

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-3-8

Цитирование: Виноградова Ю.Н., Чумаченко А.И., Рябчикова В.В., Карягина Е.В., Медведева Н.В. Оптимизация органосохраняющего лечения больных экстранодальной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой желудка. Злокачественные опухоли 2019; 3s1:3-8

## ОПТИМИЗАЦИЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ ДИФFUЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ЖЕЛУДКА

Ю.Н. Виноградова<sup>1</sup>, А.И. Чумаченко<sup>1</sup>, В.В. Рябчикова<sup>2</sup>, Е.В. Карягина<sup>3</sup>, Н.В. Медведева<sup>2</sup>, М.М. Ходжибекова<sup>1</sup>, Р.В. Орлова<sup>4</sup>, Н.В. Ильин<sup>1</sup>

1. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;
2. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Россия;
3. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 15», Санкт-Петербург, Россия;
4. Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

### Резюме.

**Введение.** Экстранодальная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) желудка является редкой патологией, при которой не определены стандарты терапии. Хирургическое лечение не считается оптимальным с точки зрения принципов органосохраняющей терапии; кроме того, лимфомы высокочувствительны к химиолучевому лечению.

**Материал и методы.** Изучены непосредственные и отдаленные результаты 60 первичных больных экстранодальной ДВКЛ желудка, получавших иммунополихимиотерапию и лучевую терапию (26 пациентов) или только иммунополихимиотерапию (34 больных), закончивших лечение и вошедших в ремиссию и стабилизацию. У ряда больных проведено ПЭТ/КТ-исследование с <sup>18</sup>F-ФДГ до лечения, после иммунополихимиотерапии и лучевого лечения.

**Результаты.** Установлена более высокая эффективность комбинированного органосохраняющего лечения по критериям частоты рецидивов и безрецидивной выживаемости. После химиолучевого лечения все больные находятся в клинко-метаболической ремиссии. Рецидивы возникли у 4 (11,8%) больных только в группе лекарственного лечения. 5-летняя безрецидивная выживаемость группы комбинированного лечения составила 100%, только лекарственной терапии — 83,7% (p<0,05); общая 5-летняя выживаемость 91,5% и 88,8% соответственно. При исходном ПЭТ/КТ-исследовании у 3 из 20 больных, не смотря на явные клинко-эндоскопические признаки ДВКЛ желудка, ПЭТ-исследование было отрицательным. У 18 из 25 обследованных пациентов (72,0%) после этапа иммунополихимиотерапии получены ПЭТ/КТ-негативные показатели, что соответствовало клинческому и эндоскопическим данным в пользу полной ремиссии.

**Заключение.** Химиолучевое лечение больных экстранодальной ДВКЛ желудка более эффективно в сравнении с результатами группы пациентов с только иммунополихимиотерапией. ПЭТ/КТ-исследование может быть полезным на всех этапах клинческого течения заболевания.

**Ключевые слова:** лимфомы желудка, химиолучевое лечение, ПЭТ/КТ-исследование

## ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт — наиболее частая экстранодальная локализация, занимающая 30–40% всех экстранодальных лимфом и от 4 до 20% всех неходжкинских лимфом [1, 2]; при этом поражение желудка наблюдается в 50–60% [3]. Среди иммуноморфологических

вариантов экстранодальных лимфом желудка лидируют MALT- и диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ); значительно реже наблюдается лимфома из клеток мантии, фолликулярная лимфома и периферическая Т-клеточная лимфома. Кроме общепринятых при лимфомах диагностических стадлирующих процедур, у больных лимфомами желудка основным методом диагностики является

## Собственные исследования

эндоскопическая биопсия новообразования с последующим иммуногистохимическим исследованием биоптата, что позволяет детально охарактеризовать тип опухоли, установить вариант лимфомы, что важно для выработки лечебной тактики. Хирургическое вмешательство, как лечебный компонент, в настоящее время — в эру органосохраняющего лечения — считается нецелесообразным и применяется только в случаях глубокой опухолевой инфильтрации с риском кровотечения и (или) перфорации [4, 5]. Остальные пациенты (а их большинство) могут получать органосохраняющее лечение [6].

