

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ЗАВОДНОВА ИНГА ЗУРАБОВНА

**ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ
МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ (ТИМИЧЕСКОЙ) В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ
ЛИМФОМЫ**

14.01.12 онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Тумян Гаяне Сепуговна

доктор медицинских наук

Трофимова Оксана Петровна

Москва – 2018 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. ИСТОРИЯ ВОПРОСА, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	9
1.2. ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ	11
1.3. ПАТОГЕНЕЗ	14
1.4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ	17
1.5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА	22
1.6. ЗНАЧЕНИЕ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ	23
1.7. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ	28
1.8. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ.	31
1.9. РЕЦИДИВЫ	42
1.10. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	44
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПМВКЛ	46
2.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ	50
2.2. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ	60
2.3. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ	65
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	67
3.1. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ	67
3.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗЛИЧНЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ	75

ГЛАВА 4. ЗНАЧЕНИЕ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ	84
ГЛАВА 5. ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ПОСЛЕ ИММУНОХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ	92
5.1.ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ	92
5.2.ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЁГОЧНОЙ ТКАНИ	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к первичным экстранодальным опухолям и происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы. Болезнь чаще встречается у молодых женщин и отличается преимущественно местно-распространенным характером роста в пределах переднего верхнего средостения с частым вовлечением органов грудной клетки. 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». 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. После завершения лекарственного этапа лечения у большинства больных ПМВКЛ сохраняется отчетливая резидуальная масса в средостении. Это создает серьезные трудности для разграничения остаточной опухолевой и фиброзной тканей, которые всегда присутствуют при этой форме заболевания. Наиболее информативным в данной ситуации является применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Этот метод исследования в настоящее время включен в стандарты оценки эффекта при лимфоме Ходжкина и диффузной В-крупноклеточной лимфоме, однако информативность и прогностическая ценность его при ПМВКЛ пока изучаются. В литературе отмечается определенное число «ложно-положительных» ПЭТ-результатов, что, может быть, связано с применением ритуксимаба и активностью собственной вилочковой железы у большинства молодых больных. Это предположение подтверждается отсутствием прогностического значения промежуточных данных ПЭТ при ПМВКЛ. Для нивелирования воспалительной реакции желательнее выполнять ПЭТ-

исследование на более поздних сроках после завершения иммунохимиотерапии, однако потеря преимуществ в применении лучевой терапии у тех больных, которым она действительно показана, делает сомнительной целесообразность такого вывода. Исторически наилучшие результаты при ПМВКЛ были получены при химиолучевом лечении, однако увеличение риска вторых опухолей, в частности рака молочной железы, и кардиопульмональных осложнений у молодых больных требуют более взвешенного подхода к выбору комбинированной тактики. Вместе с тем, надо признать, что современные возможности лучевой терапии позволяют значительно снизить токсичность и предотвратить повреждение нормальных тканей. Обобщая все вышеизложенное, можно заключить, что до настоящего времени не существует единого подхода к определению алгоритма терапевтических мероприятий при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме. Это является актуальной проблемой онкологии, представляет большой научный интерес и требует дальнейших серьезных исследований.

Цель исследования

Целью работы является улучшение результатов терапии путем определения оптимального алгоритма лечения больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой с учетом современных терапевтических возможностей и прогностических факторов.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность комплексной терапии больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы в зависимости от режимов лекарственного лечения (R-СНОР, R-МАСОР-В, R-ЕРОСН).
2. Оценить результаты химиолучевого лечения при использовании разной технологии выполнения лучевой терапии.
3. Определить значение различных клинических факторов в эпоху применения современных программ терапии больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой.

4. Изучить прогностическую ценность новых методов визуализации опухоли (ПЭТ) при первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфоме.

5. Сопоставить токсичность трех режимов лекарственного лечения (R-СНОР, R-МАСОР-В, R-ЕРОСН), а также частоту и степень выраженности лучевых повреждений лёгких у больных ПМВКЛ после комплексной химиолучевой терапии.

6. Предложить алгоритм оптимального лечения (индивидуализация терапии) с учетом клинических факторов, программы лекарственного лечения, степени регрессии опухоли и ее метаболической активности, объёма и метода облучения.

Научная новизна

В работе впервые на собственном большом материале проведен анализ клинических данных 131 больного с ПМВКЛ. Эффективность лечения в группе целом оказалась высокой: полные и неподтвержденные полные ремиссии достигнуты у 87% больных. При медиане наблюдения 37 месяцев, выживаемость без прогрессирования составила 78%, общая выживаемость – 88%. Основную проблему при ПМВКЛ представляет первично-резистентное течение опухоли - у всех больных в этой группе прогрессирование/рецидив заболевания отмечены в сроки до 13 месяцев от начала противоопухолевого лечения, поздних рецидивов не было. Установлено, что эффективность первой линии терапии определяет судьбу больных ПМВКЛ – медиана общей выживаемости при рефрактерном течении болезни не превышает 17 месяцев. Показано, что интенсивные режимы иммунохимиотерапии (R-МАСОР-В, R-ЕРОСН) имеют статистически значимые преимущества перед стандартной схемой R-СНОР и принципиально не различаются друг от друга по эффективности, однако схема R-ЕРОСН коррелирует с меньшей частотой инфекционных осложнений. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является важным прогностическим инструментом при лечении больных ПМВКЛ: 3-летняя выживаемость без прогрессирования в

ПЭТ-негативной группе составляет 92%, в ПЭТ-позитивной - 26% (медиана 8 месяцев), общая выживаемость 94% и 53% соответственно.

Впервые на значительном клиническом материале (99 больных ПМВКЛ) показано, что проведение современной 3D конформной лучевой терапии улучшает показатели локального контроля по сравнению с 2D конвенциональной лучевой терапией. Выполнен детальный анализ частоты и выраженности лучевых повреждений лёгочной ткани при проведении 2D конвенциональной и 3D конформной лучевой терапии. Выявлены закономерности между рентгенологическими, клиническими проявлениями радиационно-индуцированных повреждений лёгких и дозовыми нагрузками на лёгочную ткань, объёмом лучевого воздействия.

Теоретическая и практическая значимость

Исследование имеет важное практическое значение, поскольку впервые на большом клиническом материале представлен всесторонний анализ результатов терапии больных ПМВКЛ в зависимости от клинических факторов и разных режимов химиолучевого лечения. Определен новый алгоритм лечения больных ПМВКЛ, основанный на интенсивных режимах иммунохимиотерапии, оценке результатов по данным позитронно-эмиссионной томографии и дифференцированном применении по результатам ПЭТ современной 3D-конформной лучевой терапии. Использование данного тактического подхода способствует в целом повышению эффективности и снижению токсичности лечения больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой и может использоваться в клинической практике специализированных лечебных учреждений.

Положения, выносимые на защиту:

1. Лечение больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой характеризуется высокой эффективностью.

2. Интенсивные режимы иммунохимиотерапии (MACOP-B_±R, R-EPOCH) не различаются по эффективности и имеют статистически значимые преимущества перед стандартной схемой R-CHOP.

3. Современная лучевая терапия у больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой ассоциируется с меньшей частотой ранних и поздних постлучевых осложнений.

4. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) - важный прогностический инструмент при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме. Полный метаболический ответ после завершения этапа лекарственного лечения - благоприятный фактор прогноза при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме.

5. Клинические факторы прогноза, тип лекарственного и лучевого воздействия в сочетании с оценкой метаболической активности опухоли по данным ПЭТ могут служить базой для «персонализации» лечения больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация результатов работы состоялась на российских и зарубежных конференциях. Предложенный новый алгоритм лечения больных ПМВКЛ может использоваться в клинической практике специализированных лечебных учреждений.

Данные, представленные в работе, получены с использованием современных методов исследования – иммуногистохимии, компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии - подвергнуты полноценной статистической обработке. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. История вопроса, эпидемиология

В журнале *Cancer* в 1972 году S. Benjamin с соавторами опубликовали обзорную статью, посвященную первичным лимфатическим опухолям средостения [1]. Кроме 15 случаев лимфомы Ходжина и 1 плазмоцитомы, авторы представили 16 клинических наблюдений злокачественных лимфом за 20-летний период времени с 1950г. по 1969г. В четырех случаях имели место опухоли из незрелых лимфоцитов (в дальнейшем все эти больные погибли от острого лимфобластного лейкоза). В остальных 12 наблюдениях описывается ретикулосаркома/злокачественная лимфома с изолированным поражением средостения, с инвазией опухоли в легкие, плевру, перикард. Морфологически опухоль была представлена зрелыми лимфоцитами, гистиоцитами с выраженным фиброзом. После применения лучевой терапии продолжительность жизни 4 больных составила от 2 до 5 лет. Несколько позже, в 1980г. Lichtenstein A. [2] дает подробную характеристику 17 больных с первичной лимфомой средостения. Морфологически опухоль была представлена мало дифференцированными лимфоцитами, гистиоцитами и характеризовалась диффузным ростом. Клиническими особенностями болезни являются распространение на органы и структуры внутри грудной клетки с возможным метастазированием за ее пределы. В целом, первые описания этого варианта в литературе характеризуются, как диффузная «гистиоцитарная» лимфома с обширными участками склероза и характерной клинической картиной.

В 1982 г. по инициативе Национального института рака США была разработана и опубликована новая классификационная схема WF— «Рабочая формулировка для клинического применения» («Working Formulation for clinical usage») [3]. Создание этой классификации отражало давнюю идею врачей-клиницистов упростить терминологию, разделить болезни с низкой, промежуточной и высокой степенью злокачественности, унифицировать подходы к лечению и создать единую платформу для обмена информацией между

специалистами. Около 10 лет WF широко применялась в США, однако попытка упрощения классификации привела к тому, что в единую группу были объединены разные по своей биологии болезни. Стало очевидно, что рамки этой классификации стесненные и не отражают всего разнообразия клинико-морфологических вариантов лимфом. С другой стороны, Кильская классификация, которой пользовались в Европе, при всей своей прогрессивности, даже после модификации в 1988 г. с интеграцией Т-клеточных новообразований, не учитывала клинические особенности различных форм лимфоидных опухолей [4]. Таким образом, назрела необходимость создания единой классификации, которая бы устроила клиницистов и патологов Старого и Нового Света. К этому времени с внедрением иммунологии и молекулярной биологии значительно расширились представления о природе лимфоидных опухолей, были выделены и описаны новые варианты. Это создало объективные предпосылки для очередного «пересмотра» классификационных систем. В результате совместных согласованных усилий 19 крупным патологам во главе с N.L. Harris удалось сформулировать положения, которые легли в основу новой методологии систематизации неходжкинских лимфом [5]. В первую очередь, это касалось некоторого отказа от существования «идеальной модели» соответствия каждого варианта лимфомы с его постулируемым неопухолевым аналогом – лимфоидной клетки определенного этапа дифференцировки в иммунной системе. Авторы предложили перечислить те «реальные» варианты заболеваний, которые имеют четко воспроизводимую клиническую, морфологическую, иммунологическую и генетическую характеристики. В дальнейшем Европейско-Американская классификация лимфоидных опухолей (REAL) составила основу современной классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2001г., а затем 2008г. [6]. Одной из больших заслуг REAL было выделение и подробное описание новых иммуноморфологических вариантов лимфом, наиболее важными и клинически значимыми из которых оказались мантийноклеточная, анапластическая крупноклеточная, MALT и первичная медиастинальная лимфомы. Последняя была обозначена как «условный» подвариант В-

крупноклеточной лимфомы и лишь в классификации ВОЗ была выделена как самостоятельный нозологически очерченный вариант В-крупноклеточной лимфомы.

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) составляет примерно 2%-3% среди всех неходжкинских и 6%-12% среди В-крупноклеточных лимфом. Медиана возраста больных 35-40 лет. В таблице 1 представлено примерное возрастное распределение больных ПМВКЛ и диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) согласно данным французских авторов [7]. Женщины болеют значительно чаще мужчин (соотношение 2:1).

Таблица 1. — Возрастное распределение больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной и диффузной В-крупноклеточной лимфомой

	ДВКЛ ABC-тип	ДВКЛ GCB-тип	ПМВКЛ
Медиана, годы	66	61	33
< 35 лет	5%	10%	53%
35-60 лет	29%	38%	37%
>60 лет	66%	52%	9%

1.2. Иммуноморфологическая характеристика первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы

Опухоль характеризуется диффузной инфильтрацией лимфоидных клеток среднего и крупного размера с округло-овальными или многодольчатыми ядрами, с морфологией центробластов и иммунобластов в различных соотношениях. Хроматин ядер обычно нежно-гранулярный с одним или несколькими заметными небольшими ядрышками. Нередко видны крупные клетки с широкой светлой искусственно разрушенной цитоплазмой, напоминающие лакунарные. Могут встречаться гигантские многоядерные клетки типа клеток Березовского-Рид-Штенберга (кБРШ). Часто присутствует интерстициальный склероз в виде

широких гиалиновых тяжей или деликатных фиброзных лент, которые разделяют опухолевые клетки, формируя узлы и «компарменты» (альвеолярный фиброз). В опухолевой ткани могут присутствовать тельца Гассалья или резидуальные островки тимического эпителия, которые демонстрируют реактивную пролиферацию или подвергаются кистозным изменениям с формированием множественных кист, расположенных в толще опухоли. Морфологическая и иммунофенотипическая характеристика первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы представлены на рисунке 1 [8].

Опухолевые клетки ПМВКЛ экспрессируют В-клеточные антигены, такие как CD19, CD20, CD22, CD79a и PAX5. Характерной особенностью данного заболевания является отсутствие экспрессии поверхностного иммуноглобулина при наличии Ig-ассоциированного антигена CD79a [9,10,11,12]. Антиген CD30 определяется в большинстве случаев (80%), однако в отличие от лимфомы Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомы, при ПМВКЛ экспрессия его невыраженная, гетерогенная, dot-like реакция, как правило, отсутствует (рисунок 1).

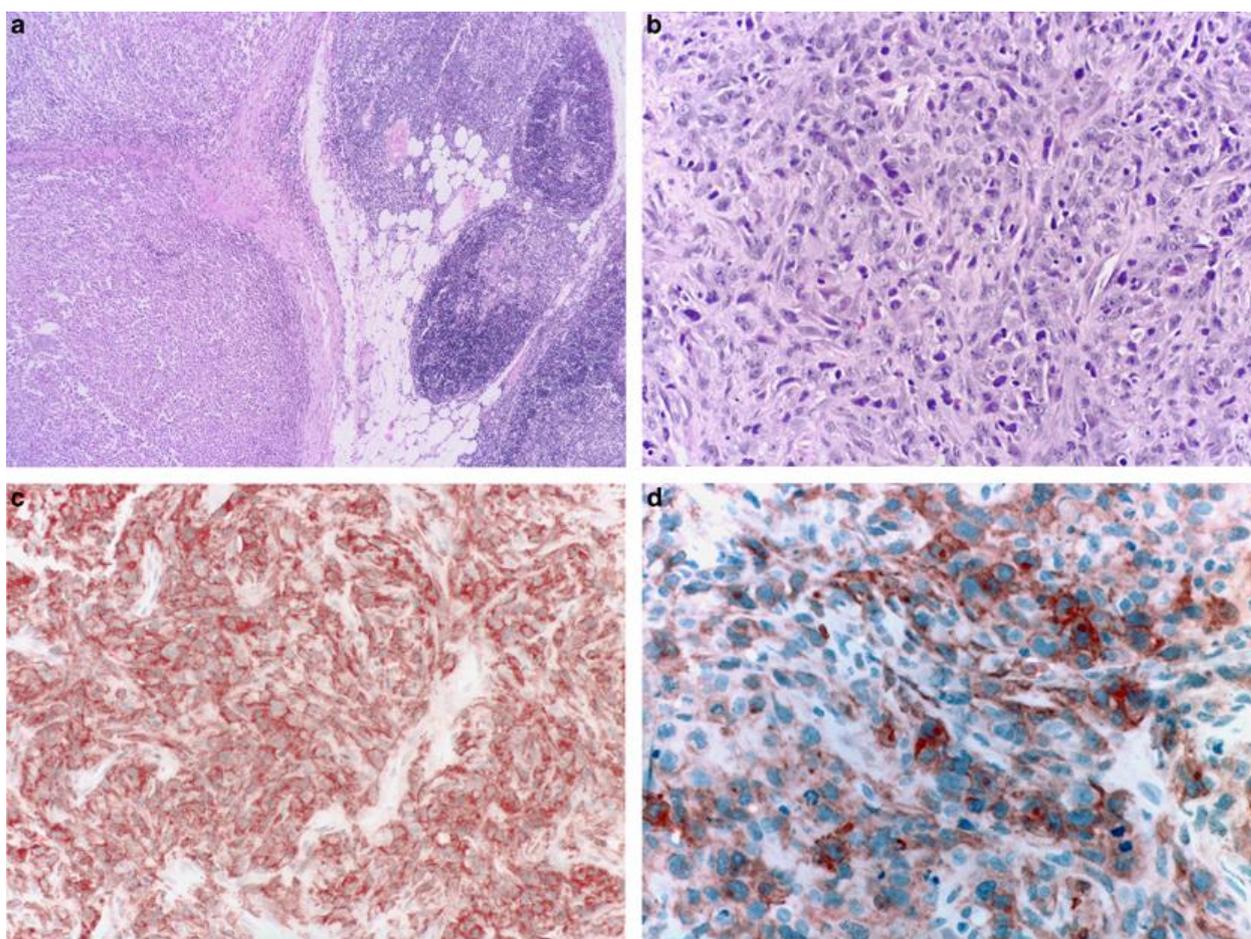


Рисунок 1. — Морфологическая и иммунофенотипическая характеристика первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы. (а) Малое увеличение. Опухоль (слева) вовлекает элементы тимуса, определяются участки нормального тимического эпителия (справа). Опухоль имеет частично нодулярное строение с участками фиброза. (b) Большое увеличение. Опухолевые клетки овальной формы с пузырьковидным ядром, с одной или несколькими базофильными ядрышками в окружении фиброзных тяжей. (с) Опухолевые клетки ярко экспрессируют антиген CD20 и (d) слабо антиген CD30.

Редко на опухолевых клетках выявляется антиген CD15. Клетки ПМВКЛ чаще позитивны в отношении IRF4 (75%), BCL2 (55-80%), экспрессия BCL6 переменная (45-100%), а антиген CD10 обычно не определяется (8-32%). В отличие от ДВКЛ, опухолевые клетки ПМВКЛ экспрессируют активационный антиген CD23 (70%). Данный маркер является типичным для большинства В-

лимфоцитов мозгового слоя тимуса, что является дополнительным подтверждением тимического, то есть экстранодального, происхождения опухоли. При иммуногистохимическом исследовании опухолевой ткани определяется экспрессия специфических В-клеточных транскрипционных факторов, участвующих в основных процессах созревания и сборки молекул иммуноглобулинов - PAX5, Oct-2, BOB.1, MUM1. Предполагается, что утрата этих факторов при ЛХ объясняет отсутствие экспрессии элементов В-клеточного рецептора, и в то же время, при ПМВКЛ, несмотря на наличие данных транскрипционных факторов, опухолевые клетки не экспрессируют поверхностные иммуноглобулины [11,12].

1.3. Патогенез

Определение ПМВКЛ как самостоятельного варианта ДВКЛ, в первую очередь, основывалось на клинических данных, однако дальнейшие молекулярные исследования полностью подтвердили обоснованность этого выделения. Опухолевые клетки при ПМВКЛ характеризуются уникальным профилем экспрессии генов, с одной стороны, отличным от ДВКЛ, с другой - имеющим большое сходство с молекулярным портретом клеток Рид-Штернберга [13]. Профиль экспрессии генов при ПМВКЛ, ЛХ, ДВКЛ представлен на рисунке 2.

В частности, экспрессия Т-линейно ограниченного интегрального мембранного белка MAL, кодируемого геном MAL, расположенным на длинном плече хромосомы 2, в норме обеспечивает мембранный транспорт и активацию сигнальных путей на определенных этапах созревания Т-клеток. Гиперэкспрессия белка MAL при ПМВКЛ влияет на трансформацию и дальнейшую пролиферацию злокачественных В-клеток мозгового слоя тимуса. При ДВКЛ экспрессия данного белка определяется крайне редко [14].

Наиболее часто при ПМВКЛ выявляются аномалии 2, 9, 12 и X хромосом [15]. Удвоение короткого плеча 2-хромосомы (2p14-16) ассоциировано с амплификацией локуса онкогена REL, ответственного за активацию NF-κB и

развитие резистентности опухолевых клеток к апоптозу. Сигнальный путь NF-κB играет важную роль в регуляции жизнедеятельности В-клеток в норме и при злокачественной трансформации [16]. Продукты генов, контролируемые NF-κB, увеличивают выживаемость клеток путем воздействия на TNFα сигнальный путь, ингибируя FAS-опосредованный апоптоз, либо апоптоз, ассоциированный с экспрессией BCL2.

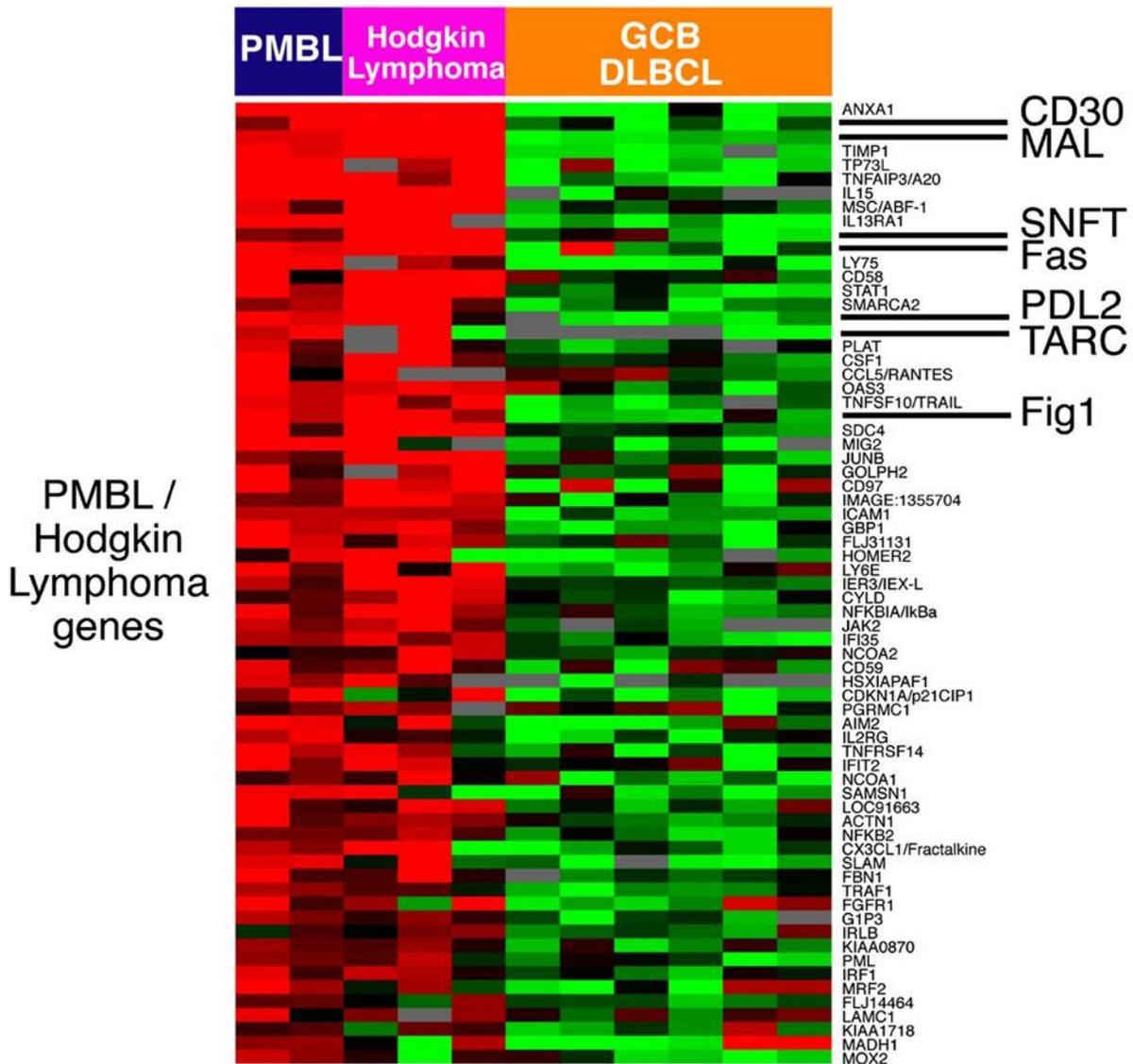


Рисунок 2 — Профиль экспрессии генов при ПМВКЛ, ЛХ, ДВКЛ.

Цитоплазматический онкопротеин TRAF1 (TNF Receptor Associated Factor), член суперсемейства TNF-рецепторов, участвует в передаче сигналов и способен блокировать апоптоз путем активации генов, ответственных за выживание клетки

[17]. Именно сочетание ядерной локализации c-REL и клеточная экспрессия TRAF1 являются высокоспецифичными для ПМВКЛ и лимфомы Ходжкина (ЛХ). Они играют ключевую роль в патогенезе этих опухолей. При ДВКЛ экспрессия данных маркеров отличается выраженной гетерогенностью и может служить важным дифференциально-диагностическим критерием.

Другим механизмом активации сигнального пути NF-κB может явиться соматическая мутация гена IKBA, так же расположенного на 2p хромосоме, кодирующего белок ингибитор IκBα. В неактивном состоянии молекула NF-κB находится в цитоплазмев соединении с белками ингибиторами IκBα и IκBβ. В случае дефекта белка ингибитора, молекула NF-κB становится активной и транспортируется в ядро, где инициирует транскрипцию генов-мишеней. Наличие данной соматической мутации характерно как для первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, так и для лимфомы Ходжкина.

В свою очередь, система Янус-киназы (Janus kinas - JAK) является важным компонентом передачи рецептор-опосредованных внутриклеточных сигналов для факторов роста, гормонов и цитокинов. Определенный фосфотирозиновый домен рецептора клетки взаимодействует с фосфорилированной JAK с участием области SH2 лиганда STAT (signal transducers and activators of transcription). Поочередно происходят фосфорилирование, димеризация, последовательное проникновение в ядро и транскрипция генов-мишеней. Взаимодействие JAK2 со STAT3 и STAT5 является функционально важной частью патогенеза ПМВКЛ и ЛХ, при которых обнаружены множественные генетические абберации с участием JAK2 и SOCS [18]. Высокий уровень амплификации 9p23-24 (локус JAK2) встречается в 75% случаев при ПМВКЛ и в 25% ЛХ [19]. Предполагается, что гиперэкспрессия локуса JAK2 может приводить к активации IL-4 и IL-13 ассоциированных сигнальных путей. Киназная активность JAK2 протеина по типу негативной обратной связи контролируется белком SOCS (suppressor of cytokine signaling). В ряде случаев ПМВКЛ отмечается делеция двух аллелей SOCS1, приводящая к изменению фосфорилирующей активности JAK2 и снятию запрета на размножение клеток. Мутация SOCS1 характерна и для ЛХ. Кроме того, важную

роль в цитокиновой регуляции (IL-4, IL-13) сигнальных путей при ПМВКЛ играет высокий уровень экспрессии белка FIG1 и транскрипционного фактора STAT6 [20].

1.4. Дифференциальный диагноз

Общие молекулярные и генетические нарушения, наличие схожих механизмов опухолевой трансформации могут объясняться существованием единой клетки предшественницы ПМВКЛ и ЛХ – В-клетки мозгового слоя тимуса. В пользу этой гипотезы свидетельствует существование области морфологического перекреста между двумя нозологиями, в виде композитных или метакронных опухолей, одновременно или последовательно представленных ПМВКЛ и ЛХ. На рисунке 3 представлены различия и сходства между медиастинальными В-клеточными опухолями. В подобных ситуациях в опухолевых клетках выявляется идентичная клональная перестройка генов тяжелых цепей иммуноглобулинов [13].

В классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008г. данные случаи выделены в отдельную нозологическую группу, которая получила название В-клеточной неклассифицируемой лимфомы, занимающей промежуточное положение между лимфомой Ходжкина и диффузной В-крупноклеточной лимфомой. В литературе чаще используется термин «медиастинальная лимфома серой зоны».

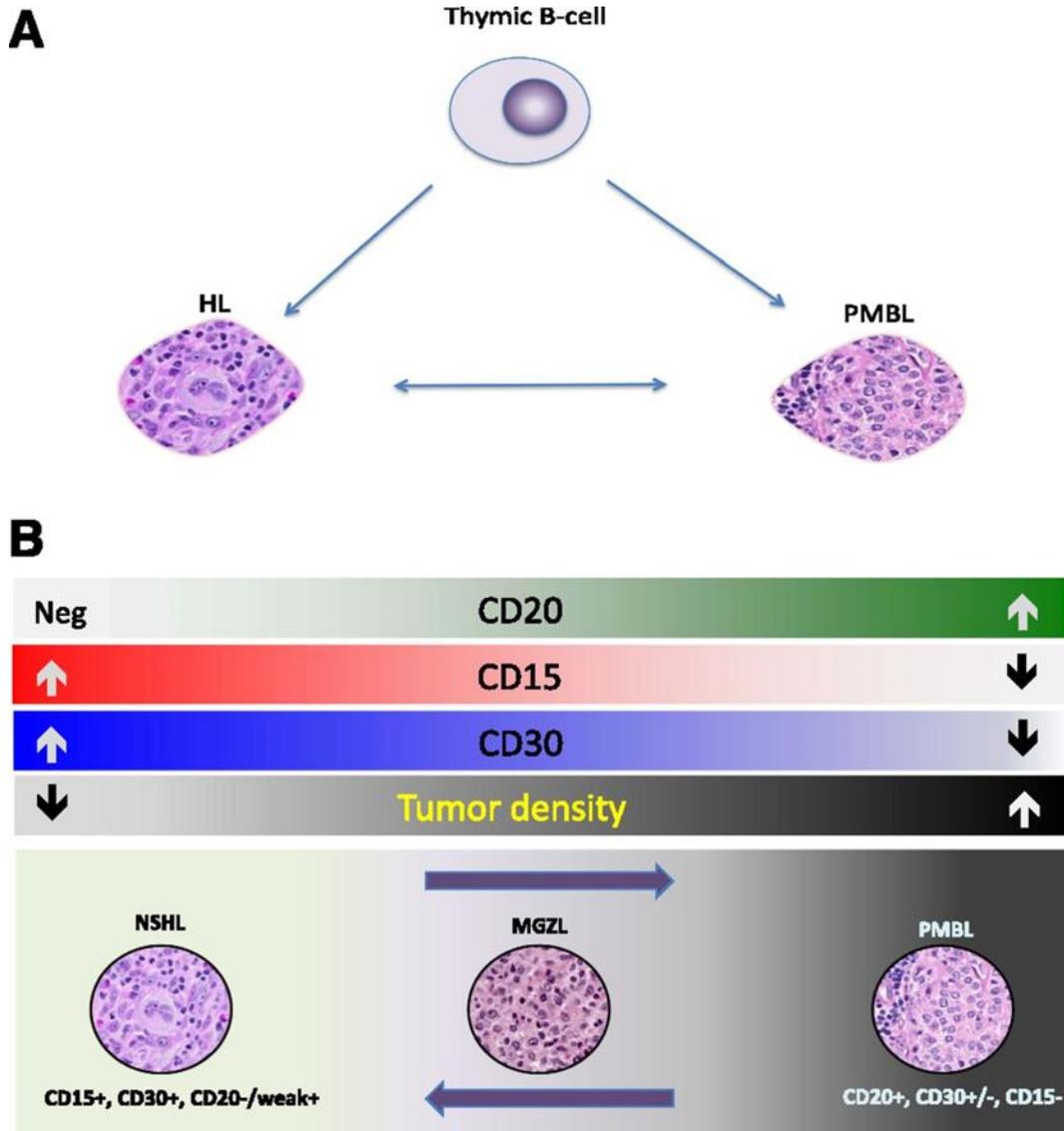


Рисунок 3. — Различия и сходства между медиастинальными В-клеточными опухолями: лимфома Ходжкина с нодулярным склерозом (NSHL), ПМБКЛ (PMBL) и медиастинальной лимфомой «серой зоны» (MDZL).

