## Radiotherapy in combined treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma

*Yu.N. Vinogradova, N.V. Ilin, D.V. Larinov, M.M. Khodzhibekova, N.A. Kostenikov, and L.I. Korytova*

**ABSTRACT**

The study included 86 primary patients (age: 18–83) with diffuse large B-cell lymphoma, I to IV stages, who received (R)-CHOP regimen and radiotherapy at the CRIRR (at present RRCRST) over the period 2000–2012. The follow-up period median was 42 months (5–120 months). Positron emission tomography (PET) with $^{18}$F-FDG was performed in 45 patients at the various follow-up time-points. In all patients, the changes of hematologic indices were observed using baseline, pre-, and postradiation measurements. After combined treatment completed, remission was achieved in 80 out of 86 (93.0%) patients, including complete or uncertain complete remission and partial remission in 86.0% and 7.0%, respectively. During the initial therapy, disease progression occurred in 6 (7.0%) patients. After the chemotherapy stage, complete remission was noted in 56 (65.1%) patients only. Additional radiotherapy promoted the increase in the rate of complete and uncertain complete response by 21.9%. Disseminated disease relapses developed in 2 out of 80 (2.5%) patients. The complete response rate in the patients who received radiotherapy using the various fractionation regimens was similar. 5-year overall, relapse-free, and progression-free survival were 89.7 ± 3.9%, 96.6 ± 2.4%, and 85.4 ± 4.8%, respectively. In 20.6% of the patients examined after chemotherapy, PET gave positive results, while after the radiotherapy stage, all the patients examined at this time-point were PET-negative. Radiotherapy was accompanied by mainly I–II grade hematologic toxicity, and in 16–58% of patients, no interruption of treatment were required. Neutropenia and thrombocytopenia occurred more frequently at the twice-a-day irradiation.

**Keywords:** diffuse large B-cell lymphoma, radiotherapy, positron emission tomography, hematologic toxicity

Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies, RF Ministry of Health
197758, ul. Leningradskaya, d. 70, p. Pesochnyy, St. Peterburg, Russian Federation

Yu.N. Vinogradova, PhD, Chief scientific worker

N.V. Ilin, DSci, professor, Head of department of radiotherapy for systemic diseases and post-irradiation disorders
ilyin_prof@mail.ru

D.V. Larinov, Postgraduate student of the department

M.M. Khodzhibekova, PhD, Medical officer of the department

N.A. Kostenikov, DSci, Head of PET department

L.I. Korytova, DSci, professor, Head of department of clinical radiology

**Correspondence should be sent to Yu.N. Vinogradova**
197758, ul. Leningradskaya, d. 70, p. Pesochnyy, St. Peterburg, Russian Federation
Tel.: +7 (812) 5969035

**Корреспондентский адрес:**
197758, ул. Ленинградская, д. 70, п. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Тел.: +7 (812) 5969035

**Принято в печать: 22 сентября 2013 г.**

# Лучевая терапия в комбинированном лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы

***Ю.Н. Виноградова, Н.В. Ильин, Д.В. Ларинов, М.М. Ходжибекова, Н.А. Костеников, Л.И. Корытова***

**РЕФЕРАТ**

В исследование включено 86 первичных больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой I–IV стадии в возрасте от 18 до 83 лет, получавших лечение по схеме (R)-CHOP и лучевую терапию в ЦНИРРИ (РНЦРХТ) в период с 2000 по 2012 г. Медиана наблюдения составила 42 мес. (диапазон 5–120 мес.). ПЭТ с $^{18}$F-ФДГ выполнена 45 больным. У всех пациентов изучали динамику гематологических показателей исходно, до и после лучевой терапии. После комбинированного лечения ремиссия достигнута у 80 (93%) из 86 больных, полная и неуверенная или неподтвержденная/сомнительная полная — у 86%, частичная — у 7%. Прогрессирование заболевания в процессе первичной терапии наблюдали у 6 (7,0%) пациентов. После этапа лекарственного лечения полная ремиссия констатирована лишь у 56 (65,1%) пациентов. Дополнительная лучевая терапия способствовала увеличению частоты полного/неуверенного полного ответа на 21,9%. Генерализованные рецидивы опухоли развились у 2 (2,5%) из 80 больных. В группах пациентов, получавших облучение в разных режимах фракционирования, частота полного ответа не различалась. Показатели общей 5-летней, безрецидивной и выживаемости без прогрессирования составили 89,7 ± 3,9, 96,6 ± 2,4 и 85,4 ± 4,8% соответственно. У 20,6% больных, обследованных после этапа (иммуно-)химиотерапии, результаты ПЭТ-исследования были положительными. В то же время после лучевого этапа все обследованные в эти сроки больные оказались ПЭТ-отрицательными. При лучевой терапии гематологическая токсичность была в основном I–II степени, у 16–58% больных прерывание лечения не требовалось. Нейтропения и тромбоцитопения встречались чаще при облучении больных 2 раза в день.

