХЛ (30%). При MALT-НХЛ установлена связь *H. pylori* с развитием лимфо-

мы желудка, а эрадикация инфекции в 50–70% случаев ведет к полной регрессии опухоли в начальной стадии заболевания [24]. Однако, при этом требуется дальнейшее многомесячное лечение, кроме того 30–50% больных после лечения могут прогрессировать, частота рецидивов после полной ремиссии в дальнейшем составляет до 15% [25], что связано с различной глубиной инфильтрации слизистой желудка, резистентностью к антибиотикам, длительной персистенцией опухолевых В-клеток после гистологической регрессии лимфомы [26; 27], возможностью поражения перигастральных и других групп абдоминальных лимфоузлов. При ДВКЛ такое лечение является неординарным подходом [28].

Taal B. G. et al. [29] достигли при I–II стадии НХЛ желудка 5-летней безрецидивной выживаемости в 85% и 58% соответственно путем применения химиолучевого или только лучевого лечения без резекции опухоли. В большом немецком исследовании (393 больных лимфомой желудка) использовали лучевую и (или) химиотерапию только или с добавлением хирургического лечения; выживаемость составила 91% и 86% соответственно [30]. Следовательно, необходимости в радикальном хирургическом лечении лимфом желудка нет; она может возникнуть на фоне увеличенного риска кровотечения или перфорации, которые могут быть также и после оперативного лечения [31]. Кроме того, значительная доля больных имеют распространенные стадии заболевания, требующие системного подхода.

Новые возможности лечения лимфом желудка получили клиницисты в связи с ритуксимабом [32], при этом применяют режим R-СНОР: 3–4 цикла при локализованных опухолях, 6–8 циклов – в случаях диссеминации. Вопрос о значении дополнительной лучевой терапии не изучен.

По нашим данным (29 больных, получавших химиолучевое лечение) лучевая терапия (30–36 Гр) способствует увеличению частоты полных ремиссий на 48,3%, достигая после облучения 100%. 5-летняя общая, безрецидивная и беспрогрессивная выживаемость составила 100%. По данным ПЭТ-исследования после режима R-СНОР полный метаболический ответ наблюдали лишь у 51,7% пациентов, тогда как после завершения облучения – у 100%.

Плазмоклеточные опухоли. По современной классификации ВОЗ плазмоклеточные опухоли относятся к группе зрелых В-клеточных неоплазм и подразделяются на плазмоклеточную миелому (множественную миелому, миеломную болезнь), солитарную плазмоцитому кости и экстраоссальную плазмоцитому. У больных множественной миеломой лекарственное лечение является основным методом терапии и у 50–80% пациентов с ее помощью удается получить стойкую ремиссию [33; 34].

Материал нашего исследования составили клинические наблюдения 63 больных (28 мужчин, 35 женщин) с множественной миеломой (23 пациента) и солитарной плазмоцитомой (40 больных, из них с экстраоссальной формой – 18 (45,0%) пациентов, 22 (55,0%) больных с плазмоцитомой кости) в возрасте 19–82 лет (средний возраст всей группы – 58,0 лет, группы с плазмоцитомой – 60,3 года, миеломой – 57,0 лет), получавших лучевое лечение в ЦНИРРИ (РНЦРХТ) в период 2000–2013 гг. с радикальной или паллиативной целью. Лучевую терапию 63 больным (72 очага) проводили на линейных ускорителях электронов SL 75–5 (Philips), SL-20 (Philips) и Elekta Precise в тормозном (60 больных) или электронном (3 больных) режимах с различными схемами фракционирования. В табл. 1 представлено число облученных очагов у больных при разных режимах фракционирования.

Таблица 1.

Распределение 63 больных плазмноклеточными опухолями (72 очага поражения) при разных режимах фракционирования

Вид опухоли	Фракционирование			Всего очагов	Всего больных
	Обычное (2Гр) 5 дней в неделю	Среднее (3Гр) 5 дней в неделю	Крупное (4–5Гр) 5 дней в неделю		
Множественная миелома	11 (7 б-х)	13 (10 б-х)	6 (6 б-х)	30	23
Плазмоцитома	28 (28 б-х)	14 (12 б-х)	0 (0)	42	40
Всего	39 (35 б-х)	27 (22 б-х)	6 (6 б-х)	72	63

Больные множественной миеломой получали при облучении суммарные очаговые дозы 30–40 Гр – обычное фракционирование (ОФ), 24–39 Гр – среднее фракционирование (СФ), 24–25 Гр – крупное фракционирование (КФ). Все больные множественной миеломой ранее получали лекарственное лечение (4 пациента – в том числе высокодозную терапию с аутотрансплантацией костного мозга).

