

УДК 616-006.441:615.21/.26:616-08-07

DOI: 10.12737/article_5a24aa0ba3f710.80842358

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДИФИКАЦИЙ ОБЩЕПРИНЯТЫХ СХЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ (ПРОГНОЗ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ)**В.П.Гордиенко¹, Н.А.Товбик², Д.С.Руденко²**

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

РЕЗЮМЕ

Приведен анализ результатов исследования, посвященного изучению эффективности различных модификаций общепринятых схем лекарственного лечения злокачественных лимфом (неходжкинские лимфомы и лимфома Ходжкина). Выбор оптимального метода лечения является сложной проблемой, особенно у больных с высокой степенью химиорезистентности опухолевой клетки. Авторы рассматривают варианты лечения различных типов лимфом с использованием не только стандартных схем, но и включением в них препаратов зависимости от возрастных особенностей и индивидуальной переносимости, что позволяет в ряде случаев существенно уменьшить сроки безрецидивного течения и снизить частоту побочных эффектов цитостатиков на различные органы и ткани. Интенсифицированная терапия при всех агрессивных неходжкинских лимфомах с высоким пролиферативным индексом дает возможность в 90% случаев получить полную подтвержденную клинико-гематологическую ремиссию. При лимфомах Ходжкина использование подобных программ помогает увеличить длительность безрецидивного интервала путем стойкой полной ремиссии. Предлагаемые схемы высокоэффективны и при лечении пациентов с сопутствующими вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией. Лекарственная терапия с использованием современных программ является безопасным методом медикаментозного воздействия, ее побочные эффекты минимальны, она хорошо переносится больными.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, лимфома Ходжкина, лекарственная терапия.

SUMMARY**APPLICATION OF MODIFICATIONS OF PREVAILING DRUG TREATMENT REGIMENS IN PATIENTS WITH MALIGNANT LYMPHOMAS (PROGNOSIS AND QUALITY OF LIFE)****V.P.Gordienko¹, N.A.Tovbik², D.S.Rudenko²**

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur Regional Oncology Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

The analysis of the results of a study investigating the effectiveness of various modifications of prevailing drug treatment regimens of malignant lymphomas (non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma) is presented. The choice of optimal treatment is a complex problem, especially in patients with a high degree of tumor cells chemoresistance. The authors discuss the treatment options of different types of lymphomas using not only standard regimens, but also those that include drugs, depending on the age characteristics and individual tolerance, which allows in some cases significantly reduce the time of a relapse-free course and lower incidence of side effects of cytostatics on different organs and tissues. Intensified therapy for all aggressive non-Hodgkin's lymphomas with a high proliferative index allows 90% of the time to obtain a complete clinical and hematological remission. In Hodgkin's lymphomas the use of such programs helps to increase the duration of recurrence-free interval by persistent complete remission. The proposed regimen is highly effective in the treatment of patients with concomitant viral hepatitis and HIV infection. Drug therapy with the use of the proposed programs is a safe method of drug exposure, its side effects are minimal, and it is well tolerated by patients.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, drug therapy.

Лечение пациентов с лимфопротеративными заболеваниями является одним из самых наукоемких направлений в современной онкологии. Появление совершенно новых методов диагностики, таких, как иммунофенотипирование, геномные исследования, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), привело к более глубокому изучению биологии этих опухолей. Этот факт нашел отражение и в классификации лимфом, учитывающей цитогенетические особенности, и в новых подходах к лечению различных их проявлений – неходжкинских лимфом (НХЛ) и лимфомы Ходжкина (ЛХ). Заболеваемость и смертность от данной патологии неуклонно возрастают во всем мире. В России в 2016 г. зарегистрировано 12760 случаев подобных заболеваний (мужчины – 6135, женщины – 6625). Несмотря на улучшение методов диагностики, заболеваемость запущенными формами лимфопротеративных процессов в Амурской области остается высокой (2015 г. – 8,7%, 2016 г. – 14,1%). Среднегодовой прирост составил 5,4%. Лечебная тактика у этой

группы больных определяется стадией онкологического заболевания. В 2016 г. диагноз был верифицирован у 100% заболевших, III стадия диагностирована у 7,7% больных, I-II стадии – у 19,2%. Не была установлена стадия у 59,0%, что является самым высоким показателем среди территорий Дальневосточного Федерального округа [3, 4].

