

Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт, Санкт-Петербург

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

Н.В.Ильин

*Изменение значения лучевой терапии в лечении НХЛ в последние годы связано с развитием комбинированного метода, ПХТ, иммунотерапии. Перспективны новые подходы при химиорезистентных формах, связанные с развитием радиоиммунотерапии.*

Лучевая терапия злокачественных лимфом, развитие которой во многом определяло вообще успехи применения ионизирующей радиации в лечении новообразований, подразделяется на 2 принципиально различных методологических подхода: локальную лучевую терапию, т.е. локально-регионарное противоопухолевое воздействие, и системную лучевую терапию, куда входят радиоиммунотерапия, субтотальное, тотальное, сегментарное облучение тела, тотальное электронное облучение кожи. Системная лучевая терапия нами определяется как вид общего (системного) противоопухолевого воздействия с использованием ионизирующего излучения, задачи которого подобны таковым при системной полихимиотерапии (ПХТ). Механизмы этих двух главных видов лучевой терапии различны. При локальном облучении достигают летальных, сублетальных, потенциально-летальных повреждений преимущественно **опухолевых** клеток, а при системной лучевой терапии указанные повреждения получают преимущественно **стволовые** клетки значительных объемов тела. Лимфодепрессия, которую обычно причисляют к осложнениям, может выступать в качестве составной части суммарного терапевтического эффекта и обеспечивает механизм дополнительного сдерживания опухолевого роста за счет прямой временной ингибиции лимфопоэза и морфогенетического снабжения опухолевой ткани [3].

Злокачественные лимфомы являются потенциально излечимыми ионизирующей радиацией новообразованиями из-за высокой радиочувствительности трансформированных лимфоидных клеток: Доза радиации их составляет порядка 0,5 Гр. Работы по изучению радиочувствительности различных типов неходжкинских лимфом (НХЛ) еще только начинаются. В связи с введением в 1999 г. новой классификации ВОЗ злокачественных лимфом [21] интерес вызывают исследования о радиочувствительности различных видов НХЛ. Так, НХЛ мантийной зоны, чаще не отличающиеся благоприятным течением, демонстрируют высокую радиочувствительность, которая может быть использована клиницистами в условиях недостаточного ответа на ПХТ [28]. Выявлена значительная гипоксическая фракция в лимфомах, подобная таковой эпителиальных солидных новообразований; она может существенно модифицировать в ответ на лучевую терапию [44]. Радиочувствительность может быть модифицирована не только химиопрепаратами, но и современными иммунотерапевтическими агентами; так, получены данные о радиосенсибилизирующем влиянии ритуксимаба на линии опухолевых лимфоцитов [39].

Лучевая терапия, как медицинская специальность, родилась более 100 лет назад с лечения именно больных лимфомами, когда в 1901–1902 гг. американские врачи Pusey и Senn проводили однократные, а затем повторные облучения пораженных лимфатических узлов у нескольких больных [35,42]. Так как методы современной химиотерапии стали значимыми только в конце XX века, то без преувеличения можно сказать, что подавляющее большинство больных злокачественными лимфомами излечены только с помощью лучевой терапии. История развития методов дистанционной лучевой терапии злокачественных лимфом – это, прежде всего, история развития методов облучения больных лимфомой Ходжкина, так как лучевое лечение больных НХЛ шло в фарватере разработок по использованию ионизирующей радиации при лимфогранулематозе. История последних известна, опубликована и в хронологическом порядке выглядит следующим образом [4]: облучение только опухолевого узла (начало XX века), необходимость