Однако заключение о том, что ПМБКЛ и ЛХ могут представлять собой два клинично-морфологических полюса одного и того же заболевания, было бы преждевременным. В самом деле, несмотря на упомянутые выше сходства и постоянную активацию сигнального пути NF-κB, существуют важные различия между двумя заболеваниями. Эти различия характеризуются сохранением В-клеточной программы при ПМБКЛ (в отличие от ее подавления при ЛХ),

экспрессии белка BCL-6 (не обнаружена при ЛХ), а также наличие экспрессии Syk, BLNK и PCL-a2, которые обычно отсутствуют в клетках Рид-Штернберга.

Молекулярно-генетические исследования позволили выявить ряд аномалий, включая мутации p53 и гиперэкспрессию генов BCL-2 и MAL при ПМВКЛ. Помимо клональных реаранжировок, гены варибельного региона тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgVH) часто несут соматические мутации. Кроме того, определяются мутации генов BCL-6, PIM-1, TP73L, PAX-5, RhoH/TTF и c-MYC. Наряду с экспрессией BCL-6 и MUM1/IRF4, мутации в генах IgVH и BCL-6 подтверждают происхождение клеток ПМВКЛ из элементов, возможно астероидных клеток тимуса, которые уже прошли созревания в герминальном центре и находятся на этапе выхода из него. Наличие мутаций вышеперечисленных генов указывает на патогенетические сходства между ПМВКЛ и ДВКЛ постгерминального происхождения [8,13,20].

Кроме того, ПМВКЛ и ЛХ объединяет наличие гиперэкспрессии генов MAL, FIG-1, а также PDL1 и PDL2, которые, в свою очередь, характерным образом дерегулированы вследствие мутаций хромосомы 9p. Опухолевые клетки ПМВКЛ должны обладать способностью уходить от иммунного надзора, осуществляемого клетками тимического микроокружения. Следовательно, под селективным давлением Т-клеток тимуса, при ПМВКЛ накапливаются генетические повреждения, способствующие «маскировке» опухоли от Т-клеточного распознавания путем блокирования их активации и/или нарушения экспрессии молекул МНС класса II. Транслокации с вовлечением гена СИТА (активатора генов МНС класса II), встречаются приблизительно в 40% случаев ПМВКЛ. В результате этой цитогенетической аномалии одна копия гена СИТА инактивируется, рекомбинантный белок может также действовать доминантно-негативным образом, подавляя экспрессию молекул МНС класса II, и тем самым ограничивая способность опухоли взаимодействовать с Т-клетками. В некоторых случаях ПМВКЛ ген СИТА сливается с генами PD-L1 или PD L2. Возникающий в результате химерный белок экспрессируется на поверхности клеток и подавляет активацию Т-лимфоцитов. В ряде исследований показано, что наличие

реаранжировки гена СРТА коррелирует с более короткой продолжительностью жизни больных ПМВКЛ, демонстрируя потенциальную клиническую значимость этих перестроек при данном варианте заболевания [20].

Таким образом, сходство ПМВКЛ с ДВКЛ с поражением медиастинальных лимфатических узлов и классической ЛХ с нодулярным склерозом (кЛХ НС) и определяют круг основных дифференциально-диагностических проблем [21]. В ряде случаев небольшой объем материала, полученного из средостения, затрудняют правильную верификацию диагноза. Отдельной строкой требует выделение «медиастинальная лимфома серой зоны» (МЛСЗ), которая обычно по своим клиническим и морфоиммунологическим характеристикам занимает промежуточное положение между ПМВКЛ и ЛХ. В таблице 2 представлена сравнительная характеристика различных вариантов лимфом. При МЛСЗ отсутствует экспрессия поверхностных иммуноглобулинов, однако определяются В-клеточные маркеры CD20 и CD79a, PAX5, OCT2 и BOB1. Опухоль обычно CD30+, экспрессия CD15 вариабельна. Характерным признаком МЛСЗ является асинхронность между морфологией и иммунофенотипом: те случаи, которые морфологически кажутся типичными для ПМВКЛ, имеют классический фенотип ЛХ и наоборот.

До настоящего времени остаются неясными факторы, которые способствуют трансформации В-клетки мозгового слоя тимуса либо в ПМВКЛ, либо в ЛХ. По-видимому, между этими патологическими процессами существует некоторая пластичность, которая объясняет последовательное или одномоментное появление разных болезней у одного больного.

Таблица 2 — Сравнительная характеристика различных вариантов лимфом

Особенности	ПМВКЛ	ДВКЛ	кЛХ НС	МЛСЗ
Морфология	Диффузный инфильтрат крупных клеток; светлые клетки	Диффузный инфильтрат крупных клеток	Лакунарные клетки, кХ и кБРШ	Диффузный инфильтрат плеоморфных крупных клеток, отдельные кХ и кБРШ
Склероз	70-100% (тонкие полоски)	Отсутствует	100% (широкие полоски)	Фокальные полоски фиброза
CD45	Положительный	Положительный	Отрицательный	Положительный
CD30	Слабо + (70-80%)	Отрицательный	Положительный	Положительный
CD15	Отрицательный	Отрицательный	Положительный	Положительный
CD20	Положительный	Положительный	Отрицательный	Положительный
CD79a	Положительный	Положительный	Обычно « - »	Положительный
РАХ-5	Положительный	Положительный	Слабоположительный	Часто « + »
Ig	Отрицательный	Положительный	Отрицательный	Отрицательный
ВОВ1/ОСТ-2	Положительный	Положительный	Отрицательный	Часто « + »
MAL +	60-70%	<10%	<20%	30-40%
Жен/муж	2:1	1:1	1:1	1:2
Возраст, мед	35	55-60	28	35
Средостение	100%	20%	80%	80%
В-симптомы	<20%	50%	40%	40%
«Bulky»	70-80%	10-15%	50%	70-80%

Примечание: ПМВКЛ- первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, ДВКЛ- диффузная В-крупноклеточная лимфома, кЛХ НС - классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, МЛСЗ – медиастинальная лимфома «серой зоны».

Из-за редкости развития МЛСЗ молекулярные механизмы заболевания мало изучены. Основные хромосомные aberrации при МЛСЗ касаются амплификации 2p16.1 (локус REL/BCL11A) в 33% случаев, мутаций 9p24.1 (JAK2/PDL2) в 55%, перестройки 16p13.13 (СПТА) в 27% и 8q24 (MYC) в 25% случаев [22].

Молекулярные исследования последних лет показали, что при этом варианте лимфомы опухоль демонстрирует уникальную эпигенетическую характеристику, отличную как от ПМВКЛ, так и ЛХ [23].

1.5. Клинические проявления, факторы прогноза

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома обычно проявляется большой опухолевой массой в переднем верхнем средостении, с местно-распространенным ростом в пределах грудной клетки. Прогрессивный рост опухоли обуславливает появление и развитие следующих симптомов: кашель, одышка, отек лица, шеи, верхних конечностей, деформация грудной клетки. Симптом компрессии верхней полой вены определяется более, чем у половины больных с развитием отека лица и верхней половины туловища, набуханием и тромбозом глубоких вен шеи. Часто диагностируется плеврит, перикардит, отмечается инвазия крупных магистральных сосудов [24, 25, 26]. Характерным признаком является отсутствие периферической лимфаденопатии, что затрудняет постановку диагноза. Наличие синдрома компрессии верхней полой вены требует немедленного использования алгоритма диагностических, желательно минимально инвазивных процедур, таких как трансторакальная чрезкожная биопсия опухоли, для быстрой верификации диагноза ПМВКЛ и начала терапии. Несмотря на то, что рост опухоли в пределах ограниченного пространства приводит к появлению симптомов на ранних этапах заболевания, зачастую на момент диагностики определяются экстранодальные поражения за пределами грудной клетки без увеличенных региональных лимфатических узлов (почки, надпочечники, яичники, органы желудочно-кишечного тракта, печень, поджелудочная железа, центральная нервная система) [27, 28]. Поражение костного мозга практически не встречается. Симптомы интоксикации наблюдаются нечасто, повышение уровня ЛДГ определяется у большинства больных ПМВКЛ.

План обследования больных включает в себя весь алгоритм, принятый при агрессивных лимфомах, в том числе выполняется ПЭТ/КТ. Распространение

опухоли на органы грудной клетки (легкие, плевра, перикард, мягкие ткани и кости) обычно обозначается как IIЕ стадия заболевания. Применение международного прогностического индекса (PI и aaPI) обычно ограничено возрастными особенностями и местно-локализованным ростом опухоли. Согласно этим прогностическим конструкциям, большинство больных входят в группу низкого или промежуточного риска. Некоторые противоречия в разных исследованиях связаны с трактовкой стадии заболевания (IIЕ vs IV), например, у больных с вовлечением легочной ткани, плевры или перикарда [27]. Ряд авторов указывают на неблагоприятное прогностическое значение повышение уровня ЛДГ более чем вдвое относительно верхней границы нормы, соматического статуса по ECOG (2 или более) и возраста старше 40 лет [29]. В большой когорте больных ПМВКЛ, представленной международной группой по изучению экстранодальных лимфом (IELSG), мужской пол, плохой общесоматический статус и генерализованные стадии заболевания были определены как значимые неблагоприятные факторы прогноза [30].

1.6. Значение позитронно-эмиссионной томографии

Хорошо известно, что после завершения лекарственного этапа лечения у большинства больных ПМВКЛ сохраняется отчетливая резидуальная масса в средостении. Это создает серьезные трудности для разграничения остаточной опухолевой и фиброзной тканей, которые всегда присутствует при этой форме заболевания. Наиболее информативным в данной ситуации является применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и ПЭТ/КТ.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – современный неинвазивный радионуклидный метод метаболической визуализации, широко используемый в онкологии для стадирования, оценки эффективности лечения и определения прогноза заболевания. Фтордезоксиглюкоза, меченная 18-фтором (18F-ФДГ), является одним из самых распространенных радиофармпрепаратов в ПЭТ-диагностике. Данный изотоп включается в процесс клеточного гликолиза. Ткани, характеризующиеся повышенным уровнем гликолиза, визуализируются при ПЭТ

в виде участков его накопления. Известно, что клетки многих злокачественных опухолей активно потребляют глюкозу, которая является источником энергии, необходимой для их быстрого деления и роста. После проникновения ^{18}F -ФДГ через клеточную мембрану внутрь клетки происходит ее фосфорилирование с образованием ФДГ-6-фосфата. Это соединение оказывается во внутриклеточной ловушке и не участвует в дальнейших метаболических процессах. Постепенное накопление ФДГ в злокачественных клетках позволяет выполнить трехмерную визуализацию опухоли. Уровень гликолиза в клетках злокачественных опухолей, а значит, и интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ прямо пропорциональны степени их агрессивности [40,41,42,43].

В физиологических условиях препарат активно накапливается в головном мозге, работающих мышцах (например, в голосовых связках, миокарде, желудке и кишечнике), в функционирующих яичниках. ^{18}F -ФДГ выводится из организма почками, концентрируясь в чашечно-лоханочной системе и мочевом пузыре. Кроме того, препарат активно накапливается в очагах воспаления. Это может служить причиной сложностей дифференциальной диагностики различных инфекционных процессов и злокачественных опухолей [42,43]

Первые рекомендации по использованию ПЭТ были опубликованы в 2007 году международной рабочей группой по исследованию лимфом (ILSG) [48]. За это время ПЭТ-диагностика существенно модернизировалась – применяемые ранее сканеры заменили совмещенные системы визуализации - ПЭТ/КТ (ПЭТ с компьютерной томографией), ПЭТ/МРТ (ПЭТ с магнитно-резонансной томографией). Новые технологии позволяют существенно повысить точность локализации опухолевого процесса, определить структурные параметры и взаимоотношение с окружающими тканями [43, 50-55]. Тем не менее, предел разрешающей способности ПЭТ в современных совмещенных сканерах 5–7 мм, поэтому метаболическая активность структур меньших размеров не может быть оценена [43,48,49].

Точность ПЭТ в оценке различных иммуноморфологических вариантов лимфом различается. Лимфома Ходжкина, а также ряд агрессивных В- и Т-

клеточных неходжкинских лимфом (диффузная В-крупноклеточная, первичная медиастинальная В-крупноклеточная, мантийноклеточная, нодальная из клеток маргинальной зоны, лимфома Беркитта, ангиоиммуобластная Т-клеточная, анапластическая крупноклеточная, НК/Т-клеточные, фолликулярная 3-го цитологического типа) отличаются интенсивным накоплением 18F-ФДГ и, соответственно, высокой точностью ПЭТ-диагностики. Вместе с тем, агрессивные и индолентные лимфомы в исследованиях демонстрируют различную avidность. Индолентные лимфомы обычно характеризуются более низкой интенсивностью накопления 18F-ФДГ, а значит, недостаточной достоверностью ПЭТ-диагностики [43]. Кроме того, точность ПЭТ при использовании 18F-ФДГ снижена у больных с нарушениями углеводного обмена (сахарным диабетом, выраженным метаболическим синдромом) [56-62,64,65].

К настоящему времени ПЭТ рекомендуется использовать у больных с лимфомами, активно накапливающими 18F-ФДГ, в следующих случаях:

- 1) до начала лечения для уточнения стадии заболевания;
- 2) для оценки эффективности первичного лечения (химиотерапии или химиолучевого) после его завершения;
- 3) для оценки распространенности опухоли при рецидивах (рестадирования);
- 4) для оценки эффективности противорецидивного лечения;
- 5) при подозрении на трансформацию лимфомы [43].

Для оценки результатов ПЭТ, согласно международным рекомендациям, используется 5-бальная шкала визуальной оценки (Deauville, 2009). Одиночный ПЭТ-положительный очаг, выявленный после завершения противоопухолевого лечения, требует осторожности в трактовке. Подобный результат не всегда свидетельствует о неэффективности терапии, а может быть обусловлен асептическим воспалением в зоне некроза, который нередко обнаруживается в крупных резидуальных массах, или активацией пула иммунных клеток. В такой ситуации предпочтительнее выполнение биопсии подозрительного очага или в

зависимости от клинической ситуации, динамическое наблюдение с повторной оценкой через 1-1,5 месяца [43,46].

В настоящее время ПЭТ включен в стандарты оценки эффекта при ЛХ и ДВКЛ, однако информативность и прогностическая ценность его при ПМВКЛ пока изучаются [43,44,45,46,47,49,50]. Так, в ретроспективное исследование Memorial Sloan-Kettering Cancer Center были включены 54 больных ПМВКЛ, которые получали лечение по программе R-СНОР/ICE без лучевой терапии [62]. Общая 3-летняя и беспрогрессивная выживаемость составили соответственно 88% и 78% в группе ПЭТ-негативных больных. Промежуточное ПЭТ исследование было выполнено у 51 из 54 больных и у 24 (47%) из них определялись очаги патологического накопления, однако этот факт не имел негативного влияния на дальнейшее течение заболевания. В другом ретроспективном исследовании канадских ученых показано, что частота ПЭТ-позитивных случаев после иммунохимиотерапии при ПМВКЛ выше, чем при ДВКЛ и составляет примерно 41% [63]. Для анализа значения и стандартизации результатов оценки ПЭТ/КТ, Международная группа по изучению экстранодальных лимфом (IELSG) инициировала в 2007 г. проспективное исследование, куда были включены 115 больных ПМВКЛ, ПЭТ данные которых были доступны для централизованного изучения [64]. Все больные получали антрациклин-содержащие режимы, 102 (89%) проводилась затем консолидирующая лучевая терапия. Полный метаболический ответ (1-2 по шкале Deauville) был достигнут у 54 (47%) больных. У 61 больного накопление радиофармпрепарата в резидуальной опухоли было выше, чем фоновое в средостении, при этом у 27 (23%) оно было ниже, чем в печени (шкала 3 по Deauville), а у 34 (30%) значимо выше (шкала 4-5 по Deauville). Полный метаболический ответ (ПМО) оказался важным предиктором хорошего прогноза – 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 98% и 82% ($P=0.0044$), а общая выживаемость (ОВ) 100% и 91% ($P=0.0298$) соответственно. Необходимо отметить, что у 27 больных с данными ПЭТ, соответствующие шкале 3 по Deauville, отдаленные результаты лечения были такие же хорошие, как у ПЭТ-негативных больных. Авторы делают вывод,

что уровень накопления препарата в печени при ПМВКЛ является наиболее информативным и прогностически значимым фактором, позволяющим идентифицировать больных с низким (шкала 1-3 по Deauville) и высоким риском (шкала 4-5 по Deauville): 5-летняя ВВП составила 99% и 68% ($p < 0.0001$), а ОВ 100% и 83% ($p = 0.0003$) соответственно.

Аналогичные результаты демонстрируют американские авторы после применения программы DA-EPOCH-R – у 50% больных ПМВКЛ после завершения иммунохимиотерапии сохраняется ПЭТ-позитивность при сравнении с фоновым в средостении (шкала 3 и более по Deauville). Тем не менее, без дальнейшего лечения только у 3 из 18 пациентов отмечен рецидив заболевания, причем у всех - интенсивность накопления радиофармпрепарата соответствовала шкале 5 по Deauville [39].

Интересные данные были опубликованы в 2015г. американскими исследователями из MD Anderson Cancer Center [65]. Авторы подвергли анализу 97 больных ПМВКЛ, которые на разных исторических этапах получали лечение по трем разным программам (R-CHOP, R-NCVAD, R-EPOCH). Лучевая терапия проведена 72 больным (74%). После завершения лекарственного этапа 68 из 97 больных выполнено ПЭТ/КТ, 62% из них имели очаги патологического накопления фармпрепарата ($\text{Deauville} > 3$), однако только у 9 больных определялся рецидив ($n=1$) или прогрессирование опухоли ($n=8$), причем все они имели 4-5 баллов по шкале Deauville.

Таким образом, при ПМВКЛ отмечается большое число «ложно-позитивных» результатов, что может быть связано с применением ритуксимаба и активностью собственной вилочковой железы у большинства молодых больных. Это предположение подтверждается отсутствием прогностического значения промежуточных данных ПЭТ при ПМВКЛ. Было бы логично предположить, что для нивелирования воспалительной реакции желательнее выполнять исследование на более поздних сроках после завершения иммунохимиотерапии, однако потеря преимущества в применении лучевой терапии у тех больных, которым она действительно показана, делает сомнительной целесообразность этого

предположения. Очевидно одно, необходимы дальнейшие исследования для определения возможности изменения программы лечения или отказа от лучевой терапии у больных ПМВКЛ с учетом результатов ПЭТ.

1.7. Лекарственная терапия

Эффективность первой линии терапии является решающим фактором при ПМВКЛ, поскольку прогноз больных с прогрессированием заболевания крайне неблагоприятный. С другой стороны, молодой возраст, хорошие шансы на отдаленную выживаемость большинства больных делают необходимым и важным определение наиболее адекватной по объему и в то же времени минимальной по токсичности программы лечения. В 90-х годах широкое распространение получили многокомпонентные схемы третьей генерации, однако в крупном рандомизированном исследовании при агрессивных лимфомах доказать их преимущество перед стандартной схемой СНОР не удалось [31]. Иная ситуация оказалась с ПМВКЛ, в ряде международных исследований разными авторами было показано, что в отличие от ДВКЛ, при ПМВКЛ программы третьей генерации MACOP-B или VACOP-B имеют преимущества перед СНОР [32-37]. Наиболее крупным из них является исследование международной группы по изучению экстранодальных лимфом (IELSG), которые рассматривали по итогам лечения 426 пациентов с ПМВКЛ [38]. Большинство пациентов получили M/VACOP-B ($n = 238$) или ProMACECytaBOM ($n = 39$). Хотя частота полных ответов в разных подгруппах была сходной, число рецидивов спустя три года было значительно ниже в группе больных, получивших режимы 3-го поколения (12% против 23%; $p=0,02$), а прогнозируемая 10-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 71% и 67% по сравнению с 44% и 33% соответственно ($p=0,0001$ и $p=0,0003$). Итальянские ученые [33] провели сравнительное исследование результатов лечения 138 больных ПМВКЛ, которые получали схему СНОР ($n=43$) или MACOP-B/VACOP-B ($n=95$). Из анализа были исключены все больные, которые получали другие режимами химиотерапии. После завершения лекарственного лечения проводилось облучение согласно

существующим на тот момент стандартам. Полные/неподтвержденные полные ремиссии были достигнуты у 51% и 80% больных соответственно ($p < 0,001$). При медиане наблюдения 66 месяцев, общая выживаемость в группе СНОР составила 39%, при лечении по программе типа МАСОР-В – 75%, данные представлены на рисунке 4.

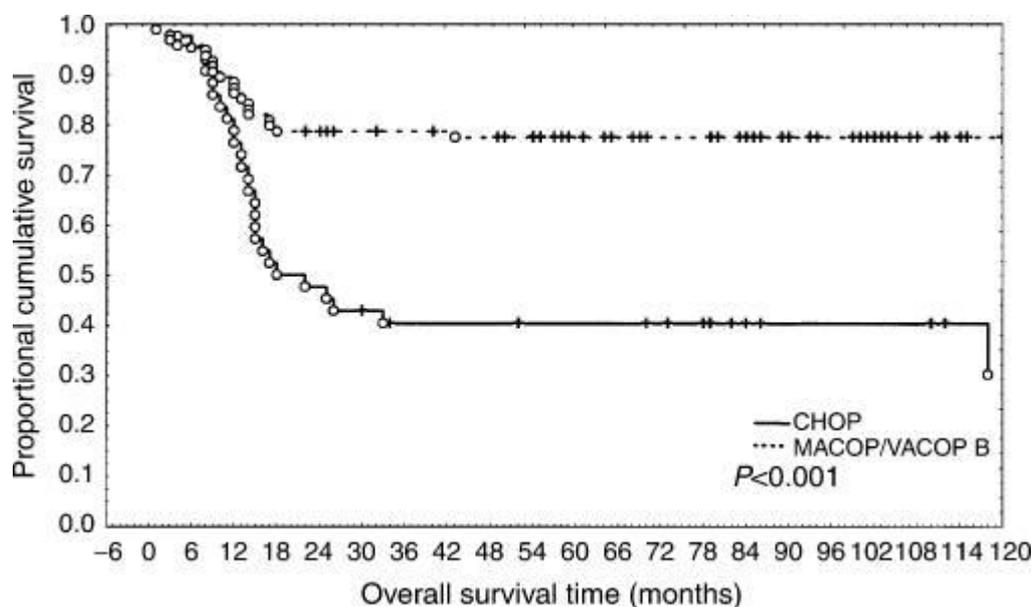


Рисунок 4. — Общая выживаемость больных ПМВКЛ в группах с различным режимом химиотерапии.

С появлением моноклональных антиCD20 антител (ритуксимаб) в лечении В-клеточных опухолей изменения коснулись и ПМВКЛ. Противораковое Агентство Британской Колумбии (ВССА) провело популяционный ретроспективный анализ 153 пациентов с ПМВКЛ, лечение которых определялось рекомендациями, принятыми в разные исторические периоды времени: МАСОР-В/VACOP-В, СНОР, R-СНОР [29]. Общая 5-летняя выживаемость больных, получивших СНОР составила 71%, МАСОР-В – 87% ($p = 0,048$). Прогнозируемым оказалось улучшение отдаленных результатов при добавлении ритуксимаба к СНОР – пятилетняя выживаемость больных после R-СНОР возросла до 81% и значимо не различалась от показателей в группе МАСОР-В. Удивительным оказался тот факт, что результаты лечения больных по программе R-МАСОР-В или МАСОР-В не различались [38]. Согласно данным ретроспективного анализа итальянских авторов, 5-летняя выживаемость больных без прогрессирования

опухоли превысила 80% и не зависела от применения ритуксимаба, данные представлены на рисунке 5.

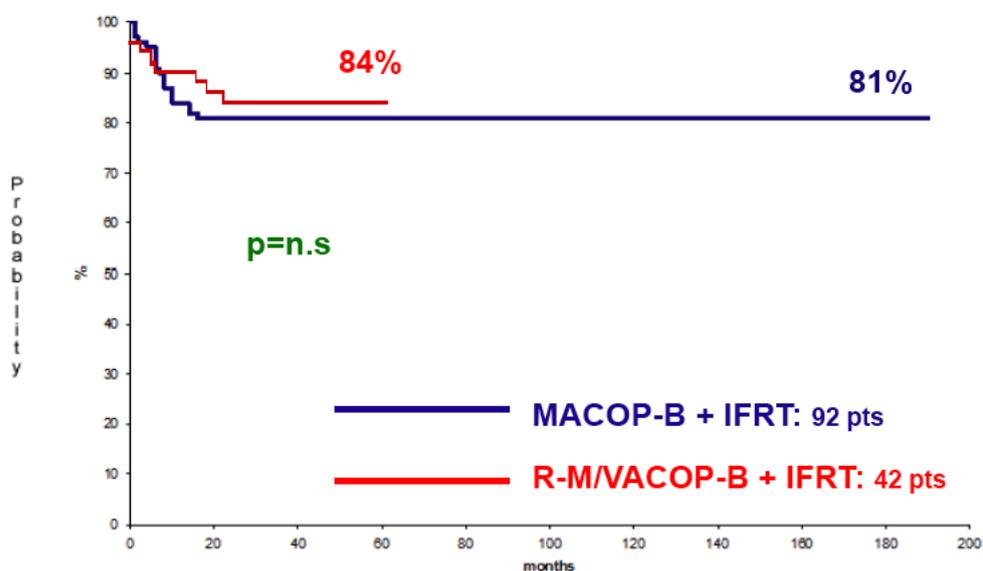


Рисунок 5. — Выживаемость без прогрессирования больных ПМВКЛ до и после применения ритуксимаба.

Таким образом, ритуксимаб нивелировал различия между режимами химиотерапии (R-СНОР и MACOP-B), а комбинация ритуксимаба с более интенсивными программами 3-й генерации не привела к значимому улучшению результатов. Это явилось причиной того, что в большинстве центров стандартом была признана более простая и менее токсичная схема R-СНОР с последующей лучевой терапией.

Следующим этапом в лечении ПМВКЛ явилось опубликование данных нерандомизированного исследования II фазы Национального института рака США (NCI) по эффективности использования ритуксимаба в комбинации с длительным инфузионным режимом EPOCH с адаптированными дозами (DA-EPOCH-R). Оказалось, что 3-летняя бессобытийная выживаемость достигает 93%, причем из 51 больного с ПМВКЛ, только 2 получили лучевую терапию [39]. Однако небольшое число наблюдений за больными, ретроспективный анализ результатов лечения, безусловно, требует подтверждения в рамках

многоцентрового исследования. Самым важным в данном исследовании является возможность отказа от лучевой терапии без потери долгосрочной эффективности, поскольку все предыдущие программы указывали на необходимость облучения как важного компонента комбинированной терапии. Обсуждение такого подхода (без облучения) стало возможным после широкого внедрения в практику новых методов визуализации опухоли.

1.8. Лучевая терапия.

1.8.1. Технологии лучевой терапии

Современная лучевая терапия – высокотехнологичная цепь последовательного использования сложных технических приборов, математических расчетов для разрушения опухоли без негативного влияния на окружающие нормальные ткани.

Дистанционную лучевую терапию, при которой размеры полей облучения определяются на основании анатомических ориентиров по рентгеновским изображениям, а не по реальным размерам опухоли, органов; с дозиметрическим планированием дозы радиации в одной горизонтальной плоскости (2D); проведением лучевой терапии с применением прямоугольной коллимации; возможностью создания фигурных полей с помощью специальных блоков, устанавливаемых на подставку, принято называть 2D конвенциональной дистанционной лучевой терапией.

В настоящее время все большее число радиологических клиник в России оснащаются современным оборудованием для проведения 3D конформной лучевой терапии. При подготовке к конформной лучевой терапии используется объемное (трехмерное) 3D планирование (от «dimensional» - размерное), позволяющее увидеть опухоль и критические органы в объеме, создать необходимое распределение дозы по всему объему мишени с максимумом в зоне опухоли и резким снижением до минимума дозовых нагрузок в окружающих опухоль здоровых тканях. При 3D планировании используется серия параллельных компьютерных томографических сканов. Анатомические

структуры и планируемый объем мишени определяются на каждом из сканов вручную или с помощью автоматической математической программы, основанной на знании диапазона чисел Хаунсфилда для каждого из критических органов и других анатомических структур (объемов интереса). Планирование осуществляется с учетом не только компьютерной томографической информации, но и всех данных о больном, имеющихся в истории болезни. Проведение лучевого этапа лечения выполняется согласно международным стандартам - рекомендациям Международной комиссии 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 [69].

В соответствии с рекомендациями ASTRO (American Society for Radiation Oncology) и AAPM (Американская ассоциация медицинских физиков) 2012 года использование 3D конформной ЛТ требует выполнения ряда условий: наличия корректного изображения первичной опухоли и окружающих ее структур/ложа удаленной опухоли, полученного с помощью современных методов лучевой диагностики; учета возможного физиологического движения мишени и других органов; жесткой иммобилизации пациента на лечебном столе радиотерапевтического аппарата.

Сегодня радиационные онкологи обладают широким спектром современных технологий – 3D-конформная лучевая терапия, лучевая терапия с контролем по изображению (IGRT), лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), лучевая терапия с контролем по дыханию (Respiratory gating), объёмно-модулированная лучевая терапия арками (VMAT), разновидностью которой является Rapid Arc. В лечении больных ПМВКЛ в настоящее время стандартная 3D конформная ЛТ является оптимальной в большинстве случаев, выбор других технологий зависит от конкретной клинической ситуации. 3D конформная ЛТ проводится на линейных ускорителях электронов с интегрированным многолепестковым коллиматором диафрагмы. Конформная лучевая терапия за счёт чёткой визуализации мишени для облучения, органов риска оптимизирует

лучевое воздействие на опухолевые массы в средостении, уменьшает гетерогенность дозы, снижает её на сердце, лёгкие, щитовидную железу, плечевой сустав, уменьшая впоследствии частоту и выраженность ранних и поздних лучевых повреждений [66,67].

1.8.2. Лучевая терапия при ПМВКЛ

Целесообразность облучения средостения является, пожалуй, наиболее обсуждаемым аспектом при лечении больных ПМВКЛ. Ведь на одной чаше весов – возможное увеличение риска появления вторых опухолей, в частности рака молочной железы (у молодых больных женщин) и кардиопульмональных осложнений. На другой - крайне неблагоприятный прогноз в случае развития рецидива или прогрессирования опухоли. Таким образом, риск и польза от проведения лучевой терапии должны быть тщательной проанализированы при планировании лучевого лечения, необходимо также накопление опыта для возможности выявления больных ПМВКЛ, лечение которых без проведения ЛТ может быть безопасным с точки зрения онкологических результатов.

Проанализировав данные, представленные в доступной литературе, можно заключить, что во многих отечественных и зарубежных онкологических центрах до середины 90-х годов XX века использование лучевой терапии на область средостения после проведенной полихимиотерапии у больных ПМВКЛ выполнялось в по усмотрению врача; начиная с середины 90-х годов XX века по 2005 – 2012гг. – являлось обязательным; после 2005-2012гг. с появлением и широким внедрением ПЭТ/КТ исследования для выявления остаточных опухолевых масс после проведенной полихимиотерапии появились исследования, показывающие возможность исключить лучевой этап лечения у больных с отрицательным результатом ПЭТ-исследования и без массивного опухолевого поражения в дебюте болезни [68,74].