Выбор оптимального метода лечения больных злокачественными лимфомами является сложной проблемой, особенно у пациентов с прогрессированием заболевания после проведенного химиотерапевтического воздействия. Лечебная тактика в данных случаях является предметом дискуссий и четко не определена. Более глубокое понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития ответных реакций со стороны злокачественной лимфомы или ее химиорезистентности, служит основанием для разработки и клинического применения различных модификаций имеющихся схем лекарственной терапии на некоторых регуляторных уровнях лимфопролифера-

тивного процесса [1, 2, 6, 7, 8].

Целью настоящего исследования явился анализ используемых в отделении лекарственной терапии Амурского областного онкологического диспансера (АООД) новых, высокоэффективных химиотерапевтических режимов, позволяющих получать реальный положительный результат лечения злокачественных лимфом, выражающийся не только в достижении короткой ремиссии, но и в полном излечении пациента.

Материалы и методы исследования

В данной работе приводятся результаты лечения 67 пациентов с различными вариантами гемобластозов: 37 больных из группы НХЛ, из них 18 впервые взятых на учет и 4 – с рецидивами заболеваний (первый ранний или поздний); 30 пациентов распределены в группу ЛЖ, из них 12 первичных случаев и 3 случая с первым рецидивом заболевания. Остальные пациенты находились в процессе лечения в обеих группах больных (рис. 1, 2).

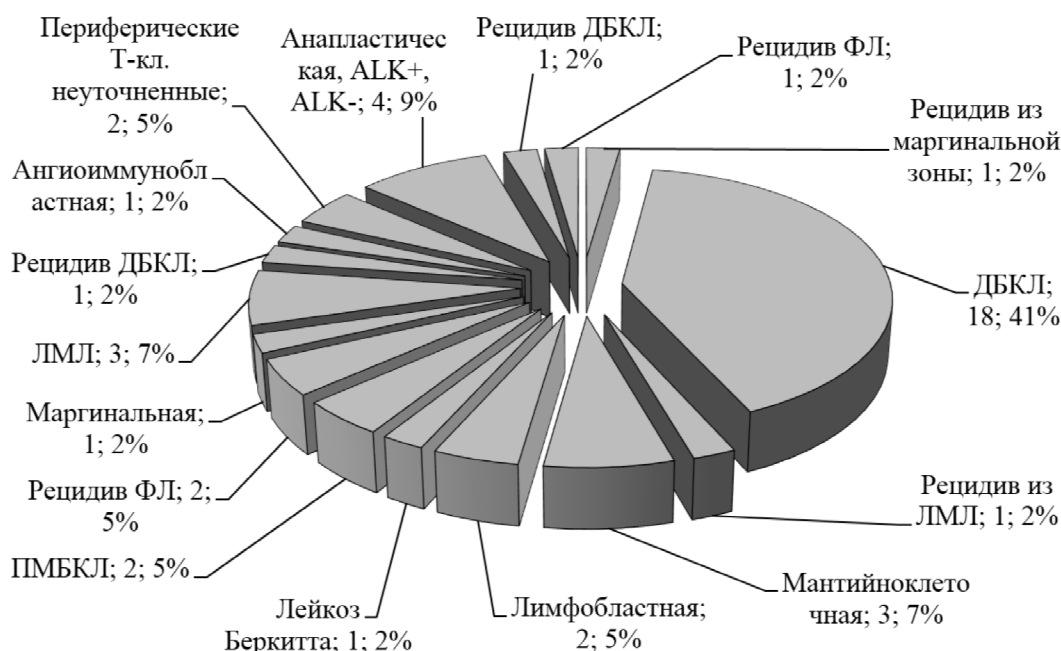


Рис. 1. Типы неходжкинских лимфом (абс.; %).