**Ключевые слова:**
диффузная В-крупноклеточная лимфома, лучевая терапия, позитронная эмиссионная томография, гематологическая токсичность.

## ВВЕДЕНИЕ

На основании рандомизированных исследований установлено, что добавление ритуксимаба к схеме CHOP значительно улучшает результаты лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ). До настоящего времени комбинация R-CHOP остается стандартом лечения. Однако результаты терапии ДВКЛ все же остаются неудовлетворительными, что заставляет изучать дополнительные методы воздействия на опухоль. Интенсификация первой линии терапии пока не привела к улучшению показателей выживаемости при отчетливом увеличении токсичности [1].

Большинство данных о результатах лучевой терапии при ДВКЛ относится к периоду до начала применения ритуксимаба [2]. Роль консолидирующей лучевой терапии в эру ритуксимаба при ДВКЛ остается неясной. Диапазон мнений

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ
197758, ул. Ленинградская, д. 70, п. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация

чрезвычайно широкий — от безусловного признания пользы особенно при локализованных формах опухоли [3–5] до полного отрицания ее значения. В клинических рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2012 г. по лечению ДВКЛ указано, что лучевая терапия может быть использована только у больных моложе 60 лет после 6 циклов R-CHOP-21. Облучение зон первичного и массивного (bulky) поражения применяется у больных с низким или промежуточным риском по системе aaIPI (скорректированный по возрасту международный прогностический индекс). Однако роль лучевой терапии при частичной ремиссии неясна [6]. В литературе недостаточно освещены сведения о гематологической токсичности и динамике гематологических показателей в процессе химиолучевого лечения. Кроме того, недостаточно представлены вклад облучения в гематологическую токсичность и, соответственно, возможная роль различных режимов фракционирования.

Роль позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с $^{18}$F-фтордезоксиглюкозой ($^{18}$F-ФДГ) при лечении больных ДВКЛ активно изучается в последние годы. Имеются указания на важное значение результатов ПЭТ-исследования с $^{18}$F-ФДГ в стадировании ДВКЛ [7]. Однако недостаточно сведений о значении этого исследования после лучевой терапии.

**Цель исследования** — повысить эффективность программного лечения больных ДВКЛ путем включения лучевой терапии.

В **задачи исследования** входила оценка непосредственных и отдаленных результатов после химиотерапии и химиолучевого лечения, а также изучение роли ПЭТ с $^{18}$F-ФДГ на различных этапах течения заболевания и оценка динамики гематологических показателей в процессе комбинированной химиолучевой терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ЦНИРРИ (РНЦРХТ) в период с 2000 по 2012 г. комбинированное химиолучевое лечение получало 86 первичных больных ДВКЛ I–IV стадии распространения опухоли в возрасте от 18 до 83 лет (средний возраст 45 ± 1,3 года). Мужчин было 39, женщин — 47. В настоящее исследование больные с первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой и первичными экстранодальными ДВКЛ не включались. У всех больных диагноз был подтвержден иммуноморфологическим исследованием опухолевой ткани. Медиана наблюдения во всей группе составила 42 мес. (диапазон 5–120 мес.). Более 3 лет прослежено 46 (53,5 %) больных.

Распределение больных по стадиям было следующим:

- IA/IB — 7/0,
- IIA/IIB — 28/7,
- IIIA/IIIB — 8/8,
- IVA/IVB — 16/12.