Встречается немалое число исследований, демонстрирующих хорошие результаты лечения у больных ПМВКЛ после проведения только лекарственного этапа. Так, Moskowitz С с коллегами оценили результаты лечения больных

ПМВКЛ с применением R-СНОР с консолидацией ПХТ ICE. 3-летняя выживаемость без прогрессирования - 78%, авторами предложено не проводить ЛТ в качестве консолидации полученной ремиссии[75].

В ретроспективном исследовании канадских авторов Savage K, Al-Rajhi N и Voss N. 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 (p=0,77) и безрецидивной выживаемости (p=0,65) в двух подгруппах оказались не достоверными. Это подтверждает вывод о возможности отказа от ЛТ при определенных условиях [29]. Аналогичное заключение делают и американские исследователи Dunleavy K, Pittaluga S. с соавторами – 3-х летняя бессобытийная выживаемость у больных ПМВКЛ после программы DAЕРОСН-R составляет 93%, при этом ЛТ была проведена только 2 больным [39].

С другой стороны, в значительном числе исследований отмечена важная роль дистанционной лучевой терапии на область средостения после иммунохимиотерапии у больных ПМВКЛ. Её проведение заметно улучшает показатели общей выживаемости, повышает частоту полных ответов на лечение [76,77,78]. В ретроспективном многонациональном исследовании, проведенном Zinzani PL с соавторами в 2002г., были оценены результаты лечения 426 больных ПМВКЛ. Оценивались три схемы ПХТ - СНОР/СНОР-like, M[V]АСОР-В режим и высокодозная химиотерапия с аутотрансплантацией. Частота достигнутой полной ремиссии после завершения химиотерапии в трех подгруппах была одинаковой (49%, 51% и 53%, соответственно), но она существенно возросла после проведения лучевой терапии на область средостения - 67%, 84% и 77%, соответственно). Авторы продемонстрировали достаточно высокие показатели 10-летней общей (44%, 71% и 77%, соответственно) и безрецидивной выживаемости (35%, 67% и 78%, соответственно) [79].

Данные наблюдения за 138 больными ПМВКЛ, получившими лечение в 13 институтах Италии, показали, что проведение лучевой терапии после химиотерапии улучшает результаты лечения в сравнении с только химиотерапией ($P=0.04$), увеличивает число полных ремиссий [80].

J. WANG с соавторами 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 лечения (35 больных) значительно повысило показатели 5-летней общей выживаемости - 87% против 58% ($p=0,001$) и 5-летней выживаемости без прогрессирования – 75% против 39% ($p=0,001$) у 28 больных без лучевого этапа лечения [81].

Broscoli A. с соавторами из Болонского института гематологии в 2017г. представили результаты 20-летнего опыта лечения 98 больных ПМВКЛ. Все больные получали химиотерапию по схеме MACOP-B ± ритуксимаб. Лучевая терапия на область средостения была проведена 67 (68%) больным. Получены следующие результаты: после лекарственного этапа лечения полный ответ был зарегистрирован у 61 (62,2%) больного, частичный ответ получен у 27 (27,6%) больных. После проведенной лучевой терапии 82 больных (83,7%) имели полный ответ на лечение, 6 (6,1%) – частичный. В течение первых двух лет после лечения у 11 (11,2%) пациентов был отмечен рецидив болезни. 17-летняя общая выживаемость составляет 72,0%. Авторы делают вывод о высокой эффективности схемы химиотерапии третьего поколения MACOP-B, о необходимости проведения консолидирующей лучевой терапии для увеличения полных ответов опухоли на лечение, общей выживаемости пациентов. Авторы также обращают внимание на необходимость проведения дальнейших исследований для определения группы больных с полным ответом после иммунохимиотерапии, которым безопасно можно не проводить облучения [74].

Оценка результатов ПЭТ/КТ, проведенного после химиотерапии у больных ПМВКЛ, может быть инструментом для определения целесообразности проведения, выбора доз и объемов последующей лучевой терапии [70]. В 2015г.

были опубликованы превосходные результаты лечения 115 больных с ПМВКЛ в рамках исследования IELSG. Лечение включало иммунохимиотерапию и облучение области средостения. 5-летние показатели общей и безрецидивной выживаемости больных составили 92% и 86%, соответственно. В исследовании также были получены достоверно значимые различия между 5-летними показателями безрецидивной выживаемости у больных с разными результатами ПЭТ/КТ после всего проведенного лечения (DC1-3 в сравнении с DC4-5 - 99% vs. 68%, соответственно, $p < 0.0001$) [43,64]. Вместе с тем, трактовка данных ПЭТ/КТ после проведенной иммунохимиотерапии во многих исследованиях неоднозначна и противоречива [65]. По-видимому, эта проблема будет разрешена после публикации результатов крупного международного исследования IELSG-37, стартовавшего 1 ноября 2013 года, дизайн которого включает централизованную оценку результатов ПЭТ и рандомизацию ПЭТ-негативных больных после иммунохимиотерапии на дальнейшее наблюдение или консолидирующую лучевую терапию, планируется набор 540 пациентов ПМВКЛ.

1.8.3. Радиационно-индуцированные повреждения нормальных тканей

Применение новых методик современной ЛТ вместе с современными возможностями иммуно- и химиотерапии согласно данным последних рандомизированных исследований позволяет рассчитывать на излечение большинства больных ПМВКЛ. Именно поэтому необходимо обращать внимание на риск возникновения ранних и поздних повреждений нормальных тканей, входящих в зону лучевого воздействия, особенно со стороны легочной и сердечной тканей, что может привести к значительному снижению качества жизни пациентов [72,73]. Взвешивая показания к проведению лучевой терапии у больных ПМВКЛ нельзя забывать о весах, чаша которых может качнуться как в сторону улучшения результатов лечения, так и в сторону развития серьёзных лучевых повреждений [86, 87, 88, 89,120].

Лучевые повреждения кожи и мягких тканей. При подведении в настоящее время доз 30-36Гр на зону средостения лучевые повреждения кожи встречаются

крайне редко и не превышают токсичности I-II степени по классификации RTOG/EORTC. Эпиляция временная или постоянная (в зависимости от подведенной дозы лучевой терапии) может регистрироваться в зоне облучения [82].

Лучевые повреждения лёгочной ткани. Впервые местную лучевую реакцию на облучение лёгочной ткани при проведении рентгенотерапии больных туберкулёзом отметили J.Bergonie и R.Tessier ещё в 1898 г. Исследователи описали типичную картину пневмонита и привлекли внимание клиницистов и исследователей к побочному эффекту лучевой терапии. Вероятность возникновения и степень выраженности ранних и поздних индуцированных лучевой терапией повреждений легких зависят от:

- факторов, связанных с пациентом (курение и возраст);
- факторов, связанных с лечением (включение в схемы химиотерапевтического лечения пульмонотоксичных препаратов, облучение зон лимфоттока);
- дозиметрических параметров лучевой терапии (подведенной дозы, V20 и MLD) [83,84].

Точная толерантная доза для нормальной легочной ткани окончательно не установлена, но результаты многих исследований определяют ее в интервале 20-30 Гр [85].

Лучевые повреждения лёгких подразделяются на *ранние*, которые развиваются в процессе ЛТ или в ближайшие 3 месяца после неё, и *поздние* – они наблюдаются в зоне полей облучения спустя 3 и более месяцев после ЛТ или комбинированного лечения. Такое ограничение установлено в соответствии с результатами радиобиологического исследования, показавшего, что 90 дней – это крайний срок восстановления сублетально повреждённых клеток.

Ранние лучевые повреждения легких – пульмониты (пневмониты) – могут быть с клиническими симптомами или без них. Пульмониты, как правило,

проявляются в виде острого воспаления легочного сегмента или доли легкого, объем которых часто превышает применявшееся поле облучения.

Остаточные стабильные лучевые изменения в лёгких называются пневмофиброзами. *Лучевые пневмофиброзы* всегда топографически соответствуют применявшимся полям облучения и характеризуются хроническим течением. Большинство исследователей полагают, что основной механизм развития поздних изменений заключается в повреждении сосудов (кровеносных, лимфатических) с последующей вторичной гибелью клеток паренхимы органа. Лучевой пульмонит и фиброз легких представляют собой различные этапы в клиническом течении одного патологического процесса.

Американская онкологическая группа по радиационной терапии (RTOG) в 1995 г. разработала критерии острых лучевых повреждений лёгких. Совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению онкологических заболеваний (EORTC) были представлены основные характеристики поздних лучевых повреждений нормальных тканей. Согласно этой шкале лучевые пульмониты с клиническими симптомами имеют 5 степеней выраженности:

0 степень –отсутствие клинических проявлений;

1 степень –умеренный кашель или одышка при физической нагрузке

2 степень –постоянный кашель, требующий применения наркотических анальгетиков и противокашлевых средств, одышка при минимальном усилии, но отсутствует в покое;

3 степень –выраженный кашель, не снимающийся при лечении вышеуказанными препаратами, или одышка в покое; по клиническим и рентгенологическим данным – лучевой пневмонит;

4 степень –острая дыхательная недостаточность, требующая постоянного вдыхания кислорода, искусственной вентиляции легких [82].

Для определения рентгенологических изменений лёгочной ткани клиницисты и лучевые диагносты используют классификацию Arriagada [121]:

0 – отсутствие изменений; 1 – линейные помутнения, усиление лёгочного рисунка; 2 – очаговые помутнения; 3 – сливные помутнения.

По данным различных авторов частота бессимптомного лучевого пульмонита у больных ПМВКЛ составляет – 10-25%, с клиническими симптомами - 5-14% [65]. Pinnix С.С с коллегами провели анализ частоты лучевых повреждений лёгких у 150 больных лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами в опубликованных в 2009-2013 гг. исследованиях. Всем больным лучевая терапия на область средостения проводилась технологией IMRT. Частота лучевого пульмонита I-III ст. по классификации RTOG/EORTC составила 14%. Частота лучевого пульмонита при использовании современных технологий лучевой терапии у больных ЛХ и НХЛ увеличивается с 10% до 25% ($p=0,019$) у больных с рефрактерными и рецидивными формами при проведении большого числа линий ПХТ, по сравнению со стандартным первичным лечением (ПХТ+ЛТ), при увеличении средней дозы на легкое $> 13,5\text{Гр}$, при увеличении $V_{20} > 30\%$, $V_{15} > 35\%$, $V_{10} > 40\%$ и $V_5 > 55\%$ [65].

Радиационно-индуцированные повреждения сердца. Использование кардиотоксичных химиопрепаратов и проведение ЛТ у больных ПМВКЛ могут привести к развитию кардиальных осложнений в силу расположения сердца и его структур в средостении. Радиационно-индуцированные кардиоваскулярные повреждения могут быть ранними и поздними. *Ранние* повреждения чаще всего проявляются острым перикардитом, который может в ряде случаев переходить в хронический. *Поздние* повреждения имеют большую клиническую значимость и часто проявляются через несколько месяцев или лет после проведенной ЛТ в виде хронической сердечной недостаточности с нарушением кровообращения, ишемической болезни сердца (ИБС), кардиосклероза или инфаркта миокарда (ИМ). Число и выраженность поздних радиационно-индуцированных кардиальных повреждений возрастает с течением времени после окончания лечения. Длительность латентного периода может составлять 15-20 лет. До 50-88% пациентов имеют бессимптомное поражение сердечной мышцы, клапанов сердца, перикарда, проводящей системы [91, 92, 93]. В некоторых случаях повышение риска сердечных заболеваний после ЛТ может свести к минимуму положительное влияние лучевого воздействия на улучшение показателей

безрецидивной выживаемости и другие специфические показатели результатов лечения. Факторы, влияющие на развитие кардиоваскулярных повреждений, подразделяются на факторы, связанные с самими больными и факторы, связанные с проведенным лечением.

Факторы, связанные с пациентами (модели риска Framingham и Reynolds). К ним относят возраст, пол, наличие сахарного диабета, гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертонической болезни, привычки к курению, ранний ИМ у родителей больных в возрасте моложе 60 лет [94].

Факторы риска, связанные с лечением. Применение препаратов антрациклинового ряда и лучевая терапия на область сердца. Чаще всего в литературе, посвящённой кардиоваскулярной токсичности, в числе других рассматриваются 3 основных осложнения: перикардит, ИБС и нарушение кровоснабжения миокарда [92, 95, 96, 97].

Определение объемов сердца при оконтуривании с использованием КТ вызывает трудности и не может быть точным, т.к. с одной стороны, стенку сердца сложно четко отграничить от печени и/или диафрагмы, с другой – определение краниальной границы в области отхождения крупных сосудов может вызывать еще большие трудности. Применение МРТ может помочь в определении сердечных субструктур, однако ее применение при планировании ЛТ все еще носит ограниченный характер. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений зависит от дозы, подведенной к сердцу; от облученного объема сердца. Все еще не ясно, какая же из структур сердца является наиболее значимой с точки зрения оценки лучевых осложнений. Одни исследователи особое внимание уделяют средней дозе на сердце, другие – дозе, приходящейся на левую нисходящую ветвь венечной артерии (LAD). Точность расчета дозы может различаться в зависимости от используемой системы планирования, от тщательности проведения расчёта программы лечения. Объем сердца, получающий высокую дозу лучевого воздействия, должен быть ограничен до минимально возможного значения, но без компромисса для лечебных объемов.. В настоящее время принято считать, что если объём сердца, получивший 25 Гр составляет менее 10%

(V25<10%) при классическом фракционировании, то 15-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний составит менее 1% [71,91]. Но, предложенные различными авторами дозо-объёмные ограничения могут быть использованы **только как рекомендации** при планировании у больных ПМВКЛ. Разработка и внедрение в практику современных методик дистанционной ЛТ, одной из которых является конформная лучевая терапия в оптимальной фазе дыхания (Respiratory gating), позволяют уменьшить лучевую нагрузку на критические органы (сердце и легкие) и, следовательно, снизить частоту и выраженность кардиальных повреждений или вообще избежать их у больных, у которых сердце граничит с лечебными объёмами лучевой терапии. Установлено значительное снижение дозовых нагрузок на сердце у больных с левосторонним раком молочной железы при проведении конформной лучевой терапии в оптимальной фазе дыхания в работах Утехиной О. с соавторами и Трофимовой О.П. с соавторами [98,99].

Радиоиндуцированные вторые злокачественные опухоли (рак лёгкого, рак молочной железы). С помощью математических моделей были рассчитаны риски развития вторичных опухолей после проведения лучевой терапии на область средостения. Установлено, что частота развития вторых опухолей достоверно ниже ($p<0,01$) при уменьшении объёмов лучевой терапии (INRT в сравнении с IFRT) независимо от самой методики ЛТ [100]. Наименьший риск развития рака лёгкого был отмечен при лечении передне-задними полями 3DCRT ($p=0,004$), наименьший риск развития рака молочной железы ($P=.02$), кардиальных осложнений ($P=.038$) и недостаточности клапанов сердца ($P<.0001$) был отмечен при использовании VMAT[101].

Leeuwen FE с соавторами в 2009г. показали, что на развитие радиоиндуцированного рака молочной железы влияет возраст больной - при установлении диагноза в молодом возрасте – 15-20 лет - риск развития РМЖ высокий (60 на 10 000 больных в год), при установлении диагноза в возрасте 40-50 лет риска развития РМЖ практически нет. Риск развития РМЖ зависит от дозы и объёма лучевой терапии – при облучении больных лимфомой Ходжкина

мантневидными полями в дозе 36-44Гр индуцированный РМЖ был отмечен в 2,7 раз чаще, чем при локальной ЛТ в тех же дозах. При дозе, полученной молочной железой, в диапазоне 24-38Гр риск индуцированного РМЖ составляет 4,2%, при дозах – 4-24Гр – всего 1,1%. [102,103].

Средний интервал между временем установления диагноза лимфомы средостения и сроком диагностик и индуцированного РМЖ составляет 18,7 лет[103].Christian Fiandra с коллегами в 2012г. было опубликовано сравнение дозиметрических параметров при различных методиках ЛТ [90], средняя доза на молочную железу, сердце при использовании 3DCRT составляла 1Гр, при VMAT – 1,9 Гр.

Таким образом, в эру широкого использования 3D конформной лучевой терапии не всегда удаётся полностью избежать радиационного воздействия на сердце у больных ПМВКЛ в связи с расположением сердца и сосудов в средостении рядом с первичной опухолью

Поэтому разработка и внедрение в повседневную практику химиотерапевтических режимов с низким индексом кардиотоксичности, новых методик конформной лучевой терапии, позволяющих снизить дозовые нагрузки на сердце у больных с ПМВКЛ, безусловно, очень актуальны.

1.9. Рецидивы

Рецидивы ПМВКЛ являются наиболее серьезной проблемой для клиницистов. Чаще всего прогрессирование опухоли наблюдается в исходных зонах с распространением на другие органы и ткани за пределами грудной клетки с вовлечением почек, надпочечников, центральной нервной системы (ЦНС). Интересным является тот факт, что кривая выживаемости без прогрессирования выходит на плато после 24 месяцев наблюдения, что говорит о том, что большинство больных ПМВКЛ можно излечить. Наиболее неблагоприятной бывает ситуация при вовлечении ЦНС. Последняя локализация опухоли относится к крайне неблагоприятной - сроки жизни больных не превышают 5-12 месяцев. Bishop с соавт. [28] показали, что частота вовлечения ЦНС у первичных

пациентов с ПМВКЛ составляет 4%, а в случае развития рецидива увеличивается до 11% и обычно характеризуется поражением вещества головного мозга без характерных лептоменингеальных проявлений.

Лечение рецидивов предполагает использование режимов второй линии с последующей ВДХТ и аутоТГСК. В ретроспективном исследовании J. Kuguvilla с соавторами анализированы данные 180 больных с рецидивами агрессивных лимфом (37 ПМВКЛ и 143 ДВКЛ), которым проводилась ВДХТ [104]. Общая эффективность «salvage» режимов составила 25% и 48% соответственно ($p = 0.01$), а 2-летняя общая выживаемость после установления рецидива была вдвое ниже у больных с ПМВКЛ (15% и 34%, $p = 0.018$). В том случае, если больные ПМВКЛ сохраняли чувствительность к второй линии терапии, отдаленные результаты после ВДХТ с аутоТГСК при разных вариантах лимфом не различались (67% и 53%, $p=0.78$).

Больным с рефрактерным течением заболевания можно рекомендовать аллогенную трансплантацию. В настоящее время изучаются возможности применения новых агентов и лекарственных средств, вовлеченных в патогенез развития ПМВКЛ. Так, амплификация гена $9p24.1/JAK2$ относится к наиболее частому цитогенетическому нарушению и определяется примерно в 70% случаев ПМВКЛ и ЛХ. Это приводит к гиперэкспрессии JAK2 и активации сигнального пути JAK2/STAT. Показано *invitro* и *invivo*, что селективный ингибитор JAK2 (федратиниб), который активно используются в лечении миелопролиферативных заболеваний, способен подавить рост опухоли при ПМВКЛ и ЛХ [105]. Моноклональное антиCD30 антитело, к которому через линкер присоединен химический агент метил ауристатин Е (брентуксимаб ведотин) показал высокую активность при ЛХ и в настоящее время активно изучается и при других CD30-позитивных опухолях, в частности, при рецидивах ПМВКЛ [106,107,108,109,110]. Другим перспективным направлением является применение ингибиторов иммунных чекпоинтов (PD-L1, PD-L2) в лечении

ПМВКЛ. Клиническое исследование по изучению эффективности пембролизумаба и пидилизумаба продолжаются [107,108].

1.10. Заключение

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома относится к первичным экстранодальным опухолям и происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы. Опухоль чаще встречается у молодых женщин и характеризуется преимущественно местно-локализованным ростом в пределах переднего верхнего средостения с частым вовлечением органов грудной клетки. Морфологическая картина ПМВКЛ характеризуется диффузной лимфоидной инфильтрацией клеток среднего и крупного размера, частым признаком является стромальный склероз с формированием альвеолоподобного рисунка строения. Для ПМВКЛ, кроме экспрессии основных В-клеточных антигенов (CD19, CD20, CD22, CD79a), характерно отсутствие антигенов CD10, CD21, поверхностных иммуноглобулинов, а также слабая экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов. Опухолевые клетки экспрессируют активационный антиген CD23, определяется гомогенная реакция на CD30. Опухолевые клетки при ПМВКЛ характеризуются уникальным профилем экспрессии генов, в целом отличным от ДВКЛ и имеющим большое сходство с молекулярным портретом клеток Рид-Штернберга. Использование схем третьей генерации (MACOP-B, VACOP-B), комбинация моноклональных антиCD20 антител с CHOP (R-CHOP), применение интенсивных инфузионных режимов (R-DA-EPOCH) демонстрируют высокую эффективность при ПМВКЛ, однако преимущества одного режима перед другим не были протестированы в рамках контролируемых клинических исследований. После завершения лекарственного лечения у большинства больных ПМВКЛ сохраняется большая резидуальная масса в средостении. Для разграничения остаточной опухолевой ткани и фиброза наиболее информативным в подобной ситуации является применение ПЭТ/КТ. Отсутствие патологического накопления является важным предиктором хорошего прогноза, однако именно при этом варианте опухоли

отмечено большое число «ложно-положительных» результатов. Учитывая молодой возраст больных, хорошие перспективы отдаленной выживаемости наиболее остро встает вопрос снижения поздней токсичности лечения, и в частности, возможность отказа от лучевой терапии 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 определения адекватной тактики первой линии терапии при ПМВКЛ.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПМВКЛ

У всех больных диагноз первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ) был установлен на основании иммуноморфологического исследования опухолевой ткани. После фиксации в 10% нейтральном формалине материал заливали в парафин, гистологические срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, метиловым зеленым и пиронином по Браше. При наличии нескольких парафиновых блоков для детальной морфологической оценки выбирался наиболее репрезентативный гистологический препарат. При морфологическом исследовании оценивался характер роста опухоли (диффузная или диффузно-очаговая инфильтрация крупными клетками), наличие кольцевидного коллагенового или альвеолярного фиброза, присутствие некроза, клеточный состав опухолевой ткани.

Для подтверждения диагноза ПМВКЛ и проведения дифференциальной диагностики между другими В-крупноклеточными лимфомами выполнялось иммуногистохимическое исследование с использованием расширенной панели антител: CD3, CD10, CD11c, CD15, CD20, CD23, CD30, PAX5, CD45, MuM.1, HLA-DR, Ki-67. При исследовании экспрессии CD10, CD20, HLA-DR, MuM.1 использовались следующие критерии оценки: реакция считалась позитивной в случае CD20 (>10% позитивных клеток), HLA-DR (>10% позитивных клеток), CD10 (более 30% позитивных клеток), MuM.1 (>70% позитивных клеток). Характеристика использованных антител представлена в таблице № 3.

Таблица 3 — Характеристика антител, применяемых в исследовании

Название	Характеристика	Специфичность
CD3 (клон эpsilon)	CD3 комплекс, состоящий из 6 полипептидов и образующий 3 димера γ/ϵ , σ/ϵ , ξ/ξ с мол. Массой 20-26 кДа.	T-линейно-ограниченный антиген от уровня тимической дифференцировки до зрелых T-клеток.
CD10	Мембранная металлоэндопептидаза, молекулярной массой 100кДа	Костномозговые незрелые В-клетки, В-клетки зародышевых центров фолликулов, нейтрофилы, некоторые эпителиальные клетки
CD11c	Белок адгезии, член суперсемейства интегринов	Миелоидные клетки, промиелоциты, метамиелоциты, сегментоядерные нейтрофилы, моноциты, NK-клетки, активированные T-лимфоциты, клетки волосатоклеточного лейкоза, дендритические клетки
CD15	Антиген групп крови Льюис X.	Гистиоциты, клетки миелоидного ряда, опухолевые клетки лимфомы Ходжкина
CD20	Негликолизированный белок с молекулярной массой 33, 35 и 37 кДа	B-линейно ограниченный антиген: В-клетки костномозгового, зрелого фолликулярного и постфолликулярного уровня дифференцировки
CD 23	Интегральный гликопротеин II типа, молекулярная масса 45кДа	В-клетки, в том числе активированные, моноциты, фолликулярные дендритические клетки
CD30	Ki-1-антиген, член семейства рецепторов факторов некроза опухоли, мол. массой 120кДа	Активированные T- и В-лимфоциты и моноциты, NK-клетки, опухолевые клетки лимфомы Ходжкина,

		анапластической крупноклеточной лимфомы
CD45	Семейство 5 или более высокомолекулярных гликопротеинов, рецептор протеин-тирозинфосфатазы, мол. массой 180, 200, 210 и 220 кДа.	Большинство лейкоцитов, за исключением тромбоцитов и эритроцитов
MuM.1/IFN4	Миелома-ассоциированный онкоген, кодируемый геном <i>MuM.1/IFN4</i> , В-транскрипционный фактор, участвующий в созревании В-клетки по пути плазмочитарной дифференцировки	В-клетки позднего фолликулярного и постфолликулярного происхождения с плазмочитарной дифференцировкой; часть Т-клеток
PAX5 (BSAP)	В-транскрипционный фактор	Участвует в регуляции генов, вовлеченных в В-клеточную дифференцировку
HLA-DR	Трансмембранный белок, образующий гетеродимер, состоящий из тяжелой α -цепи (33-35кДа) и легкой β -цепи (28-30кДа)	Антиген-презентирующие клетки: макрофаги, В-клетки, дендритические клетки, активированные Т-клетки
Ki-67	Антиген пролиферативной активности – ядерный белок с молекулярной массой 3456 395 кДа	Экспрессируется клетками в поздней G ₁ , S, G ₂ и M-фазах клеточного цикла, отсутствует в фазе G ₀

Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали. Для "демаскировки" антигенов проводилось прогревание срезов на водяной бане в предварительно нагретом до 98⁰С буфере с рН=6,0 или рН=9,0 в зависимости от первичных антител. При использовании буфера с рН=6,0 демаскировка на водяной бане не превышала 20 минут. Демаскировку всех ядерных антигенов проводили в рН=9,0 в течение 30 минут. Затем стекла охлаждали при комнатной температуре в течение 20 минут, промывали дистиллированной водой 2 раза по 5 минут и переносили в 0,3% раствор перекиси водорода на 20 минут. Вновь

промывали дистиллированной водой 2 раза по 5 минут и наносили первичные антитела, инкубация составляла 30 минут. После чего проводили промывание раствором Tris 2 раза по 5 минут. Инкубацию с высокочувствительной системой детекции BioGenex проводили при комнатной температуре в течение 30 минут, и затем срезы промывали 2 раза по 5 минут раствором Tris. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали DAB+ систему [DAKO]. Реакцию проводили в течение 2,5 минут, промывали дистиллированной водой 2 раза по 5 минут. Срезы докрашивали гематоксилином Майера, в течение 30 секунд промывали дистиллированной и водопроводной водой по 3 минуты и заключали в бальзам. Оценка результатов окрашивания проводилась с применением светового микроскопа (увеличение x40). Для всех маркеров оценивалась локализация окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана). Экспрессия маркера HLA-DR оценивалась полуколичественным методом. Наряду с В-клеточными антигенами, «ключевыми» дифференциально-диагностическими маркерами при ПМВКЛ следует считать коэкспрессию CD23, CD11c, CD30. Иммуногистохимическая характеристика опухолевого субстрата ПМВКЛ представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Иммуногистохимическая характеристика опухолевого субстрата первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы

Маркер	Тип экспрессии
CD3	-
CD10	-/+
CD11c	+
CD15	-
CD20	+
CD23	+
CD30	Мембранная реакция
PAX5	Интенсивная ядерная реакция
CD45	+
MuM.1	+
HLA-DR	+
Ki-67	60-80%

2.1. Клиническая характеристика больных, включённых в исследование

В основе работы лежит анализ данных 131 больного первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ), находящихся под наблюдением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2017 годы. Медиана наблюдения в группе в целом составила 37 месяцев. В исследовании было 76 (58%) женщин и 55 (42%) мужчин. Медиана возраста составила 30 лет (от 16 до 70 лет), 79% больных были моложе 40 лет. Возрастное распределение больных представлено на рисунке 7.

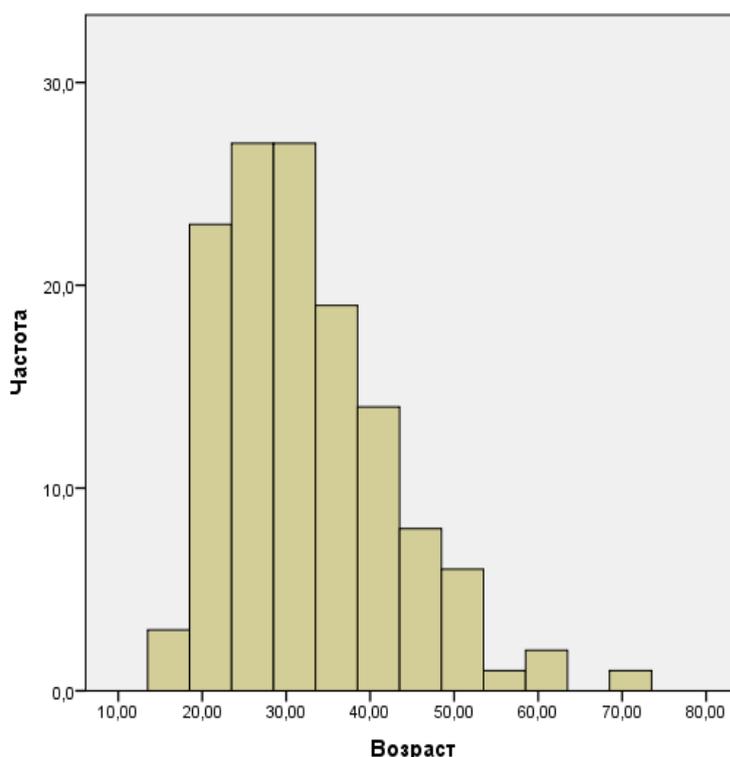


Рисунок 7. — Возрастное распределение больных ПМВКЛ.

У большинства больных ПМВКЛ отмечался местно-распространенный опухолевый процесс в пределах переднего верхнего средостения с вовлечением органов грудной клетки: I-IIЕ стадии установлены у 87 (66%), III – у 8 (6%), IV стадия - у 36 (28%) пациентов. Симптомы интоксикации определялись у 72 (55%) больных.

У всех больных первоисточником опухолевого роста явилась вилочковая железа. У 89 из 131 больного (68%) размеры образования в средостении превышали 10 см. В половине случаев было отмечено вовлечение над- и

подключичных (68 больных – 52%), значительно реже - подмышечных (15 больных - 12%) лимфатических узлов. Крайне редко было диагностировано поражение лимфатических узлов ниже диафрагмы: абдоминальные (7%), паховые (2%).

Для ПМВКЛ характерен быстрый рост опухоли с симптомами компрессии органов грудной клетки и развитием дыхательной недостаточности. Ведущим клиническим проявлением заболевания являлся синдром сдавления верхней полой вены, который выражался в виде отека лица, шеи, расширении подкожных вен на передней грудной и/или брюшной стенках. Явления дыхательной недостаточности с момента их появления нарастали быстро и в течение 1-2 месяцев достигали II-III степени. В редких случаях опухоль вызывала обтурацию бронхов из-за непосредственного сдавления или прорастания в бронхиальное дерево, что в свою очередь, усугубляло явления дыхательной недостаточности. В нашем исследовании синдром верхней полой вены (ВПВ) был установлен у 58 (44%) больных. В 21% случаев (28 больных) отмечено прорастание опухоли в магистральные сосуды, у 42 (32%) больных диагностирован тромбоз вен верхней половины туловища.

Абсолютно закономерно, что частота развития синдрома ВПВ напрямую коррелировала с размером средостения – при массивном средостении компрессия развивалась в половине случаев, при меньших размерах опухоли – у трети больных (таблица 5).

Как и следовало ожидать, выявлена достоверно значимая взаимосвязь между частотой развития тромбоза и компрессией ВПВ (таблица 6), а также между тромбозом и инвазией опухоли в крупные магистральные сосуды (таблица 7).