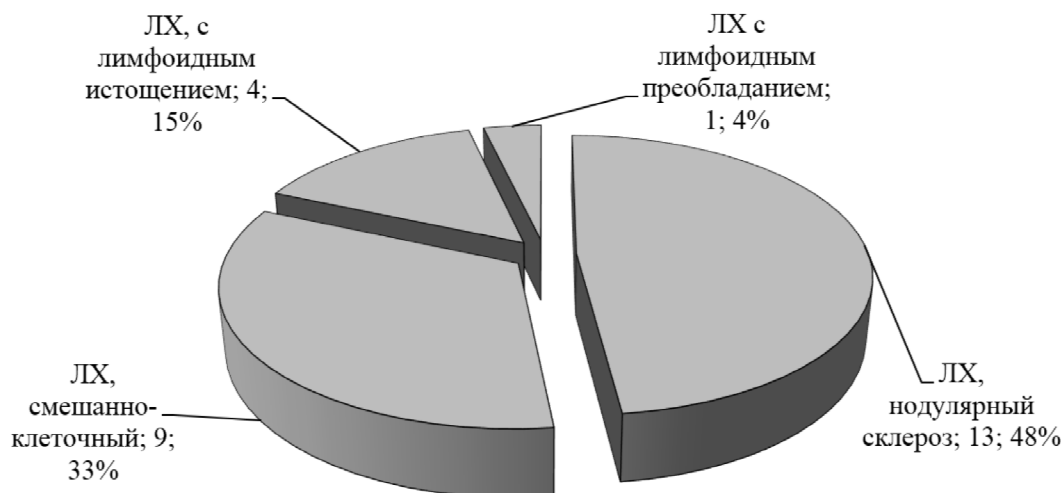


Рис. 2. Типы лимфомы Ходжкина (абс.; %).

В группе пациентов с ЛХ и НХЛ количество женщин в 1,5-2,0 раза превышает число мужчин. Средний возраст женщин в группе всех видов В-клеточных лимфом – 62 года, тогда как у женщин, наблюдаемых с Т-клеточными лимфомами средний возраст составил 43 года. В группе пациентов мужского пола среди НХЛ средняя медиана возраста составила 45-50 лет. Пик заболеваемости приходился на два подъема кривой: 20-35 лет и 60-72 года, что не противоречит литературным данным [9, 12]. Средний возраст лиц женского пола среди пациентов с ЛХ составил 42 года, возраст мужчин – 43 года. Среди пациентов с ЛХ доминировали II и III стадии заболевания (по 12 больных в каждой группе). С рецидивом ЛХ пролечено 3 пациента с выбором 2-3 линий полихимиотерапии (ПХТ) в виде высокодозной химиотерапии или паллиативных режимов ПХТ, 1 случай не первого рецидива заболевания после аутотрансплантации костного мозга. В процессе лечения находятся 5 пациентов с рецидивом ЛХ. В 16-ти (2015 г. – 19) наблюдениях отмечались симптомы интоксикации. У 9 (2015 г. – 8) пациентов отмечено массивное поражение опухолью лимфоузлов средостения или брюшной полости. В 7 (2015 г. – 5) случаях отмечена IV стадия заболевания, когда опухолевый процесс характеризовался множественными экстранодальными поражениями.

Интерес представлял ежегодный учет числа первичных пациентов с гемобластозами, морфологическая характеристика опухоли, процент несовпадения морфологического результата с иммуногистохимическим исследованием, индивидуальный подбор схем химиотерапии в зависимости от стадии, иммуногистохимическая характеристика опухоли, группы риска, возникшие осложнения и коморбидность пациента, а также оценка результатов лечения после курсов ПХТ и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) методом ПЭТ-КТ. При заболеваемости агрессивными и индолентными В-клеточными лимфомами доминировали стадии II, III, IV (с множественным экстранодальным поражением внутренних органов, мягких тканей, костного мозга, легких, надпочечников, молочных желез, яичников, селезенки). С целью определения распространенности опухолевого процесса всем пациентам до начала лечения было проведено комплексное обследование по протоколу лимфолифферативных заболеваний: КТ органов грудной и брюшной полостей; ультразвуковое исследование всех групп периферических лимфатических узлов, средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза; трепанобиопсия костного мозга. Дополнительные методы обследования использовались по показаниям. Стадию заболевания устанавливали в соответствии с классификацией Энн Арбор [11, 12]. Отмечено незначительное увеличение числа пациентов из группы НХЛ со II и IV стадиями с наличием симптомов интоксикации. Во всех случаях поражение подтверждено данными лабораторно-инструментальных методов диагностики. Несмотря на локализованные стадии заболевания (I-II стадии), местная распространенность