Более чем у половины пациентов, включенных в исследование, установлена III–IV стадия распространения опухоли. У больных с IV стадией наблюдалось поражение легких (14 случаев), костей (4), костного мозга (4), почек (2), яичников (2), перикарда (3), печени (1) и их сочетание. Исходно крупные очаги (> 10 см) выявлены у 18 (20,9 %) больных. Из 24 больных старше 60 лет (27,9 %) I–II стадия опухоли установлена у 12 человек. У 62 пациентов моложе 60 лет ДВКЛ I–II стадии диагностирована в 40 случаях. Согласно aaIPI, 20 (23,3 %) больных составили группу низкого риска раннего прогрессирования, 36 (41,8 %) — промежуточного и 30 (34,9 %) — высокого. Все больные получали комбинированное химиолучевое лечение. В качестве первой линии терапии у 52 (60,5 %) пациентов использовали схему R-CHOP-21 от 3 до 8 циклов в зависимости от aaIPI. У 32 больных проводилось лечение по схеме CHOP-21 без добавления ритуксимаба. У 2 пациентов начата терапия по схеме MACOP-B в другом лечебном учреждении. У 4 больных в других гематологических стационарах Санкт-Петербурга первую стандартную линию лекарственного лечения в связи с недостаточной ее эффективностью дополняли высокодозной химиотерапией и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток с последующей лучевой терапией в РНЦРХТ.

Лучевую терапию проводили всем больным, включенным в исследование. При ранних (I–II) стадиях ДВКЛ облучению подвергались зоны первичного поражения независимо от эффекта химиотерапии, а при III–IV стадии — остаточные образования, селезенка при ее вовлечении, первично крупные и экстранодальные очаги в срок от 4–5 нед. после (иммуно-)полихимиотерапии по принципам и границам согласно концепции облучения пораженных зон [8]. Лучевая терапия осуществлялась на линейных ускорителях электронов SL-75-5 (Philips), Elekta Precise тормозным излучением 6–15 МэВ в двух режимах фракционирования: обычном (2 Гр ежедневно 5 дней в неделю) или мультифракционном (1,2–1,35 Гр 2 раза в сутки через 4 ч 5 дней в неделю до суммарной очаговой дозы 30–40 Гр), по 43 пациента в каждой группе. У 28 больных с IV стадией облучали зоны остаточных образований (у ряда пациентов — по несколько зон): селезенка — 1, парааортальные лимфатические узлы — 3, подвздошно-паховые лимфатические узлы — 4, средостение — 15, легкое — 2, шейные лимфатические узлы — 5, над- и подключичные лимфатические узлы — 3, кольцо Вальдейера—Пирогова — 3, кости таза, позвонки — 4. Кроме того, проводили поддерживающую терапию ритуксимабом в режиме 1 раз в 2 мес. в течение 1,5–2 лет 18 (20,9 %) больным с неуверенной полной ремиссией (CR[u]), получавших при первичном лечении R-CHOP и лучевую терапию.

У 45 больных выполнена ПЭТ с $^{18}$F-ФДГ всего тела (68 исследований) до лечения ($n$ = 19), через 3–4 нед. после 3–4 циклов химиотерапии ($n$ = 34), не ранее чем через 3 мес. после этапа лучевой терапии ($n$ = 13), по поводу рецидива заболевания ($n$ = 2).

Показатели гемограммы изучали до начала программного лечения, до лучевой терапии, в процессе облучения и вскоре после его окончания. Перерывов при проведении лучевой терапии в настоящем исследовании не было. Непосредственные и отдаленные результаты терапии оценивали согласно требованиям ВОЗ и критериям B. Cheson и соавт. [9, 10]. Степень выраженности лучевых реакций оценивали согласно классификации Радиотерапевтической онкологической группы и Европейской организации по исследованию и лечению рака [11]. При статистической обработке материала использовали $t$-критерий Стьюдента и критерий углового преобразования Фишера; выживаемость рассчитывали актуариальным методом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

После комбинированного химиолучевого лечения эффект был достигнут у 80 из 86 больных, т. е. общая частота ответа составила 93 %.

Прогрессирование заболевания констатировано на различных этапах терапии у 6 (7 %) пациентов, полные ремиссии получены у 68 (79 %), неуверенные полные ремиссии — у 6 (7 %), частичные ремиссии — у 6 (7 %).