Таблица 5.— Взаимосвязь между размерами опухоли в средостении и синдромом ВПВ.

Размеры опухоли в средостении	Синдром ВПВ		Всего
	Нет	Есть	
От 5 см до 10 см	29 (69%)	13 (31%)	42 (100%)
Более 10 см	44 (49%)	45 (51%)	89 (100%)
p=0,035			

Таблица 6. — Взаимосвязь между частотой развития тромбоза и компрессией ВПВ.

Тромбоз	Синдром ВПВ		Всего
	Нет	Есть	
Нет	56 (63%)	33 (37%)	89 (100%)
Есть	17 (40%)	25 (60%)	42 (100%)
p=0,016			

Таблица 7 — Взаимосвязь между тромбозом и инвазией опухоли в крупные магистральные сосуды.

Тромбоз	Инвазия опухоли в сосуды		Всего
	Нет	Есть	
Нет	76 (85%)	13 (15%)	89 (100%)
Есть	27 (64%)	15 (36%)	42 (100%)
p=0,006			

Таким образом, наличие массивной опухоли средостения служит основанием для профилактического назначения антикоагулянтной терапии, что

может предотвратить развитие тромбоза, уменьшить выраженность и тяжесть проявлений синдрома ВПВ.

Другим клиническим выражением заболевания, отягчающим его течение, было развитие плеврита и/или перикардита. В нашей работе наличие выпота в плевральной и перикардальной полости отмечено соответственно у 47 (36%) и 45 (34%) больных. Сочетание плеврита и перикардита было у 26 (20%) пациентов. Нами выявлена интересная закономерность у больных ПМВКЛ – частота опухолевого поражения плевры составляет только 22% (29 больных) и никак не ассоциируется с развитием плеврита (таблица 8).

Таблица 8 — Взаимосвязь между опухолевым поражением плевры и плевритом

Опухолевое поражение плевры	Плеврит		Всего
	Нет	Есть	
Нет	68 (67%)	34 (33%)	102 (100%)
Есть	16 (55%)	13 (45%)	29 (100%)
p=0,25			

Таблица 9 — Взаимосвязь между размерами опухоли и развитием плеврита

Размеры опухоли в средостении	Плеврит		Всего
	Нет	Есть	
От 5 см до 10 см	34 (81%)	8 (19%)	42 (100%)
Более 10 см	50 (56%)	39 (44%)	89 (100%)
p=0,006			

В то же время, плевриты и перикардиты довольно часто развиваются у больных с массивным поражением средостения. Взаимосвязь между размерами опухоли в средостении и развитием плеврита и перикардита представлена в

таблицах 9 и 10 соответственно. Развитие перикардита (34%) достоверно ассоциируется с прорастанием опухоли в сердечную сумку или миокард (53 больных – 41%), в трех случаях из-за угрозы тампонады сердца возникла необходимость дренирования полости перикарда (таблица 11).

Таблица 10 — Взаимосвязь между размерами опухоли в средостении и развитием перикардита

Размеры опухоли в средостении	Перикардит		Всего
	Нет	Есть	
От 5 см до 10 см	33 (79%)	9 (21%)	42 (100%)
Более 10 см	53 (60%)	36 (40%)	89 (100%)
p=0,032			

Таблица 11 — Взаимосвязь между опухолевым поражением перикарда и развитием перикардита

Опухолевое поражение перикарда	Перикардит		Всего
	Нет	Есть	
Нет	59 (76%)	19 (24%)	78 (100%)
Есть	27 (51%)	26 (49%)	53 (100%)
p=0,003			

Таким образом, можно предположить, что перикардит при ПМВКЛ может иметь как опухолевый генез, так и вторичный ввиду сдавления магистральных сосудов из системы верхней полой вены (внутренняя яремная вена, подключичная вена, плечеголовная вена, верхняя полая вена) и развития гемодинамических нарушений.

В целом, вовлечение экстранодальных зон выявлено у 85 (65%) пациентов первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой, причем у 30 (23%) определялись экстранодальные поражения за пределами средостения. Интересен тот факт, что в 70% случаев (21 из 30 больных) при наличии отдаленных органных вовлечений не определялись увеличенные абдоминальные лимфатические узлы. Это вновь подтверждает первичный экстранодальный характер заболевания, который в большинстве случаев характеризуется также и экстранодальным типом дальнейшего метастазирования опухоли (таблица 12).

Таблица 12 — Взаимосвязь между экстранодальным поражением за пределами средостения и вовлечением абдоминальных лимфатических узлов

Экстранодальное поражение за пределами средостения	Увеличение абдоминальных лимфатических узлов		Всего
	Нет	Есть	
Нет	101 (100%)	0 (0%)	101 (100%)
Есть	21 (70%)	9 (30%)	30 (100%)
p=0,000			

Наличие экстранодального поражения клинически отягощало течение заболевания. Так, симптомы интоксикации определялись соответственно у 37% и 65% больных в зависимости от «Е»-стадии (таблица 13).

Таблица 13 — Взаимосвязь между наличием экстранодального поражения и симптомами интоксикации

«Е»- стадия	Симптомы интоксикации		Всего
	Нет	Есть	
Нет	29 (63%)	17 (37%)	46 (100%)
Есть	30 (35%)	55 (65%)	85 (100%)
p=0,002			

Наиболее частым из экстранодальных зон было поражение легочной ткани - 89 больных (68%). В убывающей последовательности следовали остальные локализации: мягкие ткани передней грудной стенки - 23 (18%), кости - 8 (6%), надпочечники - 7 (5%), печень - 7 (5%), органы желудочно-кишечного тракта - 6 (4,5%), почки - 6 (4,5%), щитовидная железа - 5 (4%), другие органы - 3 (3%). Поражение костного мозга не было установлено ни в одном случае (рисунок 8).

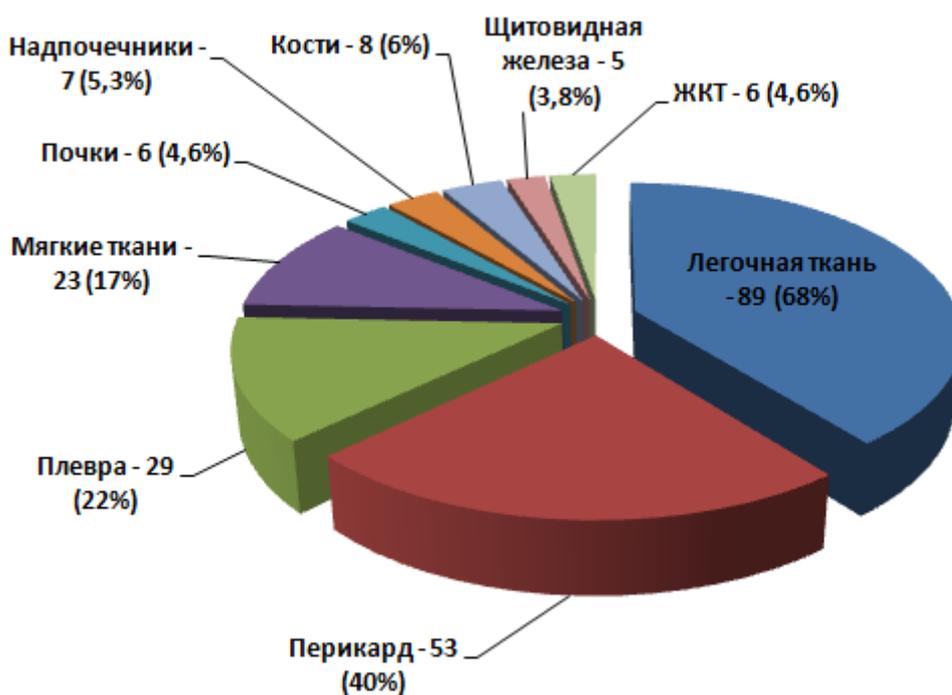


Рисунок 8. — Частота различных экстранодальных зон вовлечения

Всем пациентам, включённым в исследование, до начала лечения выполнялся клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением СОЭ, биохимический анализ с обязательным определением уровня ЛДГ, КТ органов грудной клетки, КТ/УЗИ периферических лимфатических узлов и органов брюшной полости, эндоскопическое исследование желудка, ЭКГ/Эхокардиография. Для исключения поражения костного мозга всем пациентам проводилась трепанобиопсия подвздошной кости с последующим морфологическим исследованием. Общее состояние больных оценивалось по шкале ECOG-ВОЗ: **0 баллов** - нормальная активность; **1 балл** - есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию; **2 балла** - больше 50% дневного

времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа; **3 балла** - нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени; **4 балла** – не способен обслуживать себя, прикован к постели [111].

Стадирование заболевания проводилось в соответствии с Ann-Arbor-классификацией (1971г.) [112], дополненной в Costwald (1989г.) [113] и адаптированной для неходжкинских лимфом.

Стадия I. Поражение одной лимфатической зоны (I), или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани (I E).

Стадия II. Поражение двух или более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани и их регионарных лимфатических узлов(а) в сочетании или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы (II E).

Стадия III. Поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (III E) или с поражением селезенки (III S), или поражением того и другого (III E+S).

Стадия IV. Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов в сочетании или без поражения лимфатических узлов или изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов.

Массивным (bulky) считалось поражение средостения, если по данным компьютерной томографии определялось наличие опухолевого поражения равное или превышающее 6см в диаметре и/или медиастинально-торакальный индекс (МТИ) превышал или был равен 0,33. Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте, на уровне Th 5-6, на стандартных прямых рентгенограммах.

Клинические проявления ПМВКЛ обозначались символами в зависимости от наличия (Б) или отсутствия (А) следующих симптомов интоксикации: 1)

немотивированная потеря массы тела более чем на 10% за 6 последних месяцев до обращения к врачу; 2) необъяснимые подъемы температуры тела выше 38°C; 3) ночные проливные поты.

Для всех пациентов проводилась оценка международного прогностического индекса (International Prognostic Index - IPI) [114], который включал в себя следующие неблагоприятные факторы: возраст старше 60 лет; повышение уровня ЛДГ; общего состояния больного, соответствующее 2-4-й степеням ECOG; III и IV стадии заболевания; наличие более одного очага экстранодального поражения. В соответствии с числом прогностических факторов выделено 4 группы риска раннего прогрессирования: низкая – отсутствие или наличие лишь одного неблагоприятного признака, промежуточная низкая – 2, промежуточная высокая – 3, высокая – 4 и более неблагоприятных факторов.

Из лабораторных параметров важным для больных неходжкинскими лимфомами является уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Как один из независимых факторов прогноза, повышение ЛДГ включено в международный прогностический индекс (International prognostic index - IPI). В нашем исследовании у пациентов первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой повышение ЛДГ отмечено в 110 (84%) случаев. Снижение уровня гемоглобина по сравнению с нормальными значениями отмечено у 25 (19%) больных, у 22 (17%) - отмечался лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$.

Распределение больных по группам риска в зависимости от международного прогностического индекса (IPI) было следующим: низкая группа риска – 36 (28%) пациентов, промежуточная – 62 (47%), высокая – 33 (25%) пациентов. Небольшая численность группы высокого риска раннего прогрессирования, скорее всего, объясняется молодым возрастом большинства больных и местно-распространенным (III стадия) опухолевым процессом в пределах грудной клетки. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 14.

Таблица 14 — Клиническая характеристика пациентов

Признак	Абсолютное число пациентов (n=131)	Процент
Мужчин	55	42
Женщин	76	58
Медиана возраста 30 лет		
Стадия:		
Локальная I-II E	87	66
Распространенная III-IV	44	34
Синдром ВПВ	58	44
Наличие Б симптомов	72	55
Повышение ЛДГ >450 ед/л	110	84
<u>Экстранодальное поражение:</u>		
Легочная ткань	89	68
Перикард	53	40
Плевра	29	22
Мягкие ткани	23	17
Почки	6	4,6
Надпочечники	7	5,3
Кости	8	6
Щитовидная железа	5	3,8
ЖКТ	6	4,6
ЦНС	0	0
Костный мозг	0	0
Плеврит	47	36
Перикардит	45	34
Группы риска:		
Низкий	36	28
Промежуточный	62	47
Высокий	33	25

2.2. Методы лечения больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой, включённых в исследование

Все 131 больной ПМВКЛ, включённые в исследование, по методам лечения были распределены следующим образом: иммунохимиолучевая терапия проведена 89 (67,9%) пациентам; иммунохимиотерапия - 30 (22,9%); химиотерапия с лучевой терапией - 10 (7,6%), химиотерапия – 2 (1,5%). Распределение больных ПМВКЛ в зависимости от методов проведенного лечения представлено на рисунке 9.



Рисунок 9 –Распределение больных ПМВКЛ в зависимости от методов проведенного лечения

2.2.1. Лекарственное лечение

На разных исторических этапах лечение пациентов ПМВКЛ проводилось по трем программам: МАСОР-В_±R, R-СНОР, R-ДАЕРОСН.

Схема МАСОР-В- (доксорубин 50мг/м² 1 день 1,3,5,7,9,11 неделя; циклофосфамид 350мг/м² 1 день 1,3,5,7,9,11 неделя; метотрексат 100мг/м² струйно 1 день, затем метотрексат 300мг/м² в 1 день 4 часа на 2,6,10 неделе курса; лейковорин 15мг каждые 6 часов всего 6 раз; винкристин 1,4мг/м² в 1 день 2,4,6,8,10,12 неделя; блеомицин 10мг/2 в 1 день 4,8,12 неделя; преднизолон 75мг/сутки 69 дней [117]. До 2006 года в схеме МАСОР-В преднизолон

назначался в дозе 75мг в течение 1-10 недели с постепенной отменой на 11-12 неделе, однако в последующем, в связи с развитием большого числа осложнений, схема приема преднизолона была изменена. Преднизолон назначался по 75мг внутрь 1-7 день на 1,3,5,7,9,11 неделях).

Схема СНОР - (циклофосфамид 750мг/м² 1 день каждый 21 день; доксорубин 50мг/м² 1 день каждый 21 день; винкрестин 1,4мг/м² 1 день каждый 21 день; преднизолон 40мг/м² 1-5 день каждый 21 день) [116].

Схема ЕРОСН – (доксорубин 10 мг/м² 1-4 дни непрерывная инфузия каждый 21 день; винкрестин 0,4 мг/м² 1-4 дни непрерывная инфузия каждый 21 день; этопозид 50 мг/м² 1-4 дни непрерывная инфузия каждый 21 день, преднизолон 60мг/м² 1-6 дни каждый 21 день, циклофосфамид 750мг/м² день 6 каждый 21 день) [118]. При отсутствии нейтропении IV степени дозы основных цитостатических препаратов (этопозид, доксорубин, циклофосфан) увеличивались на 20%. Допускалось только 2 ступени эскалации дозы в зависимости от глубины надира.

В случае терапии по схемам СНОР-21, ЕРОСН-21 очередной курс возобновлялся на 21 день, по схеме СНОР-14 на 14 день терапии от момента начала предыдущего курса. Большинство больных получали 6 курсов. На 9,10,11,12,13 день терапии по схеме СНОР-14 осуществлялось подкожное введение G-CSF в дозе 5 мкг на килограмм массы тела в сутки, под контролем показателей крови. Ритуксимаб вводился в дозе 375мг/м² внутривенно капельно. В сочетании со схемой МАСОР-В ритуксимаб вводился на 1,3,5,7,9,11 неделях накануне введения химиопрепаратов, при схеме СНОР и ЕРОСН - накануне проведения химиотерапии. Если ритуксимаб вводился менее 3 раз за всю программу терапии, то его применение не учитывалось.

В связи с наличием большой опухолевой массы (bulky) у большинства пациентов, для предупреждения развития тумор-лизис синдрома, за 2-3 дня до начала терапии назначался аллопуринол в дозе 600мг, прием препарата продолжался до конца 2 недели терапии. В связи с применением в схемах препаратов, способных вызывать эрозивно-язвенное поражение желудка, всем

пациентам до начала терапии выполнялась гастроскопия, а в процессе терапии назначались гастропротекторы из группы ингибиторов протонной помпы.

Все перечисленные схемы использовались в крупных международных протоколах, показали свою эффективность при ПМВКЛ, однако сравнительного анализа в рамках рандомизированного исследования нигде в мире не было проведено. Кроме этого, международный и наш собственный опыт показывает, что добавление антиCD20 моноклонального антитела (ритуксимаб) к химиотерапии является обязательным при использовании схемы СНОР и ЕРОСН, но не имеет столь решающего значения в случае проведения МАСОР-В. Тем не менее, в нашем исследовании абсолютное большинство больных (91%) получили иммунохимиотерапию (ИХТ). Распределение больных в зависимости от режима ХТ представлено на рисунке 10.

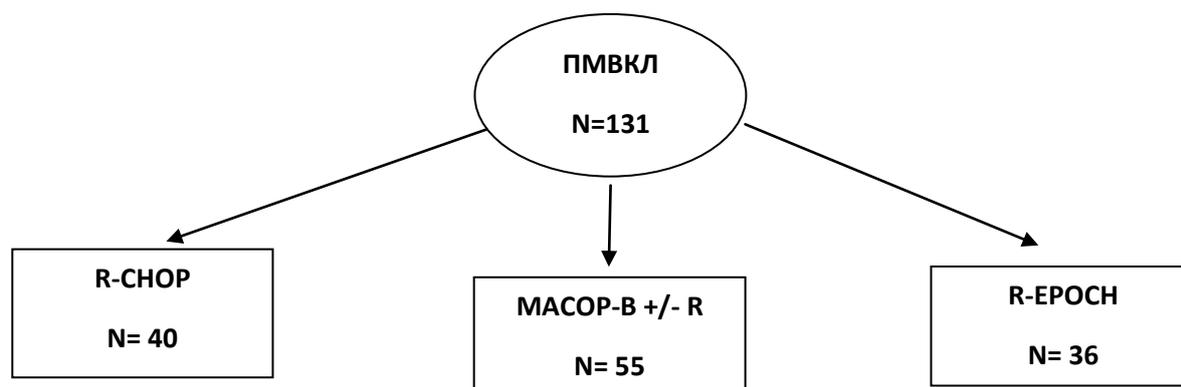


Рисунок 10. — Распределение больных в зависимости от режима ХТ

Контроль результатов лечения осуществлялся после 4, 8 и 12 недель терапии по схеме МАСОР-В и после 2, 4, 6 и 8 курсов терапии в режиме СНОР, ЕРОСН. Обследование включало проведение рентгенографического исследования органов грудной клетки, ультразвукового исследования периферических лимфатических узлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза. Компьютерная томография использовалась в качестве метода обследования после 6 и 12 недель терапии в режиме МАСОР-В и после 4, 6 или 8 курсов терапии по схеме СНОР, после 4,6 курсов терапии по схеме ЕРОСН.

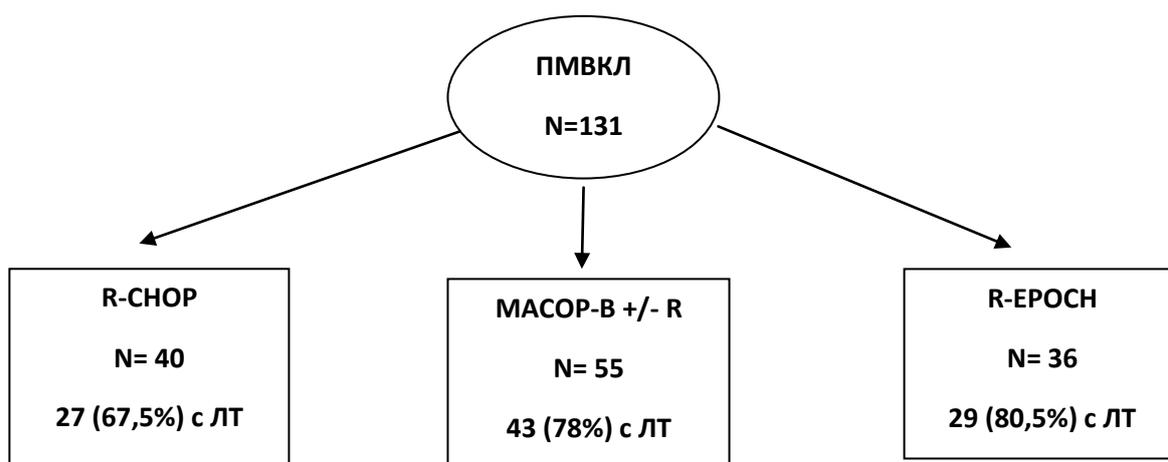
Для оценки эффективности лечения большинству больных проводилась ПЭТ. Негативными результатами ПЭТ считались заключения, в которых специалистом по ПЭТ-диагностике однозначно делался вывод об отсутствии метаболической активности во всех зонах исходного поражения, выявленного по результатам ПЭТ и/или КТ до начала лечения (соответствие DC1-2). ПЭТ-позитивными считались заключения, в которых оставался высокий уровень интенсивности накопления FDG (DC 4-5). Наличие резидуального свечения оценивалось как промежуточное (DC3) и рассматривалось отдельно.

2.2.2. Лучевая терапия больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой

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 лучевая терапия на зоны исходно вовлечённых лимфатических узлов и/или остаточных опухолевых масс размером более 2,5 см, разовой очаговой дозой 2Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы в 30-44Гр (медиана подведенной суммарной очаговой дозы составила 36Гр, в редких случаях доза локального лучевого воздействия на остаточные опухолевые массы составляла 44Гр). Распределение больных с проведенной иммунохимиолучевой терапией в зависимости от схемы проведенной химиотерапии представлено в таблице 15 и на рисунке 11.

Таблица 15 - Распределение больных в зависимости от схемы лекарственной терапии.

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

Рисунок 11. — Распределение больных в зависимости от режима ХЛТ.

В наше исследование включены больные ПМВКЛ, комбинированное лечение (иммунохимиотерапия ± лучевая терапия) которым проводилось в период с 1999 по 2017 гг., и виды дистанционной лучевой терапии в этот временной период принципиально различались. Конвенциональная 2D лучевая терапия была проведена 50 больным, 3D конформная ЛТ – 49 больным.

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

В 2009 г. в радиологическом отделении в эксплуатацию был введён комплекс, включающий ЛУЭ «Primus» (Siemens) с наличием многолепесткового коллиматора диафрагмы (56 лепестков шириной 10 мм), компьютерный томограф и систему дозиметрического объемного планирования TMS-Helax, соединенных в единый технологический комплекс компьютерной сетью Lantis. Появилась возможность проводить больным объемное 3D планирование и 3D конформную ЛТ. 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 Millenium 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.

2.3. Статистическая обработка данных

Данные о результатах наблюдения за больными были получены из амбулаторных карт, ответов на запросы в онкологические диспансеры и адресные бюро по месту жительства больных. База данных была статистически обработана с учетом требований ВАК.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS на основе созданной базы данных. Для обработки материала был составлен кодификатор, содержащий 75 признаков, которые состояли из нескольких градаций. Оценка включала корреляционный анализ, сравнение средних, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия χ^2 . Построение кривых выживаемости осуществлялось по методике Kaplan-Meier. Значимыми считались различия с вероятностью не менее 95% ($p \leq 0,05$).

Отдаленные результаты лечения оценивались по следующим критериям:

- **общая выживаемость** (OS - overall survival) рассчитывалась с момента начала любого противоопухолевого лечения до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Выживаемость больных высчитывалась по состоянию на 30.11.2017 г.

- **бессобытийная выживаемость** (EFS - eventfreesurvival) рассчитывалась от даты начала лечения до даты последней явки больного или до любого нежелательного события, включая рецидивы, возникновение метастатической опухоли (кроме рака кожи), серьезные осложнения, которые привели к прекращению лечения;

- **выживаемость без прогрессирования** (PFS - progressionfreesurvival) рассчитывалась от момента включения в исследование до прогрессирования /рецидива или даты последней явки больного[118].

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Всем больным первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой, включённым в наше исследование, была проведена химиотерапия ± иммунотерапия. Лучевое воздействие на зону средостения после выполнения лекарственного этапа лечения (по показаниям – и на регионарные зоны) получили 99 больных. Лучевая терапия по различным причинам не была выполнена 32 больным, в половине случаев (50%) отказ от облучения был связан с ранним прогрессированием опухоли.

Нами проведен тщательный анализ отдалённых результатов иммуно-химиолучевого лечения 131 больного первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой. Изучалась частота локальных рецидивов, показатели выживаемости, определена их взаимосвязь с различными прогностическими факторами и методами лечебного воздействия.

У больных, выполнивших ПЭТ-исследование, оценка эффекта производилась в соответствии с критериями Международной рабочей группы по критериям ответа (The International Working group response criteria – IWG, 2014) [45], у больных, не выполнявших ПЭТ - в соответствии с рекомендациями рабочего совещания в Cotswald, 1989. Контрольные обследования пациентов, завершивших всю программу терапии, осуществлялись каждые 3 месяца в течение первого года наблюдения, каждые 6 месяцев в течение второго и третьего года наблюдения, затем один раз в год.

3.1. Непосредственные и отдалённые результаты терапии больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой, включённых в исследование

Непосредственные результаты лекарственного лечения оказались высокой: общая эффективность составила 87% (114больных), 17 (13%) пациентов имели признаки прогрессирования опухоли в сроки от 2 до 6 месяцев от начала лекарственного лечения.

Получены достоверные различия в непосредственной эффективности различных режимов химиотерапии. Так, из 17 больных, пролеченных без эффекта, 7(41%) получили МАСОР-В+/-R, 9 (53%) – R-СНОР и только 1 (6%) пациенту проведена схема R-ЕРОСН (таблица 16).

Таблица 16 — Непосредственная эффективность различных режимов химиотерапии и иммунохимиотерапии.

Эффект после ХТ	Режим химиотерапии			Всего
	МАСОР-В+/-R	R-СНОР	R-ЕРОСН	
Полная ремиссия	8 (38%)	10 (48%)	3 (14%)	21 (100%)
Частичная ремиссия	40 (43%)	21 (23%)	32 (34%)	93 (100%)
Прогрессирование	7 (41%)	9 (53%)	1 (6%)	17 (100%)
p=0,005				

При медиане наблюдения за больными 37 месяцев (3-167 месяцев), прогрессирование/рецидивы заболевания выявлены у 17 больных в сроки от 2 до 13 месяцев (медиана 6 месяцев).

Отдаленные результаты лечения больных в целом оказались удовлетворительными: 3-л выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 78% (медиана не достигнута – рисунок 23), а 3-х летняя общая выживаемость (ОВ) –88% (рисунок 24). Все рецидивы у больных ПМВКЛ были выявлены в сроки до 13 месяцев, далее кривая ВБП выходит на плато.

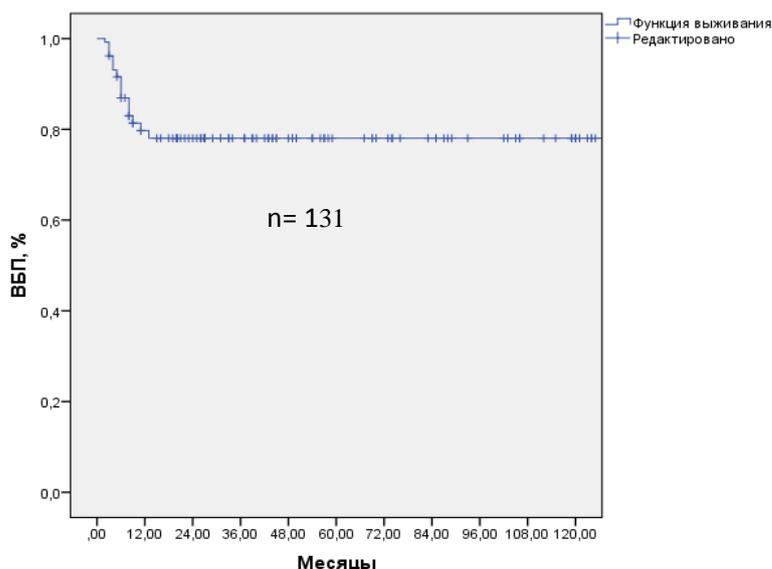


Рисунок 23— Выживаемость без прогрессирования (ВБП) 131 больного ПМВКЛ.

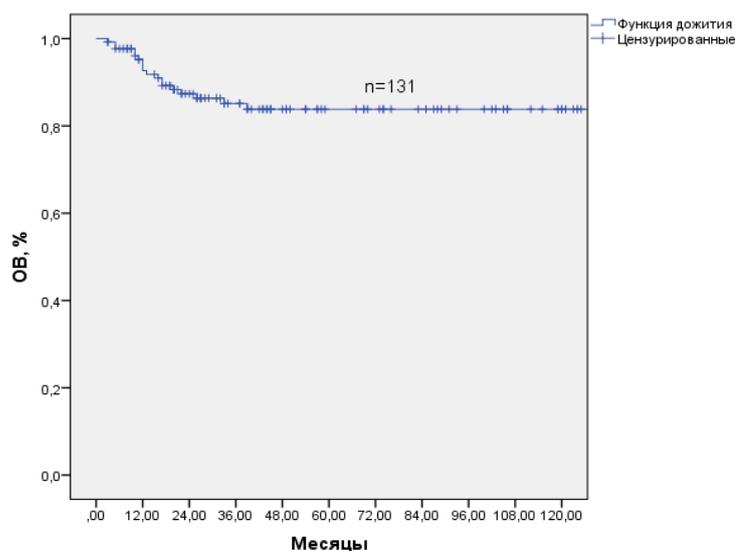


Рисунок 24 — Общая выживаемость (ОВ) 131 больного ПМВКЛ.

Необходимо напомнить, что большинство больных в подгруппах, различающихся по схемам проведенной ПХТ, после завершения лекарственного лечения получили ЛТ на область средостения. Доли пациентов, получивших ЛТ, были сопоставимы во всех трёх подгруппах – 43 из 55 (78%) больных в группе с проведенной ХТ по схеме MACOP-B+R, 27 из 40 больных (67,5%) в группе с лечением по схеме R-CHOP и 29 из 36 больных (80,5%) в группе с лечением по

схеме R-EPOCH. Поэтому в дальнейшем мы считаем правомерным говорить об отдалённых результатах иммунохимиолучевого лечения в группах в зависимости от различных признаков.

Получены статистически значимые различия (рисунок 25, $p=0,02$) в ВБП в зависимости от режима химиотерапии. Так, при 3-х летних сроках наблюдения, ВБП составила $78\pm 5,5\%$ (MACOP-B+R), $65\pm 7,9\%$ (R-CHOP) и $91\pm 4,8\%$ (R-EPOCH) соответственно.

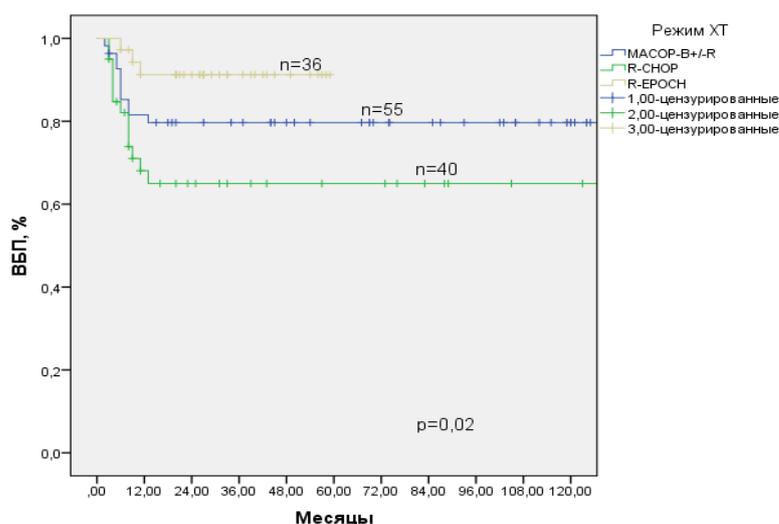


Рисунок 25. — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от режима химиотерапии.