Сведения о роли ПЭТ-исследования с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у данной категории больных немногочисленны и противоречивы. Известно, что в физиологических условиях  $^{18}\text{F}$ -ФДГ накапливается в значительных количествах в головном мозге, миокарде, кишечнике, мышцах, а также в желудке, что затрудняет ПЭТ-диагностику при лимфомах желудка и рядом лежащих опухолевых очагов. В последние годы особые надежды возлагаются на использование совместного ПЭТ/КТ-исследования, являющегося одновременно функциональным и структурным методом диагностики [7], но сведения о ПЭТ/КТ при ДВКЛ желудка до и после лечения отсутствуют.

Если лучевая терапия в лечении MALT-лимфом желудка давно и успешно используется [8, 9], то у больных ДВКЛ желудка сведения об этом единичны. Общепринятым считается использование иммунополихимиотерапии (ИПХТ), как это принято при нодальных лимфомах (3–6 циклов R-CHOP-21 при локальных стадиях), необходимость последующего применения лучевой терапии неясна [10, 11, 12]. Больные III–IV стадии получают только 6–8 циклов R-CHOP; вопрос о необходимости лучевой терапии остается открытым [13].

Японские исследователи [14] проводили лечение 75 больным ДВКЛ желудка (35 — I–II стадии, 40 — III–IV стадии). Больные с распространенной опухолью получали только 6–8 циклов R-CHOP; с локальной — 10 пациентов подверглись гастрэктомии из-за риска кровотечения и прободения, 25 больных получили 3 цикла R-CHOP и лучевую терапию в объеме облучения пораженных регионов. При медиане наблюдения 32 мес. в целом по группе полная ремиссия достигнута у 83%; 5-летняя общая выживаемость — 72%. Указывают, что I стадия может быть пропущена при ПЭТ-исследовании (у 5 больных I стадии с гистологически доказанной ДВКЛ желудка исходно ПЭТ-сканы были отрицательными). Данных о роли лучевой терапии нет.

По данным Mehmood [15] из 125 больных ДВКЛ желудка у 79% была I–II стадии, у 21% — III–IV стадии; 83% пациентов находились в группе низкого или низкого промежуточного риска прогрессирования по критериям международного прогностического индекса. 39% больных получали только ИПХТ; 23% — оперативное лечение + ИПХТ; 38% — ИПХТ + лучевую терапию. Общая 5-летняя выживаемость была одинаковой (73–79%) в группах комбинированного лечения и значительно превышала таковую группы только

ИПХТ (55%). В целом общая 5-летняя выживаемость 125 больных составила 68%, беспрогрессивная — только 57%, что указывает на недостаточный локальный контроль. Кроме того, отдаленные результаты были значительно лучше у пациентов с низким риском (79%), чем таковые с низким промежуточным (61%), высоким промежуточным (42%) и высоким риском прогрессирования (29%), что свидетельствует о важной прогностической роли индекса у больных ДВКЛ желудка.

Греческие авторы [16] представили результаты терапии 165 больных ДВКЛ желудка, леченных в 1980–2014 гг., 85% пациентов были в I–II стадии, 15% — III–IV стадии. Только ПХТ CHOP получили 84, ИПХТ R-CHOP — 55; 26 больных подверглись гастрэктомии с или без лучевой терапии. При медиане общей выживаемости всей группы 16,5 лет этот показатель у пациентов с хирургическим лечением без ПХТ составил всего 21 мес. Вопрос о роли лучевого лечения не изучали.

На большой группе 303 больных ДВКЛ желудка (1994–2015 гг.) исследователи из Китая [17] показали, что при медиане наблюдения 42 мес. в условиях различных методов терапии (только ПХТ — 192; оперативное лечение + лучевая терапия — 21; ПХТ+ оперативное лечение + лучевая терапия — 78; тактика «наблюдай и жди» — 12 пациентов), общая 3-летняя выживаемость всей группы составила 75%, беспрогрессивная — 80%. В группе химиохирургического лечения по сравнению с только ПХТ общая выживаемость была одинаковой (87% и 78%,  $p > 0,1$ ), но беспрогрессивная выше при сочетании трех методов терапии (84% и 72%,  $p = 0,01$ ). Включение лучевой терапии не влияло на общую, но увеличивало беспрогрессивную выживаемость на 20%. Кроме того, показано, что нет различий в отдаленных результатах терапии ДВКЛ желудка различных молекулярных подтипов — GCB или ABC (non-GCB).