Таким образом, частота полных и неуверенных полных ремиссий после комбинированного химиолучевого лечения составила 86 %. Следует отметить, что после этапа лекарственного противоопухолевого лечения полная и неуверенная полная ремиссии констатированы лишь у 56 (65,1 %) пациентов. Включение в программу лечения лучевой терапии в соответствии с представленными выше принципами способствовало увеличению частоты полного и неуверенного полного ответов на 21,9 %. Частота полных и неуверенных полных ремиссий не различалась при облучении в разных режимах фракционирования: 36 (83,7 %) из 43 при обычном режиме; 38 (88,4 %) из 43 при облучении 2 раза в день ($p > 0,1$).

Генерализованные рецидивы развились на втором и третьем годах наблюдения у 2 (2,5 %) из 80 больных с ремиссией. Облучение проводилось в обычном режиме фракционирования. Всего умерло 9 больных, в основном на фоне прогрессирования или при развитии рецидивов ДВКЛ. Причиной смерти также были вторые опухоли: 1 пациент на 11-м году наблюдения умер в ремиссии от аденокарциномы желудка, 1 — на 5-м году наблюдения в ремиссии от инсульта, возникшего после хирургического лечения (гемиколэктомия) по поводу аденокарциномы толстой кишки.

При оценке 01.06.2013 г. общая 5-летняя выживаемость всей группы больных составила 89,7 ± 3,9 %, безрецидивная на этот же срок — 96,6 ± 2,4 %. Общая 5-летняя выживаемость пациентов старше 60 лет была 82,3 ± 12,2 %, у пациентов моложе 60 лет — 88 ± 5 %. Безрецидивная 5-летняя выживаемость пациентов старше 60 лет — 100 %, моложе 60 лет — 95,8 ± 3,0 %. Безрецидивная 5-летняя выживаемость пациентов, которым в составе комбинированного лечения проводилось облучение обычным фракционированием или 2 раза в день, составила 93,3 ± 4,7 и 100 % соответственно. Выживаемость без прогрессирования оценивали от даты включения в исследование до последнего обследования или любого из следующих событий: смерть по любой причине, прогрессирование на фоне терапии или рецидив. Выживаемость 5-летняя без прогрессирования всей группы больных составила 85,4 ± 4,8 %; пациентов в возрасте 60 лет и старше — 79,2 ± 9,8 %, моложе 60 лет — 87,3 ± 5,2 %.

Из 34 ПЭТ-исследований после химиотерапии у 7 (20,6 %) больных наблюдалась остаточная метаболическая активность. У 27 (79,4 %) пациентов был полный метаболический ответ. У 13 больных, обследованных после лучевой терапии, результаты ПЭТ-исследования были отрицательными (полная ремиссия была доказана и результатами других исследований). Рецидивы у 2 больных были подтверждены положительными данными ПЭТ-исследования.