воздействия не только на опухолевый лимфатический узел, но и на всю анатомическую область (1925 г.), введение профилактического облучения непораженных регионов малыми (400–800R), а затем высокими суммарными дозами (1800–5000 R) в 1950 г., внедрение в практику линейных ускорителей электронов, введение в связи с этим крупнопольного облучения и радикальной лучевой программы с включением всех значимых опухолевых и неопухолевых анатомических регионов с эффективной защитой жизненно важных органов (1960–1980 гг.); разработка субтотального и тотального облучения тела и внедрение их в практику (1980 г. и последующие годы) как системное противоопухолевое лечение наряду с ПХТ; введение методики мультифракционирования дозы при крупнопольном облучении (1985 г.), концепция облучения функционально пораженных зон на новом техническом уровне, а также «айсберг»-радиотерапия (облучение оставшихся после ПХТ очагов) и облучение исходно крупных очагов (с 2000 г.). На фоне физико-технического усовершенствования методов лучевой терапии идет оптимизация и рационализация объемов облучения, суммарных и разовых доз. Несмотря на солидную историю, и до настоящего времени остается много неясного, путаного и в методологии облучения в разных клинических ситуациях, и в роли вообще лучевой терапии. Так как ПХТ стала значимой в лечении НХЛ лишь последние 30 лет, лучевая терапия, ранее являясь по сути единственным методом лечения и спасения больных НХЛ, совершенствовалась в своем радикализме. Однако с появлением комбинированного метода лечения в последние годы роль и методы лучевой терапии существенно изменились. Этому способствовали потенциальные преимущества комбинированной терапии, к которым относятся: дополнительный лечебный эффект, охватывающий как локальные очаги, так и диссеминированный процесс, снижение токсичности каждого из компонентов лечения, нивелирование влияния неблагоприятных прогностических факторов, уменьшение числа рецидивов, что потенциально снижает токсичность возможного последующего лечения и его стоимость, большие возможности лечения рецидивов. Методологические подходы в лучевой терапии НХЛ в настоящее время связаны с ограничением у большинства больных объемов локального облучения – от радикальных до облучения пораженных зон, «айсберг»-радиотерапии, облучения крупных очагов, уменьшением разовых очаговых доз до 1,7–1,8 Гр при обычном фракционировании или 1,2–1,3 Гр x 2 раза в день через 4 ч при мультифракционировании; развитием методов низкодозного (до 5–7 Гр) сегментарного и субтотального облучения тела, прежде всего, при рецидивах индолентных лимфом; умеренным уменьшением суммарных очаговых доз – 36 Гр – на пораженные лимфатические узлы, 30 Гр – на непораженные области при радикальном облучении; при неизменившихся дозах (42–44 Гр) на исходно крупные очаги и оставшиеся таковыми после ПХТ [8]. Современные функционально значимые регионы и их границы при облучении пора-

женных зон следующие [5,52]: *шейный* (2 региона – левый и правый), включающий шейные, надключичные и подключичные лимфатические узлы; *средостение*, включая лимфатические узлы корней легких с обеих сторон (1 регион); *подмышечный* (2 региона – левый и правый), включающий подмышечные, над- и подключичные лимфатические узлы; *селезенка* (1 регион); *парааортальный* (1 регион), включающий парааортальные лимфатические узлы с обеих сторон; *повздошно-паховобедренный регион* (2 региона – левый и правый), включающий лимфатические узлы таза ниже бифуркации общих подвздошных артерий и пахово-бедренные лимфатические узлы.

Таким образом, всего при лучевой терапии на пораженные зоны насчитывается 9 функциональных лимфатических регионов. Границы полей облучения данных регионов следующие:

**Шейный регион.** *Верхняя граница* – на 1–2 см выше основания сосцевидного отростка; *нижняя граница* – 2 см ниже ключицы; *латеральная граница* – включает 2/3 ключицы – медиальная и средняя ее части; *медиальная граница* – наружная граница поперечного отростка позвонка, если надключичные узлы не вовлечены. Когда медиальные узлы шеи поражены и близки к телам позвонков (по данным компьютерной томограммы шеи), то в поле облучения включают позвонки. Когда надключичные узлы вовлечены в процесс, то граница должна быть проведена по контралатеральному поперечному отростку позвонка. Если медиальные шейные лимфатические узлы не вовлечены в процесс, гортань и тела позвонков могут быть защищены блоком. Спинной мозг блокируется сзади только после 40 Гр. Блок на гортань ставится спереди, если здесь нет лимфатических узлов с 20 Гр.

**Регион средостения.** Планируется по КТ после ПХТ. Включает поражение средостения и (или) лимфатических узлов корня (корней) легкого (легких); *верхняя граница* – граница между  $C_v$  и  $C_{vi}$ ; *нижняя граница* – или 5 см ниже карины или 2 см ниже первичного поражения средостения; *латеральная граница* – отступив на 1,5 см от границы поражения, имеющегося после ПХТ. Область ворот легких включается, отступая латерально на 1–1,5 см.

