

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## Конвенциональная и конформная лучевая терапия с модуляцией пучка по интенсивности и без таковой при лимфоме Ходжкина II стадии с поражениями выше диафрагмы

Ю.Н. Виноградова<sup>1</sup>, Е.И. Иванова<sup>1</sup>, А.И. Чумаченко<sup>1</sup>,  
Е.В. Смирнова<sup>2</sup>, Г.И. Андреев<sup>2</sup>, А.М. Калесник<sup>2</sup>,  
Н.А. Воробьев<sup>2</sup>, Н.В. Ильин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, ул. Ленинградская, д. 70, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

<sup>2</sup>ООО «Центр ядерной медицины Международного института биологических систем им. С.М. Березина», ул. Карла Маркса, д. 43, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

## РЕФЕРАТ

**Цель.** Повышение эффективности химиолучевого лечения больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) II стадии с поражениями выше диафрагмы в условиях разных режимов фракционирования (обычного [ОФ], мультифракционирования [МФ]) и объемов облучения (мантиевидного, облучения пораженных зон [IFRT] или областей [ISRT]).

**Материалы и методы.** В исследование включено 317 пациентов с классической ЛХ II стадии с поражениями выше диафрагмы, получавших химиолучевое лечение в РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова в 1986–2015 гг. ( $n = 301$ ) и в МИБС им. С.М. Березина в 2014–2016 гг. ( $n = 16$ ). Средний возраст больных составил 30,9 года (диапазон 18–65 лет); мужчин было 107, женщин — 210. Диагноз у всех больных был подтвержден иммуноморфологическим исследованием. Программу терапии с учетом прогностических факторов, как правило, составляли 2–6 циклов АВВД с последующей лучевой терапией (ЛТ) в режиме ОФ ( $n = 153$ ) или МФ ( $n = 148$ ). Использовались принципы мантиевидного облучения или IFRT до СОД 30–40 Гр (2D-планирование,  $n = 237$ ) либо ISRT до СОД 30–40 Гр (3D-планирование,  $n = 80$ , только ОФ). Режим МФ применяли только при 2D-планировании, мантиевидном облучении и IFRT, а режим ОФ — при 2D ( $n = 89$ ) в таком же объеме ЛТ и 3D-планировании с применением конформной ЛТ (3D-КЛТ) в объеме ISRT до СОД 30–36 Гр ( $n = 80$ ); у 16 больных — с модуляцией пучка по интенсивности (IMRT) и у 64 — без таковой.

**Результаты.** Объективный ответ (ПР + ЧР) в группе 2D-планирования констатирован у 235 (99,2 %) из 237 больных. Прогрессирование заболевания наблюдали у 2 (0,8 %) пациентов. Из 235 больных с ремиссией у 222 (94,5 %) зафиксирована ПР, а у 13 (5,5 %) — ЧР. Всего в группе конвенциональной ЛТ рецидивы развились у

## LYMPHOID TUMORS

## Conventional and Conformal Radiotherapy with and without Beam Intensity Modulation in Patients with Stage II Hodgkin's Lymphoma with Supradiaphragmal Lesions

YuN Vinogradova<sup>1</sup>, El Ivanova<sup>1</sup>, Al Chumachenko<sup>1</sup>,  
EV Smirnova<sup>2</sup>, GI Andreev<sup>2</sup>, AM Kalesnik<sup>2</sup>,  
NA Vorob'ev<sup>2</sup>, NV Il'in<sup>1</sup>

<sup>1</sup>AM Granov Russian Research Centre of Radiology and Surgery Technologies, 70 Leningradskaya str., Pesochnyi, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

<sup>2</sup>Nuclear Medicine Centre of SM Berezin International Institute of Biological Systems, 43 Karl Marx str., Pesochnyi, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

## ABSTRACT

**Aim.** To increase the efficacy of chemo-radiotherapy in patients with stage II Hodgkin's lymphoma (HL) with supradiaphragmal lesions by different fractionation (conventional fractionation [CF] and multi-fractionation [MF]) and various radiation volume (mantle radiotherapy, involved field radiotherapy [IFRT] or involved site radiotherapy [ISRT]).