Эффективность различных режимов химиотерапии транслировалась и в сроки жизни больных – 3-х летняя ОВ была $88\pm 4,4\%$, $62\pm 9,3\%$ и $97\pm 3\%$ соответственно (рисунок 26, $p=0,003$).

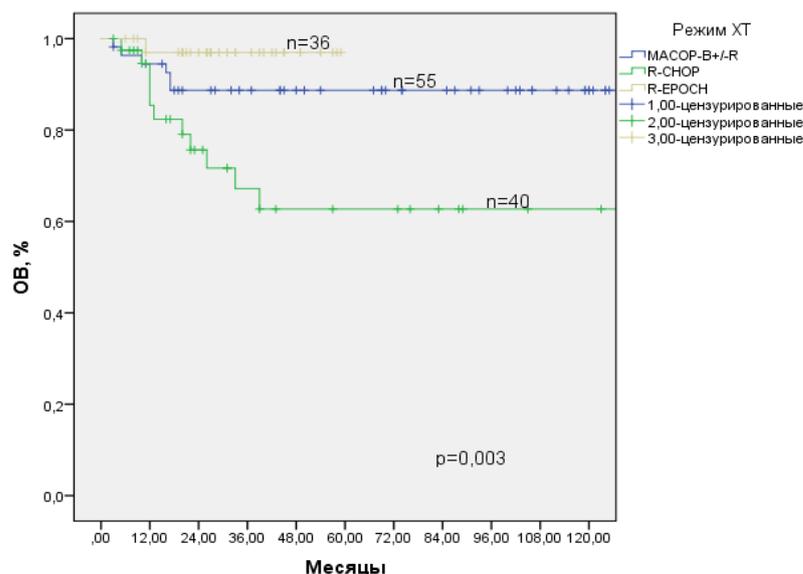


Рисунок 26. — Общая выживаемость в зависимости от режима химиотерапии.

В нашей работе мы сопоставили эффективность 2 интенсивных режимов химиотерапии, исключив из анализа 40 больных ПМВКЛ, которые получали лечение по схеме R-CHOP. Оказалось, что при сравнении режимов MASOP-B-R и R-EPOCH статистически значимых различий в ВБП ($78 \pm 5,5\%$ vs $91 \pm 4,8\%$ соответственно – рисунок 27, $p=0,1$) и тем более в ОВ ($88 \pm 4,4\%$ vs $97 \pm 3,0\%$ соответственно – рисунок 28, $p=0,1$) не получено.

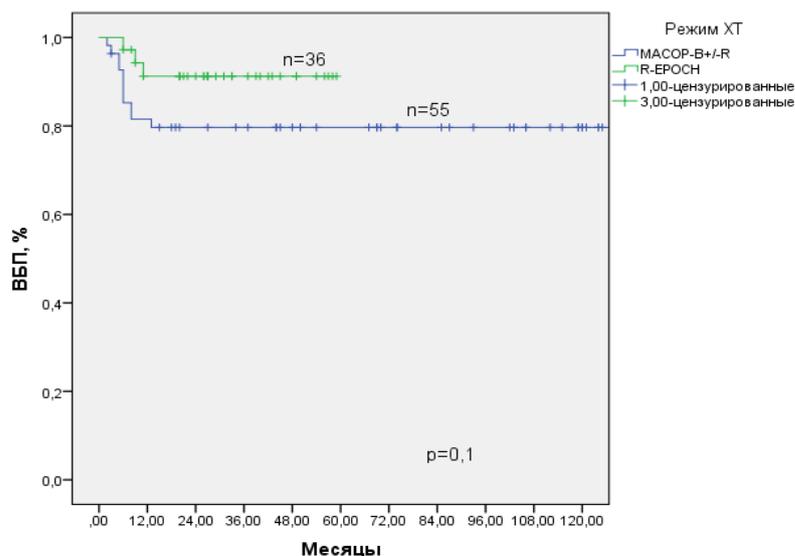


Рисунок 27 — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от режима химиотерапии.

Как уже говорилось ранее, режим R-EPOCH предполагал эскалацию дозы основных препаратов на 20% (DA-EPOCH-R) в зависимости от глубины цитопении. В нашем исследовании повышение дозы было только у 10 из 36 больных (28%), что не отразилось на эффективности лечения в группе в целом и в дальнейшем мы не учитывали факт коррекции дозы при оценке результатов лечения.

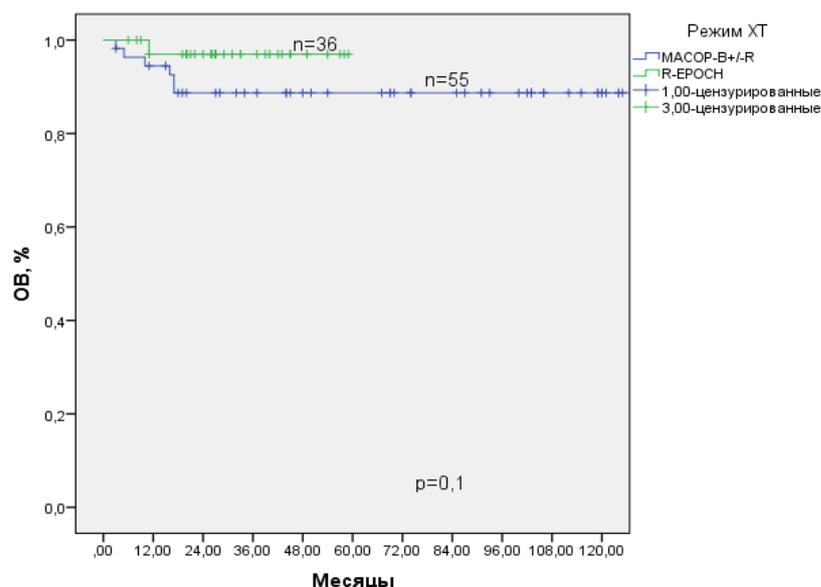


Рисунок 28. — Общая выживаемость в зависимости от режима химиотерапии.

Эти данные позволяют сделать очень важный вывод: эффективность первой программы лечения является определяющей для сроков отдаленной выживаемости больных ПМВКЛ, поскольку прогноз заболевания при рецидивах/рефрактерных формах крайне неблагоприятный. Число больных в подгруппах с различными режимами химиотерапии, получивших лучевую терапию, было одинаковым. Интенсивные режимы иммунохимиотерапии имеют статистически значимые преимущества перед стандартной программой R-CHOP и принципиально не различаются друг от друга по эффективности. Следовательно, для выбора той или иной интенсивной программы значение имеют другие факторы, такие как токсичность, стоимость, режим (амбулаторный или стационарный) выполнения химиотерапии.

Мы также оценили частоту развития локальных рецидивов в группе проведенного иммунохимиолучевого лечения (99 больных) в зависимости от вида лучевой терапии – 2D ЛТ (n=50) и 3D конформная лучевая терапия (n=49). Группы были сопоставимы по клиническим признакам и по схемам проведенного лекарственного лечения (ранее в нашем исследовании была показана равная эффективность лечения больных ПМВКЛ по схемам MACOP-B+/-R и R-EPOCH) (таблица 17 и 18).

Таблица 17 - Распределение больных в зависимости от клинических признаков и метода лучевой терапии.

Клинические признаки	2D ЛТ (n=50)		3D ЛТ (n=49)		P
	абс.	%	абс.	%	
Медиана возраста	30 лет		32 лет		>0,2
I + II стадии	35	40	36	41	>0,07
III+IV стадии	15	34	13	30	>0,1

Таблица 18 - Распределение больных в зависимости от лекарственного и лучевого лечения.

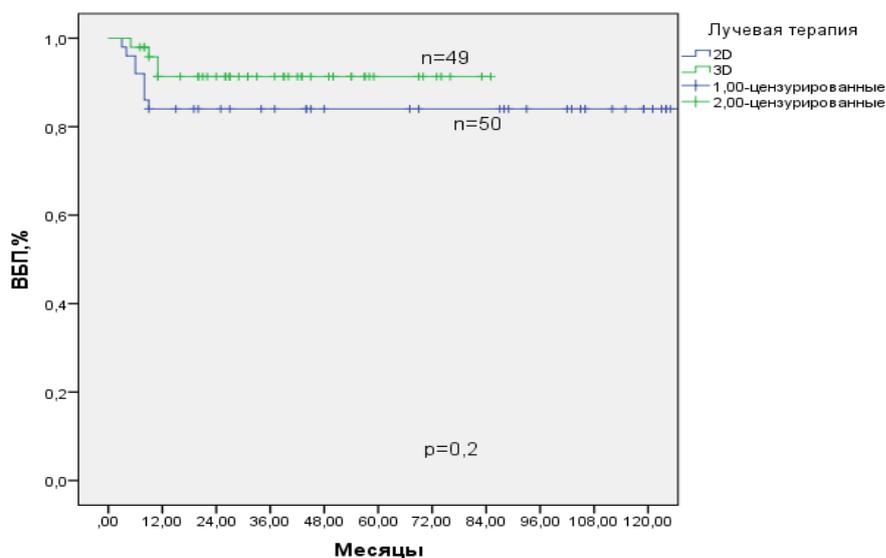
	2 D (n=50)	3 D (n=49)
	MACOP-B+/- R	36 (72%)
R-CHOP	14 (28%)	13 (27%)
R-EPOCH	0	29 (59%)
p = 0,0001		

При медиане наблюдения 37 месяцев в группе с проведенной 2D лучевой терапией, как этапа комбинированного лечения, было зарегистрировано 8 рецидивов заболевания (16%) в сравнении с 4 рецидивами (8%) у больных при проведении 3D конформной лучевой терапией (различия не достоверны - таблица 19).

Таблица 19. - Рецидивы заболевания в зависимости от метода лучевого лечения.

	2 D (n=50)	3 D (n=49)
Рецидивы	8 (16%)	4 (8%)
p=0,2		
Медиана до появления рецидива	5 мес.	9 мес.

Не выявлено также достоверных различий в отдаленной выживаемости в зависимости от метода лучевой терапии. Так, 3-летняя ВБП составила $84\pm 5,2\%$ в группе с 2D и $91\pm 4,1\%$ в группе с 3D (рисунок 29).

**Рисунок 29.** — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от вида лучевой терапии.

Такая же картина наблюдается при оценке показателей 3-летней общей выживаемости (ОВ), которая составляет $86\pm 5\%$ и $92\pm 4\%$ соответственно (рисунок 30).

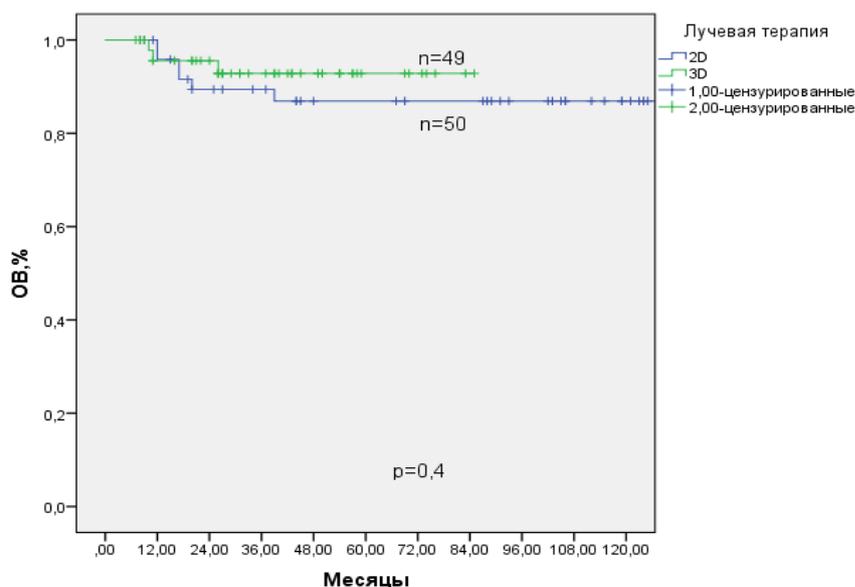


Рисунок 30. — Общая выживаемость в зависимости от вида лучевой терапии.

Таким образом, проведение интенсивных программ иммунохимиотерапии в сочетании с современной лучевой терапией позволяет получить хорошие отдаленные результаты у большинства больных ПМВКЛ. Применение разной методики (2D и 3D) лучевой терапии существенно не влияет эффективность лечения.

3.2. Результаты лечения больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от различных прогностических факторов

Нами изучено влияние различных клинических факторов на дальнейшее течение заболевания. Больные с массивным опухолевым поражением имели несколько худшие отдаленные результаты – 3-летняя ВВП составила $73 \pm 4,8\%$ и $87 \pm 5,1\%$ соответственно, хотя эти различия были статистически не значимыми (рисунок 31).

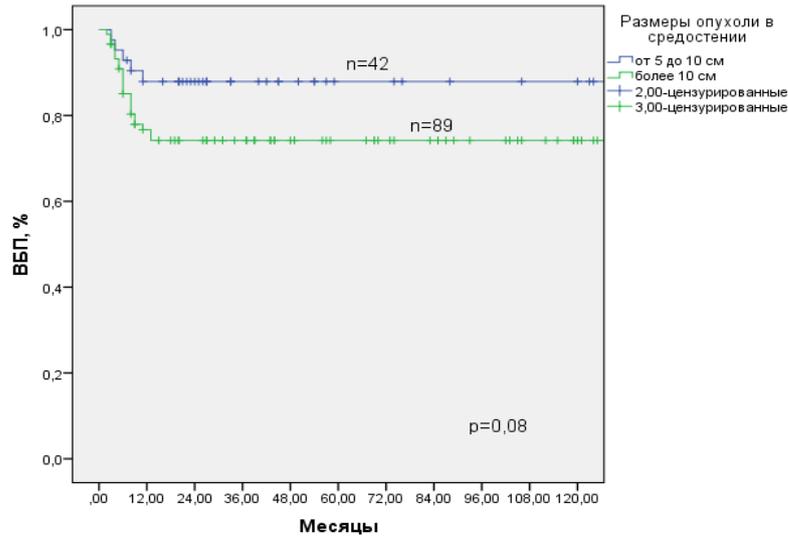


Рисунок 31. — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от размеров опухоли в средостении.

Генерализованные III-IV стадии ПМВКЛ значимо ассоциировались с худшими сроками ВБП ($87 \pm 3,7\%$ vs $60 \pm 7,6\%$ соответственно, данные представлены на рисунке 32).

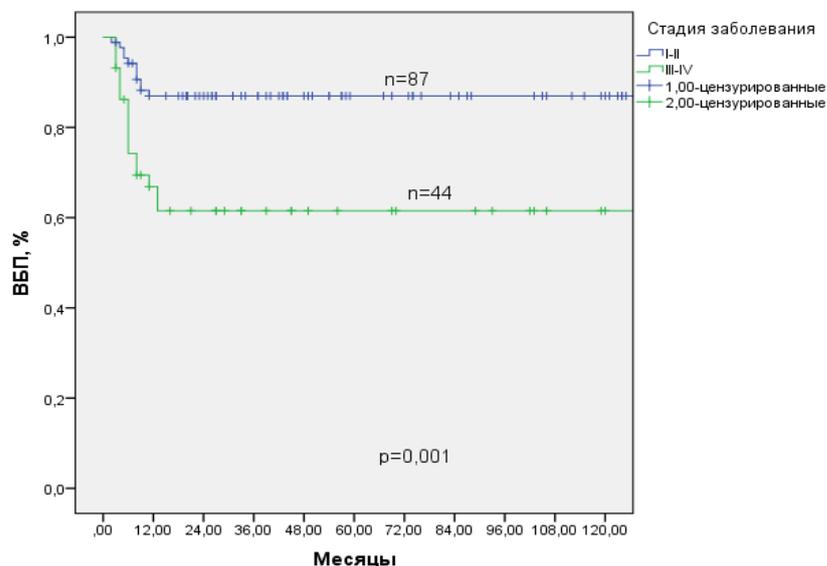


Рисунок 32. — ВБП в зависимости от стадии заболевания.

В нашем исследовании из 44 больных с III-IV стадией у 30 определялись экстранодальные поражения за пределами средостения. Оказалось, что этот фактор является определяющим и обратно коррелирует с отдаленными

результатами лечения больных ПМВКЛ – 3-летняя ВБП составила $61 \pm 9,2\%$ по сравнению с $82 \pm 3,8\%$ у больных, у которых опухолевый процесс имел местно-распространенный характер (рисунок 33).

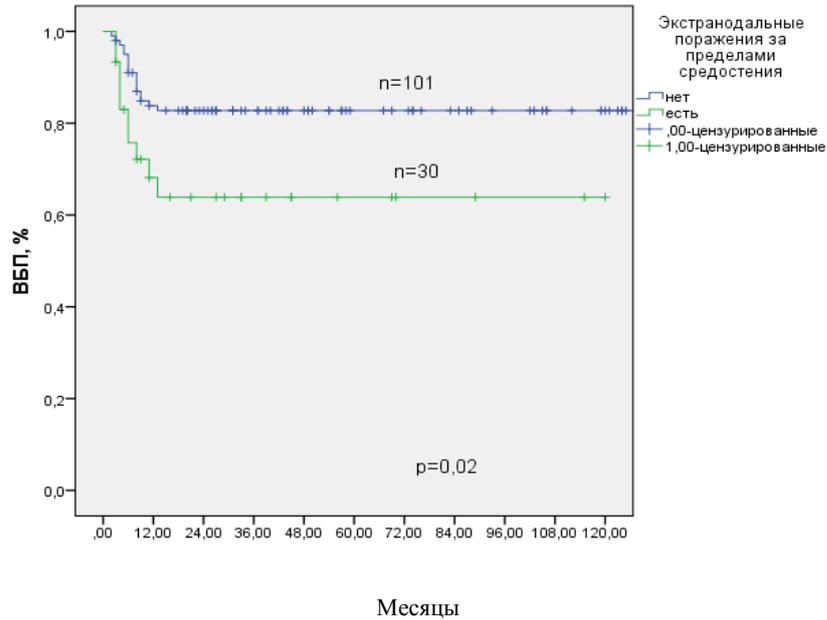


Рисунок 33 — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от наличия экстракраниального поражения за пределами средостения.

А вот наличие само по себе экстракраниальное поражение никак не отражалось на сроках ВБП, данные представлены на рисунке 34.

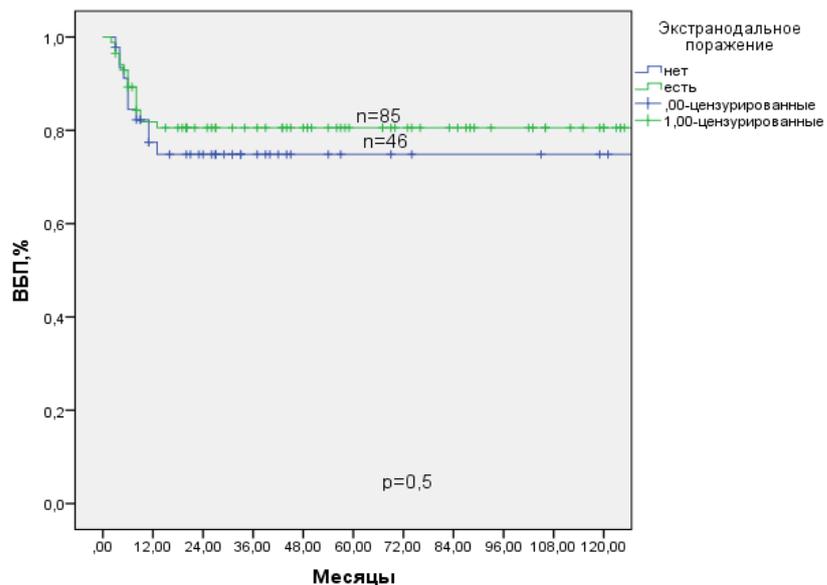


Рисунок 34. — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от наличия экстракраниального поражения.

Вместе с тем, из экстранодальных поражений наиболее частым было вовлечение легочной ткани и именно этот факт негативно влиял на сроки ВБП ($90\pm 4,6\%$ и $73\pm 4,7\%$ соответственно – рисунок 35).

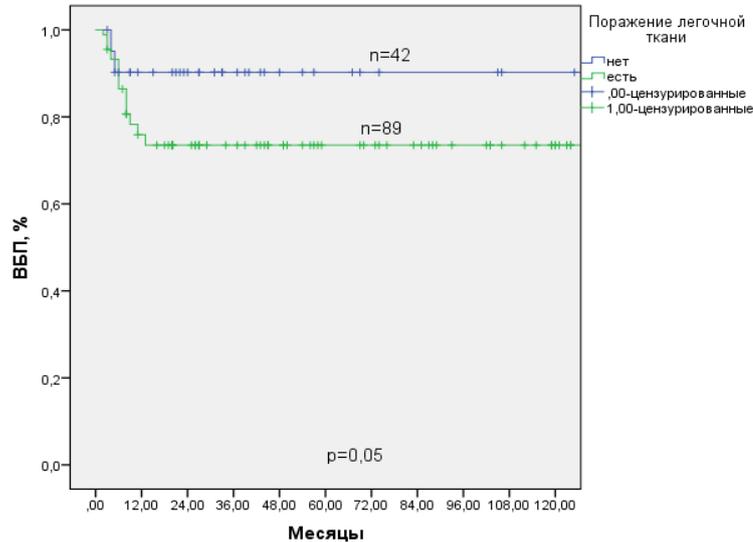


Рисунок 35. — ВБП в зависимости от поражения легочной ткани.

Нами изучено влияние международного прогностического индекса на сроки выживаемости без прогрессирования. Оказалось, что больные с низким и промежуточным риском имеют примерно одинаковые шансы на долгосрочную ВБП ($88\pm 5,3\%$ и $83\pm 4,8\%$ соответственно) в отличие от больных в группе высокого риска ($56\pm 8,8\%$ - рисунок 36).

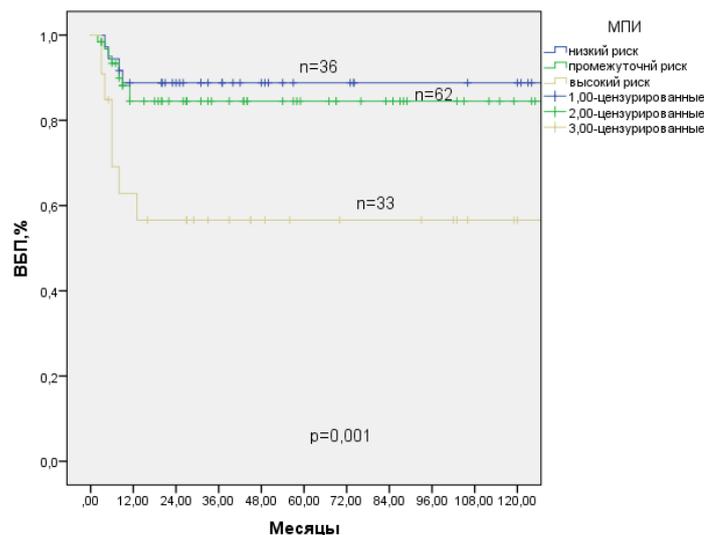


Рисунок 36. — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от международного прогностического индекса.

Из лабораторных показателей мощным неблагоприятным фактором явилось снижение гемоглобина: 3-л ВБП у больных с анемией составила $61 \pm 10,1\%$ по сравнению с $81 \pm 3,8\%$ у больных с нормальным уровнем гемоглобина (рисунок 37).

Другим лабораторным параметром, который имел прогностическое значение, явилось повышение уровня лейкоцитов более 15×10^9 на момент диагностики опухоли: 3-л ВБП в этом случае составила $62 \pm 10,5\%$ и $81 \pm 3,8\%$ соответственно, данные представлены на рисунке 38.

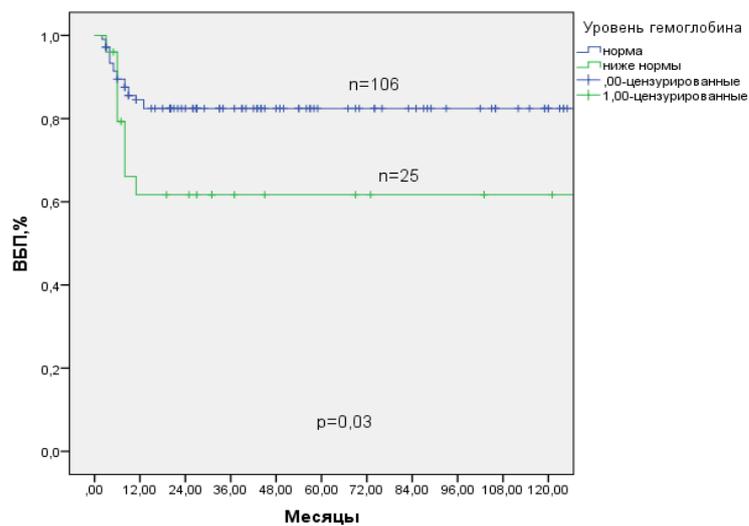


Рисунок 37. — ВБП в зависимости от уровня гемоглобина.

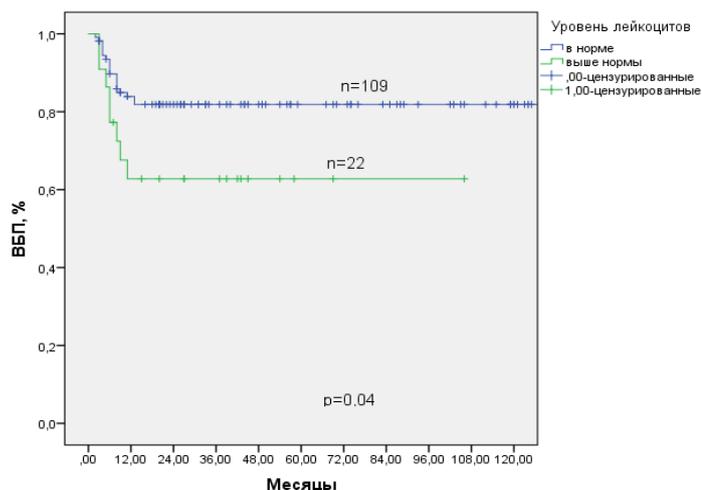


Рисунок 38. — ВБП в зависимости от уровня лейкоцитов.

Другие клинические факторы, такие как пол, возраст, наличие симптомов интоксикации, повышение ЛДГ не имели самостоятельного влияния на дальнейшее течение заболевания.

Нами изучена также корреляция всех перечисленных клинических факторов и лабораторных показателей с общей выживаемостью больных (рисунок 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46).

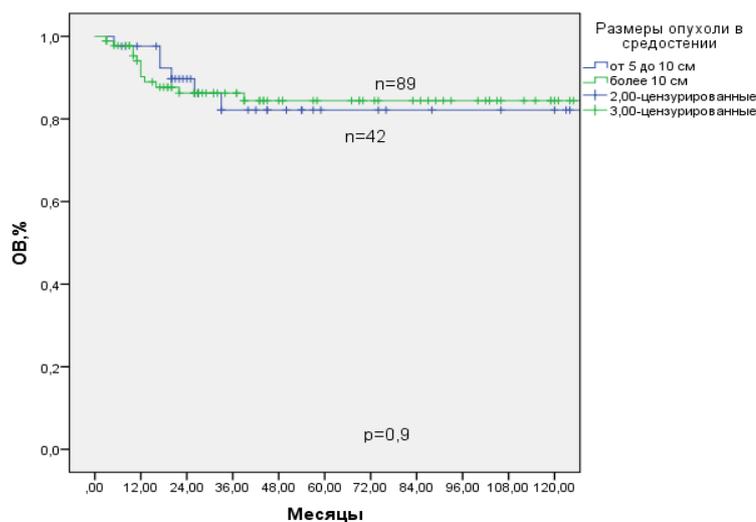


Рисунок 39. — Общая выживаемость в зависимости от размеров опухоли в средостении.

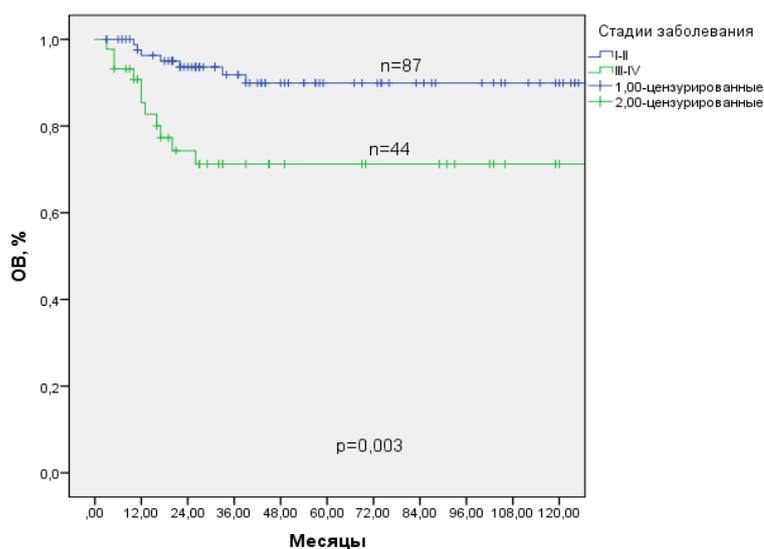


Рисунок 40. — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от стадии заболевания

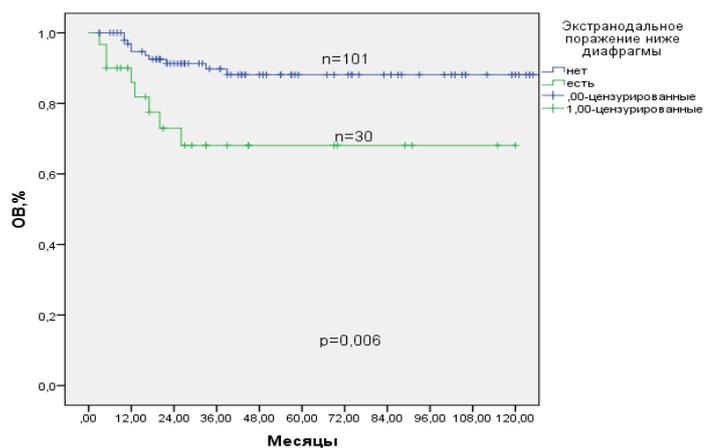


Рисунок 41. — Общая выживаемость в зависимости от экстранодального поражения за пределами средостения

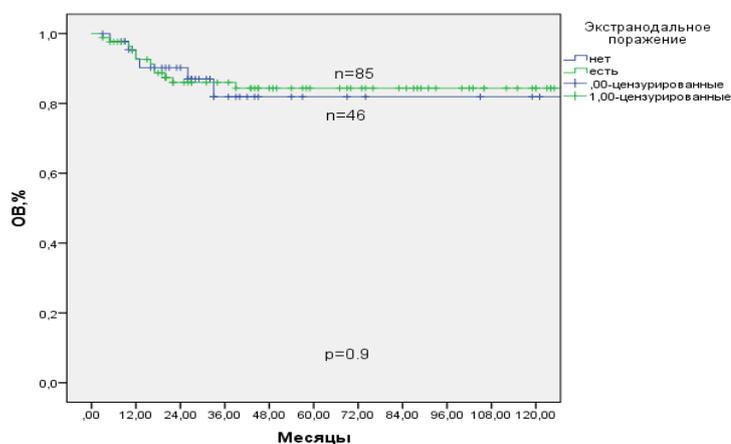


Рисунок 42. — ОВ в зависимости от экстранодального поражения

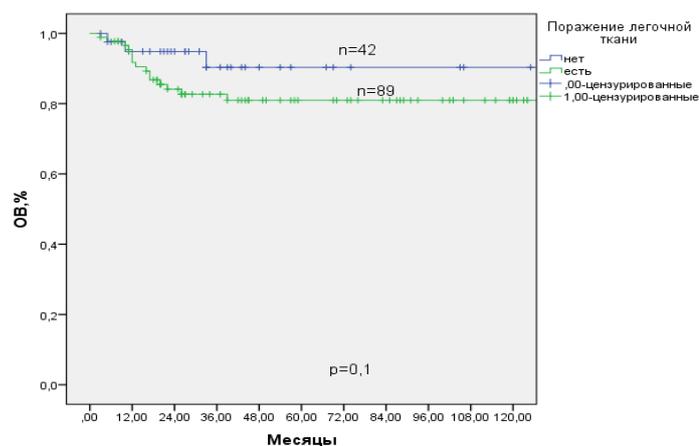


Рисунок 43. — ОВ в зависимости от поражения легочной ткани.