**Подмышечный регион.** Одностороннее поражение подмышечных с (или без) над-подключичными лимфатическими узлами. Руки приведены или вверх. *Верхняя граница* – граница между  $C_v$ - $C_{vi}$ ; *нижняя граница* – нижний тонкий край лопатки или 2 см ниже самого низкого расположения подмышечного лимфатического узла; *медиальная граница* – поперечный отросток шейного позвонка с одноименной стороны поражения. Тела позвонков включаются в поле, если поражены надключичные лимфатические узлы; *латеральная граница* – край подмышечной области.

**Регион селезенки.** Отступают на 1,5 см от края селезенки (по КТ) при ее размерах, имеющихся после ПХТ. Левая почка должна быть вне поля облучения (блок).

**Парааортальный регион.** *Верхняя граница* – Th<sub>XI</sub> или 2 см выше объема поражений лимфатических узлов после ПХТ; *нижняя граница* – низ L<sub>V</sub>; *латеральная граница* – край поперечного отростка позвонка. Почки должны быть вне поля облучения (блок). Должны быть включены лимфатические узлы ворот печени, если на КТ имеется их поражение.

**Подвздошно-пахово-бедренный регион.** *Верхняя граница* – L<sub>IV</sub>–L<sub>V</sub> или на 2 см выше первично пораженных лимфатических узлов; *нижняя граница* – 5 см ниже малого вертела (трохантера) бедренной кости; *латеральная граница* – большой вертел (трохантер) бедренной кости или 2 см латеральнее от первично пораженных лимфатических узлов; *медиальная граница* – медиальная граница запирающего отверстия или, по крайней мере, 2 см медиальнее пораженных лимфатических узлов.

С радиобиологических и клинических позиций НХЛ, как быстрорастущие опухоли с выраженной клеточной репопуляцией, целесообразно облучать в режиме ускоренного мультифракционирования дозы [1]. Указанные тенденции в методических подходах в дистанционной лучевой терапии изучаются и уточняются.

Как известно, для большинства больных с индолентными НХЛ главной целью лечения является достижение длительной выживаемости с хорошим качеством жизни. Для больных с агрессивными НХЛ необходимым условием достижения этой цели является полная ремиссия. В обоих стратегических подходах лучевая терапия имеет существенное значение [6].

**I–II стадии НХЛ низкой степени злокачественности.** При этом клиническом варианте при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов продемонстрирована высокая эффективность только радикальной лучевой терапии при крупнопольном облучении в суммарных очаговых дозах 30–36 Гр. У 50% больных в течение 10–15 лет рецидивы отсутствуют [51]. При MALT-лимфоме при использовании только лучевой терапии достигнута общая 5-летняя выживаемость 97%, безрецидивная – 74% [47]. Лучевая терапия лимфом требует современного оборудования, качественной предлучевой подготовки и обученного персонала, поэтому ее проведение целесообразно делать в специализированных центрах. Местный 100% противоопухолевый контроль при наличии увеличенных лимфатических узлов < 3,5 см достигается суммарной очаговой дозой 29–39 Гр, а 100% контроль крупных (3,5–10 см) очагов – дозой 40–50 Гр, что соответствует таковому эффекту после 3 циклов ПХТ СНОР и 3–6 циклов ПХТ СНОР соответственно [49]. Лучевая терапия должна быть радикальной, т.е. проводится тотальное облучение лимфатических коллекторов выше и ниже диафрагмы. При наличии неблагоприятных прогностических факторов лечение должно быть комбинированным и начинаться с 2–3 циклов соответствующей ПХТ с дальнейшим проведением радикальной лучевой терапии. По данным немецких авторов [16], ранние стадии фолликулярных НХЛ без крупных очагов и лимфом

мантийной зоны могут быть излечены только радикальной лучевой терапией, т.е. субтотальным нодальным облучением (30–40 Гр). По данным канадских исследователей [26], локализованные стадии НХЛ мантийной зоны также успешно контролируются локальной лучевой терапией: 5-летняя свободная от прогрессии выживаемость составляет 68% независимо от наличия или отсутствия последующей ПХТ; у больных, не получавших лучевую терапию, а лишь только ПХТ, этот показатель составлял 11%.