**Materials & Methods.** The clinical trial included 317 patients with stage II classical HL with supradiaphragmal lesions who have received chemo-radiotherapy in AM Granov Russian Scientific Centre of Radiology and Surgery Technologies from 1986 to 2015 ( $n = 301$ ) and in SM Berezin International Institute of Biological Systems from 2014 to 2016 ( $n = 16$ ). The mean age was 30.9 years (range 18–65); the study group included 107 men and 210 women. The diagnosis in all the cases was confirmed by immunomorphologic analysis. The treatment program included 2 to 6 cycles of ABVD regimen followed by CF ( $n = 153$ ) or MF ( $n = 148$ ) radiation therapy. The patients received mantle radiotherapy or IFRT with the cumulative dose of 30 to 40 Gy (2D planning, 237 patients) or ISRT with the cumulative dose of 30 to 40 Gy (3D planning,  $n = 80$ , CF only). The MF-regimen was administered only with 2D planning, mantle radiotherapy and IFRT. The CF-regimen was administered with 2D-planning ( $n = 89$ ) with the same volume of radiation and 3D planning using conformal RT (3D-CRT) as ISRT with the cumulative dose of 30 to 36 Gy ( $n = 80$ ). From the total of 80 patients 16 patients were treated with beam intensity modulation (IMRT) and 64 patients were treated without IMRT.

**Results.** The treatment response (both complete and partial remission) was reported in 235 (99.2 %) of 237 patients of 2D planning group. In 2 cases (0.8 %) a progression of disease was diagnosed. Out of 235 patients with remission 222 (94.5 %) had a complete remission and 13 (5.5 %) had a partial

19 (8,1%) пациентов. Общая 5- и 10-летняя выживаемость (ОВ) была одинаковой и составила  $98,0 \pm 1,4\%$ , а безрецидивная (БРВ) —  $85,9 \pm 1,3\%$ . У больных с ОФ 5- и 10-летняя ОВ составила  $97,8 \pm 1,7\%$ , а БРВ на эти же сроки при стандартном режиме фракционирования —  $85,0 \pm 1,5\%$ , при МФ —  $86,2 \pm 1,6\%$  ( $p > 0,1$ ). Общее число местных лучевых реакций в целом и лучевых пневмонитов в частности было значительно меньше при облучении 2 раза в день, чем при ОФ в условиях 2D-планирования и мантиевидного облучения. Уменьшение объема облучения с мантиевидного до IFRT также снижало число пневмонитов. Количество эзофагитов не различалось при разных режимах фракционирования и указанных объемах облучения. Результаты анализа подтверждают полное отсутствие лучевых перикардитов при двух видах конформной ЛТ: с IMRT и без таковой. Пневмониты также не наблюдались при IMRT, но были при 3D-КЛТ и 2D-ЛТ, их число было статистически значимо выше. Частота эзофагитов в группе КЛТ ( $n = 80$ ) была почти в 2 раза ниже таковой при конвенциональной ЛТ (22,5 и 43,9%;  $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Снижение частоты непосредственных местных лучевых реакций является главным достоинством новых технологий, которые, несомненно, послужат основой профилактики серьезных поздних лучевых осложнений, влияющих на продолжительность и качество жизни больных ЛХ.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, лучевая терапия, фракционирование, 2D- и 3D-планирование.

**Получено:** 16 сентября 2017 г.

**Принято в печать:** 5 декабря 2017 г.

*Для переписки:* Николай Васильевич Ильин, д-р мед. наук, профессор, ул. Ленинградская, д. 70, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758; тел.: +7(812)596-90-35; e-mail: ilyin\_prof@mail.ru.