Исходно до лечения лейкопения констатирована у 15 (17,4 %) пациентов, нейтропения — у 13 (15,1 %), анемия — у 3 (3,5 %), тромбоцитопения — у 14 (16,3 %), причем только I–II степени. После лекарственного противоопухолевого лечения непосредственно перед лучевой терапией указанные выше нежелательные явления были соответственно у 20 (23,3 %), 16 (18,6 %), 18 (20,9 %) и 15 (17,4 %) пациентов (также I–II степени). После облучения лейкопению наблюдали у 34 (39,5 %) больных, нейтропению — у 22 (25,6 %), анемию — у 20 (23,3 %) и тромбоцитопению — у 32 (37,2 %). Только у 4 больных после облучения лейкопения и тромбоцитопения были III степени, у большинства — I–II степени. При анализе изменений гематологических показателей до начала облучения в группе больных с обычным режимом фракционирования и в группе мультифракционирования частота лейкопении составляла 30,5 и 28,0 %, нейтропении — 25,7 и 20,5 %, анемии — 28,5 и 26,3 %, тромбоцитопении — у 20,2 и 21,8 % соответственно. Цитопения была в основном I–II степени, различия статистически незначимы. У больных, закончивших лучевое лечение в режиме обычного или мультифракционирования, непосредственно после курса облучения частота лейкопении была 32,5 и 57,8 % ($p < 0,05$), нейтропении — 16,8 и 30,5 % ($p < 0,01$), анемии — 23,4 и 23,5 % ($p > 0,1$), тромбоцитопении — 22,5 и 48,8 % соответственно ($p < 0,01$). Таким образом, лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения наиболее часто развивались после лучевой терапии при режиме облучения 2 раза в день. Уровень снижения числа лейкоцитов в группах с различными режимами фракционирования практически не отличался: 3,5 ± 0,1 и 3,6 ± 0,1 × $10^9$/л. Миелосупрессия была I–II степени; IV степень не наблюдали. Лейкопения, нейтропения III степени была у 1 (2,3 %) из 43 больных при облучении в обычном режиме и у 2 (4,6 %) из 43 — при облучении 2 раза в день ($p > 0,1$).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Только терапия R-CHOP-21 при ДВКЛ недостаточна. Примерно у половины больных после такого лечения наблюдается прогрессирование опухоли или развиваются рецидивы, особенно у молодых пациентов с высоким риском [12]. В национальных рекомендациях США при ранних стадиях у больных без массивных очагов предлагается после 3 циклов иммунохимиотерапии R-CHOP проводить облучение зон первичного поражения в суммарной дозе 36 Гр независимо от эффекта лекарственного лечения [13]. Такой подход признается более целесообразным, чем только R-CHOP. По данным M.D. Anderson Cancer Center (США), общая 5-летняя выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных ДВКЛ I–II стадии увеличивается при облучении пораженных зон после иммунохимиотерапии R-CHOP: 92 против 73 % в группе больных без лучевой терапии и 82 против 68 % соответственно. Кроме того, установлено улучшение отдаленных результатов и у небольшого числа больных с III–IV стадией, получавших химиолучевое лечение. При всех стадиях отмечается отсутствие рецидивов в зонах облучения [14]. Однако такое заключение не подтверждается результатами исследования GELA-группы: рецидивы все же могут развиваться в зонах облучения, но только после химиотерапии по схеме CHOP без добавления ритуксимаба [15].

Исследователи National Comprehensive Cancer Network (NCCN, США) проводили анализ роли лучевой

терапии при ДВКЛ [16]. Лучевая терапия применялась у 35 % из 84 первичных больных ДВКЛ I–IV стадии, лекарственное противоопухолевое лечение которым проводилось по схеме R-CHOP в 2001–2008 гг. (медиана наблюдения 4,5 года; 23 % больных имели массивные очаги поражения). После R-CHOP у 75 % пациентов достигнута полная ремиссия. Выживаемость 5-летняя, свободная от неудач лечения, была выше у больных, получавших комбинированную химиолучевую терапию (83 %). Этот же показатель у пациентов, получавших только иммунохимиотерапию составил 76 %. Общая 5-летняя выживаемость была 91 и 83 % соответственно. Результаты в группах с лучевой терапией были лучше как у больных с I–II стадией ДВКЛ, так и у пациентов с III–IV стадией опухоли. Неудачи терапии чаще встречались в группе химиотерапии (70 %) в сравнении с группой комбинированного лечения (30 %). Отмечается, что неудачи лекарственного противоопухолевого лечения служат предиктором плохого прогноза.

Германской группой по изучению агрессивных лимфом в исследовании RICOVER-60 показано важное значение облучения у пожилых больных с массивными очагами поражения [17]. В группе с облучением массивных и экстранодальных очагов продемонстрированы лучшие показатели бессобытийной 3-летней выживаемости в сравнении с группой без лучевой терапии.

Вопрос о необходимости облучения зон первичного поражения у больных в полной ремиссии после иммунохимиотерапии остается спорным. По данным BC Cancer Agency [18] (262 больных, средний возраст 65 лет, медиана наблюдения 45 мес., 70 % пациентов с III–IV стадией), облучение зон остаточных образований после R-CHOP, выявляемых по данным КТ и ПЭТ у 31 % больных, приводило к лучшим результатам, чем в группе пациентов с неполной ремиссии без лучевой терапии. Выживаемость 3-летняя без прогрессирования составила 81 и 33 %, общая — 85 и 30 % соответственно. Эти результаты были сопоставимы с таковыми у больных в полной ремиссии, достигнутой после лекарственного лечения (64 % пациентов), которым облучение не проводилось. Выживаемость 4-летняя без прогрессирования была 74 и 83 % соответственно. Отмечено, что рецидивы у ПЭТ-положительных больных, получавших лучевую терапию, выявлены в 16,7 % случаев, в т. ч. в зонах облучения.