**I–II стадии НХЛ высокой степени злокачественности.** По данным GELA (LNH-93-4, 464 больных) [18], у больных указанной клинической группы до 60 лет лучевая терапия на пораженные зоны после 4 стандартных циклов СНОР не улучшила общей 5-летней (76% и 67% соответственно) и бессобытийной выживаемости (66% и 61%). Дизайн ECOG-исследования был следующим [22]: 352 больным после 8 циклов ПХТ СНОР при полной ремиссии проводили облучение пораженных зон (30 Гр) или не делали этого, при частичной ремиссии проводили облучение пораженных зон (30 Гр или 40 Гр). Средняя частота полных ремиссий была 61%, частичных ремиссий – 28%; при 40 Гр 28% частичных ремиссий превращаются в полные. Общая 10-летняя выживаемость была одинаковой, безрецидивная – выше с лучевой терапией. Имеет большое значение и качество ПХТ. Так, 3 цикла ACVBP (доксорубин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, циклофосфан 1,2 г/м<sup>2</sup> в 1-й день, виндезин 2 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 5-й день, блеомицин 10 мг в 1-й и 5-й день, преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-5-й дни каждые 2 нед) для больных старше 60 лет лучше, чем 3 цикла СНОР + лучевая терапия на пораженные зоны (30–40 Гр). Общая и бессобытийная 5-летняя выживаемость были 89% и 80%, а также 83% и 74% соответственно [36]. Убедительные результаты в пользу использования лучевой терапии достигнуты канадскими исследователями, которые при локализованной диффузной β-крупноклеточной НХЛ у 299 больных применяли 3 цикла ПХТ СНОР и облучение исходно пораженных зон 30 Гр. Общая и свободная от прогрессирования 5-летняя выживаемость составила 80% и 81%, 10-летняя – 63% и 74% соответственно. При этом при отсутствии неблагоприятных исходных прогностических факторов общая 5- и 10-летняя выживаемость были соответственно 97% и 89%, при наличии 1–2 факторов – 77% и 56%, 3–4 факторов – 58% и 48%. Соответственно эти же показатели для выживаемости, свободной от прогрессии, составили 94% и 89% (нет неблагоприятных факторов), 79% и 73% (1–2 фактора), 60% и 50% (3–4 фактора) [43].

**III–IV стадии НХЛ низкой степени злокачественности.** При указанном клиническом варианте у большинства больных определяются фолликулярные НХЛ I–II степени злокачественности. Исследования показывают, что у больных с фолликулярной лимфомой III стадии можно достигнуть высоких результатов только при использовании радикальной лучевой терапии – тотального нодального облучения. Так, 10-летняя скорректированная

выживаемость составляет 68% (данные ЦНИРРИ, Санкт-Петербург), по данным Стенфордского университета (США), 15-летняя скорректированная выживаемость больных 58%, а больные из этой группы без неблагоприятных прогностических признаков (меньше 5 очагов поражения, без крупных очагов и симптомов интоксикации) имели скорректированную выживаемость 100% [29]. Пока не существует лучших результатов у данной категории больных и они достигнуты только лучевой терапией, проводимой в специализированных центрах. Эти блестящие результаты связаны с тем, что фолликулярная лимфома очень чувствительна к лучевой терапии, и рецидивы в облученных регионах возникают редко.

**III–IV стадии НХЛ высокой степени злокачественности.** Эффективное лечение этого контингента больных – одна из сложнейших задач современной онкологии. По данным немецких авторов, 6 циклов СНОР с 2-недельными перерывами у больных 61–75 лет с агрессивной лимфомой с последующей лучевой терапией (36 Гр) на исходно крупные (>7,5 см) и экстранодальные очаги способствовали повышению результатов терапии по сравнению с традиционной схемой СНОР и аналогичной лучевой терапией: при медиане наблюдения 40 мес общая выживаемость была соответственно 64,3% и 49% [32,50]. Исследователями из США (Хьюстон) показана эффективность в контролируемом исследовании лучевой терапии у первичных больных НХЛ III–IV стадии высокой степени злокачественности без крупных очагов после 6 циклов ПХТ стандартной СНОР + 40 Гр на первично-пораженные регионы. Общая 5-летняя выживаемость у больных с комбинированным лечением и только с ПХТ не различалась (87% и 81% соответственно), но 5-летняя выживаемость, свободная от прогрессии и локальный контроль были значительно выше (85% и 89%) у облученных больных, чем у не получавших лучевую терапию – 51%, 52% [41]. Следует указать, что 11 из 12 больных с рецидивами были из химиотерапевтической группы. При диффузной крупноклеточной лимфоме IV стадии с исходно крупными (> 10 см) очагами убедительно продемонстрировано в рандомизированном исследовании преимущество лучевого лечения у больных в полной ремиссии после ПХТ СНОР: 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе больных с комбинированным лечением составила 72% против 35% больных только с ПХТ; общая 5-летняя выживаемость была соответственно 81% и 55% [7]. Таким образом, очевидна целесообразность консолидирующей лучевой терапии на исходно пораженные очаги у больных с распространенными НХЛ высокой степени злокачественности, достигших полной ремиссии после ПХТ СНОР.