процесса была значительной: инфильтрация легких и плевры по прилежанию, прорастание перикарда, одно- или двусторонний гидроторакс, гидрперикардium, распространение опухоли на соседние костные структуры (ребра, грудина), прорастание мягких тканей грудной стенки. На момент установления диагноза у 5 больных (15%) определялось массивное опухолевое образование (более 7,5 см) либо в средостении, либо в забрюшинном пространстве, либо в виде конгломерата периферических лимфоузлов. При поступлении в клинику состояние 13 пациентов (38%) было расценено как средней тяжести, что в основном было обусловлено проявлениями сдавления опухолью близлежащих органов (синдром сдавления верхней полой вены, экстранодальным поражением глоточного кольца, выраженным болевым синдромом вследствие сдавления опухолью нервного пучка, соседних органов или гепатоспленомегалией. У 21 пациента с В-клеточными НХЛ и у 6 пациентов с Т-клеточными НХЛ наблюдались симптомы опухолевой интоксикации, в отдельных случаях отмечено повышение уровня лактатдегидрогеназы. Периферические Т-клеточные лимфомы (редкая группа заболеваний) составили 15% от всех видов НХЛ и характеризовались агрессивным течением и плохим прогнозом. При Т-клеточных лимфомах (6 пациентов) во всех случаях наблюдались симптомы опухолевой интоксикации, проявляющейся выраженной ночной потливостью, гипертермией (выше 38,5°C), снижением массы тела более 10% от исходного уровня за последние 6 месяцев от дебюта заболевания, массивным поражением лимфатических узлов средостения или периферических групп лимфоузлов. В 4 случаях подтверждена IV стадия заболевания, протекающая с массивным поражением костного мозга, лейкоидной реакцией со стороны мягких тканей туловища, поражением паренхимы легких и клиникой сердечно-легочной недостаточности. Частым вариантом гистологической структуры опухоли при Т-клеточных лимфомах была анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK позитивная, в 1 случае – ALK негативная), 1 вариант ангиоиммунобластной лимфомы и 1 вариант периферической Т-клеточной лимфомы неуточненной формы.

Результаты исследования и их обсуждение

За прошедшее время в химиотерапевтическом отделении (ХТО) АООД пролечено множество разновидностей агрессивных и индолентных В-клеточных лимфом и редкие формы Т-клеточных лимфом. Каждый пациент нуждался в правильном подборе современных схем ПХТ с включением таргетных препаратов. На протяжении многих лет доминировали больные с агрессивными формами ДБКЛ – 18 случаев (41%), где по данным иммуногистохимического исследования индекс пролиферативной активности опухоли достигал 90%. Двое пациентов получали лечение по поводу рецидива с фолликулярными лимфомами. В 2 случаях – первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМБКЛ) и лимфома Беркитта –

после заочной консультации с ведущими гематологами г. Москвы и г. Санкт-Петербурга выбраны интенсивные схемы ПХТ по протоколам R-DA-EPOCH-21 с обязательной поддержкой Г-КСФ и использованием антибактериальных и антимикотических препаратов. У 27 пациентов с классическим вариантом ЛХ лидирующее место занимали больные с нодулярным склерозом 1-2 типов (48%) и смешанно-клеточной формой заболевания (33%). У 4 больных наблюдался вариант лимфоидного истощения. 80% из группы пациентов с данной гистологической структурой опухоли прошли иммуногистохимическое исследование.

Предлагаемые схемы лечения неходжкинских лимфом (НХЛ). В выборе лечения всех разновидностей НХЛ ведущей остается схема СНОР-СНОЕР-21 + Rituximab (ритуксимаб; русский аналог – Ацеллбия®). Данная схема используется при В- и Т-клеточных лимфомах. С учетом отсутствия экспрессии CD-20 лимфоцитами опухоли при Т-клеточных лимфомах, в схему лечения таргетный препарат (ритуксимаб) не включался. У пациентов старших возрастных групп (70 лет и выше) с серьезной кардиологической патологией из схемы лечения исключен препарат антрациклинового ряда (доксорубин) в связи с его токсическим воздействием на сердечную мышцу. Поэтому у 4 пациентов применялась схема R-CVP. Также использовались редуцированные варианты схемы R-СНОР-21 для возрастных пациентов и схема R-miniСНОР-21, которая показала хорошую эффективность и переносимость у данной категории больных. В 5 случаях использована интенсифицированная схема по протоколу R-DA-EPOCH-21 с обязательной поддержкой Г-КСФ до 15 дня цикла, так как регистрируемая раннее лейкопения наблюдалась в 99% случаев. В 2016 г. пролечен 1 пациент с установленным диагнозом агрессивной НХЛ (ДБКЛ) на фоне вируса иммунодефицита человека. Совместно с коллегами из центра профилактики и лечения ВИЧ на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) удалось провести 4 полноценных курса ПХТ по схеме R-СНОР-21 с интратекальным введением цитостатиков и оставить пациента на терапии моноклональным антителом (ритуксимаб) и продолженной ВААРТ терапией с неподтвержденной полной ремиссией (ПЭТ-КТ не проведено). Двое пациентов с НХЛ и сопутствующим вирусным гепатитом-В получали курсы ПХТ с включением ритуксимаба на фоне противовирусной терапии и контроля вирусной нагрузки на минимальных значениях. Нужно отметить, что в отделении ХТО активно продолжают использоваться интенсифицированные режимы с учетом морфологической характеристики опухоли, стадии заболевания и высокого IP1 индекса риска прогрессирования заболевания, что в первую очередь улучшает шансы на выздоровление и длительность безрецидивного периода. Флударабин-содержащие режимы (R-FC), а также высокодозные курсы (R-DHAP, R-CEM, R-бендамустин) применялись у ограниченного числа пациентов, как правило, во 2-3 линии при резистентных формах агрессивных В-клеточных лимфом.