Лучевая терапия у больных ДВКЛ позволяет контролировать различные по размеру и клинической значимости нодальные и экстранодальные очаги поражения. Роль облучения заключается прежде всего в предотвращении локальных рецидивов. В нашем исследовании таких рецидивов не было. Число генерализованных рецидивов было значительно меньше в сравнении с результатами других исследований, в которых лучевая терапия проводилась у отдельных категорий пациентов с ДВКЛ: 13,7 [19], 16,7 [18] и 30 % [6].

По данным A. Bosly и соавт., при использовании химиотерапии по схеме CHOP и лучевой терапии (31,9 % пациентов) общая 5-летняя выживаемость больных ДВКЛ составила 55 % [20]. В исследовании германской группы по изучению агрессивных лимфом (RICOVER-60) у пациентов старше 60 лет лучевая терапия использовалась в 51 % случаев после 6 циклов R-CHOP-14 на массивные (> 7,5 см) и экстранодальные очаги независимо от результатов химиотерапии. Полный ответ достигнут у 78 % пациентов, частичный — у 4 %; прогрессирование при первичном лечении наблюдалось у 7 % больных. Общая 3-летняя выживаемость составила 78,1 %, 3-летняя выживаемость без прогрессирования — 73,4 %. Авторы указывают, что роль лучевой терапии в этом исследовании не изучалась и остается неясной [21]. Получены хорошие результаты юго-западной онкологической группой США у больных с локализованной ДВКЛ при использовании лучевой терапии после 3 циклов R-CHOP [22]. Что касается поддерживающей терапии ритуксимабом при ДВКЛ, то пока нет доказательств о ее целесообразности [23], хотя в отдельных группах ее значение будет изучаться [24].

На важное значение результатов промежуточного после химиотерапии ПЭТ-исследования указывают многие авторы. При получении положительных результатов ПЭТ после циклов R-CHOP ожидаемая 2-летняя выживаемость без прогрессирования не превышает 20 %, что приводит к необходимости ранней модификации терапии [25]. По данным швейцарского исследования SAAK-38/07 (156 пациентов), 2-летняя бессобытийная выживаемость была значительно выше в ПЭТ-отрицательной группе после терапии R-CHOP, чем у больных с остаточной метаболической активностью, но общая выживаемость была одинаковой [26]. Отмечено, что все ПЭТ-отрицательные больные после лечения были в полной ремиссии и только у 71 % пациентов с остаточной ПЭТ-активностью был полный ответ. Сведения о лучевой терапии не приводятся. C.H. Moskowitz и соавт. также указывают на хорошие отдаленные результаты у ПЭТ-отрицательных больных после R-CHOP и подчеркивают необходимость дальнейших исследований в плане тактики лечения ПЭТ-отрицательных пациентов после иммунохимиотерапии [27]. Однако данные ПЭТ-исследования после лучевой терапии не представлены.

При лечении ДВКЛ по схеме CHOP или R-CHOP у значительной части больных полная (неуверенная полная) ремиссия не достигается. Лучевая терапия способствует увеличению полного ответа, что важно при ДВКЛ. В данной работе в отличие от других исследований лучевая терапия проведена всем больным. Получены удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты. Рецидивов в зонах облучения не наблюдалось. Вопрос о необходимости проведения облучения зон первичного поражения у больных, достигших полной ремиссии после (иммуно-)химиотерапии, остается открытым. В этих случаях использование промежуточного ПЭТ-исследования представляется важным. При ПЭТ-отрицательных клинических ситуациях необходимость дополнительного облучения неясна и требует рандомизированных исследований. При наличии остаточной после (иммуно-)химиотерапии метаболической активности в ранее пораженных очагах ДВКЛ по данным ПЭТ-исследования лучевая терапия на эти зоны показана независимо от наличия или отсутствия реальных очагов, определяемых по данным рентгеновской КТ.