Важное место лучевая терапия занимает при лечении **экстранодальных НХЛ**. Рекомендуемая разовая и суммарная очаговые дозы при обычном фракционировании на сердце 1,5 Гр и 30 Гр; легкое – 1–1,2 Гр и 16–18 Гр на одно легкое тотально, до 7–8 Гр – на оба легких тотально, до 30–36 Гр – на очаг в легком; печень – 1,5 Гр и 22–24 Гр – на всю печень; кость – 2 Гр и 36 Гр; почка – 1,2–

1,5 Гр и 15 Гр – на всю почку и 30–36 Гр – на очаг в ней; вся ЦНС (головной и спинной мозг) – 1,8 Гр и 22–24 Гр; очаги в ЦНС – 1,5–2 Гр и 40 Гр. Получены хорошие результаты при использовании только лучевого лечения у больных МALT-лимфомой желудка (30 Гр на желудок и прилежащие лимфатические узлы): при среднем наблюдении 4 года общая выживаемость составила 83%, скорректированная (специфическая по лимфоме) – 100% [53]; использование только лучевой терапии эффективно и при других экстранодальных локализациях: орбита [2,10,30], кожа [40,48], кости [45], гортань, слюнные железы [46], щитовидная железа, мочевой пузырь, молочная железа [47], желудочно-кишечный тракт [13, 14]. Особую роль новые подходы в системной лучевой терапии имеют при кожных лимфомах, особенно при генерализованном процессе. В ЦНИРРИ (Санкт-Петербург) разработан способ тотального электронного облучения кожи на ЛУЭ-Philips 20 МэВ. Получены хорошие результаты при первичной экстранодальной НХЛ различных регионов головы и шеи при использовании только радикальной лучевой терапии: при только лучевом лечении полные и частичные ремиссии составили 86,4% и 13,5% соответственно; при комбинированном – 54% и 35%; общая 5-летняя выживаемость не отличалась (61%) [12]. При первичных поражениях мозга суммарная доза не должна быть меньше 40 Гр, лучевое лечение эффективно в комбинации с СНОР и метотрексатом [9, 23, 24, 33]. Лучевая терапия является основным методом лечения и при назальных Т-клеточных НХЛ: 5-летняя выживаемость – 83,3% против 28,6% при ПХТ [54].

**Радиоиммунотерапия.** Из новых подходов к терапии следует указать на радиоиммунотерапию как вид системного иммунолучевого лечения [15]. В Великобритании и США при рефрактерных формах и рецидивах НХЛ низкой степени злокачественности, позитивных по CD20 (более 300 больных), получен хороший общий ответ (57–59%) при применении препарата Vexxar™ (I<sup>131</sup>-tositumomab), который является меченым I<sup>131</sup> моноклональным антителом против CD20 [31,34]. Разрабатываются и другие радиоиммунологические препараты: I<sup>131</sup>-ритуксимаб – 80% общего ответа [25], ибритумомаб мышиные IgG<sub>1</sub>-каппа моноклональные антитела к CD20, меченные <sup>90</sup>Y зевалин – 83% общего ответа [19]. Получены обнадеживающие результаты при комбинированной иммунотерапии мабтерой и эпратузамабом – моноклональным антителом к CD22 – при рецидивах фолликулярных лимфом [27].

**Лечение рецидивов.** Дистанционное электронное и тормозное излучение используют при лечении рецидивов НХЛ. В объем облучения входят, как правило, только пораженные зоны. В необлученных ранее регионах используют суммарные дозы как при первичном лечении. При необходимости повторного воздействия на ранее облученные регионы учитывают критические органы и проводят соответствующее планирование. Как правило, и при повторной лучевой терапии удается подвести радикальные или близкие к ним суммарные дозы. В ЦНИРРИ