Предлагаемые схемы лечения лимфом Ходжкина (ЛХ). При локализованных стадиях без факторов риска, а также у пациентов в возрастной группе старше 60 лет с серьезными сопутствующими заболеваниями в 13 случаях при классических вариантах ЛХ использовались схемы АВВД: при распространенных стадиях в молодой когорте больных с факторами риска использовались интенсифицированные программы (ВЕА-СОРР-14 с обязательной поддержкой Г-КСФ). Данное лечение получили 8 пациентов с выраженным положительным эффектом, 6 курсов по данной схеме укладывались в 3 месяца лечения. Основные побочные действия, наблюдаемые у данных пациентов на интенсифицированных протоколах лечения – гематологические осложнения (лейкопения 2-3 степени, анемия средней и легкой степени, тромбоцитопения легкой степени, агранулоцитоз), миалгия, миастения, полинейропатия, снижение памяти. Протоколы СЕОР, РVAG, РЕРС выбраны для пожилых пациентов с отягощенным анамнезом по сопутствующим заболеваниям со стороны сердечно-сосудистой системы, наличием вирусного гепатита С, синдрома Меллори-Вейса. Лечение по протоколам бендамустин, РЕРС, В-Save использовалось при рецидивах [4, 5].

Непосредственную эффективность лечения оценивали в соответствии со следующими критериями:

- полная ремиссия – полное отсутствие клинических проявлений заболевания (при их наличии до лечения), сокращение размеров опухоли от исходных более чем на 75% и отдельных лимфатических узлов до 15 мм по наибольшему диаметру, если до начала лечения их размеры были больше. Допустимо наличие любого размера остаточного образования при негативном результате ПЭТ. Эффект должен был сохраняться более 3 мес. после завершения противоопухолевого лечения;
- частичная ремиссия – уменьшение опухолевой массы более чем на 50% от исходной, но менее чем на 75%;
- стабилизация – уменьшение опухоли более чем на 25%, но менее чем на 50% от исходной при отсутствии новых очагов и длительности наблюдения более 3 мес.
- прогрессирование – увеличение опухоли более чем на 25% от исходной или появление новых очагов;
- как первично-резистентных расценивали пациентов, не достигших частичной ремиссии после завершения терапии или имевших прогрессирование в процессе лечения или в сроки менее 3 мес. от его завершения;
- под рецидивом понимали появление новых очагов поражения и/или увеличение резидуальных опухолевых очагов.

По результатам лечения пациентов с НХЛ суммарная непосредственная эффективность после завершения программы составила 22% (16 чел.) с подтвержденной и неподтвержденной по ПЭТ полной ремиссией. Частичная ремиссия отмечена у 16% (11 чел.), часть из них в последующем не получала дополнительного лечения, 6 пациентов остались на поддерживающей терапии таргетным препаратом ритуксимаб

в дозе 375 мг/м² 1 раз в 2 месяца в течение 2 лет. В 29% случаев (20 чел.) больные получили комбинированное лечение с включением ДЛТ на область остаточной опухоли, что помогло перевести отдельные случаи с частичной ремиссией в полные. В процессе лечения остаются 9 человек. В 7 случаях (10%) отмечена первичная резистентность к проводимым схемам лечения

или прогрессирование опухоли, 4 пациента погибли от основного заболевания в условиях паллиативных отделений ЦРБ и ХТО АООД. Количество курсов зависело от ответа на химиотерапию и составило в среднем 6 курсов. Максимальное число курсов ПХТ – 12 (рис. 3).



Рис. 3. Результаты лечения пациентов с неходжкинскими лимфомами (абс.; %).

По результатам лечения пациентов с ЛХ в 31% случаев (13 чел.) достигнут полный ответ, что подтверждено данными ПЭТ-КТ. Комбинированное (химио-лучевое) лечение получили 29% (12 чел.), в процессе лечения находятся 5 человек. В среднем проводилось 6 курсов ПХТ по программам ВЕАСОРР-14 и АВВД, при местно-распространенном процессе, когда задействована легочная ткань, после обсуждения с врачами радиологами, проводилось до 8 курсов ПХТ с профилактической защитой легочной ткани (бисептол в дозировке 960 мг и противовирусная терапия).