Несмотря на некоторое усиление гематологической токсичности после лучевой терапии, она не носила выраженного характера и была у меньшей части больных, в основном I–II степени и не приводила к серьезным инфекционным или иным осложнениям. Преимуществ дневного дробления дозы облучения не выявлено.

Таким образом, лучевая терапия в комбинированном лечении больных ДВКЛ в эру ритуксимаба показана при остаточных, исходно массивных и экстранодальных очагах у больных с III–IV стадией распространения опухоли и при положительных результатах ПЭТ после (иммуно-) химиотерапии у больных с ранними (I–II) стадиями. Необходимость облучения зон первичного поражения у больных с I–II стадией, достигших полной клинической и метаболической ремиссии после (иммуно-)химиотерапии, требует дальнейшего изучения.

## ВЫВОДЫ

1. После завершения комбинированного химиолучевого лечения у 86 больных ДВКЛ, включенных в настоящее исследование, частота общего противоопухолевого ответа составила 93 %. В структуре общего ответа частота полной и неуверенной полной ремиссии была 86 %. Число полных и неуверенных полных ремиссий не различалось в группах, получавших облучение в разных режимах фракционирования — обычном или с использованием мультифракционирования. Независимо от степени распространенности опухоли лучевая терапия — эффективный метод локального лечения больных ДВКЛ. Рецидивов в зоне облучения не наблюдалось.
2. После этапа лекарственного противоопухолевого лечения полная и неуверенная полная ремиссия констатирована у 65,1 % больных. Последующая лучевая терапия способствовала увеличению частоты полного ответа на 21,9 %. Режим фракционирования не влиял на результаты лечения.
3. Показатели общей 5-летней, безрецидивной и выживаемости без прогрессирования у всей группы больных составили 89,7 ± 3,9, 96,6 ± 2,4 и 85,4 ± 4,8 % соответственно. Рецидивы развились в 2,5 % случаев. В группе больных, получавших лечение по программе R-CHOP + лучевая терапия с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом, безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 100 %.
4. Результаты ПЭТ-исследования при ДВКЛ имеют важное клиническое значение как в процессе лекарственной противоопухолевой терапии, так и после окончания лучевого лечения. После этапа (иммуно-) химиотерапии остаточная метаболическая активность отмечалась у 20,6 % больных, что требовало продолжения лечения. После этапа облучения получены отрицательные результаты ПЭТ, совпадающие с данными других исследований, подтверждающих полную ремиссию.
5. Исходно до лечения лейкопению, нейтропению, анемию и тромбоцитопению I–II степени наблюдали у 17,4, 15,1, 3,5 и 16,3 % больных соответственно. Значимого изменения частоты и выраженности цитопении в сравнении с данными, полученными непосредственно перед лучевым лечением, не выявлено. Увеличение частоты гематологической токсичности констатировано после этапа лучевой терапии (преимущественно I–II степени). После облучения в режиме мультифракционирования лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения встречались значительно чаще, чем при обычном фракционировании дозы. Таким образом, тяжелой миелосупрессии после лучевого лечения не наблюдалось. Преимущества дневного дробления дозы в настоящем исследовании отсутствовали.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

## ЛИТЕРАТУРА


**1.** *Friedberg J.W.* Pros — R-CHOP is the current standard therapy for patients with advanced stage DLBCL. Hematol. Oncol. Special Issue: 12th International Conference on Malignant Lymphoma, Palazzo dei Congressi, Lugano, Switzerland, June 19–22, 2013; 31: Abstract 004.

**2.** *Miller T.P., Dahlberg S., Cassady J.R. et al.* Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high grade non Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 21–6.

**3.** *Ng A.K., Mauch P.M.* Role of radiation therapy in localized aggressive lymphoma. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 757–9.

**4.** *Gospodarowicz M.K.* Radiotherapy in non-Hodgkin lymphomas. Ann. Oncol. 2008; 19(4): 47–50.

**5.** *Illidge T.X.* When should radiotherapy be used in lymphoma? Ann. Oncol. 2011; 22(4): 57–60.

**6.** *Tilly H., Vitolo U., Walewski J. et al.* Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2012; 23(7): 78–82.

**7.** *Асланиди И.П., Мухортова О.В., Шурупова И.В. и др.* Позитронно-эмиссионная томография: уточнение стадии болезни при злокачественных лимфомах. Клин. онкогематол. 2010; 3(2): 119–29.