Таким образом, анализ немногочисленных данных по диагностике и лечению ДВКЛ желудка показывает отсутствие общепринятых стандартов, неопределенность роли лучевой терапии, значения исходного ПЭТ-исследования и его данных на различных этапах заболевания.

Цель исследования — повышение эффективности лечения больных экстранодальной ДВКЛ желудка путем использования консолидирующей лучевой терапии.

В задачи исследования входило:

1. Оценить непосредственные результаты группы больных, получавших ИПХТ или ИПХТ с лучевой терапией.
2. Оценить отдаленные результаты группы больных, получавших ИПХТ или ИПХТ с лучевой терапией
3. Определить значение исходного и последующих ПЭТ-исследований с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ на разных этапах терапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 первичных больных экстранодальной ДВКЛ желудка в возрасте 25–87 лет (средний — 62,8 лет), получавших и закончивших лече-

**Таблица 1.** Клиническая классификация лимфом желудочно-кишечного тракта

Стадии	Степень поражения
I	Опухоль в пределах желудочно-кишечного тракта (без пенетрации серозной оболочки) или одиночный первичный очаг, или множественные очаги в пределах одного органа
II	
II1	Опухоль, выходящая за пределы желудочно-кишечного тракта, с вовлечением лимфатических узлов; Локальные лимфатические узлы: парагастральные в случае поражения желудка или мезентеральные для лимфом любого отдела кишечника;
II2	Отдаленные лимфатические узлы: парааортальные и паракаваальные тазовые;
II E	Пенетрация серозного покрова в сочетании или без прорастания прилежащих органов: поджелудочная железа, ободочная кишка, печень; перфорация с перитонитом
IV	Поражение желудочно-кишечного тракта с вовлечением супрадиафрагмальных лимфатических узлов или диссеминированные экстранодальные очаги с любым объемом поражения лимфатического аппарата

ние в период январь 2006 — июнь 2018 гг. в двух группах: ИПХТ + лучевая терапия (26 больных, РНЦРХТ) или только ИПХТ (34 пациента, СПб ГОД, больница № 15, больница № 31, Санкт-Петербург); из них мужчин — 28, женщин — 32. Согласно специальной стадирующей классификации лимфом желудка I стадия была у 20 больных, II стадия у 18 пациентов, IV стадия у 22 пациентов (табл. 1) [18].

Признаки специфической интоксикации наблюдали у 17 пациентов. Больные, получавшие хирургическое лечение, а также с резистентностью и с первичным прогрессированием на фоне 1 линии ИПХТ, в исследование не включались; группа состояла из больных, достигших в результате первой линии ИПХТ полной, частичной ремиссии или стабилизации заболевания. Критериями исключения были также ВИЧ-инфекция и синхронные первично множественные опухоли. Кроме поражения желудка у всех больных, при II или IV стадии в опухолевый процесс вовлекались различные регионы (табл. 2).

Группы комбинированного лечения и только ИПХТ были сопоставимы по критериям риска прогрессирования (табл. 3), стадиям заболевания (табл. 4) и уровням риска согласно международному прогностическому индексу (табл. 5).