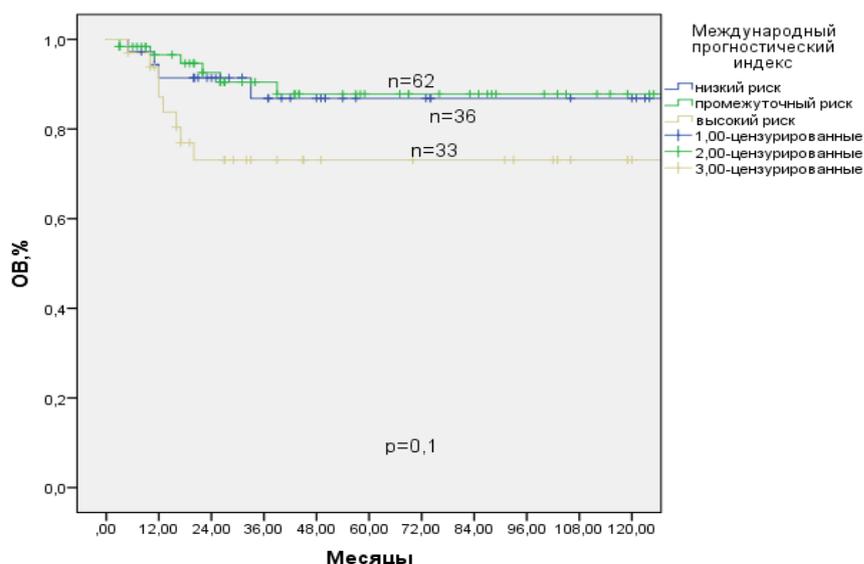


Рисунок 44. — Общая выживаемость в зависимости от международного прогностического индекса.

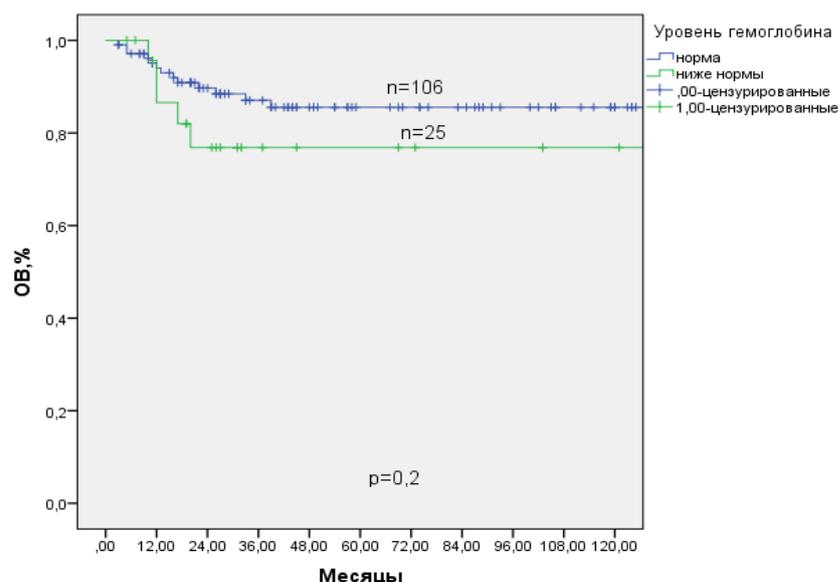


Рисунок 45. — Общая выживаемость в зависимости от уровня гемоглобина

Как следует из представленных рисунков, достоверное влияние на общую выживаемость оказывал только один из перечисленных факторов — распространение опухоли за пределами грудной клетки в виде различных экстранодальных вовлечений.

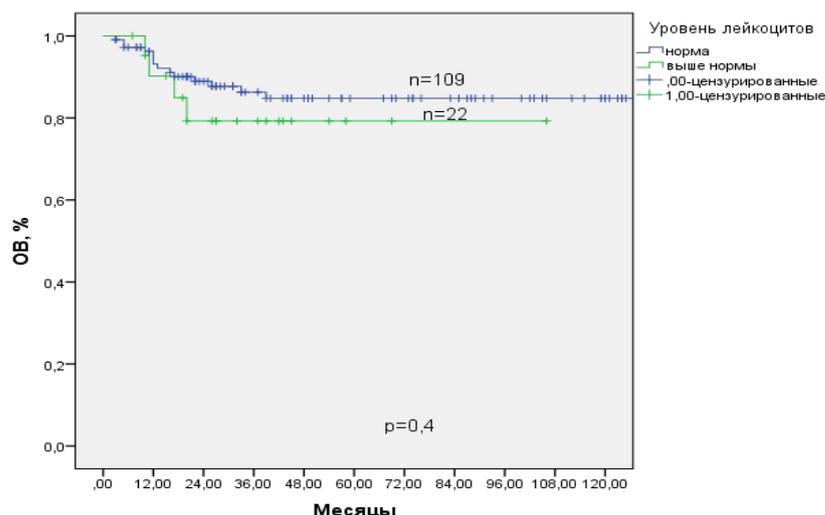


Рисунок 46 — Общая выживаемость в зависимости от уровня лейкоцитов.

Решающим фактором, определяющим сроки жизни больных, была эффективность первой линии терапии - в нашем исследовании у 17 больных было раннее прогрессирование опухоли. Этим пациентам были назначены различные режимы второй линии терапии, в 5-х случаях выполнена высокодозная химиотерапия с поддержкой аутоГСК, в 2-х случаях – аллоГСК. Тем не менее, 12-месячная общая выживаемость в этой группе не превышала 37% (медиана 17 месяцев - рисунок 47).

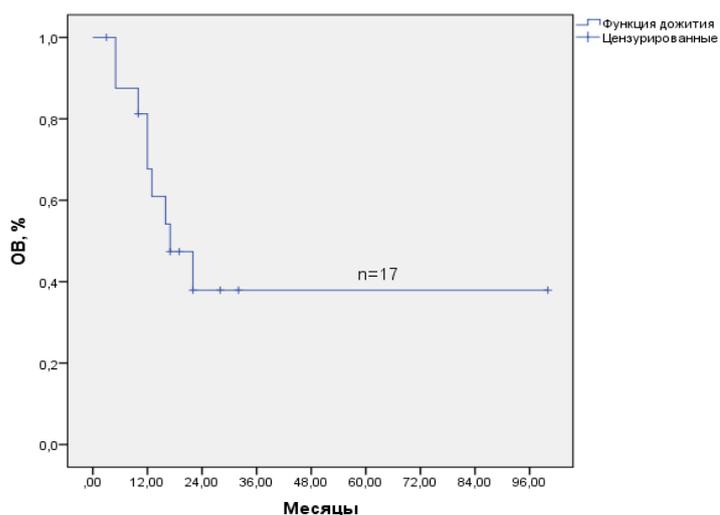


Рисунок 47 — Общая выживаемость пациентов с ранним прогрессированием опухоли.

ГЛАВА 4. ЗНАЧЕНИЕ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

В основе работы лежит анализ данных 131 больного ПМВКЛ, находящихся под наблюдением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2017 годы. Эффект лекарственного лечения оценивался при его завершении или в случае констатации прогрессирования, если оно было выявлено в процессе терапии.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с [18]-фтор-2-дезоксид-глюкозой (FDG) после иммунохимиотерапии (ИХТ) выполнена 99 больным (76%). ПЭТ-исследования выполнялись в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и в различных ПЭТ-центрах разных городов России. Нами был проведен клинический анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения в соответствии с заключениями специалистов по ПЭТ-диагностике без ревизии всех данных ПЭТ в нашем центре. Анализ результатов проводился с использованием шкалы Deauville:

- 1 балл - накопления препарата в резидуальной массе нет
- 2 балла - накопление препарата в резидуальной массе ниже, чем в средостении
- 3 балла - накопление препарата в резидуальной массе выше, чем в средостении, но ниже, чем в печени (правой доле)
- 4 балла - накопление препарата в резидуальной массе умеренно выше, чем в правой доле печени
- 5 баллов - накопление препарата в резидуальной массе значительно выше, чем в печени, либо определяется появление новых патологических очагов.

Негативными результатами ПЭТ считались заключения, в которых специалистом по ПЭТ-диагностике однозначно делался вывод об отсутствии метаболической активности во всех зонах исходного поражения, выявленного по данным ПЭТ и/или КТ до начала лечения (соответствует 1-2 по шкалы Deauville –

DC1-2). ПЭТ-позитивными считались заключения, в которых описывался высокий уровень накопления FDG (DC4-5). Нами выделена группа больных, у которых определялось резидуальное свечение небольшой интенсивности, но которое специалисты по ПЭТ-диагностике не могли трактовать как полностью отрицательное (сомнительное ПЭТ - DC3). В современных рекомендательных системах оценка сомнительных данных ПЭТ (DC3) трактуется по-разному в зависимости от варианта опухоли, первичной ее локализации и времени выполнения исследования (промежуточная ПЭТ или после завершения лечения). В нашем исследовании 50 из 99 больных (51%) были ПЭТ-негативными, 16 (16%) – ПЭТ-позитивными и у 33 (33%) определялись очаги резидуального накопления в средостении, соответствующие критериям DC3.

Нами изучена взаимосвязь между результатами ПЭТ и дальнейшим течением заболевания (рисунок 48).

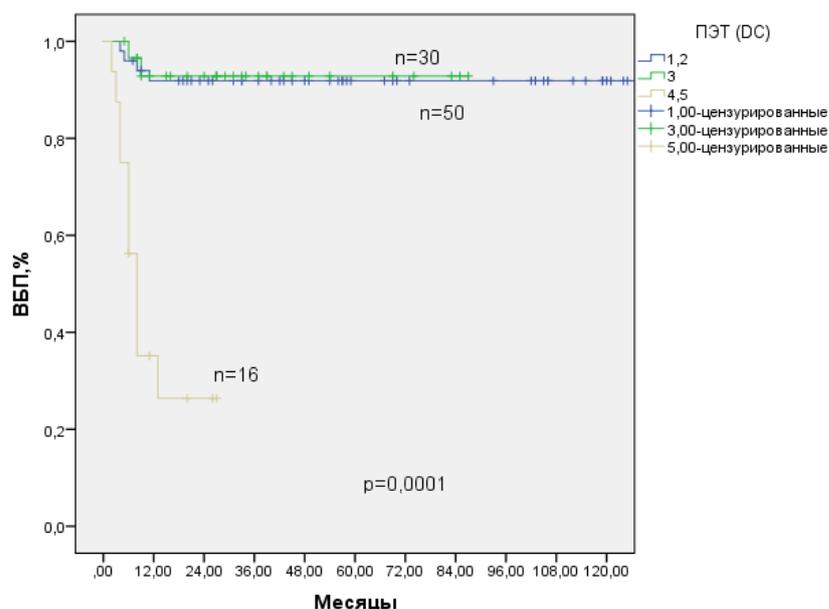


Рисунок 48 — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от результатов ПЭТ.

Оказалось, что 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВВП) практически не различается в группе больных с негативными и сомнительными данными ПЭТ ($93 \pm 3,9\%$ и $91 \pm 4,9\%$ соответственно) и была статистически значимо хуже у ПЭТ-позитивных больных ($26 \pm 12\%$ с медианой 8 месяцев. Такая

же картина наблюдается при оценке 3-летней общей выживаемости (ОВ): $93\pm 3,8\%$, $96\pm 3,8\%$ и $53\pm 16,1\%$ соответственно, данные представлены на рисунке 49.

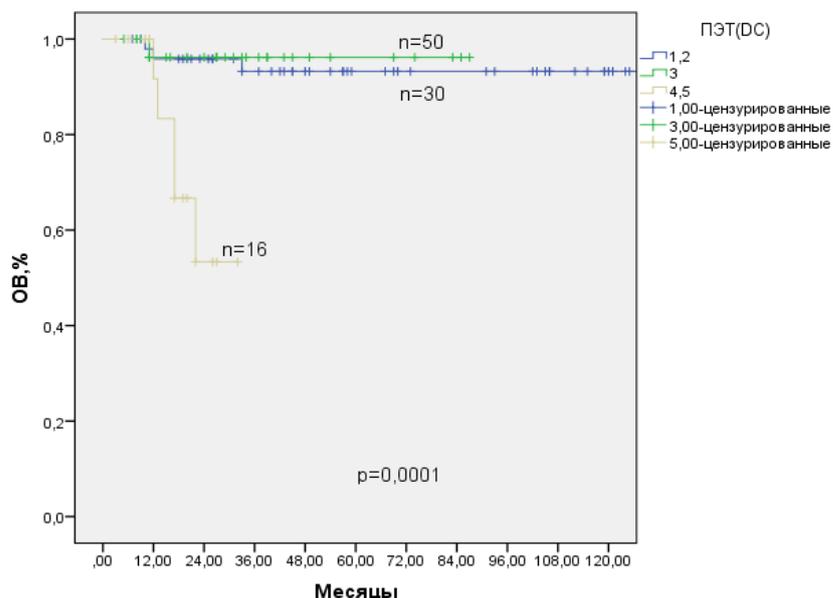


Рисунок 49 — Общая выживаемость в зависимости от результатов ПЭТ (DC).

С учетом всего вышесказанного, нам показалось целесообразным изучить предсказывающую ценность сомнительных данных ПЭТ (DC3), сначала трактуя их как негативные (DC1,2,3), затем как позитивные результаты (DC 3,4,5). В первом случае, негативными после иммунохимиотерапии были 83 (84%), а позитивными – 16 (16%) больных. Если же посчитать сомнительное свечение как положительное, то ПЭТ-негативными были только половина больных (51%), ПЭТ-позитивными – 49 (49%) больных. Безусловно важной является прогностическая ценность результатов ПЭТ при разной их трактовке. Так, 3-летняя выживаемость без прогрессирования 83 больных ПЭТ-негативных больных (DC1,2,3) составляет $92\pm 3\%$ по сравнению с $26\pm 12\%$ (медиана 8 месяцев) у ПЭТ+ больных, данные представлены на рисунке 50.

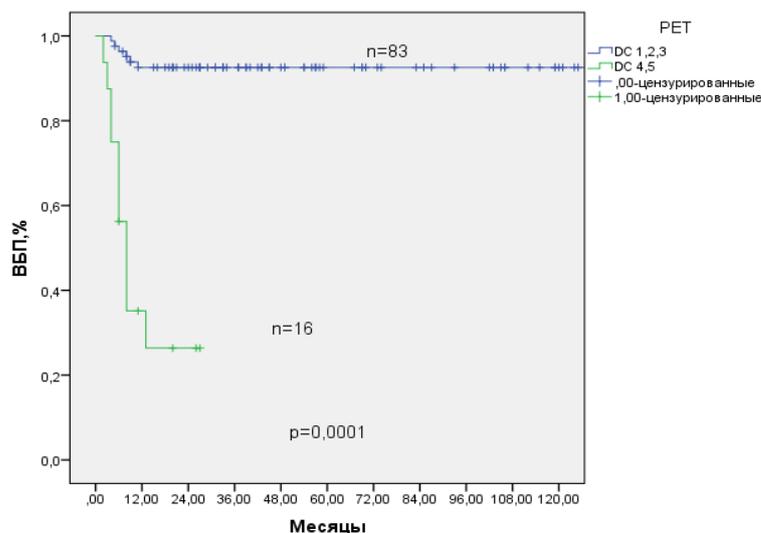


Рисунок 50 — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от результатов ПЭТ (DC3 как отрицательный результат).

Достоверные различия получены также в сроках жизни больных – 3-х летняя общая выживаемость составляет $94 \pm 2,9\%$ и $53 \pm 16,1\%$ соответственно, данные представлены на рисунке 51.

Различия в сроках жизни больных не кажутся столь очевидными, если отрицательным считать только данные ПЭТ, соответствующие DC1-2. Так, 3-летняя выживаемость 50 больных ПЭТ-негативных (DC1-2) составляет $91 \pm 3,9\%$ по сравнению с $72 \pm 6,9\%$ у ПЭТ-позитивных (DC3,4,5) больных, данные представлены на рисунке 52.

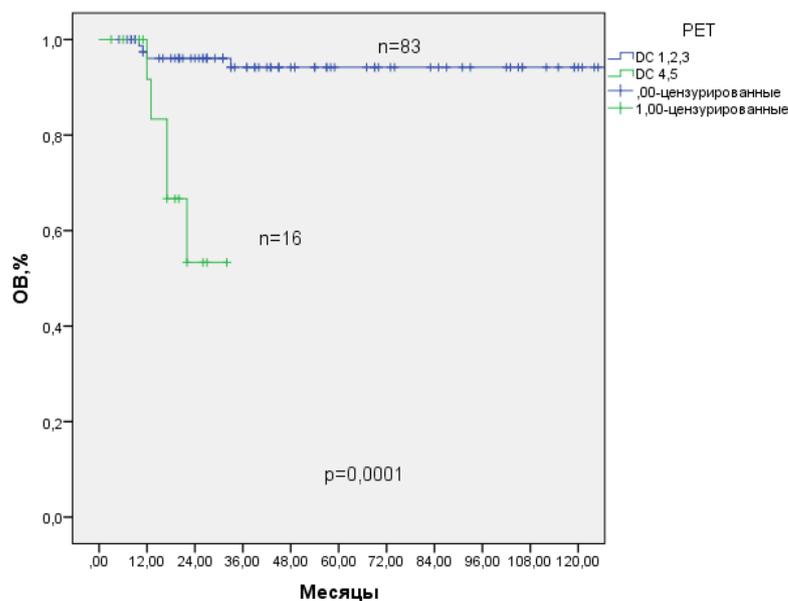


Рисунок 51 — Общая выживаемость в зависимости от результатов ПЭТ (DC3 как отрицательный результат).

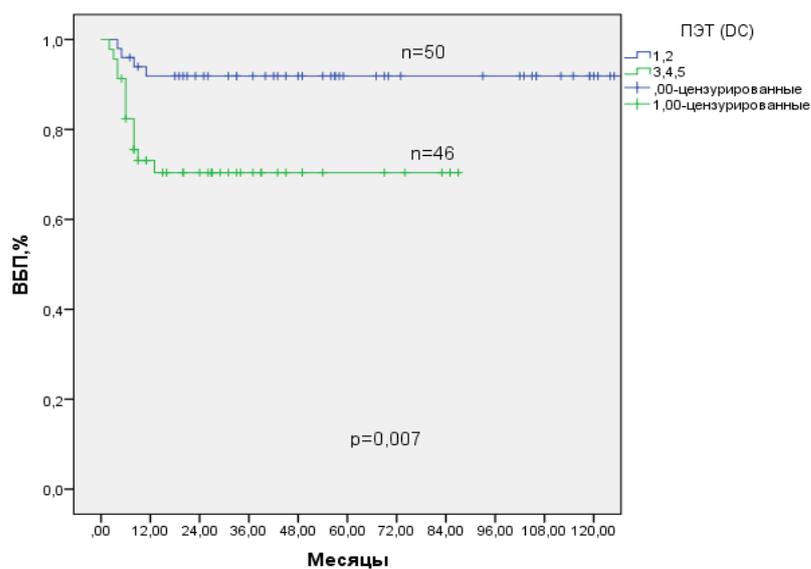


Рисунок 52 — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от результатов ПЭТ (DC3 как положительный результат).

Различия же в 3-летней общей выживаемости при таком объединении групп больных просто теряются: $93 \pm 3,8\%$ и $83 \pm 6,5\%$ соответственно, данные представлены на рисунке 53.

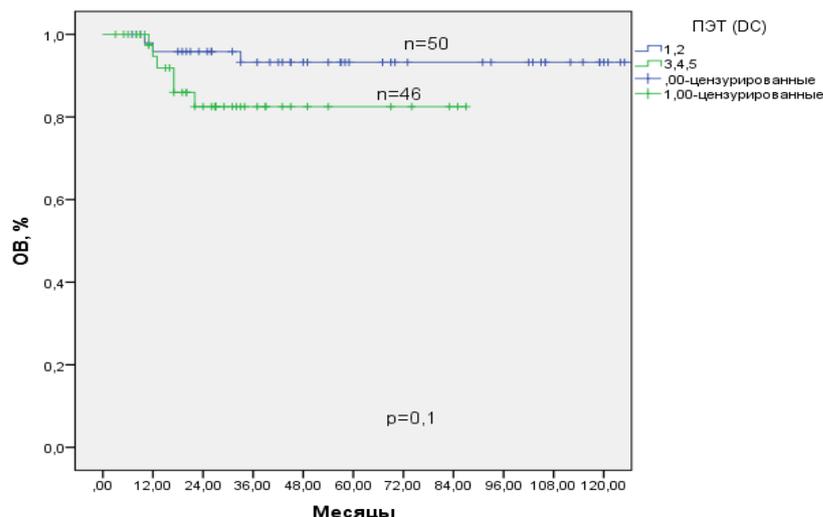


Рисунок 53 — Общая выживаемость в зависимости от результатов ПЭТ (DC3 как положительный результат).

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. Вместе с тем, ценность негативных и сомнительных данных ПЭТ после завершения лекарственного лечения соответствуют друг другу и эту группу можно объединить, рассматривая их совместно, как ПЭТ-негативных больных (DC1,2,3).

Необходимо обратить внимание на существование ложно-негативных результатов: у 6 из 83 ПЭТ-негативных больных в ранние сроки до 13 месяцев были диагностированы рецидивы заболевания. Возможно, это связано, с некорректной трактовкой специалистами результатов ПЭТ или нарушением методики его выполнения.

Нами изучено влияние различных клинических факторов на возможность достижения ПЭТ-негативных результатов. Оказалось, что такие факторы, как пол, стадия заболевания, наличие Б-симптомов, большой опухолевой массы или режим иммунохимиотерапии никак не коррелировали с возможностью достижения

полного метаболического ответа. По-видимому, в этом случае речь идет о более тонких биологических особенностях опухоли, отражающих ее первичную резистентность к проводимому лечению.

Безусловно важной и интересной является возможность отказа от лучевой терапии у ПЭТ-негативных больных ПМВКЛ. В нашем исследовании у 83 больных после лекарственного лечения результаты ПЭТ были негативными. Лучевая терапия была проведена у 71 (85%) из 83 ПЭТ-негативных больных. Необходимо отметить, что у 12 из 83 больных, которые не получили облучение, рецидивов не было. Выживаемость без прогрессирования не различалась у ПЭТ-негативных больных в зависимости от того, была или нет лучевая терапия: 3-летняя ВБП 100% и $91 \pm 4,7\%$ соответственно, данные представлены на рисунке 54. Не получены также статистически значимые различия ($p=0,2$) и в сроках общей выживаемости в двух указанных группах больных ПМВКЛ.

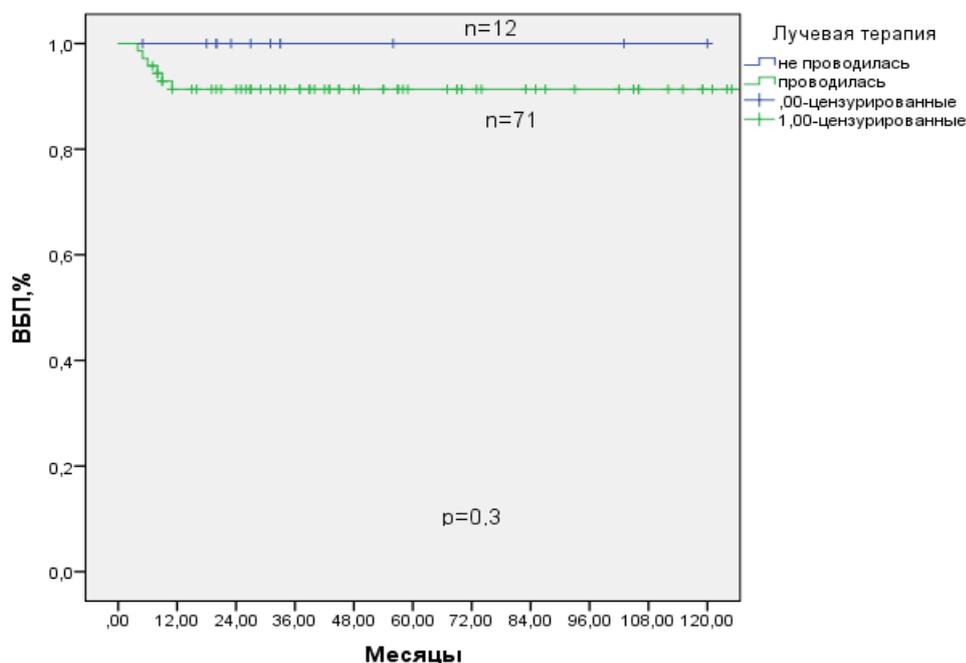


Рисунок 54 — Выживаемость без прогрессирования ПЭТ- негативных больных в зависимости от лучевой терапии.

Необходимо отметить, что в абсолютном большинстве случаев отказ от облучения в ПЭТ-негативной группе был мотивирован отсутствием резидуальной опухоли ($>2,5$ см) в средостении. Именно у этой группы больных возможно без

потери эффективности отказаться от лучевой терапии. Для полного исключения облучения у всех ПЭТ-негативных больных, на наш взгляд, еще не накоплено достаточно клинических данных. Сложность заключается также в отсутствии единой стандартизации выполнения ПЭТ-исследования в различных диагностических центрах страны и отсутствие референсных отделений для централизованной оценки данных ПЭТ.

ГЛАВА 5. ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ПОСЛЕ ИММУНОХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

5.1. Инфекционные осложнения

Оценка непосредственных осложнений лечения проводилась в соответствии со шкалой токсичности по критериям CTC-NCIC v.3.0 [119] и RTOG/EORTC [82].

В процессе иммунохимиотерапии у большинства больных (105 больных – 80%) отмечены различные осложнения. В первую очередь, это касается гематологической токсичности 3-4 степени, которая была диагностирована у 79 (60%) больных. И если менее половины больных имели гематологическую токсичность при проведении схем MACOP-B+R (47%) и R-CHOP (45%), то практически у всех (97%) отмечены значимые снижения показателей крови при лечении по программе R-EPOCH (эскалация дозы согласно протоколу DA-EPOCH-R выполнена только у 28% больных из-за предшествующей нейтропении IV степени). Негематологическая токсичность 3-4 степени была отмечена у 28 (21%) больных и в этом случае не коррелировала с режимом химиотерапии. У 73 (56%) больных диагностированы инфекционные осложнения различной степени тяжести: инфекции верхних дыхательных путей, пневмонии, стоматиты, значительно реже - инфекции мочеполовой системы. Наиболее часто они развивались при лечении по схеме MACOP-B+R (41 больной – 56%), реже при использовании R-EPOCH (18 больных – 25%), наиболее безопасной была схема R-CHOP (14 больных – 19%) (таблица 20, $p = 0,0001$).

Высокий процент инфекционных осложнений при лечении по схеме MACOP-B связан, скорее всего, с длительным применением высоких доз кортикостероидных гормонов (12 недель непрерывной терапии) и средних доз метотрексата (стоматиты). Это побудило многих исследователей, и нас в том числе, модифицировать программу и рекомендовать прием преднизолона только на 1,3,5,7,9,12 неделях. Предполагаемый спектр возбудителей представлен в таблице 21.

Таблица 20 — Инфекционные осложнения при различных режимах ХТ.

Инфекционные осложнения	Режим химиотерапии			Всего
	MACOP-B+/-R	R-CHOP	R-EPOCH	
Нет	14 (24%)	26 (45%)	18 (31%)	58 (100%)
Есть	41 (56%)	14 (19%)	18 (25%)	73 (100%)
p=0,0001				

Наличие инфекционных осложнений привело к удлинению интервалов лечения примерно у половины больных (47%), у 9 (7%) перерыв в лечении составил около 4 недель. Вместе с тем, возобновление лечения после купирования инфекционных осложнений позволило диагностировать ремиссию у 8 из 9 больных. Корреляции между эффективностью иммунохимиотерапии и удлинением интервалов лечения при условии выполнения полной курсовой дозы не получено.

Таблица 21 — Спектр возбудителей инфекционных осложнений

Число больных	Инфекционные осложнения		
	Бактериальные	Грибковые	Вирусные
	67 (51%)	28 (21%)	6 (5%)

5.2. Повреждения лёгочной ткани

Для того, чтобы оценить частоту, выраженность, сроки регрессии радиационно-индуцированных повреждений лёгочной ткани у больных ПМВКЛ после иммунохимиолучевого лечения мы использовали данные из амбулаторных карт и клинических историй болезни – заключения рентгенологических исследований при контрольных или внеочередных обследованиях пациентов. К сожалению, часто (особенно в период 2000-2007гг.) заключение врача-рентгенолога было достаточно кратким и ограничивалось констатацией наличия или отсутствия поражения лёгких.

Таким образом, всего нами проанализированы данные о развитии лекарственных или лучевых повреждений лёгких у 101 больного ПМВКЛ из нашего исследования.

Только рентгенологические исследования были проведены 24 больным, компьютерная томография органов грудной клетки – 77 больным. Каждому пациенту было выполнено от 5 до 8 исследований (медиана – 6).

Пневмонии, гиперчувствительные альвеолиты после химиолучевого лечения достоверно чаще были зарегистрированы у больных, получавших схему MACOP-B₊R (26,8%) в сравнении с 3,6% при R-EPOCH и 6,5% в группе с лечением по схеме R-CHOP (таблица 22).

Таблица 22 — Повреждения легочной ткани в зависимости от режима ХТ

Пневмонии, гиперчувствительные альвеолиты	
MACOP-B ₊ -R (n=42)	11 (26,8%)
R-CHOP (n=31)	2 (6,5%)
R-EPOCH (n=28)	1 (3,6%)

Из данных, представленных в таблице, можно сделать вывод о том, что включение в схему лекарственного лечения препарата блеомицина в сочетании с дальнейшей лучевой терапией достоверно повышало частоту повреждения легочной ткани.

Нами также проанализирована частота, наличие клинических симптомов ранних и поздних радиационно-индуцированных повреждений лёгких у 99 пациентов в зависимости от методики выполнения лучевой терапии.

Для определения степени выраженности рентгенологических изменений лёгочной ткани мы пользовались, в основном, классификацией по Arriagada, степень выраженности клинических проявлений пульмонитов определялась по шкале RTOG/EORTC (таблица 23).

Таблица 23 — Ранние и поздние лучевые повреждения лёгких у больных ПМВКЛ

	2 D (n=50)	3 D (n=49)
Пульмониты (только по данным рентгена и КТ – усиление лёгочного рисунка)	16 (32%)	9 (18%)
Пульмониты с клиническими проявлениями	2 (4 %)	1 (2%)
Пневмофиброзы	5 (10%)	1 (2%)
p=0,005		

Данные, представленные в таблице 23, свидетельствуют о том, что рентгенологически выявляемые повреждения лёгочной ткани встречаются достоверно чаще при проведении 2D ЛТ в сравнении с 3D ЛТ – у 32% и 18 % больных ($p < 0,05$), пульмониты с клиническими проявлениями также чаще были выявлены при проведении конвенциональной ЛТ в сравнении с современной 3Dконформной – 2 (4%) и 1 (2%).