*Для цитирования:* Виноградова Ю.Н., Иванова Е.И., Чумаченко А.И. и др. Конвенциональная и конформная лучевая терапия с модуляцией пучка по интенсивности и без таковой при лимфоме Ходжкина II стадии с поражениями выше диафрагмы. Клиническая онкогематология. 2018;11(1):70–77.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-70-77

remission. Within the group treated with the conventional RT 19 (8.1%) patients had recurrent disease. Overall 5- and 10-year survival (OS) was equal and accounted for  $98.0 \pm 1.4\%$ , the disease-free survival (DFS) was also equal between groups and accounted for  $85.9 \pm 1.3\%$ . The rate of 5- and 10-year OS in patients who received CF was  $97.8 \pm 1.7\%$ ; the DFS rate for the same period was  $85.0 \pm 1.5\%$  with standard fractionation and  $86.2 \pm 1.6\%$  with MF ( $p > 0.1$ ). The total number of local radiation reactions and the number of radiation pneumonitis were significantly smaller with the exposure twice daily compared to CF at 2D planning and mantle irradiation. Decreasing the radiation volume from the mantle type to IFRT was shown to reduce the incidence of pneumonitis. The incidence of esophagitis remained the same with different fractionation and the irradiation volumes specified above. The results of the analysis proved the total absence of radiation pericarditis with both types of conformal RT with or without IMRT. No pneumonitis cases were observed with IMRT; the use of 3D-CRT and 2D-RT significantly increased the incidence of pneumonitis. The incidence of esophagitis within the CRT-group ( $n = 80$ ) was 2 times lower compared to the conventional RT (22.5% and 43.9%;  $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** The innovative technologies of radiation therapy allowed to reduce the incidence of early local radiation reactions. These technologies will be the basis for preventing severe late radiation complications that reduce the life expectancy and quality of life of patients with HL.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, radiotherapy, fractionation, 2D and 3D planning.

**Received:** September 16, 2017

**Accepted:** December 5, 2017

*For correspondence:* Nikolai Vasil'evich Il'in, PhD, Professor, 70 Leningradskaya str., Pesochnyi, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758; Tel.: +7(812)596-90-35; e-mail: ilyin\_prof@mail.ru.

*For citation:* Vinogradova YuN, Ivanova EI, Chumachenko AI, et al. Conventional and Conformal Radiotherapy with and without Beam Intensity Modulation in Patients with Stage II Hodgkin's Lymphoma with Supradiaphragmal Lesions. Clinical oncohematology. 2018;11(1):70–77.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-70-77

## ВВЕДЕНИЕ

История развития лучевой терапии (ЛТ) лимфомы Ходжкина (ЛХ) имеет важное значение для понимания путей совершенствования ЛТ злокачественных новообразований в целом [1, 2]. Наиболее впечатляющие успехи в этом направлении достигнуты в лечении больных ЛХ ранних стадий, которые составляют более половины всех пациентов. При этом II стадия значительно превалирует по частоте над первой. Роль ЛТ в лечении больных ЛХ II стадии изменилась за последние годы в связи с повсеместным внедрением современной и постоянно развивающейся полихимиотерапии (ПХТ). Способы комбинированной лекарственной терапии, состоящей из нескольких циклов ABVD или подобных

режимов, и консолидирующей ЛТ в объеме облучения зон первичного поражения стал стандартом в ведущих клиниках Европы, США и России [3, 4]. Попытки исключить ЛТ из лечебных программ при II стадии ЛХ приводили к увеличению количества рецидивов, ухудшению показателей безрецидивной и бессобытийной выживаемости. При этом рецидивы в химиотерапевтической группе исследований были ранними и распространенными, а при комбинированном химиолучевом способе — поздними и локальными [5–8]. При комбинированном химиолучевом способе уменьшение объема ЛТ до исходно пораженных зон (involved field radiotherapy, IFRT) не ухудшает отдаленные результаты лечения по сравнению с субтотальным нодальным или только мантиевидным облучением [9–11].