Средний период наблюдения группы в целом составил  $44,0 \pm 2,1$  мес. (8–120 мес.); групп комбинированного лечения и только ИПХТ —  $46,5 \pm 2,9$  мес. и  $42,1 \pm 3,0$  мес. соответственно ( $p > 0,1$ ); более 5 лет наблюдали 14 из 26 (53,9%) больных группы ИПХТ + лучевая терапия и 15 из 34 (44,1%) пациентов группы ИПХТ ( $p > 0,1$ ). 55 больных в первой линии терапии получали ИПХТ по схеме R-СНОР; 5 пациентов (2 — в группе комбинированного лечения, 3 — в группе ИПХТ) — DA-ЕРОСН-R. Лучевую терапию осуществляли на линейных ускорителях электронов с граничной энергией 6 МэВ до суммарных очаговых доз 30–36 Гр обычным (23 больных) или мультифракционированием (3 пациента) в условиях 2D- (16 больных) или 3D-планирования (10 пациентов) на

**Таблица 2.** Регионы поражения у больных экстранодальной ДВКЛ желудка

Участок поражения	n
Селезенка	10
Парагастральные лимфатические узлы	8
Парааортальные лимфатические узлы	8
Поджелудочная железа	7
Подвздошные и паховые лимфатические узлы	6
Печень	4
Лимфатические узлы средостения	3
Кости	3
Плевра	2
12-перстная кишка	2
Толстая кишка	2
Костный мозг	1
Легкие	1
Нижняя полая вена	1
Пищевод	1
Купол диафрагмы	1
Яичник	1

**Таблица 3.** Критерии риска прогрессирования двух групп больных

Критерии	ИПХТ+ лучевая терапия (n=26)	ИПХТ (n=34)
Возраст > 60 лет	20 (76,9%)	24 (70,5%)
Повышенный уровень ЛДГ	18 (69,2%)	25 (73,5%)
IV стадия	10 (38,5%)	12 (35,3%)
Вовлечение > 1 экстранодального очага	11 (42,3%)	13 (38,2%)
ECOG $\geq 2$	1 (3,9%)	1 (2,9%)

**Таблица 4.** Стадирование экстранодальной ДВКЛ желудка двух групп больных

Распространенность опухоли	ИПХТ + лучевая терапия (n=26)	ИПХТ (n=34)
I стадия (n=20)	9 (34,6%)	11 (32,4%)
II стадия (n=18)	7 (26,9%)	11 (32,4%)
IV стадия (n=22)	10 (38,5%)	12 (35,3%)

**Таблица 5.** Международный прогностический индекс двух групп больных

Уровень риска	ИПХТ + лучевая терапия (n=26)	ИПХТ (n=34)
Низкий (0-1)	4 (15,4%)	5 (14,7%)
Низкий промежуточный (2)	14 (53,9%)	20 (58,9%)
Высокий промежуточный (3)	5 (19,2%)	5 (14,7%)
Высокий (4-5)	3 (11,5%)	4 (11,8%)

В табл. 3, 4, 5 различия между признаками групп статистически недостоверны ( $p > 0,1$ ).

## Собственные исследования

весь объем желудка и парагастральные лимфатические узлы у всех получавших облучение пациентов и дополнительно, при клинической необходимости, облучали оставшиеся после ИПХТ очаги у пациентов с распространенным опухолевым процессом (селезенка, кости, парааортальные лимфатические узлы). Поражение желудка наблюдали во всех отделах в различных формах: экзофитная (одиночный или множественные очаги), инфильтративная, инфильтративно-язвенная, смешанная. Ремиссия, как правило, подтверждалась иммуноморфологическим исследованием биоптатов, полученных при биопсии различных отделов желудка через 2–3 мес. после окончания лечения. В группе ИПХТ при недостаточной эффективности первой линии (стабилизация заболевания, частичная ремиссия) осуществляли вторую (GDP, ICE, R-DHAP, R-CHOEP; 8 пациентов) и третью линию (PPES, RB; 2 больных). ПЭТ/КТ-исследование с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ проводили у 20 больных до лечения, у 25 пациентов через 3 недели после ИПХТ, и у 15 больных спустя 4 недели после курса лучевой терапии. Результаты ПЭТ/КТ оценивали визуально и с применением количественной методики-определения показателя стандартизованного уровня захвата (SUVmax). До лечения, после ИПХТ и лучевой терапии проводили фиброгастроскопическое исследование. Лучевые реакции, непосредственные и отдаленные результаты оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [19], критериями Cheson [20, 21, 22], классификацией RTOG/EORTC и шкалой CTC-NCIC [23]. Сравнение различий показателей проводили с применением критериев Фишера и Стьюдента, оценивали общую и безрецидивную выживаемость.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Программа лечения была полностью выполнена у всех 60 больных. После первой линии ИПХТ в целом по группе полный ответ установлен у 46 (76,7%) больных, частичный — у 11 (18,3%), стабилизация заболевания (отсутствие выраженной динамики опухоли) — у 3 (5,0%) пациентов. После первой линии ИПХТ по двум изучаемым группам (ИПХТ + лучевая терапия и ИПХТ) не было различий в частоте различных непосредственных результатов: полной ремиссии — 20 больных (76,9%) и 26 пациентов (76,5%); частичной — 5 больных (19,2%) и 6 пациентов (17,7%); стабилизации — 1 больной (3,9%) и 2 пациента (5,9%) соответственно ( $p > 0,1$ ). В группе комбинированного лечения, как уже указывалось, независимо от эффекта первой линии ИПХТ всем 26 пациентам проведена лучевая терапия, в результате которой у всех (100%) больных получена полная ремиссия. В группе только лекарственного лечения после проведения первой линии в случае получения полной ремиссии терапию далее не проводили; при частичной ремиссии или стабилизации у 8 больных осуществляли последующие линии химиотерапии. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток не проводилась.