Локальная лучевая терапия больных множественной миеломой проводилась на очаги поражения костей, вызывающие боль, и была эффективна у 19 из 23 (82,6%) пациентов, причем у 6 из них (31,6%) боль полностью купировалась на срок в среднем 5 мес. (1–13 мес.). Улучшение двигательной активности отмечено у 15 из 19 (77,8%) пациентов, в том числе возможность ходить без посторонней помощи у 3 больных на срок 2, 3 и 6 мес. Улучшение двигательной активности у 11 пациентов проявлялись в расширении амплитуды движений в конечностях, поворачивании в постели, возможности сидеть, с посторонней помощью доходить до туалета, вставать с кровати самостоятельно. У 4 из 9 (44,4%) больных уменьшились явления радикулопатии, парестезии, нормализовались ощущения на холод и тепло. Редукцию экстрамедуллярных образований, сопровождающих поражения костей при множественной миеломе (орбита, носоглотка, паравертебральные мягкие ткани, мягкие ткани грудной клетки), наблюдали у всех 7 больных (100%) вплоть до полного исчезновения (у 3 больных). Редивов в ранее облученных регионах не наблюдали. При анализе разных режимов фракционирования установлено, что в целом при множественной миеломе симптоматический эффект в каком-либо виде был достигнут в 8 из 11 (72,7%) очагах у 7 больных, получавших лучевую терапию ОФ, и во всех 13 (100%) очагах у 10 пациентов, получавших облучение СФ, а также у 5 из 6 (83,3%) больных (6 очагов) КФ дозы. Различия в частоте симптоматических эффектов при облучении больных в режиме СФ по сравнению с пациентами, получавшими лучевое лечение в режиме ОФ ($p < 0,01$) и/или КФ ($p = 0,05$), статистически достоверны в пользу СФ.

Лучевая терапия у больных плазмноклеточной, проводимая с радикальной целью, была в целом эффективна у всех 40 (100%) пациентов, а полный или частичный ответ достигнут у 33 (82,5%) из 40 больных, у 7 пациентов (17,5%) – стабилизация. У всех 18 пациентов (100%) с экстраоссальной плазмноклеточной достигнут ответ, в том числе, у 16 – полный (88,9%). У пациентов с солитарной плазмноклеточной кости ответ зафиксирован у 14 из 22 (63,6%), стабилизация – у 8 (36,4%) больных. Осложнений лучевой терапии не выявлено. Различия в частоте ответа больных экстраоссальной плазмноклеточной и солитарной плазмноклеточной кости достоверны ($p < 0,01$). Таким образом, лучевая терапия плазмноклеточных опухолей в эру современного лекарственного лечения имеет определенное значение. При лучевой терапии больных экстраоссальными мягкоткаными плазмноклеточными рекомендуется использование ОФ, а при солитарной плазмноклеточной кости и костных поражениях при множественной миеломе – СФ дозы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным статистических исследований [35; 36] в России и Санкт-Петербурге лишь 10–15% больных лимфомами получают лучевую терапию, тогда как в Европе и США этот показатель составляет 25–40 Гр [37]. Вновь и вновь появляются лекарственные инновационные препараты обнадёживают, но они очень дороги и не всегда эффективны. В силу радиобиологических особенностей лимфом лучевая терапия обладает значительным непосредственным противоопухолевым эффектом, часто транслирующимся в улучшение отдаленных результатов. Этому способствуют и новые технологии лучевой терапии, активно развивающиеся в последние годы и способствующие уменьшению лучевых осложнений при сохраненном высоком противоопухолевом ответе. При множестве клинических ситуаций в разных видах лимфом лучевое лечение по праву занимает свое определенное место и знание этого обстоятельства позволит улучшить результаты терапии таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сотников В. М. Лучевая терапия в современных программах лечения неходжкинских лимфом: автореф. дисс. ... докт. мед. Наук 14.00.19. М., 1996. – 36 с.
2. Трофимова О. П., Ткачев С. И., Юрьева Т. В. Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкологии. Клиническая онкогематология. – 2013. – Т. 6, № 4. – С. 355–364.
3. Horning S. et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: ECOG 1484. J. Clin. Oncol. – 2004. – V. 22. – P. 3032–3038.
4. Miller T. P. Chemotherapy alone vs chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high grade non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. – 1998. – V. 339. – P. 21–26.
5. Phan J. et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. J. Clin. Oncol. – 2010. – V. 28 (27). – P. 4170–4176.
6. Aviles A. et al. Adjuvant radiotherapy to sites of previous bulky disease in patients stage IV diffuse large cell lymphoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1994. – V. 30. – P. 799–803.