*Aslanidi I.P., Mukhortova O.V., Shurupova I.V. i dr.* Pozitronno-emissionnaya tomografiya: utochneniye stadii bolezni pri zlokachestvennykh limfomakh [Positron emission tomography: ascertaining disease stage in malignant lymphomas. In: Clin. oncohematol.]. Klin. onkogematol. 2010; 3(2): 119–29.

**8.** *Yahalom J., Mauch P.* The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. Ann. Oncol. 2002; 13(1): 79–83.

**9.** *Cheson B., Horning S., Coiffer B. et al.* Report of an International Workshop to standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. J. Clin. Oncol. 1999; 17(4): 1244–53.

**10.** *Cheson B., Pfistner B., Juweid M. et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 579–86.

**11.** *Cox J., Stetz J., Pajak T.* Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Intern. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995; 31: 1341–6.

**12.** *Morschhauser F.* R-CHOP is not the standard for high-risk DLBCL. Hematological Oncology. Special Issue: 12th International Conference on Malignant Lymphoma, Palazzo dei Congressi, Lugano, Switzerland, June 19–22, 2013; 31: Abstrфce 005.

**13.** *Zelenetz A.O., Abramson J.S., Advani R.H. et al.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology non Hodgkin's lymphomas. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2010; 8: 288–334.

**14.** *Phan J., Mazloom A., Jeffrey Medeiros L. et al.* Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 4170–6.

**15.** *Bonnet C., Fillet G., Mournier N. et al.* CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localised aggressive lymphoma in elderly patients a study by the Groupe d Etude des Lymphomes de l' Adulte. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 787–92.

**16.** *Dabaja B., Vanderplas A., Abel G. et al.* Pole of radiation in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in the rituximab era: a comprehensive analysis from the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) lymphoma outcomes project. Hematol. Oncol. 2013; 31(1): 136.

**17.** *Zwick C., Held G., Ziepert M. et al.* The role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. Results from two prospective trials of the DSHNHL. Hematol. Oncol. 2013; 31(1): 137.

**18.** *Sehn L.H., Klasa R., Shenkier T. et al.* Long-term experience with PET-guided consolidative radiation therapy (XRT) in patients with advanced stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with R-CHOP. Hematol. Oncol. 2013; 31(1): 137.

**19.** *Gang A. O., Strom C., Pedersen M. et al.* R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. Ann. Oncol. 2012; 23(1): 147–53.

**20.** *Bosly A., Bron D., Van Hoof A. et al.* Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. Ann. Hematol. 2008; 87: 277–83.

**21.** *Pfreundschuh M., Schubert J., Ziepert M. et al.* Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol. 2008; 9(2): 105–16.

**22.** *Persky D.O., Unger J.M., Speir C.M. et al*. Phase II study of rituximab plus 3 cycles of CHOP and involved field radiotherapy for patients with limited stage aggressive B cell lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 2258–63.

**23.** *Linch D*. Today's treatment of diffuse large B-cell lymphomas in adults. Hematol. Educ. (The education program for the annual congress of the EHA) 2011; 5: 210–6.

**24.** *Jaeger U., TrnenyM., Melzer H. et al*. Rituximab maintenance treatment versus observation in patients with aggressive B-cell lymphoma: results of the AGMT NHL13 trial. Hematol. Oncol. 2013; 31(1): 136.

**25.** *Swinnen L.J., Li H., Quon A. et al*. Response-adapted therapy and predictive value of mid-treatment PET scanning for diffuse large B-cell lymphoma. ECOG study E3404. Hematol. Oncol. 2013; 31(1): 101.

**26.** *Mamot C., Klingbiel D., Renner C*. Final results of a prospective evaluation of the predictive value of interim PET in patients with DLBCL under R-CHOP-14 (SAKK 38/07). Hematol. Oncol. 2013; 31(1): 100.

**27.** *Moskowitz C.H., Schoder H., Hamlin P.A. et al*. Evaluation of dual tracer (FLT and FDG) PET imaging as part of risk-adapted therapy for patients (PTS) with advanced stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Hematol. Oncol. 2013; 31(1): 101.