Лечение по рецидиву ЛХ получили 5 пациентов, в одном случае пациентка с рецидивом ЛХ IV стадии была беременной. После 1 курса ПХТ по схеме АВВД родоразрешение в 36 недель, родился здоровый ребенок, после чего пациентку перевели на интенсифицированную программу по протоколу ВЕАСОРР-14. В 2 случаях с первично резистентным вариантом течения ЛХ у пожилой пациентки и рецидивирующей формой ЛХ у молодого мужчины с гепатитом С не удалось достигнуть ремиссии (рис. 4).

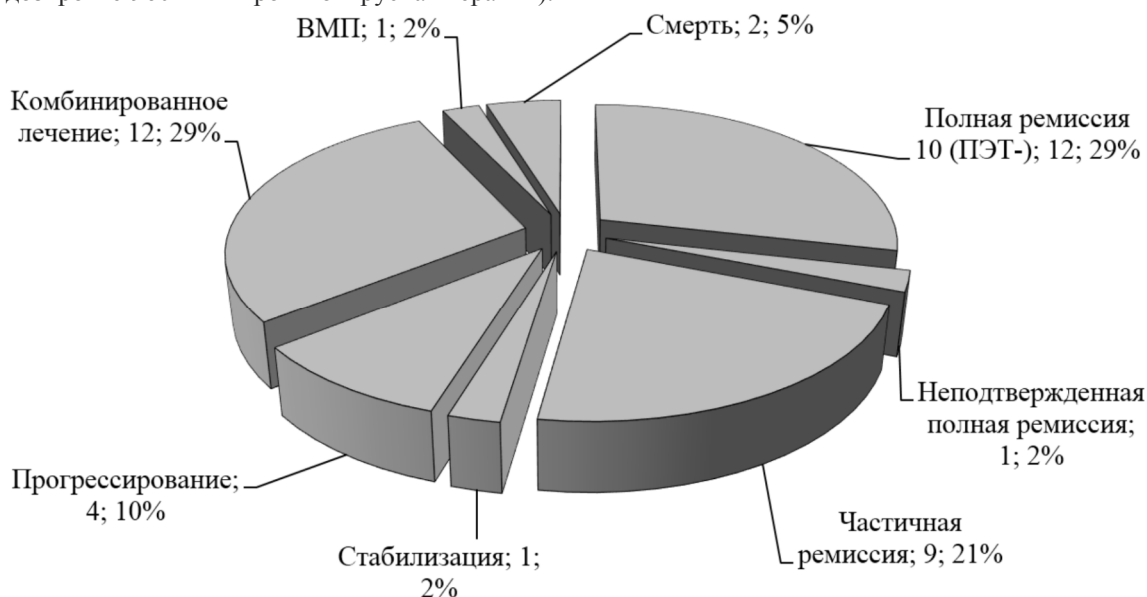


Рис. 4. Результаты лечения пациентов с лимфомой Ходжкина (абс.; %).

Улучшить результаты лечения (перевести частичную ремиссию в полную) мы пытались с помощью проведения ДЛТ на область остаточной опухоли или путем интенсификации лекарственного лечения ± ДЛТ. Следует отметить, что у некоторых больных полная ремиссия была констатирована не сразу после завершения всей программы лечения, а только через несколько месяцев наблюдения, так как отмечалось дальнейшее уменьшение резидуальной опухоли в средостении. В связи с этим нам представляется, что наличие остаточного образования в средостении после завершения индукционной терапии не всегда диктует необходимость интенсификации лечения. Учитывая вероятность остаточного фиброза (в том числе и больших размеров) и высокую токсичность «терапии спасения», целесообразно подтверждение жизнеспособности опухоли – проведение ПЭТ-КТ или биопсии. При сохраняющейся активной опухоли показана дальнейшая интенсификация лечения. В случае выявления фиброзной ткани оправдана наблюдательная тактика.

Заключение

Использование режима R-СНОР/СНОЕР-21 остается ведущим в лечении большинства вариантов агрессивных и индолентных НХЛ. В старшей возрастной группе пациентов с НХЛ исключение антрациклинов из схем ПХТ позволяет получать хорошие результаты лечения, сохранять достойное качество жизни и уменьшать частоту побочных действий цитостатиков на сердечную мышцу. Но исключение антрациклинов из схем ПХТ при агрессивных вариантах НХЛ снижает безрецидивный период течения заболевания и не всегда удается достичь полных ремиссий, поэтому использование программ R-mini СНОР-21 делает возможным достижение намеченных планов в лечении данных видов НХЛ. Интенсификация терапии при ПМБКЛ, лимфоме Беркитта, всех агрессивных НХЛ с высоким пролиферативным индексом позволяет в 90% случаев получить полную подтвержденную клинкогематологическую ремиссию. Адекватная сопроводительная терапия дает возможность с большим успехом лечить данную категорию больных.