У больных ЛХ II стадии поражения выше диафрагмы встречаются в 90 % случаев и прогностически это более благоприятная локализация, чем ниже диафрагмы [12]. Обычное фракционирование (ОФ) используется давно, однако, исходя из радиобиологических соображений, при ЛХ оно не является оптимальным [13]. По мнению известного американского радиолога в области лимфом проф. J. Yahalom, в плане развития лучевого метода разовые и суммарные дозы, а также объемы облучения целесообразно снизить [14]. В связи с этим попытки совершенствования фракционирования при ЛХ актуальны в т. ч. при комбинированном химиолучевом подходе [15–18]. Режим мультифракционирования (МФ), разработанный в нашем Центре, используется уже в течение 20 лет.

При распространенных стадиях отмечается снижение гематологических осложнений и улучшение отдаленных результатов [16, 19, 20]. Однако исследований, посвященных сочетанию разных объемов облучения и фракционирования при ЛХ II стадии, до настоящего времени не проводилось. В последние годы начали разрабатываться концепции облучения при ранних стадиях ЛХ. Они предусматривают еще большее уменьшение объема — до облучения только пораженных лимфатических узлов (involved node radiotherapy, INRT) или областей (involved site radiotherapy, ISRT). В практическом плане последний подход более приемлем [21]. Оценка при этом лучевых нагрузок на здоровые органы и ткани, местных лучевых осложнений в условиях конформной ЛТ с или без модуляции пучка по интенсивности актуальна и недостаточно изучена.

Цель настоящего исследования — повысить эффективность химиолучевого лечения больных ЛХ II стадии с поражениями выше диафрагмы при разных режимах фракционирования и объемах облучения.

Для реализации этой цели были поставлены и решены следующие задачи.

1. Оценены непосредственные (достижение полной или частичной ремиссии, прогрессирование) и отдаленные результаты терапии (частота рецидивов, общая и безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость) в условиях 2D-планирования ЛТ при ОФ и МФ.
2. Изучен характер и определена частота местных лучевых реакций в легких, сердце и пищеводе при стандартном фракционировании и МФ в условиях 2D-планирования при мантиевидном облучении и облучении пораженных зон (involved field radiotherapy, IFRT).
3. Проведен сравнительный анализ дозного распределения на органы риска и лучевых реакций при конформной ЛТ в условиях ISRT с модуляцией и без модуляции интенсивности пучка и при 2D-планировании в условиях мантиевидного облучения и IFRT.

ниями выше диафрагмы, получавших химиолучевое лечение в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова МЗ РФ (РНЦРХТ) в период с 1986 по 2015 г. включительно ( $n = 301$ ) и в Международном институте биологических систем им. С.М. Березина (МИБС) в 2014–2016 гг. ( $n = 16$ ). Средний возраст больных составил 30,9 года (диапазон 18–65 лет); мужчин было 107, женщин — 210. Диагноз у всех больных был подтвержден иммуногистохимическим исследованием. Распределение больных в соответствии с вариантами ЛХ:

- лимфоцитарное преобладание ( $n = 4$ );
- нодулярный склероз ( $n = 227$ );
- смешанно-клеточный вариант ( $n = 86$ );
- лимфоцитарное истощение ( $n = 0$ ).

Клиническое стадирование проводилось в соответствии с классификацией, принятой в 1971 г. в Анн-Арбор [22], с учетом поправок, предложенных группой экспертов в 1989 г. в Котсуолдсе [23]. Поражение лимфатических узлов средостения в целом по группе наблюдали у 219 (69,1 %) пациентов. Экстранодальные поражения были у 26 (8,2 %) больных, в т. ч. с вовлечением легкого ( $n = 16$ ), перикарда ( $n = 7$ ), небной миндалины ( $n = 1$ ), носоглотки ( $n = 1$ ), плечевой кости ( $n = 1$ ). Симптомы интоксикации имели место у 116 (36,6 %) больных. Массивные опухолевые поражения наблюдали у 30 (9,5 %) больных в средостении ( $n = 22$ ) или периферических лимфатических узлах ( $n = 8$ ). Благоприятную прогностическую группу в соответствии с критериями EORTC составило 90 больных, промежуточную — 227.