используется при лечении рецидивов НХЛ в качестве альтернативы ПХТ субтотальное облучение тела по 1 Гр до 5 Гр суммарно. При этом непосредственная противоопухолевая эффективность в плане достижения полного и частичного локального контроля высока и составляет 73%, колеблется по различным признакам заболевания (снятие интоксикации, уменьшение инфильтрации в легких и поражения печени, уменьшение периферических лимфатических узлов и средостения) от 30–40% до 60–70%. Кажется вероятным, что между ПХТ и субтотальным облучением нет перекрестной резистентности и после лучевого лечения может быть эффективна схема ПХТ, которая ранее не была таковой. Рефракторные к ПХТ и рецидивные формы НХЛ низкой степени злокачественности очень чувствительны к ионизирующему излучению. Низкодозное тотальное облучение тела по 0,1–0,25 Гр 3–4 фракции в неделю до 1,5–2 Гр эффективно используется в лечении фолликулярных НХЛ [37,38]. Французские ученые [20] после неудачных, по крайней мере, двух режимов ПХТ проводили низкодозное (4–6 Гр) облучение на пораженные зоны, т.е. на значительные объемы тела (98 больных); лучевой терапии подвергались не только лимфатические узлы, но и экстранодальные очаги. В 81% случаев наблюдали локальный ответ, причем в 57% – полный. Двухлетняя свободная от прогрессии выживаемость у этой тяжелой категории больных составила 56%; авторы отмечают, что у больных, которые ранее в период первичного лечения получали менее 2 режимов ПХТ перед облучением, 2-летняя выживаемость была выше (96%), чем в группе боль-

ных с большим числом химиотерапевтических режимов (48%). Высокодозное тотальное облучение тела наряду с высокодозной ПХТ используется как режим кондиционирования при алло-ауто трансплантации костного мозга [11].

## Заключение

Изменение значения лучевой терапии в лечении НХЛ в последние годы связано с развитием комбинированного метода, ПХТ, иммунотерапии. Главенствующая роль лучевой терапии НХЛ в XX веке практически не утрачена при лечении локализованных форм ПХТ низкой степени злокачественности, экстранодальных лимфом. При этом методика лечения стала более гибкой, современной, привязанной к радиобиологии лимфом и конкретной клинической ситуации; роль лучевой терапии при III–IV стадии НХЛ низкой степени злокачественности осталась радикальной только при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов, в большинстве случаев используется облучение только пораженных зон после ПХТ. При лечении НХЛ высокой степени злокачественности значение облучения изучается; очевидно, воздействие на крупные очаги является необходимым. Лучевая терапия может быть полезна в качестве системной, как эквивалентной ПХТ при рецидивах НХЛ, а также при повторном облучении. Перспективны новые подходы при химиорезистентных формах, связанные с развитием радиоиммунотерапии. Ряд представленных нами положений вошли в Европейские минимальные клинические рекомендации по лечению первичных фолликулярных НХЛ [17].

## Литература

1. Акимов АА, Ильин Н.В. Ускоренное гиперфракционирование: радиобиологическое обоснование и клинические проблемы // Мед. радиол. и рад. безопасность. – 2004. – №2. – С.40-50.
2. Виноградова Ю.Н. Использование дистанционной мегавольтной лучевой терапии у офтальмологических больных: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 2004. – 31 с.
3. Гранов А.М., Шутко А.Н. Парадоксы злокачественного роста и тканевой несовместимости. – СПб, 2002. – 223 с.
4. Ильин Н.В. Лимфогранулематоз (Лимфома Ходжкина). Неходжкинские лимфомы. – СПб, 2003. – 75 с.
5. Ильин Н.В., Акимов АА., Николаева Е.Н. Мультифракционирование дозы при крупнопольном облучении больных лимфогранулематозом // Пособие для врачей. – СПб, 2003. – 15 с.
6. Сотников В.М. Лучевая терапия в современных программах лечения неходжкинских лимфом: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1996. – 36 с.
7. Aviles A, Delgado S, Jusus Nambo M. et al. Adjuvant radiotherapy to sites of previous bulky disease in patients stage IV diffuse large cell lymphoma // Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. – 1994. – Vol.30. – P.799-803.
8. Bendandi M, Pileri SA, Zinzani PL. Challenging paradigms in lymphoma treatment // Ann. Oncol. – 2004. – Vol.15, №5. – P.703-711.
9. Bessell EM, Graus F, Lopez-Guillemo A. et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma CNS treated with CHOOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy // Ann. Oncol. – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P. 79.
10. Bhatia S, Paulino A.C. Buatti J.M. Curative radiotherapy for primary orbital lymphomas // Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2002. – Vol.54, №3. – P.818-823.
11. Bieri S, Helg C, Chapuis B. and Miralbell R. Total-body irradiation before allogeneic bone marrow transplantation: is more dose, always better? // Ann. Oncol. – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.175.
12. Buglione M, Frata P, Bonetti B. et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck: a retrospective analysis of 107 patients treated with radiotherapy or combined chemotherapy and radiotherapy // Ann. Oncol. – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.126.
13. Cerny T, Gillissen S. Advances in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma // Ann. Oncol. – 2002. – Vol.13 (Suppl.4). – P.211-216.
14. Damaj G, Verkarre V, Delmer A. et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a study 25 cases and a literature review // Ann. Oncol. – 2003. – Vol.14, №4. – P.623-629.