В лечении ЛХ с факторами риска, с распространенными стадиями, с массивным опухолевым поражением стало возможным использование интенсифицированных схем, путем сокращения интервалов между курсами ПХТ (ВЕАСОРР-14), либо путем увеличения дозы цитостатика (ВЕАСОРР-эскалированный), что сокращает время проведения 6 курсов ПХТ до 3 месяцев. Выбор интенсифицированных программ оправдан в данном случае, так как это помогает увеличить длительность безрецидивного интервала путем стойкой полной ремиссии и избежать высокодозных курсов ПХТ, используемых в «терапии спасения» при рецидивах заболевания и неуверенности в активном использовании трансплантационной койки.

В лечении агрессивных НХЛ с учетом высокого риска нейтролейкемии активно внедряется в схемы лечения интратекальное введение цитостатиков. Значительный опыт накоплен в лечении пациентов с сопут-

ствующими вирусными гепатитами В, С и ВИЧ-инфекцией. На фоне грамотного назначения антиретровирусной терапии и постоянного мониторинга вирусной нагрузки удается полноценно провести все курсы ПХТ с использованием моноклонального антитела (ритуксимаб).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобкова М.М., Семочкин С.В., Иванова В.Л., Агафонова О.Г., Антипова Л.А., Вольченко Н.Н., Дергачева В.В., Захаров О.Д., Кудинов Ю.А., Куликова С.С., Кочкарева Ю.Б., Лобанова Н.А., Лазарев И.Е., Ларичева Е.В., Магомедова Л.А., Малахова Н.В., Маркарян В.Г., Муха Л.А., Миненко С.В., Остренкова Т.Ю., Ованесова Е.В., Пересторонина Т.Н., Рыбакова М.Е., Самышина Е.А., Птушкин В.В. Эффективность применения интенсивной полихимиотерапии в лечении молодых больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой из клеток герминального центра // Онкогематология. 2009. №4. С.4–11.
2. Воробьев В.И., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г., Лорие Ю.Ю., Магомедова А.У., Меликян А.Л., Мангасарова Я.К., Марьян Д.С., Дубровин Е.И., Обухова Т.Н., Махиня С.А., Жеребцова В.А., Вернюк М.А., Тюрина Н.Г., Савченко В.Г. Мантийноклеточная лимфома: программное лечение первичных больных в возрасте до 65 лет // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2013. Т.6, №3. С.274–281.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2017. 236 с.
4. Клиническая онкогематология, Руководство для врачей / под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2007. 1112 С.
5. Лопаткина Т.Н., Абдурахманов Д.Т., Волчкова Е.В., Танащук Е.Л. Энтекавир в лечении реактивации HBV-инфекции при химиотерапии В-клеточной лимфомы // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012. №5. С.66–74.
6. Поддубная И.В. Рецидивы фолликулярной лимфомы: проблемы и пути решения // Современная онкология. 2011. №1. С.10–15
7. Поддубная И.В., Москаленко О.А., Балакирева Ю.Н. Неходжкинские лимфомы маргинальной зоны // Современная онкология. 2006. Т.8, №1. С.8–12.
8. Engert A., Plütschow A., Eich H.T., Lohri A., Dörken B., Borchmann P., Berger B., Greil R., Willborn K.C., Wilhelm M., Debus J., Eble M.J., Sökler M., Ho A., Rank A., Ganser A., Trümper L., Bokemeyer C., Kirchner H., Schubert J., Král Z., Fuchs M., Müller-Hermelink H.K., Müller R.P., Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma // N. Engl. J. Med. 2010. Vol.363, №7. P.640–652.
9. Friedberg J.W., Taylor M.D., Cerhan J.R., Flowers C.R., Dillon H., Farber C.M., Rogers E.S., Hainsworth J.D., Wong E.K., Vose J.M., Zelenetz A.D., Link B.K. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study // J. Clin. Oncol. 2009. Vol.27,

№8. P.1202–1208.

10. Phan J., Mazloom A., Medeiros L.J., Zreik T.G., Wogan C., Shihadeh F., Rodriguez M.A., Fayad L., Fowler N., Reed V., Horace P., Dabaja B.S. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol.28, №27. P.4170–4176.