7. Aviles A. et al. Adjuvant radiotherapy in stage IV diffuse large cell lymphoma improves outcome. *Leuk Lymphoma*.— 2004.— № 45.— P. 1385–1389.
8. Held G. et al. The impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *Hematological oncology*.— 2013.— V. 31 (Suppl. 1).— p. 129. (abst. 098).
9. Виноградова Ю. Н., Ильин Н. В. Значение лучевой терапии в химиолучевом лечении нодальных диффузных крупноклеточных В-клеточных неходжкинских лимфом. *Вопросы онкологии*.— 2015.— Т. 61, № 1.— с. 96–101.
10. Yahalom J. Principles, Indications, and Techniques of Radiation therapy of Lymphomas. *The Lymphomas (Second Edition)* / Ed. G. Canellos T. A., Lister B. Young — 2006.— P. 203–224.
11. Todeschini G. et al. 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. *Br. J. Cancer*.— 2004.— V. 90, № 2.— P. 372–376.
12. Dunleavy K. et al. The addition of rituximab to dose-adjusted (DA)-epoch obviates the need for radiation in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL): of prospective study of 58 patients. *Ibid.*— 2008.— V. 19 (Suppl. 4).— p. 96.
13. Dunleavy K. et al. Dose adjusted EPOCH-R-Rituximab therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.*— 2013.— 368 (15).— P. 1408–1416.
14. Martelli M. et al. MACOP-B ± /-RITUXIMAB followed by involved mediastinal radiotherapy is a safe and high effective therapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL) long term results and late toxicity from EPOCH-R without radiation single Italian center. *Ibid.*— 2011.— V. 22. (Suppl. 4).— p. 134.
15. Dabrowska-Iwanica A. et al. Treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma – a multicenter retrospective analysis on behalf of the Polish Lymphoma Research Group. *Ann. Oncol.*— 2011.— V. 9 (Suppl. 4).— P. 1165–11196.
16. Martelli M. et al. A randomized multicenter, two arm phase III comparative study assessing the role of mediastinal radiotherapy after rituximab-containing chemotherapy regimens to patients with newly diagnosed primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL): The IELSG 37 study. *Hematol. Oncol.*— 2013.— p. 140 (abst. 133).
17. Виноградова Ю. Н. Значение лучевой терапии при химиолучевом лечении больных неходжкинскими лимфомами. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук 14.00.13. СПб, 2015.— 43 с.
18. Поддубная И. В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под рук. проф. И. В. Поддубной и В. Г. Савченко. *Современная онкология. Экстра выпуск*, 2013.— 102 с.
19. Ferreri A. J., Radford J., Doglioni C., Ponzoni M. MALT-type lymphoma of the orbit and ocular adnexae. In: *Extranodal Lymphomas (Pathology and Management)* / Ed. F. Cavalli, H. Stein, E. Zucca — 2008.— P. 244–264.
20. Ohga S. et al. Radiotherapy for early-stage primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Anticancer Res.*— 2013.— 33 (12).— P. 5575–5578.
21. Harada K. et al. Localized ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy: a long-term outcome in 86 patients with 104 treated eyes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 2014.— V. 88, № 3.— P. 650–654.
22. Cho W. K. et al. Risk potentiality of frontline radiotherapy associated cataract in primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Korean. J. Ophthalmol.*— 2013.— 27 (4).— P. 243–248.
23. Вернюк М. А. и др. Первичные неходжкинские лимфомы желудочно-кишечного тракта. *Вопросы онкологии*.— 2013.— Т. 59, № 3 (приложение) — с. 1135.
24. Neubauer A., Zucca E. Gastrointestinal tract lymphomas. *Int.: Extranodal lymphomas* / Ed. F. Cavalli, H. Stein, E. Zucca — 2008.— P. 233–243.
25. Haim N. et al. Intermediate and high-grade gastric non-Hodgkin's lymphoma a prospective study of non-surgical treatment with primary chemotherapy, with or without radiotherapy. *Leuk Lymphoma*.— 1995.— 17.— P. 321–326.
26. Thiede C. et al. Persistence of monoclonal B cells after cure of *Helicobacter pylori* infection and complete histologic remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.*— 2001.— Vol. 19.— P. 1600–1609.
27. Wundisch T. et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J. Clin. Oncol.*— 2005.— V. 23.— P. 8018–8024.
28. Morgner A. et al. Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J. Clin. Oncol.*— 2001.— V. 19.— P. 2041–2048.
29. Taa1 B.G. et al. The clinical spectrum and treatment of primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach [see comments]. *Ann. Oncol.*— 1993.— V. 4.— P. 839–846.
30. Koch P. et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *J. Clin. Oncol.*— 2005.— V. 23.— P. 7050–7059.
31. Schmidt W. P., Schmitz N., Sonnen R. Conservative management of gastric lymphoma: the treatment option of choice. *Leuk Lymphoma*.— 2004.— V. 45.— P. 1847–1852.
32. Conconi A. et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*.— 2003.— V. 102.— P. 2741–2745.
33. Вотякова О. М. Множественная миелома. В кн.: *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний*. // Под ред. Н. И. Переводчиковой.— М, 2011.— С. 362–372.
34. Бессмельцев С. С. Множественная миелома (лечение первичных больных): обзор литературы и собственные данные. Часть II. *Клиническая онкогематология*.— 2013.— Т. 6, № 4.— С. 379–414.
35. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. П. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М., 2013.— 232 с.
36. Мерабишвили В. М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга. Популяционный раковый регистр (IACR № 221). СПб, 2013.— Т. 18.— 362с.
37. Виноградов В. М. Состояние радиотерапевтической помощи онкологическим больным в Санкт-Петербурге. *Лучевая диагностика и терапия*. 2014.— № 3 (5).— С. 5–11.