15. *Emmanouilides C.* Current status of radioimmunotherapy for non Hodgkin's lymphoma // *Haema.* – 2003. – Vol.6, №3. – P.314-327.
16. *Engelbard M., Alleganer M., Budach V. et al.* Follicular lymphoma, immunocytoma and mantle cell lymphoma: evaluation of curative radiotherapy in limited stage nodal disease // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13. (Suppl.2). – P.141.
17. ESMO minimum clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed follicular lymphoma // *Ann. Oncol.* – 2003. – Vol.14, №8. – P.1163-1164.
18. *Fillet G., Bonnet G., Mounier N. et al.* Radiotherapy is unnecessary in elderly patients with localized aggressive non Hodgkin's lymphoma: results of GELA LNH 93-4 study // *Blood.* – 2002. – Vol.100 (Suppl.1). – P.92.
19. *Flinn I., Bartlett N.L., Gordon L. et al.* Zevalin radioimmunotherapy in PTS with relapsed or refractory, low grade, follicular or CD20+ transformed b cell non-Hodgkin's lymphoma and mild thrombocytopenia // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.87.
20. *Girinsky T., Guillot-Vals D., Koscieny S. et al.* A high and sustained response rate in refractory or relapsing low-grade lymphoma masses after low-dose radiation: Analysis of predictive parameters of response to treatment // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – Vol.51, №1. – P.148-155.
21. *Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. et al.* The World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues // *Ann. Oncol.* – 1999. – Vol.10. – P.1419-1432.
22. *Horning S., Glick J., Kim K. et al.* Final report of E-1384: CHOP vs CHOP plus radiation limited stage diffuse aggressive lymphoma // Abstract of 43<sup>rd</sup> Ann. Meeting of ASH. – USA. – 2001. – Abstr.3023.
23. *Korfel A., Nowrousian M.R., Hossfeld D.K.* The BWPD chemotherapy with randomized whole-brain irradiation for primary CNS lymphoma // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.42.
24. *Lampka E., Tajer J., Kraszewska E.* Clinical aspects of primary brain lymphoma // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.123.
25. *Leahy M.F., Turner J.H., Seymour J.* Radioimmunotherapy with iodine-131 anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (Rituximab) for relapsed or refractory low grade non-Hodgkin's lymphoma // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.86.
26. *Leitch H.A., Gascoyne R.D., Chhbanabhai M. et al.* Limited-stage mantle-cell lymphoma // *Ann. Oncol.* – 2003. – Vol.14, №10. – P.1555-1561.
27. *Leonard J., Zelenetz A., Vose J. et al.* Bexxar™ induces durable complete responses in patients with relapsed, and refractory low-grade or transformed non-Hodgkin's lymphoma confirmed by masked independent review // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.87.
28. *M.Kacher R., Farace F., Bennaceur A. et al.* DNA repair abnormalities leading to radiation sensitivity in mantle cell lymphoma // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.153.
29. *Murtha A.D., Knox S.A., Hoppe R.T. et al.* Long-term follow-up of patients with stage III follicular lymphoma treated with primary radiotherapy at Stanford University // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol.48. – P.3-15.
30. *Nishikawa A., Shibakawa N., Sasaki S. et al.* Treatment outcome and complications in 42 patients with primary orbital lymphomas (stage IAE) after radiotherapy // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.124.
31. *Owens S., Davies A.J., Radford J.A. et al.* Bexxar™: over five years experience in two United Kingdom centres // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.87.
32. *Pfreundschub M., Trumper L., Kloess M. et al.* 2-weekly CHOP (CHOP-14): the new standard regimen for patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) > 60 years of age // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.27.
33. *Poortmans P., Kluin-Nelemans J.C., Haaxma-Reiche H. et al.* High-dose MTX-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-aids related primary central nervous system lymphoma: first results of the phase II EORTC trial 20962 // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.42.
34. *Press O.W., Unger J.M., Brazier R.M. et al.* A phase II trial CHOP followed by Bexxar for treatment of newly diagnosed follicular non-Hodgkin's lymphoma (SWOG 9911) // *Blood.* – 2001. – Vol.98. – P.843.
35. *Pusey W.A.* Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays; a preliminary report // *SAMA* 38. – 1902. – P.166-169.
36. *Reyes F., Lepage E., Munek et al.* Superiority of the ACVBP regimen over a combined treatment with three cycles of CHOP followed by involved fields radiotherapy in low risk localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.27.
37. *Richaud P., Soubeyran P., Eghbah H. et al.* Place of low-dose total body irradiation in the treatment of localized follicular NHL // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol.40. – P.387-390.
38. *Safwat A., Bayoumy Y., El-Sharkawy N. et al.* The potential palliative role and possible immune modulatory effects of low-dose total body irradiation in relapsed or chemo-resistant non-Hodgkin's lymphoma // *Radiother. Oncol.* – 2003. – Vol.69. – P.33-36.
39. *Safwat A., Kaltoft K., Overgaard S.* Is Rituximab a radiosensitizer? // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.173.
40. *Sander C.A., Flaig M.S., Jaffe E.S.* Cutaneous manifestations of lymphoma: a clinical guide based on the WHO classification // *Clin. Lymphoma.* – 2001. – №2. – P.86-100.