Поздние лучевые повреждения в виде лёгочных фиброзов также достоверно чаще были отмечены у больных с проведенной 2D лучевой терапией – 5 (10%) в сравнении с 3D конформной ЛТ – 1 (2%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к первичным экстранодальным опухолям и происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы. Опухоль чаще встречается у молодых женщин и характеризуется преимущественно местно-локализованным ростом в пределах переднего верхнего средостения с частым вовлечением органов грудной клетки. Использование схем третьей генерации (MACOP-B, VACOP-B), комбинация моноклональных анти-CD20 антител с СНОР (R-СНОР), применение интенсивных режимов с длительной суточной инфузией (R-DA-EPOCH) демонстрируют высокую эффективность при ПМВКЛ, однако преимущества одного режима перед другим не были тестированы на большом клиническом материале в рамках одного исследовательского центра. После завершения лекарственного лечения у большинства больных ПМВКЛ сохраняется большая резидуальная масса в средостении. Для разграничения остаточной опухолевой ткани и фиброза наиболее информативным в подобной ситуации является применение ПЭТ/КТ. Отсутствие патологического накопления является важным предиктором хорошего прогноза, вместе с тем именно при этом варианте опухоли отмечается большое число «ложно-положительных» результатов. Учитывая молодой возраст больных, хорошие перспективы отдаленной выживаемости наиболее остро встает вопрос снижения поздней токсичности лечения, и в частности, уменьшение дозы или отказ от лучевой терапии 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 первой линии терапии при ПМВКЛ.

Определение наиболее эффективного и менее токсичного режима химиотерапии, использование ПЭТ/КТ для прогнозирования заболевания и попытки уменьшения объема облучения, оценка возможностей современной 3D лучевой терапии в сравнении с предыдущими методами в плане анализа частоты

осложнений и числа локальных рецидивов – эти и другие актуальные задачи поставлены в основу данной исследовательской работы. Целью научного труда является изучение современных подходов к химиолучевому лечению больных ПМВКЛ с попыткой их «индивидуализации» в зависимости от различных факторов.

В основе работы анализ данных 131 больного с впервые выявленным диагнозом ПМВКЛ, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2017 годы. Медиана наблюдения в группе в целом составила 37 месяцев. Более половины больных женщины (58%), медиана возраста составила 30 лет, причем абсолютное большинство из них (79%) моложе 40 лет.

Первоисточником опухолевого роста при ПМВКЛ является вилочковая железа и у всех больных отмечается рост новообразования в пределах переднего верхнего средостения. У 87 (66%) больных опухоль не выходит за пределы грудной клетки (I-III стадии), лишь отчасти прорастая в близлежащие органы или лимфатические коллекторы (52% надключичные и 12% подмышечные лимфатические узлы), у 6 – отмечены множественные очаги в легочной ткани. В остальных случаях наряду с опухолью средостения отмечено вовлечение лимфатических узлов (8 больных – 6%) и органов ниже диафрагмы (30 больных - 23%). Симптомы интоксикации были примерно у половины больных (55%).

У большинства больных (68%) размеры образования в средостении превышали 10 см, синдром сдавления верхней полой вены (ВПВ) был в 44% случаев, в 21% отмечено прорастание опухоли в магистральные сосуды, у 32% больных 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 верхних конечностей. Таким образом, наличие массивного опухолевого поражения средостения является прямым показанием к назначению антикоагулянтной терапии (низкомолекулярный гепарин) в профилактическом или лечебном режиме. Другим тяжелым

клиническим выражением заболевания было развитие плеврита и/или перикардита. В нашей работе наличие выпота в плевральной и перикардальной полости отмечено соответственно у 47 (36%) и 45 (34%) больных, сочетанный выпот был в 26 (20%) случаев.

В значительном проценте случаев (65%) у пациентов 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 отягощало течение ПМВКЛ: симптомы интоксикации были соответственно у 37% и 65% больных в зависимости от «Е»-стадии. Наиболее частым из экстранодальных зон было поражение легочной ткани (68%). Поражение костного мозга не было установлено ни в одном случае.

Из лабораторных параметров часто (84%) отмечено повышение ЛДГ. Большинство больных ПМВКЛ входили в группу низкого (28%) и промежуточного (47%) риска раннего прогрессирования в соответствии с Международным Прогностическим Индексом (PI).

На разных исторических этапах в отделении химиотерапии гемобластозов лечение ПМВКЛ проводилось по разным режимам химиотерапии: МАСОР-В_±R – 55 (42%), R-СНОР – 40 (30,5%), R-ЕРОСН – 36 (27,5%). Непосредственные результаты лечения оказались удовлетворительными: общая эффективность составила 87% (114 больных). При медиане наблюдения 37 месяцев (3-167 месяцев) рецидивы/прогрессирование заболевания отмечено у 17 больных в сроки от 2 до 13 месяцев (медиана 6 месяцев).

Получены достоверные различия в непосредственной эффективности различных режимов химиотерапии. Так, из 17 больных, пролеченных без эффекта, 7 (41%) получили МАСОР-В+R, 9 (53%) – R-СНОР и только 1 (6%) пациенту проведена схема R-ЕРОСН (p=0,005).

Отдаленные результаты лечения больных ПМВКЛ в группе в целом оказались высокими: 3-л выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 78%, а 3-х летняя общая выживаемость (ОВ) – 88%. Необходимо отметить, что поздних рецидивов не было (крайний срок рецидива 13 месяцев).

Выявлены статистически значимые различия в ВБП в зависимости от режима химиотерапии: 3-летняя ВБП составила 78% (МАСОР-В+R), 65% (R-СНОР) и 91% (R-ЕРОСН) соответственно. Эффективность различных режимов химиотерапии транслировалась и в сроки жизни больных: 3-х летняя ОВ была 88%, 62% и 97% соответственно. Обращает внимание факт, что программа R-СНОР значительно уступает по показателям ВБП и ОВ остальным двум режимам. Мы сопоставили эффективность 2 интенсивных режимов химиотерапии, исключив из анализа 40 больных ПМВКЛ, которые получали лечение по схеме R-СНОР. Оказалось, что при сравнении режимов МАСОР-В+R и R-ЕРОСН, статистически значимых различий в ВБП и ОВ не получено.

Таким образом, интенсивные режимы иммунохимиотерапии имеют статистически значимые преимущества перед стандартной программой R-СНОР и принципиально не различаются друг от друга по эффективности. Следовательно, для выбора той или иной интенсивной программы значение могут иметь другие факторы, такие как, токсичность, стоимость, режим (амбулаторный или стационарный) выполнения химиотерапии, а также число больных в каждой лечебной подгруппе, нуждающихся в лучевой терапии.

В процессе иммунохимиотерапии у большинства больных (80%) отмечены различные осложнения. Гематологическая токсичность, в основном нейтропении 3-4 степени, была у 79 (60%) больных и зависела от режима ХТ: МАСОР-В+R (47%), R-СНОР (45%), R-ЕРОСН (97%). Негематологическая, органная токсичность 3-4 степени отмечена у 28 (21%) больных и не коррелировала с режимом химиотерапии. Инфекционные осложнения различной степени тяжести диагностированы у 73 (56%) больных. Это инфекции верхних дыхательных путей, пневмонии, стоматиты, значительно реже - инфекции мочеполовой системы.

Наиболее часто они развивались при лечении по схеме МАСОР-В+R (56%), значительно реже при использовании R-ЕРОСН (25%) и R-СНОР (19%).

Таким образом, режим R-ЕРОСН имеет преимущества перед схемой МАСОР-В-R, поскольку несмотря на большее число нейтропений III-IV степени, данная программа ассоциируется с меньшим числом инфекций и небольшим процентом негематологической и легочной токсичности. Высокий процент инфекционных осложнений при лечении по схеме МАСОР-В связан, скорее всего, с длительным применением высоких доз кортикостероидных гормонов и средних доз метотрексата. Кроме этого, включение в схему МАСОР-В препарата блеомицина достоверно повышало частоту повреждения лёгочной ткани.

Нами оценена частота развития локальных рецидивов в группе 99 больных в зависимости от вида лучевой терапии – 2D ЛТ (n=50) и 3D конформная лучевая терапия (n=49). Группы были сопоставимы по клиническим признакам и по схемам проведенного лекарственного лечения. При медиане наблюдения 37 месяцев в группе с проведенной 2D лучевой терапией, как этапа комбинированного лечения, было зарегистрировано 8 локальных рецидивов в зоне облучения (16%) в сравнении с 4 рецидивами (8%) у больных, получивших 3D конформную лучевую терапию. Однако, этот факт не влиял в целом на сроки отдаленной выживаемости больных ПМВКЛ.

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 выживаемости без прогрессирования. Кроме этого, больные с низким и промежуточным риском раннего прогрессирования в соответствии с IP1 имеют примерно одинаковые шансы на долгосрочную ВБП в отличие от больных группы высокого риска. Снижение уровня гемоглобина и лейкоцитоз выше 15×10^9 на момент диагностики опухоли также коррелировали с результатами 3-х летней ВБП. В то же время, другие клинические факторы, такие как пол, возраст,

наличие симптомов интоксикации, повышение ЛДГ не имели самостоятельного влияния на дальнейшее течение заболевания.

Решающим фактором, определяющим в целом сроки жизни больных ПМВКЛ, была эффективность первой линии терапии - в нашем исследовании у 17 больных было раннее прогрессирование/рецидив опухоли и 12-месячная общая выживаемость в этой группе составила только 37% (медиана 17 месяцев).

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

Нами изучена взаимосвязь между результатами ПЭТ и дальнейшим течением заболевания. Оказалось, что 3-летняя ВВП практически не различается в группе больных с негативными и сомнительными данными ПЭТ (93% и 91% соответственно) и была статистически значимо хуже у ПЭТ-позитивных больных (26% с медианой 8 месяцев). Такие же результаты получены при оценке 3-летней ОВ: 93%, 96% и 53% соответственно. Поскольку результаты ПЭТ-негативных и ПЭТ-сомнительных больных не различаются, мы объединили их в одну группу и в дальнейшем анализировали вместе. В таком случае, негативными (DC1,2,3) после иммунохимиотерапии были 83 (84%), а позитивными – 16 (16%) больных. Оказалось, что 3-х летняя выживаемость без прогрессирования статистически значимо зависела от данных ПЭТ и 93% и 26% (медиана 8 месяцев). Достоверные различия получены также в сроках жизни больных: 3-х летняя общая выживаемость 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, является

кандидатом для эскалации лечения, в частности, применения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологических гемопоэтических стволовых клеток.

Безусловно важным и интересным является возможность отказа от лучевой терапии у ПЭТ-негативных больных ПМВКЛ. В нашем исследовании у 83 больных после лекарственного лечения результаты ПЭТ были негативными. Лучевая терапия была проведена у 71 (85%) из 83 ПЭТ-негативных больных. Необходимо отметить, что у 12 из 83 больных, которые не получили облучение, рецидивов не было. Выживаемость без прогрессирования не различалась у ПЭТ-негативных больных в зависимости от того, была или нет лучевая терапия: 3-летняя ВВП 100% и 91% соответственно. Не получены также статистически значимые различия и в сроках общей выживаемости в двух указанных группах. Однако, следует отметить, что решение отказаться от лучевой терапии 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 месяцев 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.

Безусловно интересным является изучение частоты лучевых повреждений в зависимости от метода облучения. Оказалось, что проведение современной 3D конформной лучевой терапии ассоциируется с меньшим числом рентгенологически выявляемых повреждений лёгочной ткани (32% и 18 % соответственно) и пневмонитов. Поздние лучевые повреждения в виде лёгочных

фиброзов также достоверно чаще были отмечены у больных с проведенной 2D лучевой терапией (10% и 2% соответственно).

Таким образом, проведение интенсивных программ иммунохимиотерапии в сочетании с современной 3D конформной лучевой терапией позволяет получить хорошие отдаленные результаты у большинства больных ПМВКЛ, при этом отмечается меньшая частота локальных рецидивов и небольшой процент повреждения нормальных тканей.

Обобщая полученные результаты, нам представляется целесообразным и обоснованным представить схематично алгоритм лечения больных ПМВКЛ, который может использоваться в рутинной практике (рисунок 55).

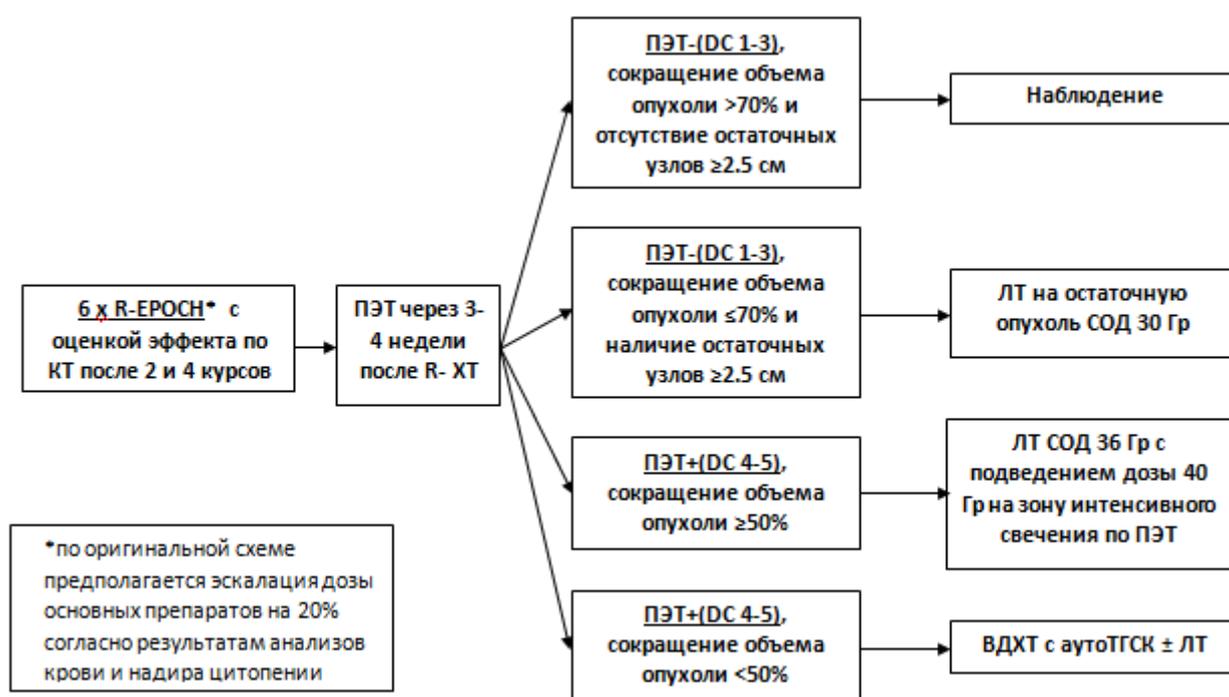


Рисунок 55 — Алгоритм лечения больных ПМВКЛ

Предложенный алгоритм позволяет, с одной стороны, отказаться от лучевой терапии, снизив частоту лучевых осложнений у больных с низким риском рецидива заболевания – «деэскалация» лечения. С другой стороны, выделяет группу больных, которым показана ранняя «эскалация» с применением высокодозной химиотерапии с аутоТГСК. 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 лучевой терапии, у молодого контингента больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой.

ВЫВОДЫ

6. Лечение больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой характеризуется высокой эффективностью. Частота ремиссий составила 87%. При медиане наблюдения 37 месяцев, 3-х летняя выживаемость без прогрессирования оказалась 78%, общая выживаемость – 88%.

7. Основную проблему при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме составляют больные с рефрактерным течением опухоли. У 17 из 131 пациента прогрессирование заболевания наблюдалось в сроки до 13 месяцев от начала противоопухолевого лечения, поздних рецидивов не отмечалось. На срок 12 месяцев общая выживаемость у этой категории больных не превышала 37%.

8. Интенсивные режимы иммунохимиотерапии (MACOP-B_±R, R-EPOCH) не различаются по эффективности и имеют статистически значимые преимущества перед стандартной схемой R-CHOP: 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 78% (MACOP-B_±R), 91% (R-EPOCH) и 65% (R-CHOP), $p=0,02$; общая выживаемость - 88%, 97% и 62% соответственно, $p=0,003$.

9. В процессе программной лекарственной терапии у 80% больных отмечены различные осложнения. Гематологическая токсичность 3-4 степени имела место у 79 (60%) пациентов, органная - у 28 (21%), инфекции различной степени тяжести наблюдались у 73 (56%). При сопоставлении эффективности и токсичности трех режимов иммунохимиотерапии отчетливые преимущества демонстрирует схема R-EPOCH.

10. Современная лучевая терапия у больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой ассоциируется с меньшей частотой ранних и поздних постлучевых осложнений. Повреждения лёгочной ткани встречались достоверно чаще при проведении 2D конвенциональной по сравнению с 3D конформной лучевой терапией (32% и 18% соответственно, $p < 0,05$).

11. Генерализованные стадии, наличие экстранодальных поражений за пределами грудной клетки, вовлечение легочной ткани, высокая группа риска в соответствии с международным прогностическим индексом, снижение уровня гемоглобина и лейкоцитоз ($<15 \times 10^9/\text{л}$) ко времени первичной диагностики заболевания достоверно ухудшают показатели выживаемости без прогрессирования.

12. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) - важный прогностический инструмент при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме. В группе ПЭТ-негативных больных 3-х летняя выживаемость без прогрессирования составила 93% по сравнению с 26% (медиана 8 месяцев) при сохранении высокой метаболической активности опухоли, соответствующей 4-5 баллам по шкалы Deauville ($p < 0,0001$); 3-х летняя общая выживаемость была 93% и 53% соответственно ($p = 0,0001$). ПЭТ-положительный результат может служить основанием к ранней «эскалации» противоопухолевой терапии.

13. Полный метаболический ответ после завершения этапа лекарственного лечения - благоприятный фактор прогноза при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме. Однако, такой результат не может служить в полной мере основанием для отказа от лучевой терапии: у 6 (7%) больных этой группы в ранние сроки развились рецидивы заболевания. Отмена лучевой терапии может обсуждаться только при отсутствии остаточной ($<2,5$ см) опухоли в средостении.

14. Клинические факторы прогноза, тип лекарственного и лучевого воздействия в сочетании с оценкой метаболической активности опухоли по данным ПЭТ могут служить базой для «персонализации» лечения больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой. Согласно предложенному в работе алгоритму, допускается «деэскалация» с отказом от лучевой терапии в группе с низким риском рецидивов и «эскалация» с применением высокодозной химиотерапии с аутоТГСК у больных с высоким риском раннего прогрессирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benjamin, S.P. Primary lymphatic tumors of the mediastinum / S.P. Benjamin, L.J. McCormack, D.B. Effler, L.K. Groves // *Cancer*. – 1972. – Vol. 30 – № 3 – P. 708–712.
2. Lichtenstein, A.K. Primary mediastinal lymphoma in adults. / A.K. Lichtenstein, A. Levine, C.R. Taylor, W. Boswell, S. Rossman, D.I. Feinstein, R.J. Lukes // *The American journal of medicine*. – 1980. – Vol. 68 – № 4 – P. 509.
3. Rosenherg, S.A. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and descriptions of B working formulation for clinical usage. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification / S.A. Rosenherg // *Cancer*. – 1982. – Vol. 49 – P. 2112–2135.
4. Stansfeld, A.G. Updated Kiel classification for lymphomas. / A.G. Stansfeld, J. Diebold, H. Noel, Y. Kapanci, F. Rilke, G. Kelényi, C. Sundstrom, K. Lennert, J.A. van Unnik, O. Mioduszezwska // *Lancet (London, England)*. – 1988. – Vol. 1 – № 8580 – P. 292.
5. Harris, N.L. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group [see comments] / N.L. Harris, E.S. Jaffe, H. Stein, P.M. Banks, J.K. Chan, M.L. Cleary, G. Delsol, C. De Wolf-Peeters, B. Falini, K.C. Gatter // *Blood*. – 1994. – Vol. 84 – № 5 – P. 1361–1392.
6. Swerdlow, S.H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / S.H. Swerdlow // *WHO classification of tumours*. – 2008. – Vol. 22008 – P. 439.
7. Cazals-Hatem, D. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ('Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte') study. / D. Cazals-Hatem, E. Lepage, P. Brice, A. Ferrant, M.F. d'Agay, E. Baumelou, J. Brière, M. Blanc, P. Gaulard, P. Biron // *The American journal of surgical pathology*. – 1996. – Vol. 20 – № 7 – P. 877.

8. Harris, N.L. Shades of gray between large B-cell lymphomas and Hodgkin lymphomas: differential diagnosis and biological implications / N.L. Harris // *Modern Pathology*. – 2013. – Vol. 26 – № S1 – P. S57.
9. Kanavaros, P. Discordant expression of immunoglobulin and its associated molecule mb-1/CD79a is frequently found in mediastinal large B cell lymphomas. / P. Kanavaros, P. Gaulard, F. Charlotte, N. Martin, C. Ducos, M. Lebezu, D.Y. Mason // *The American journal of pathology*. – 1995. – Vol. 146 – № 3 – P. 735–741.
10. Pileri, S.A. Pathobiology of primary mediastinal B-cell lymphoma / S.A. Pileri, P.L. Zinzani, G. Gaidano, B. Falini, P. Gaulard, E. Zucca, E. Sabattini, S. Ascani, M. Rossi, F. Cavalli // *Leukemia & lymphoma*. – 2003. – Vol. 44 – № sup3 – P. S21–S26.
11. Loddenkemper, C. Differential Emu enhancer activity and expression of BOB. 1/OBF. 1, Oct2, PU. 1, and immunoglobulin in reactive B-cell populations, B-cell non-Hodgkin lymphomas, and Hodgkin lymphomas. / C. Loddenkemper, I. Anagnostopoulos, M. Hummel, K. Jöhrens-Leder, H.D. Foss, F. Jundt, T. Wirth, B. Dörken, H. Stein // *The Journal of pathology*. – 2004. – Vol. 202 – № 1 – P. 60–69.
12. Leval, L. Expression of bcl-6 and CD10 in primary mediastinal large B-cell lymphoma: evidence for derivation from germinal center B cells? / L. de Leval, J.A. Ferry, B. Falini, M. Shipp, N.L. Harris // *The American journal of surgical pathology*. – 2001. – Vol. 25 – № 10 – P. 1277–1282.
13. Rosenwald, A. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma / A. Rosenwald, G. Wright, K. Leroy, X. Yu, P. Gaulard, R.D. Gascoyne, W.C. Chan, T. Zhao, C. Haioun, T.C. Greiner // *Journal of Experimental Medicine*. – 2003. – Vol. 198 – № 6 – P. 851–862.
14. Copie-Bergman, C. MAL expression in lymphoid cells: Further evidence for MAL as a distinct molecular marker of primary mediastinal large B-cell lymphomas / C. Copie-Bergman, A. Plonquet, M.A. Alonso, M.-L. Boulland, J. Marquet, M. Divine, P. Möller, K. Leroy, P. Gaulard // *Modern pathology*. – 2002. – Vol. 15 – № 11 – P. 1172–1180.

15. Joos, S. Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma is characterized by gains of chromosomal material including 9p and amplification of the REL gene / S. Joos, M.I. Otano-Joos, S. Ziegler, S. Bruderlein, S. du Manoir, M. Bentz, P. Moller, P. Lichter // *Blood*. – 1996. – Vol. 87 – № 4 – P. 1571–1578.
16. Feuerhake, F. NF κ B activity, function, and target-gene signatures in primary mediastinal large B-cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma subtypes / F. Feuerhake, J.L. Kutok, S. Monti, W. Chen, A.S. LaCasce, G. Cattoretti, P. Kurtin, G.S. Pinkus, L. de Leval, N.L. Harris // *Blood*. – 2005. – Vol. 106 – № 4 – P. 1392–1399.
17. Zhang, B. NF- κ B2 mutation targets TRAF1 to induce lymphomagenesis / B. Zhang, Z. Wang, T. Li, E.N. Tsitsikov, H.-F. Ding // *Blood*. – 2007. – Vol. 110 – № 2 – P. 743–751.
18. Meier, C. Recurrent numerical aberrations of JAK2 and deregulation of the JAK2-STAT cascade in lymphomas. / C. Meier, S. Hoeller, C. Bourgau, P. Hirschmann, J. Schwaller, P. Went, S.A. Pileri, A. Reiter, S. Dirnhofer, A. Tzankov // *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* – 2009. – Vol. 22 – № 3 – P. 476–487.
19. ROSSI, D. Aberrant somatic hypermutation in primary mediastinal large B-cell lymphoma / D. ROSSI, M. CERRI, D. CAPELLO, C. DEAMBROGI, E. BERRA, S. FRANCESCHETTI, O. ALABISO, A. GLOGHINI, M. PAULLI, A. CARBONE // *Leukemia*. – 2005. – Vol. 19 – № 12 – P. 2363–2366.
20. Steidl, C. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma / C. Steidl, R.D. Gascoyne // *Blood*. – 2011. – Vol. 118 – № 10 – P. 2659–2669.
21. Martelli, M. Primary mediastinal lymphoma: diagnosis and treatment options / M. Martelli, A.D. Rocco, E. Russo, S. Perrone, R. Foà // *Expert Review of Hematology*. – 2015. – Vol. 8 – № 2 – P. 173–186 – doi:10.1586/17474086.2015.994604.
22. Eberle, F.C. Gray zone lymphoma: chromosomal aberrations with immunophenotypic and clinical correlations / F.C. Eberle, I. Salaverria, C. Steidl, T.A.

Summers Jr, S. Pittaluga, S.B. Neriah, J. Rodriguez-Canales, L. Xi, K. Ylaya, D. Liewehr, K. Dunleavy, W.H. Wilson, S.M. Hewitt, M. Raffeld, R.D. Gascoyne, R. Siebert, E.S. Jaffe // *Modern Pathology*. – 2011. – Vol. 24 – № 12 – P. 1586–1597 – doi:10.1038/modpathol.2011.116.

23. Eberle, F.C. Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma / F.C. Eberle, J. Rodriguez-Canales, L. Wei, J.C. Hanson, J.K. Killian, H.-W. Sun, L.G. Adams, S.M. Hewitt, W.H. Wilson, S. Pittaluga, P.S. Meltzer, L.M. Staudt, M.R. Emmert-Buck, E.S. Jaffe // *Haematologica*. – 2011. – Vol. 96 – № 4 – P. 558–566 doi:10.3324/haematol.2010.033167.

24. Möller, P. The primary mediastinal clear cell lymphoma of B-cell type has variable defects in MHC antigen expression. / P. Möller, B. Lämmler, B. Herrmann, H.F. Otto, G. Moldenhauer, F. Momburg // *Immunology*. – 1986. – Vol. 59 – № 3 – P. 411–417

25. Hamlin, P.A. 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 / P.A. Hamlin, C.S. Portlock, D.J. Straus, A. Noy, A. Singer, S.M. Horwitz, O.A. OConnor, J. Yahalom, A.D. Zelenetz, C.H. Moskowitz // *British Journal of Haematology*. – 2005. – Vol. 130 – № 5 – P. 691–699 – doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05661.x.

26. Jacobson, J.O. Mediastinal large cell lymphoma: An uncommon subset of adult lymphoma curable with combined modality therapy / J.O. Jacobson, A.C. Aisenberg, L. Lamarre, C.G. Willett, R.M. Linggood, L.M. Miketic, N.L. Harris // *Cancer*. – 1988. – Vol. 62 – № 9 – P. 1893–1898 – doi:10.1002/1097-0142(19881101)62:9<1893::AID-CNCR2820620904>3.0.CO;2-X.

27. Zinzani, P.L. Treatment and Clinical Management of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma With Sclerosis: MACOP-B Regimen and Mediastinal Radiotherapy Monitored by ⁶⁷Gallium Scan in 50 Patients / P.L. Zinzani, M. Martelli, M. Magagnoli, E. Pescarmona, L. Scaramucci, F. Palombi, M. Bendandi, M.P. Martelli,

S. Ascani, G.F. Orcioni, S.A. Pileri, F. Mandelli, S. Tura // *Blood*. – 1999. – Vol. 94 – № 10 – P. 3289–3293

28. Bishop, P.C. CNS Involvement in Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma / P.C. Bishop, W.H. Wilson, D. Pearson, J. Janik, E.S. Jaffe, P.C. Elwood // *Journal of Clinical Oncology*. – 1999. – Vol. 17 – № 8 – P. 2479–2479 – doi:10.1200/JCO.1999.17.8.2479.

29. Savage, K.J. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience / K.J. Savage, N. Alrajhi, N. Voss, C. Paltiel, R. Klasa, R.D. Gascoyne, J.M. Connors // *Annals of Oncology*. – 2006. – Vol. 17 – № 1 – P. 123–130

30. Zinzani, P.L. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients / P.L. Zinzani, M. Martelli, M. Bertini, A.M. Gianni, L. Devizzi, M. Federico, G. Pangalis, J. Michels, E. Zucca, M. Cantonetti, S. Cortelazzo, A. Wotherspoon, A.J.M. Ferreri, F. Zaja, F. Lauria, A. De Renzo, M.A. Liberati, B. Falini, M. Balzarotti, A. Calderoni, A. Zaccaria, P. Gentilini, P.P. Fattori, E. Pavone, M.K. Angelopoulou, L. Alinari, M. Brugiatelli, N. Di Renzo, F. Bonifazi, S.A. Pileri, F. Cavalli, International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) // *Haematologica*. – 2002. – Vol. 87 – № 12 – P. 1258–1264.

31. Fisher, R.I. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma / R.I. Fisher, E.R. Gaynor, S. Dahlborg, M.M. Oken, H.M. Grogan, E.M. Mize, J.H. Glick, C.A. Coltman, T.P. Miller // *New England Journal of Medicine*. – 1993. – Vol. 328 – № 14 – P. 1002–1006

32. Levitt, L.J. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mediastinum / L.J. Levitt, A.C. Aisenberg, N.L. Harris, R.M. Linggood, S. Poppema // *Cancer*. – 1982. – Vol. 50 – № 11 – P. 2486–2492.

33. Todeschini, G. Mediastinal large-B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 21 patients. / G. Todeschini, A. Ambrosetti, V. Meneghini, G. Pizzolo, F. Menestrina, M. Chilosi, F. Benedetti, D. Veneri, G.L. Cetto, G. Perona // *Journal of*

Clinical Oncology. – 1990. – Vol. 8 – № 5 – P. 804–808 – doi:10.1200/JCO.1990.8.5.804.

34. Bertini, M. Original article: Stage II large B-cell lymphoma with sclerosis treated with MACOP-B / M. Bertini, L. Orsucci, U. Vitolo, A. Levis, G. Todeschini, V. Meneghini, D. Novero, C. Tarella, E. Gallo, G. Luxi, M. Pizzuti, A. Novarino, A. Urgesi, L. Resegotti // *Annals of Oncology*. – 1991. – Vol. 2 – № 10 – P. 733–737 – doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a057853.

35. Falini, B. Mediastinal large B-cell lymphoma: clinical and immunohistological findings in 18 patients treated with different third-generation regimens / B. Falini, S. Venturi, M. Martelli, A. Santucci, S. Pileri, E. Pescarmona, M. Giovannini, P. Mazza, M.F. Martelli, L. Pasqualucci // *British Journal of Haematology*. – 1995. – Vol. 89 – № 4 – P. 780–789.

36. Besien, K. van Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: A Review of Pathology and Management / K. van Besien, M. Kelta, P. Bahaguna // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – Vol. 19 – № 6 – P. 1855–1864 – doi:10.1200/JCO.2001.19.6.1855.

37. Zinzani, P.L. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 89 patients treated with MACOP-B chemotherapy and radiation therapy / P.L. Zinzani, M. Martelli, M. Bendandi, A. De Renzo, A. Zaccaria, E. Pavone, M. Bocchia, B. Falini, M. Gobbi, F. Gherlinzoni, V. Stefoni, M. Tani, S. Tura // *Haematologica*. – 2001. – Vol. 86 – № 2 – P. 187–191.