В группе комбинированного лечения 24 из 26 (92,3%) больных находятся в полной ремиссии после лучевой терапии; 2 пациента 57 и 68 лет умерли в ремиссии по основному заболеванию через 11 мес. и 43 мес. наблюдения от осложнений ранее длительно существующей сердечно-сосудистой патологии (инфаркт, острая сердечно-сосудистая недостаточность). Рецидивов в этой группе не было. В группе только лекарственного лечения после окончания программы терапии в полной ремиссии находятся 30 из 34 (11,8%) пациентов; умерло 3 больных (8,8%) от рецидивов заболевания через 8, 17 и 44 мес. наблюдения; еще 1 рецидив возник у одного больного через 46 мес., в том числе в желудке, верифицирован и излечен с помощью второй линии ПХТ. Рецидивы возникали после ИПХТ R-CHOP. Таким образом, в группе ИПХТ было 4 рецидива (11,8%), что достоверно больше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой комбинированного лечения, где их не было. Вторые опухоли диагностировали в целом по всей группе 60 больных у 3 пациентов (5,0%): в группе комбинированного лечения у 1 больной (3,9%); аденокарцинома желудка через 20 мес. наблюдения и в группе только ИПХТ — 2 пациента (5,9%); папиллярный рак щитовидной железы через 47 мес. и аденокарцинома желудка через 20 мес. наблюдения). Общая 5-летняя выживаемость группы комбинированного лечения и только ИПХТ составили 91,5% и 88,8% соответственно ( $p > 0,1$ ), 5-летняя безрецидивная — 100% и 83,7% ( $p < 0,05$ ). Общие лучевые реакции легкой степени отмечали у всех больных, получавших лучевую терапию, в виде утомляемости, снижения аппетита, сонливости. 18 пациентов предъявляли жалобы на тошноту, у 4 больных была однократная рвота, купированная применением антиэметических препаратов. Данные лучевые реакции, а также стабильные гематологические показатели не требовали перерыва в лучевой терапии. Клинического значения различных способов планирования лучевой терапии не отмечено. При анализе данных ПЭТ средний SUVmax в желудке составлял  $13,8 \pm 1,1$  (2,0–33,1), у одного и того же больного в различных отделах SUVmax может отличаться. Например, у пациента В. в теле желудка — 18,8; в антральном отделе — 5,7; а в парагастральных лимфатических узлах — 2,7; что свидетельствует о различной агрессивности опухоли. Динамика SUVmax после лечения в различных регионах может быть разной. Так, у больного Д. после ИПХТ метаболическая активность в желудке сохранялась, а в регионарных лимфатических узлах становилась нормальной, метаболическая активность после ИПХТ становилась нормальной, но спленомегалия сохранялась.