11. Rieger M., Osterborg A., Pettengell R., White D., Gill D., Walewski J., Kuhnt E., Loeffler M., Pfreundschuh M., Ho A.D. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study // *Ann. Oncol.* 2011. Vol.22, №3. P.664–670

12. Lidge T., Specht L., Yachalom J., Aleman B., Berthelsen A.K., Constine L., Dabaja B., Dharmarajan K., Ng A., Ricardi U., Wirth A. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma target – definition and dose guidelines from the ILROG // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol.89, №1. P.49–58.

REFERENCES

1. Bobkova M.M., Semochkin S.V., Ivanova V.L., Agafonova O.G., Antipova L.A., Volchenko N.N., Dergacheva V.V., Zacharov O.D., Kudinov Yu.A., Kulikova S.S., Kochkareva Yu.B., Lobanova N.A., Lazarev I.E., Laricheva E.V., Magomedova L.A., Malachova N.V., Markaryan V.G., Mucha L.A., Minenko S.V., Ostrenkova T.Yu., Ovanesova E.V., Perestoronina T.N., Ribakova M.E., Samischina E.A., Ptuschkina V.V. Intensive polychemotherapy efficacy in young adults with diffuse B-large cells lymphoma from germinal center cells. *Oncogematologiya* 2009; 4:4–11 (in Russian).

2. Vorobyev V.I., Kravchenko S.K., Gemdzhyan E.G., Loriye Yu.Yu., Magomedova A.U., Melikyan A.L., Mangasarova Ya.K., Marin D.S., Dubrovin Ye.I., Obukhova T.N., Makhinya S.A., Zherebtsova V.A., Vernyuk M.A., Tyurina N.G., Savchenko V.G. Mantle cell lymphoma: program therapy for untreated patients under 65 years. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* 2013; 6(3):274–281 (in Russian).

3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., editors. The state of oncologic care for the population of Russia in 2016. Moscow; 2017 (in Russian).

4. Volkova M.A., editor. Clinical oncohaematology.

Moscow: Meditsina; 2007 (in Russian).

5. Lopatkina T.N., Abdurakhmanov D.T., Volchkova E.V., Tanashchuk E.L. Entecavir in the treatment of reactivation of hepatitis B virus infection in chemotherapy for B-cell lymphoma. *Èpidemiologiya i Infekcionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy* 2012; 5:66–74 (in Russian).

6. Poddubnaya I.V. Relapses of follicular lymphoma: problems and solutions. *Sovremennaya onkologiya* 2011; 1:10–15(in Russian).

7. Poddubnaya I.V., Moskalenko O.A., Balakireva Yu.N. Non-Hodgkin's lymphoma of the marginal zone. *Sovremennaya onkologiya* 2006; 8(1):8–12 (in Russian).

8. Engert A., Plütschow A., Eich H.T., Lohri A., Dörken B., Borchmann P., Berger B., Greil R., Willborn K.C., Wilhelm M., Debus J., Eble M.J., Sökler M., Ho A., Rank A., Ganser A., Trümper L., Bokemeyer C., Kirchner H., Schubert J., Král Z., Fuchs M., Müller-Hermelink H.K., Müller R.P., Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(7):640–652.

9. Friedberg J.W., Taylor M.D., Cerhan J.R., Flowers C.R., Dillon H., Farber C.M., Rogers E.S., Hainsworth J.D., Wong E.K., Vose J.M., Zelenetz A.D., Link B.K.. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(8):1202–1208.

10. Phan J., Mazloom A., Medeiros L.J., Zreik T.G., Wogan C., Shihadeh F., Rodriguez M.A., Fayad L., Fowler N., Reed V., Horace P., Dabaja B.S. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(27):4170–4176.

11. Rieger M., Osterborg A., Pettengell R., White D., Gill D., Walewski J., Kuhnt E., Loeffler M., Pfreundschuh M., Ho A.D. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann. Oncol.* 2011; 22(3):664–670.

12. Lidge T., Specht L., Yachalom J., Aleman B., Berthelsen A.K., Constine L., Dabaja B., Dharmarajan K., Ng A., Ricardi U., Wirth A. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma target – definition and dose guidelines from the ILROG. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 89(1):49–58

Поступила 24.10.2017

Контактная информация

Виктор Петрович Гордиенко,

лучевой терапии с курсом онкологии,

Амурская государственная медицинская академия,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: maks_120204@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Viktor P. Gordienko,

MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Radiation Diagnostics and Radiotherapy with Oncology Course,

Amur State Medical Academy,

95 Gorkogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: maks_120204@rambler.ru