41. *Schlembach P.S., Wilder R.B., Tucker S.L. et al.* Impact of involved field radiotherapy after CHOP-based chemotherapy on stage III-IV, intermediate grade and large-cell immunoblastic lymphomas. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol.48, №4. – P.1107-1110.
42. *Senn N.* Therapeutical value of roentgen ray in treatment of pseudoleukemia. // *NY Med. J.* – 1903. – №77. – P.665-668.
43. *Shenkier T.N., Voss N., Fairey R.* Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia cancer agency // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol.20, №1. – P.197-204.
44. *Sibtain A., Wilson G.D., Honess D.J. et al.* Tumour Hypoxia and vascularity in lymphoma // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.171.
45. *Stefoni V., Tani M., Carrilo G. et al.* Primary bone lymphomas: experience with 52 patients // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.82.
46. *Stein M.E., Kuten A., Ben-Shachar M. et al.* Diagnosis and treatment of primary non-Hodgkin's lymphoma of the parotid gland: a retrospective study; experience at the Northethn Israel Oncology Center // *J. BUON* . – 2002. – Vol.7, №3. – P.229-234.
47. *Tsang R.W., Gaspodarowicz M., Pintilie M. et al.* Radiation therapy has curative potential in stage I-II malt lymphoma // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.81.
48. *Weidmant E., Gramatz Ki M., Wilhelm M.* Diagnosis and actual therapy strategies in peripheral T-cell lymphomas: summary of an international meeting // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol.15, №3. – P.369-374.
49. *Wilder R.B., Tucker S.L., Ha C.S. et al.* Dose-response analysis for radiotherapy delivered to patients with intermediate-grade and large-cell immunoblastic lymphomas that have completely responded to CHOP-based induction chemotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – Vol.49, №1. – P.17-22.
50. *Wuderlich A., Kloess M., Reiser M. et al.* Practicability and acute haematological toxicity of 2-and 3-weekly CHOP and CHOEP chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results from the NHL-B trial of the German high grade Non Hodgkin's Lymphoma study group // *Ann. Oncol.* – 2003. – Vol.14, №6. – P.881-893.
51. *Yabalom J.* Radiation therapy for stage III follicular lymphoma-often ignored, but still effective // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – Vol.49, №1. – P.1-2.
52. *Yabalom J. and Mauch P.* The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl.1). – P.79-83.
53. *Yabalom J., Schechter N., Gonzales M. et al.* H. Pylori – independent Malt-lymphoma of the stomach. 10-year experience with 51 patients treated with radiation alone // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl.2). – P.43.
54. *You S.Y., Chi K.H., Yang M.H. et al.* Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural Killer (NK) T-cell lymphoma: single institute survey in Taiwan // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol.15, №4. – P.618-625.

Поступила в редакцию 02.08.2004 г.