38. Zinzani, P.L. Rituximab Combined With MACOP-B or VACOP-B and Radiation Therapy in Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: A Retrospective Study / P.L. Zinzani, V. Stefoni, E. Finolezzi, E. Brusamolino, M.G. Cabras, A. Chiappella, F. Salvi, A. Rossi, A. Broccoli, M. Martelli // *Clinical Lymphoma & Myeloma*. – 2009. – Vol. 5 – № 9 – P. 381–385 – doi:10.3816/CLM.2009.n.074.

39. Dunleavy, K. Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma / K. Dunleavy, S. Pittaluga, L.S. Maeda, R. Advani, C.C. Chen, J. Hessler, S.M. Steinberg, C. Grant, G. Wright, G. Varma, L.M. Staudt,

E.S. Jaffe, W.H. Wilson // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 368 – № 15 – P. 1408–1416 – doi:10.1056/NEJMoa1214561.

40. Wood, K.A. Positron Emission Tomography in Oncology: A Review / K.A. Wood, P.J. Hoskin, M.I. Saunders // *Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 4 – № 19 – P. 237–255 – doi:10.1016/j.clon.2007.02.001.

41. Cheson, B.D. Role of Functional Imaging in the Management of Lymphoma / B.D. Cheson // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29 – № 14 – P. 1844–1854 – doi:10.1200/JCO.2010.32.5225.

42. Collins, C.D. PET in lymphoma / C.D. Collins // *Cancer Imaging: The Official Publication of the International Cancer Imaging Society*. – 2006. – Vol. 6 – P. S63-70 – doi:10.1102/1470-7330.2006.9013.

43. Асланиди, И.П. Современные аспекты применения позитронно-эмиссионной томографии при лимфомах./ Асланиди И.П., Мухортова О.В., Катунина Т.А. и др. // *Клиническая онкогематология*. 2015; Т8, №1-С.13–25.

44. Weiler-Sagie, M. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. / M. Weiler-Sagie, O. Bushelev, R. Epelbaum, E.J. Dann, N. Haim, I. Avivi, A. Ben-Barak, Y. Ben-Arie, R. Bar-Shalom, O. Israel // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. – 2010. – Vol. 51 – № 1 – P. 25–30 – doi:10.2967/jnumed.109.067892.

45. Barrington, S.F. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group / S.F. Barrington, N.G. Mikhaeel, L. Kostakoglu, M. Meignan, M. Hutchings, S.P. Müller, L.H. Schwartz, E. Zucca, R.I. Fisher, J. Trotman, O.S. Hoekstra, R.J. Hicks, M.J. O'Doherty, R. Hustinx, A. Biggi, B.D. Cheson // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32 – № 27 – P. 3048–3058 – doi:10.1200/JCO.2013.53.5229.

46. Cheson, B.D. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification / B.D. Cheson, R.I. Fisher, S.F. Barrington, F. Cavalli, L.H. Schwartz, E.

Zucca, T.A. Lister // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32 – № 27 – P. 3059–3067 – doi:10.1200/JCO.2013.54.8800.

47. Juweid, M.E. Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma / M.E. Juweid, S. Stroobants, O.S. Hoekstra, F.M. Mottaghy, M. Dietlein, A. Guermazi, G.A. Wiseman, L. Kostakoglu, K. Scheidhauer, A. Buck, R. Naumann, K. Spaepen, R.J. Hicks, W.A. Weber, S.N. Reske, M. Schwaiger, L.H. Schwartz, J.M. Zijlstra, B.A. Siegel, B.D. Cheson // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25 – № 5 – P. 571–578 – doi:10.1200/JCO.2006.08.2305.

48. Поддубная, И.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под редакцией проф. Поддубной И.В., проф. Савченко В.Г. - 2016. – С. 155-161

49. Boellaard, R. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0 / R. Boellaard, M.J. O’Doherty, W.A. Weber, F.M. Mottaghy, M.N. Lonsdale, S.G. Stroobants, W.J.G. Oyen, J. Kotzerke, O.S. Hoekstra, J. Pruim, P.K. Marsden, K. Tatsch, C.J. Hoekstra, E.P. Visser, B. Arends, F.J. Verzijlbergen, J.M. Zijlstra, E.F.I. Comans, A.A. Lammertsma, A.M. Paans, A.T. Willemsen, T. Beyer, A. Bockisch, C. Schaefer-Prokop, D. Delbeke, R.P. Baum, A. Chiti, B.J. Krause // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2010. – Vol. 37 – № 1 – P. 181–200 – doi:10.1007/s00259-009-1297-4.

50. Ömür, Ö. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-CT for extranodal staging of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma / Ö. Ömür, Y. Baran, A. Oral, Y. Ceylan // *Diagnostic and Interventional Radiology (Ankara, Turkey)*. – 2014. – Vol. 20 – № 2 – P. 185–192 – doi:10.5152/dir.2013.13174.

51. Pelosi, E. Role of whole-body (18F) fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non-Hodgkin lymphoma / E. Pelosi, P. Pregnò, D. Penna, D. Deandreis, A. Chiappella, G. Limerutti, U. Vitolo, M. Mancini, G. Bisi, E. Gallo // *Clinical Imaging*. – 2009. – Vol. 1 – № 33 – P. 81 – doi:10.1016/j.clinimag.2008.10.023.

52. Casulo, C. FDG-PET in the staging and prognosis of T-cell lymphoma. / C. Casulo, J. Maragulia, A.D. Zelenetz, H. Schöder, J. Feeney, S.M. Horwitz // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29 – № 15_suppl – P. e18502–e18502 – doi:10.1200/jco.2011.29.15_suppl.e18502.

53. Scott, A.M. Positron emission tomography changes management, improves prognostic stratification and is superior to gallium scintigraphy in patients with low-grade lymphoma: results of a multicentre prospective study / A.M. Scott, D.H. Gunawardana, J. Wong, I. Kirkwood, R.J. Hicks, I. Ho Shon, J.E. Ramshaw, P. Robins // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2009. – Vol. 36 – № 3 – P. 347–353 – doi:10.1007/s00259-008-0958-z.

54. Cortés-Romera, M. Bone Marrow Evaluation in Initial Staging of Lymphoma: 18F-FDG PET/CT Versus Bone Marrow Biopsy / M. Cortés-Romera, A. Sabaté-Llobera, S. Mercadal-Vilchez, F. Climent-Esteller, A. Serrano-Maestro, C. Gámez-Cenzano, E. González-Barca // *Clinical Nuclear Medicine*. – 2014. – Vol. 39 – № 1 – P. e46 – doi:10.1097/RLU.0b013e31828e9504.

55. Adams, M.J. Radiation-associated cardiovascular disease / M.J. Adams, P.H. Hardenbergh, L.S. Constine, S.E. Lipshultz // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2003. – Vol. 45 – № 1 – P. 55–75 – doi:10.1016/S1040-8428(01)00227-X.

56. Fuertes, S. Interim FDG PET/CT as a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma / S. Fuertes, X. Setoain, A. Lopez-Guillermo, J.-L. Carrasco, S. Rodríguez, J. Rovira, F. Pons // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2013. – Vol. 40 – № 4 – P. 496–504 – doi:10.1007/s00259-012-2320-8.

57. Bodet-Milin, C. Prognostic impact of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group / C. Bodet-Milin, C. Touzeau, C. Leux, M. Sahin, A. Moreau, H. Maisonneuve, N. Morineau, H. Jardel, P. Moreau, C. Gallazini-Crépin, P. Gries, R. Gressin, J.-L. Harousseau, M. Mohty, P. Moreau, F. Kraeber-Bodere, S. Le Gouill // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2010. – Vol. 37 – № 9 – P. 1633–1642 – doi:10.1007/s00259-010-1469-2.

58. Cahu, X. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography before, during and after treatment in mature T/NK lymphomas : a study from the GOELAMS group / X. Cahu // *Ann Oncol.* – 2011. – Vol. 22 – P. 705–711.
59. Lee, H. Early determination of prognosis by interim 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine PET in patients with non-Hodgkin lymphoma. / H. Lee, S.K. Kim, Y.I. Kim, T.S. Kim, S.H. Kang, W.S. Park, T. Yun, H.S. Eom // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* – 2014. – Vol. 55 – № 2 – P. 216–222 – doi:10.2967/jnumed.113.124172.
60. Le Dortz, L. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma / L. Le Dortz, S. De Guibert, S. Bayat, A. Devillers, R. Houot, Y. Rolland, M. Cuggia, F. Le Jeune, H. Bahri, M.-L. Barge, T. Lamy, E. Garin // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* – 2010. – Vol. 37 – № 12 – P. 2307–2314 – doi:10.1007/s00259-010-1539-5.
61. Lopci, E. FDG PET/CT predictive role in follicular lymphoma / E. Lopci, L. Zanoni, A. Chiti, C. Fonti, I. Santi, P.L. Zinzani, S. Fanti // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* – 2012. – Vol. 39 – № 5 – P. 864–871 – doi:10.1007/s00259-012-2079-y.
62. Moskowitz, C.H. Risk-Adapted Dose-Dense Immunochemotherapy Determined by Interim FDG-PET in Advanced-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma / C.H. Moskowitz, H. Schöder, J. Teruya-Feldstein, C. Sima, A. Iasonos, C.S. Portlock, D. Straus, A. Noy, M.L. Palomba, O.A. O'Connor, S. Horwitz, S.A. Weaver, J.L. Meikle, D.A. Filippa, J.F. Caravelli, P.A. Hamlin, A.D. Zelenetz // *Journal of Clinical Oncology.* – 2010. – Vol. 28 – № 11 – P. 1896–1903 – doi:10.1200/JCO.2009.26.5942.
63. Savage, K.J. The Outcome of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBCL) in the R-CHOP Treatment Era / K.J. Savage, P.R. Yenson, T. Shenkier, R. Klasa, D. Villa, O. Goktepe, C. Steidl, G.W. Slack, R.D. Gascoyne, J.M. Connors, L.H. Sehn // *Blood.* – 2012. – Vol. 120 – № 21 – P. 303–303
64. Martelli, M. [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 / M. Martelli, L. Ceriani, E. Zucca, P.L. Zinzani, A.J.M. Ferreri, U. Vitolo, C. Stelitano, E. Brusamolino, M.G. Cabras, L. Rigacci, M. Balzarotti, F. Salvi, S. Montoto, A. Lopez-Guillermo, E. Finolezzi, S.A. Pileri, A. Davies, F. Cavalli, L. Giovanella, P.W.M. Johnson // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32 – № 17 – P. 1769–1775 – doi:10.1200/JCO.2013.51.7524.

65. Pinnix, C.C. 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 / C.C. Pinnix, B. Dabaja, M.A. Ahmed, H.H. Chuang, C. Costelloe, C.F. Wogan, V. Reed, J.E. Romaguera, S. Neelapu, Y. Oki, M.A. Rodriguez, L. Fayad, F.B. Hagemeister, L. Nastoupil, F. Turturro, N. Fowler, M.A. Fanale, Y. Nieto, I.F. Khouri, S. Ahmed, L.J. Medeiros, R.E. Davis, J. Westin // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. Series: Radiation and the Modern Management of Lymphoma*. – 2015. – Vol. 92 – № 1 – P. 113–121 – doi:10.1016/j.ijrobp.2015.02.006.

66. Труфанов, Г.Е. Лучевая терапия (учебник для вузов). / Труфанов Г.Е., Асатурян М.А., Жаринов Г.М.// М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007 - Т. 2- С.5-15.

67. Трофимова, О.П. Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкологии. /Трофимова О.П., Ткачев С.И., Юрьева Т.В.// *Клиническая онкогематология*. – 2013- Т6- №4- С.355–364.

68. Mansfield, C.M. A Review of the Role of Radiation Therapy in the Treatment of Non-Hodgkin Lymphomas / C.M. Mansfield, G.V. Hartman, E.K. Reddy // *Journal of the National Medical Association*. – 1978. – Vol. 70 – № 2 – P. 103–104

69. ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements - 1999.

70. Illidge, T. Modern Radiation Therapy for Nodal Non-Hodgkin Lymphoma—Target Definition and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group / T. Illidge, L. Specht, J. Yahalom, B. Aleman, A.K. Berthelsen, L. Constine, B. Dabaja, K. Dharmarajan, A. Ng, U. Ricardi, A. Wirth //

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 2014. – Vol. 89 – № 1 – P. 49–58 – doi:10.1016/j.ijrobp.2014.01.006.

71. Marks, L.B. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic / L.B. Marks, E.D. Yorke, A. Jackson, R.K. Ten Haken, L.S. Constine, A. Eisbruch, S.M. Bentzen, J. Nam, J.O. Deasy // International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics. Series: Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic. – 2010. – Vol. 76 – № 3, Supplement – P. S10–S19 – doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754.

72. Emami, B. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation / B. Emami, J. Lyman, A. Brown, L. Cola, M. Goitein, J.E. Munzenrider, B. Shank, L.J. Solin, M. Wesson // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. Series: Three-Dimensional Photon Treatment Planning Report of the Collaborative Working Group on the Evaluation of Treatment Planning for External Photon Beam Radiotherapy. – 1991. – Vol. 21 – № 1 – P. 109–122 – doi:10.1016/0360-3016(91)90171-Y.

73. Клеппер, Л.Я. Оценка доз неоднородного облучения нормальных и опухолевых тканей в лучевой терапии злокачественных опухолей /Л.Я. Клеппер// Медицинская физика. — 2009. — №42. — С. 18–24.

74. Broccoli, A. The treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: a two decades monocentric experience with 98 patients / A. Broccoli, B. Casadei, V. Stefoni, C. Pellegrini, F. Quirini, L. Tonialini, A. Morigi, M. Marangon, L. Argnani, P.L. Zinzani // BMC Cancer. – 2017. – Vol. 1 – № 17 – P. 1–8 – doi:10.1186/s12885-017-3269-6.

75. Moskowitz, C. 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology. / Moskowitz C //Dec 4–7, 2010.

76. Todeschini, G. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B / G. Todeschini, S. Secchi, E. Morra, U. Vitolo, E. Orlandi, F. Pasini, E. Gallo, A. Ambrosetti, C. Tecchio, C. Tarella, A. Gabbas, A. Gallamini, L. Gargantini, M. Pizzuti, G. Fioritoni, L. Gottin, G. Rossi, M.

Lazzarino, F. Menestrina, M. Paulli, M. Palestro, M.G. Cabras, F. Di Vito, G. Pizzolo // *British Journal of Cancer*. – 2004. – Vol. 90 – P. 372–376 – doi:10.1038/sj.bjc.6601460.

77. Zinzani, P.L. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 89 patients treated with MACOP-B chemotherapy and radiation therapy / P.L. Zinzani, M. Martelli, M. Bendandi, A. De Renzo, A. Zaccaria, E. Pavone, M. Bocchia, B. Falini, M. Gobbi, F. Gherlinzoni, V. Stefoni, M. Tani, S. Tura // *Haematologica*. – 2001. – Vol. 86 – № 2 – P. 187–191.

78. De Sanctis, V. MACOP-B and Involved-Field Radiotherapy Is an Effective and Safe Therapy for Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma / V. De Sanctis, E. Finolezzi, M.F. Osti, L. Grapulin, M. Alfò, E. Pescarmona, F. Berardi, F. Natalino, M.L. Moleti, A. Di Rocco, R.M. Enrici, R. Foà, M. Martelli // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2008. – Vol. 72 – № 4 – P. 1154–1160 – doi:10.1016/j.ijrobp.2008.02.036.

79. Zinzani, P.L. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients / P.L. Zinzani, M. Martelli, M. Bertini, A.M. Gianni, L. Devizzi, M. Federico, G. Pangalis, J. Michels, E. Zucca, M. Cantonetti, S. Cortelazzo, A. Wotherspoon, A.J.M. Ferreri, F. Zaja, F. Lauria, A. De Renzo, M.A. Liberati, B. Falini, M. Balzarotti, A. Calderoni, A. Zaccaria, P. Gentilini, P.P. Fattori, E. Pavone, M.K. Angelopoulou, L. Alinari, M. Brugiattelli, N. Di Renzo, F. Bonifazi, S.A. Pileri, F. Cavalli, International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) // *Haematologica*. – 2002. – Vol. 87 – № 12 – P. 1258–1264.

80. Todeschini, G. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B / G. Todeschini, S. Secchi, E. Morra, U. Vitolo, E. Orlandi, F. Pasini, E. Gallo, A. Ambrosetti, C. Tecchio, C. Tarella, A. Gabbas, A. Gallamini, L. Gargantini, M. Pizzuti, G. Fioritoni, L. Gottin, G. Rossi, M. Lazzarino, F. Menestrina, M. Paulli, M. Palestro, M.G. Cabras, F. Di Vito, G. Pizzolo // *British Journal of Cancer*. – 2004. – Vol. 90 – P. 372–376 – doi:10.1038/sj.bjc.6601460.

81. WANG, J. Role of radiotherapy in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma / J. WANG, X. LIU, F. MA, M. HUANG, Y.S. KALLYCHURN, C. HU // *Oncology Letters*. – 2015. – Vol. 10 – № 5 – P. 2925–2930 – doi:10.3892/ol.2015.3700.
82. COX, J.D. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / J.D. COX // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 1995. – Vol. 31 – P. 1341–1346 – doi:10.1016/0360-3016(95)00060-C.
83. Kwa, S.L.S. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: An analysis of pooled data of 540 patients / S.L.S. Kwa, J.V. Lebesque, J.C.M. Theuws, L.B. Marks, M.T. Munley, G. Bentel, D. Oetzel, U. Spahn, M.V. Graham, R.E. Drzymala, J.A. Purdy, A.S. Lichter, M.K. Martel, R.K.T. Haken // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 1998. – Vol. 42 – № 1 – P. 1–9 – doi:10.1016/S0360-3016(98)00196-5.
84. Трофимова, О.П.. Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук «Стратегия современной лучевой терапии в органосберегающем лечении больных раком молочной железы»- 2015г. - с.67-70.
85. Gokula, K. Meta-analysis of incidence of early lung toxicity in 3-dimensional conformal irradiation of breast carcinomas / K. Gokula, A. Earnest, L.C. Wong // *Radiation Oncology*. – 2013. – Vol. 8 – № 1 – P. 268 – doi:10.1186/1748-717X-8-268.
86. Бардычев, М.С. Лечение местных лучевых повреждений /М.С. Бардычев// *Лечащий врач: Журнал для практикующего врача*. – 2003. – №5. –С. 78-79.
87. Цыб, А.Ф. Лучевая терапия и лучевые повреждения/А.Ф. Цыб, М.С. Бардычев// *Научно-технический прогресс отечественной лучевой диагностики лучевой терапии: Материалы конференции, посвященной 80-летию РНЦПР.*–М.: ВЕЧЕ, 2004. –С. 288-289.
88. Gibson, P.G. Radiation-induced lung injury: a hypersensitivity pneumonitis / P.G. Gibson, D.H. Bryant, G.W. Morgan, M. Yeates, V. Fernandez, R.

Penny, S.N. Breit // *Annals of Internal Medicine*. – 1988. – Vol. 109 – № 4 – P. 288–291

89. Пасов, В.В. Поздние лучевые повреждения органов грудной клетки / В.В. Пасов, Н.Д. Зубова, Е.М. Иволгин, А.К. Курпешева // *Сибирский онкологический журнал*.–2009.– №6 (36).–С. 58-61.

90. Fiandra, C. Different IMRT solutions vs. 3D-conformal radiotherapy in early stage Hodgkin's Lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations. / Filippi AR, Catuzzo P, Botticella A, Ciammella P, Franco P, Borca VC, Ragona R, Tofani S, Ricardi U.//*Radiation Oncology* - Nov 2012-№7-P.186.

91. Carver, J.R. American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects / J.R. Carver, C.L. Shapiro, A. Ng, L. Jacobs, C. Schwartz, K.S. Virgo, K.L. Hagerty, M.R. Somerfield, D.J. Vaughn // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25 – № 25 – P. 3991–4008 – doi:10.1200/JCO.2007.10.9777.

92. Полтавская, М.Г. Поражение сердца в отдаленные сроки после лучевой терапии /М.Г. Полтавская, А.Л. Сыркин // *Кардиология*.–1996. –№4. – С. 99-101.

93. Чазова, И.Е. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии./ Чазова И.Е., Тюляндин С.А. Виценя М.В., Овчинников А.Г., Полтавская М.Г., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В., Панченко Е.П., Федоткина Ю.А., Стенина М.Б., Трофимова О.П., Агеев Ф.Т.// *Часть 1. Системные гипертензии* 2017; Т14- №3- С. 6-20.

94. Ridker, P.M. Development and Validation of Improved Algorithms for the Assessment of Global Cardiovascular Risk in Women: The Reynolds Risk Score / P.M. Ridker, J.E. Buring, N. Rifai, N.R. Cook // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297 – № 6 – P. 611–619 – doi:10.1001/jama.297.6.611.

95. Adams, M.J. Radiation-associated cardiovascular disease / M.J. Adams, P.H. Hardenbergh, L.S. Constine, S.E. Lipshultz // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2003. – Vol. 45 – № 1 – P. 55–75 – doi:10.1016/S1040-8428(01)00227-X.

96. Wei, X. Risk Factors for Pericardial Effusion in Inoperable Esophageal Cancer Patients Treated With Definitive Chemoradiation Therapy / X. Wei, H.H. Liu, S.L. Tucker, S. Wang, R. Mohan, J.D. Cox, R. Komaki, Z. Liao // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2008. – Vol. 70 – № 3 – P. 707–714 – doi:10.1016/j.ijrobp.2007.10.056.
97. Mulrooney, D.A. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort / D.A. Mulrooney, M.W. Yeazel, T. Kawashima, A.C. Mertens, P. Mitby, M. Stovall, S.S. Donaldson, D.M. Green, C.A. Sklar, L.L. Robison, W.M. Leisenring // *BMJ*. – 2009. – Vol. 339 – P. b4606–b4606 – doi:10.1136/bmj.b4606.
98. Utehina, O. Healthy tissue sparing postoperative radiotherapy for treatment of early stage breast cancer / O. Utehina // Riga, Summary of the doctoral thesis. – 2009. – P. 32.
99. Трофимова, О.П. Кардиоваскулярные осложнения у больных РМЖ после органо-сохраняющего лечения. / Трофимова О.П., Чебан О.И., Михина З.П., Прямикова Ю.И. Шипилина Н.П. // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*.- 2015г.- №1- с.33-38.
100. Weber, D.C. Predicted Risk of Radiation-Induced Cancers After Involved Field and Involved Node Radiotherapy With or Without Intensity Modulation for Early-Stage Hodgkin Lymphoma in Female Patients / D.C. Weber, S. Johanson, N. Peguret, L. Cozzi, D.R. Olsen // *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics*. – 2011. – Vol. 81 – № 2 – P. 490–497 – doi:10.1016/j.ijrobp.2010.05.035.
101. Filippi, A.R. Optimized Volumetric Modulated Arc Therapy Versus 3D-CRT for Early Stage Mediastinal Hodgkin Lymphoma Without Axillary Involvement: A Comparison of Second Cancers and Heart Disease Risk / A.R. Filippi, R. Ragona, C. Piva, D. Scafa, C. Fiandra, M. Fusella, F.R. Giglioli, F. Lohr, U. Ricardi // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2015. – Vol. 92 – № 1 – P. 161–168 – doi:10.1016/j.ijrobp.2015.02.030.
102. Hill, D.A. Breast cancer risk following radiotherapy for Hodgkin lymphoma: modification by other risk factors / Hill, D.A., Gilbert, E., Dores, G.M.,

Gospodarowicz, M., van Leeuwen, F.E., Holowaty, E., Glimelius, B., Andersson, M., Wiklund, T., Lynch, C.F., van de Veer, M., Storm, H., Pukkala, E., Stovall, M., Curtis, R.E., Allan, J.M., Boice, J.D., Travis, L.B., Quality of Care // *Blood*. – 2005. – Vol. 106 – № 10 – P. 3358–3365 – doi:10.1182/blood-2005-04-1535.

103. Van Leeuwen, F.E. Roles of Radiation Dose, Chemotherapy, and Hormonal Factors in Breast Cancer Following Hodgkin's Disease / F.E. Van Leeuwen, W.J. Klokman, M. Stovall, E.C. Dahler, M.B. van't Veer, E.M. Noordijk, M.A. Crommelin, B.M.P. Aleman, A. Broeks, M. Gospodarowicz, L.B. Travis, N.S. Russell // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 2003. – Vol. 95 – № 13 – P. 971–980 – doi:10.1093/jnci/95.13.971.

104. Kuruvilla, J. 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 / J. Kuruvilla, M. Pintilie, R. Tsang, T. Nagy, A. Keating, M. Crump // *Leukemia & Lymphoma*. – 2008. – Vol. 49 – № 7 – P. 1329–1336 – doi:10.1080/10428190802108870.

105. Hao, Y. Selective JAK2 Inhibition Specifically Decreases Hodgkin Lymphoma and Mediastinal Large B-cell Lymphoma Growth In Vitro and In Vivo / Y. Hao, B. Chapuy, S. Monti, H.H. Sun, S.J. Rodig, M.A. Shipp // *Clinical Cancer Research*. – 2014. – Vol. 20 – № 10 – P. 2674–2683 – doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-3007.

106. Dunleavy, K. Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach? / K. Dunleavy, W.H. Wilson // *Blood*. – 2015. – Vol. 125 – № 1 – P. 33–39 – doi:10.1182/blood-2014-05-575092.

107. Berger, R. Phase I Safety and Pharmacokinetic Study of CT-011, a Humanized Antibody Interacting with PD-1, in Patients with Advanced Hematologic Malignancies / R. Berger, R. Rotem-Yehudar, G. Slama, S. Landes, A. Kneller, M. Leiba, M. Koren-Michowitz, A. Shimoni, A. Nagler // *Clinical Cancer Research*. – 2008. – Vol. 14 – № 10 – P. 3044–3051 – doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-4079.

108. Zinzani, P.L. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. / P.L. Zinzani, V. Ribrag, C.H. Moskowitz, J.M. Michot, J. Kuruvilla, A. Balakumaran, Y. Zhang, S. Chlosta, M.A. Shipp, P. Armand // *Blood*. – 2017. – Vol. 130 – № 3 – P. 267–270 – doi:10.1182/blood-2016-12-758383.

109. Zinzani, P.L. Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial / P.L. Zinzani, C. Pellegrini, A. Chiappella, A.D. Rocco, F. Salvi, M.G. Cabras, L. Argnani, V. Stefoni // *Blood*. – 2017. – Vol. 129 – № 16 – P. 2328–2330 – doi:10.1182/blood-2017-01-764258.

110. Berger, GK. Brentuximab vedotin for treatment of non-Hodgkin lymphomas: A systematic review./ Berger GK, McBride A, Lawson S, Royball K, Yun S, Gee K, Bin Riaz I, Saleh AA, Puvvada S, Anwer F//. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Jan – Vol.109 – P.42-50. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.009. Epub 2016 Nov 21.

111. Oken, M.M. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group / M.M. Oken, R.H. Creech, D.C. Tormey, J. Horton, T.E. Davis, E.T. McFadden, P.P. Carbone // *American Journal of Clinical Oncology*. – 1982. – Vol. 5 – № 6 – P. 649–656

112. Moormeier, J.A. The staging of non-Hodgkin's lymphomas / J.A. Moormeier, S.F. Williams, H.M. Golomb // *Seminars in Oncology*. – 1990. – Vol. 17 – № 1 – P. 43–50.

113. Mauch, P. Hodgkin's Disease / P. Mauch, J.P. Armitage, V. Diehl // Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. – 1999. – P. 223–240.

114. The international non-hodgkin lymphoma prognostic factors project. *NEJM* 1993 – Vol. 329 – P.987-994

115. Klimo, P. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma / P. Klimo, J.M. Connors // *Annals of Internal Medicine*. – 1985. – Vol. 102 – № 5 – P. 596–602 – doi:10.7326/0003-4819-102-5-596.

116. McKelvey, E.M. Hydroxyldaunomycin (adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma / E.M. McKelvey, J.A. Gottlieb, H.E. Wilson, A. Haut, R.W. Talley, R. Stephens, M. Lane, J.F. Gamble, S.E. Jones, P.N. Grozea, J.

Gutterman, C. Coltman, T.E. Moon // *Cancer*. – 1976. – Vol. 38 – № 4 – P. 1484–1493 – doi:10.1002/1097-0142(197610)38:4<1484::AID-CNCR2820380407>3.0.CO;2-I.

117. Wilson, W.H. EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. / W.H. Wilson, G. Bryant, S. Bates, A. Fojo, R.E. Wittes, S.M. Steinberg, D.R. Kohler, E.S. Jaffe, J. Herdt, B.D. Cheson // *Journal of Clinical Oncology*. – 1993. – Vol. 11 – № 8 – P. 1573–1582 – doi:10.1200/JCO.1993.11.8.1573.

118. Cheson, B.D. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma / B.D. Cheson, B. Pfistner, M.E. Juweid, R.D. Gascoyne, L. Specht, S.J. Horning, B. Coiffier, R.I. Fisher, A. Hagenbeek, E. Zucca, S.T. Rosen, S. Stroobants, T.A. Lister, R.T. Hoppe, M. Dreyling, K. Tobinai, J.M. Vose, J.M. Connors, M. Federico, V. Diehl // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25 – № 5 – P. 579–586 – doi:10.1200/JCO.2006.09.2403.

119. Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute, 2005.

120. Kimsey, F.C. Is radiation treatment volume a predictor for acute or late effect on pulmonary function? A prospective study of patients treated with breast-conserving surgery and postoperative irradiation / F.C. Kimsey, N.P. Mendenhall, L.M. Ewald, T.S. Coons, A.J. Layon // *Cancer*. – 1994. – Vol. 73 – № 10 – P. 2549–2555.

121. Трофимова, О.П.. Радиационно-индуцированные повреждения легких у больных раком молочной железы после органосохраняющего лечения./ С.И.Ткачев, С.М.Иванов, В.Л.Уткина, О.И.Чебан, В.В.Глебовская// *Современная онкология*. – 2015- Т1- С. 39-43

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ПМВКЛ – первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- WF - Working Formulation for clinical usage
- REAL - Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома
- кБРШ - клетка Березовского-Рид-Штенберга
- ЛХ – лимфома Ходжкина
- MUM1 - multiple myeloma oncogene 1
- IRF4 - interferon regulatory factor 4
- BCL - B-cell lymphoma
- Oct-2 - octamer binding protein-2
- BOB.1 - B-lymphocyte-specific co-activator
- (BSAP)/Pax-5 - B-cell specific activator protein
- MAL - Myelin and lymphocyte protein
- NF-κB - nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
- TNFα - tumor necrosis factor alpha
- TRAF1- TNF Receptor Associated Factor
- JAK - Janus kinas
- STAT - signal transducers and activators of transcription
- SOCS - suppressor of cytokine signaling
- IL – интерлейкин
- МЛСЗ - медиастинальная лимфома «серой зоны»
- IgVH - гены переменного региона тяжелых цепей иммуноглобулинов
- PDL - Programmed death-ligand
- кЛХ НС - классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией

IPI - International Prognostic Index

aaIPI - age-adjusted International Prognostic Index

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group

IELSG - INTERNATIONAL EXTRANODAL LYMPHOMA STUDY GROUP

¹⁸F-ФДГ - 18-фтордезоксиглюкоза

ПМО - Полный метаболический ответ

ВБП - выживаемость без прогрессирования

ОВ - общая выживаемость

ВССА - Противораковое Агентство Британской Колумбии

NCI - Национальный институт рака США

ASTRO - American Society for Radiation Oncology

ААРМ - Американская ассоциация медицинских физиков

IGRT - лучевая терапия с контролем по изображению

IMRT - лучевая терапия с модуляцией интенсивности

ЛТ – лучевая терапия

RTOG - Radiation Therapy Oncology Group

EORTC - European organization for research and treatment of cancer

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ- инфаркт миокарда

РМЖ – рак молочной железы

ЦНС – центральная нервная система

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ВПВ – верхняя полая вена

МТИ - медиастинально-торакальный индекс

СТС - Common Toxicity Criteria