При исходном ПЭТ/КТ исследовании у 3 из 20 обследованных больных (15,0%), несмотря на явные клинические и морфологические признаки опухолевого поражения, очагов патологического накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в желудке выявлено не было. После этапа ИПХТ у 18 из 25 обследованных пациентов (72,0%) получены ПЭТ-негативные показатели, что соответствовало клиническим и эндоскопическим данным, свидетельствующим в пользу полной ремиссии. У 7 (28,0%) больных после ИПХТ оставалась метаболическая

активность в проекции желудка, которая сочеталась с отсутствием эндоскопических данных в пользу остаточного очага (у 4 пациентов) и с наличием их (у 3 больных). После лучевой терапии у всех 20 обследованных больных были ПЭТ-отрицательные результаты, сопровождавшиеся полной ремиссией по эндоскопическим данным. У 2 пациентов с возникшими в дальнейшем рецидивами, ПЭТ-исследование после первой линии ИПХТ было отрицательным, что дало возможность подтвердить клинко-метаболическую ремиссию в тот период, но не было прогностически значимым.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность нашего исследования связана с отсутствием данных о роли лучевой терапии и ПЭТ/КТ-исследования у больных экстранодальной ДВКЛ желудка в динамике терапии и необходимостью повышения эффективности органосохраняющего лечения. Критерии включения больных (отсутствие хирургического лечения, наличие ответа на 1 линию терапии или стабилизации, полное завершение программы терапии) позволили исключить пациентов с первичным прогрессированием и оперативным лечебным вмешательством. 43 из 60 больных имели низкий или низкий промежуточный риск прогрессирования; группы комбинированного лечения и только ИПХТ были сопоставимы по основным прогностическим факторам и сроке наблюдения, который в целом по группе составил 44 мес. После первой линии терапии (в основном, R-СНОР) только у 76,7% пациентов получен полный ответ, что свидетельствует о недостаточной эффективности первой линии, тогда как присоединение лучевой терапии дает 100% полный ответ ( $p < 0,01$ ) и безрецидивную выживаемость 100%. В группе контроля (только ИПХТ) возникли 4 рецидива, причем 2 из них ранних, 1 — в том числе в желудке, что свидетельствует о недостаточном локальном противоопухолевом контроле, который связан с обязательным применением лучевой терапии не только на весь желудок и парагастральные лимфатические узлы, но и на оставшиеся очаги в других регионах с неполным регрессом после ИПХТ.

ПЭТ/КТ-исследование имеет важное значение на всех этапах клинического течения заболевания, но наиболее значимым, на наш взгляд, оно является после ИПХТ и лучевого лечения для оценки эффективности терапии. Исходное ПЭТ/КТ-исследование, как и в динамике применительно к желудку при наличии обязательного его эндоскопического исследования на всех этапах терапии имеют дополнительное значение и эти данные должны быть оценены в сочетании с данными эндоскопии. ПЭТ-негативные результаты исследования имеют высокое прогностическое значение, особенно после лучевой терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами впервые получены данные о роли консолидирующей лучевой терапии и ПЭТ/КТ-исследования в динамике клинического течения заболевания у больных экстранодальной ДВКЛ желудка. Показано значение повышения локального контроля при использовании лучевой терапии по критериям частоты рецидивов и безрецидивной выживаемости, а также неоднозначной роли ПЭТ/КТ-исследования на всех этапах клинического течения заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. D'Amore F., Brincker M., Gronbaek K. et al. *Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: a population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features, and prognosis.* *J. Clin. Oncol.*, 1994. — Vol. 12. — P. 1673–1684.
2. Hermann R., Panahom A. M., Barcos M. P. et al. *Gastrointestinal involvement in non-Hodgkin's lymphoma.* *Cancer*, 1980. — Vol. 46. — P. 215–222.
3. Hoskey M. S., Powell J., Croker J. et al. *primary gastric lymphoma.* *Br. J. Surg.*, 1987. — Vol. 74. — P. 483–487.
4. Yoon S. S., Coit D. G., Portlock C. S., Karpeh M. S. *The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma.* *Ann. Surg.*, 2004. — Vol. 240 (1). — P. 28–37.
5. Coiffer B. and Salles G. *does surgery belong to medical history for gastric lymphomas?* *Ann. Oncol.*, 1997. — Vol. 8. — P. 419–421.
6. Cortelazzo S., Rossi A., Roggero F. et al. *stage-modified international prognostic index effectively predicts clinical outcome of localized primary gastric diffuse large B-cell lymphoma.* *International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG).* *Ann. Oncol.*, 1999. — Vol. 10. — P. 1433–1440.
7. Ходжибекова М.М. *Значение совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике и мониторинге лечения больных лимфомами.* Автореф. дисс. ... докт. мед. наук 14.01.13. СПб, 2018. — 50 с.
8. Yahalom J. *Principles, indications, and techniques of radiation therapy of lymphoma.* *The Lymphomas (Second Edition)* / Ed. G. Canellos, T. A. Lister, B. Young, 2006. — P. 203–224.
9. Крицкая А.В., Виноградова Ю.Н., Ходжибекова М.М. и др. *Лучевое лечение в комбинированной терапии неходжкинских лимфом желудка.* *Клиническая онкогематология*, 2012. — Т. 5, № 3. — С. 214–217.
10. Ferreri A. J., Cordio S., Ponzoni M. et al. *Non-surgical treatment with primary chemotherapy, with or without radiation therapy, of stage I–II high-grade gastric lymphoma* / A. J. Ferreri et al. // *Leuk Lymphoma.* — 1999. — 33. — P. 531–541.
11. Raderer M., Valencak J., Osterreicher C. et al. *Chemotherapy for the treatment of patients with primary high grade gastric B-cell lymphoma of modified Ann Arbor Stages IE and IIE.* *Cancer*, 2000. — Vol. 88. — P. 1979–1985.

## Собственные исследования

12. Raderer M., Chott A., Drach J. et al. Chemotherapy for management of localized high-grade gastric B-cell lymphoma: how much is necessary? *Ann. Oncol.*, 2002. — Vol. 13. — P. 1094–1098.
13. Neubauer A. and Zucca E. Gastrointestinal tract lymphomas, 2008. — P. 233–243.
14. Chihara D., Oki Y., Ine Sh. Et al. gastric Diffuse Large D-Cell lymphoma: analyses of Prognostic factors and Value of pretreatment FDG-PET Scan. 51st ASH Annual Meeting and Exposition, 2009. — (abst. 3703).
15. Mehmood T. Outcome of primary diffuse large B-cell lymphoma of the stomach — A single institute experience. «14-ICML» International Conference on Malignant Lymphoma. — Lugano, Switzerland. — June 14–17, 2017. — Vol. 35 (Suppl. 2) — p. 377 (abst. 425).
16. Hatjiharissi E., Diamantidis M.D., Papadopoulou A. et al. long-term follow-up of patients with non-Hodgkin primary diffuse large B-cell lymphoma of the stomach: better outcome after immunochemotherapy. «14-ICML-abstract» International Conference on Malignant Lymphoma. — Lugano, Switzerland. — June 14–17, 2017. — Vol. 35 (Suppl. 2) — p. 377 (abst. 426).
17. Song Y., Cen X., Yang H. Treatment strategies and prognostic factors of primary gastric diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study of 303 cases from china lymphoma patient registry. «14-ICML-abstract» International Conference on Malignant Lymphoma. — Lugano, Switzerland. — June 14–17, 2017. — Vol. 35 (Suppl. 2) — p. 378 (abst. 427).
18. Rohatiner A.A. report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann. Oncol.*, 1994. — Vol. 5. — P. 397–400.
19. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. // Geneva, 1979.
20. Cheson B. D. et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J. Clin. Oncol.*, 1999. — Vol. 17, № 4. — P. 1244–1253.
21. Cheson B. D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2007. — Vol. 25. — P. 579–586.
22. Cheson B. D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol.*, 2014. — Vol. 32, № 24. — P. 3059–3068.
23. Cox J., Stetz J., Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995. — Vol. 31. — P. 1341–1346.