В программу терапии с учетом прогностических факторов, как правило, входили 2–6 циклов ABVD и последующая ЛТ на линейных ускорителях электронов (ЛУЭ) SL-75-5 (Philips), Elekta Precise и Elekta Axesse в тормозном режиме с энергией 6 МэВ в виде ОФ ( $n = 153$ ) или МФ по 1,2–1,5 Гр 2 раза в сутки через 4 ч ( $n = 148$ ). Использовались принципы мантиевидного облучения ( $n = 117$ ) или IFRT (2D-планирование,  $n = 120$ ) [21, 24] до общей суммарной дозы (СОД) 30–40 Гр либо ISRT до таких же СОД (3D-планирование,  $n = 80$ , только ОФ). Режим МФ у 148 пациентов применяли только при 2D-планировании, мантиевидном облучении и IFRT, а режим ОФ — при 2D-планировании ( $n = 89$ ) в таком же объеме ЛТ. 3D-планирование с применением конформной ЛТ (3D-КЛТ) в объеме облучения пораженных областей до СОД 30–36 Гр получило 80 пациентов, из них 16 больных — с модуляцией пучка по интенсивности и 64 — без него. Таким образом, оценку режима фракционирования осуществляли только в условиях 2D-планирования.

Число больных, получавших ЛТ в разных режимах фракционирования при 2D-планировании, в пределах прогностических групп представлено в табл. 1.

Таким образом, в группе МФ было больше больных с промежуточной группой прогноза и меньше — с благоприятной, чем в группе ОФ. Оценка лучевых реакций со стороны легких, сердца и пищевода проводили только у больных с вовлечением в опухолевый процесс лимфатических узлов средостения с или без других поражений — всего 187 пациентов, в т. ч. 123 — с 2D-ЛТ и 64 — с 3D-КЛТ. У 123 больных с конвенциональной ЛТ частота мантиевидного облучения и

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал исследования составили клинические наблюдения и медицинская документация 317 первичных больных с классической ЛХ II стадии с пораже-

**Таблица 1.** Соотношение пациентов, разных прогностических групп и режимов фракционирования при 2D-планировании

Группа прогноза	Режим фракционирования		Всего	<i>p</i>
	ОФ	МФ		
Благоприятная	35 (39,3 %)	30 (20,3 %)	65 (27,4 %)	0,05
Промежуточная	54 (60,7 %)	118 (79,7 %)	172 (72,6 %)	< 0,01
Всего	89 (100,0 %)	148 (100,0 %)	237 (100,0 %)	

МФ — мультифракционирование; ОФ — обычное фракционирование.

**Таблица 2.** Мантиевидное облучение и облучение зон первичного поражения при разных режимах фракционирования

Режим фракционирования	Мантиевидное облучение	IFRT	Всего
ОФ	25 (36,2 %)	20 (37,0 %)	45 (36,6 %)
МФ	44 (63,8 %)	34 (63,0 %)	78 (63,4 %)
Всего	69 (100,0 %)	54 (100,0 %)	123 (100,0 %)

МФ — мультифракционирование; ОФ — обычное фракционирование.

IFRT при разных режимах фракционирования представлена в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, распределение больных ЛХ II стадии в соответствии с объемом облучения в группах с разным режимом фракционирования статистически значимо не различалось ( $p > 0,1$ ).

ЛТ при 2D-планировании осуществляли на следующих радиотерапевтических установках:

- линейный ускоритель СЛ-75-5 (Е.301.248.ТУ; НИИ электрофизической аппаратуры им. Д.В. Ефремова, Россия);
- линейный ускоритель SL-75-5 (МЗР № 97/70 от 2.07.1997, Philips, Великобритания).

Пациентам группы с 3D-КЛТ предлучевую подготовку выполняли на КТ-симуляторе Toshiba Aquilion (шаг среза 4–4 мм). ЛТ проводили на ЛУЭ Elekta Precise и Elekta Axesse в тормозном режиме с энергией 6 МэВ. Контроль укладки пациентов осуществляли с помощью систем рентгеновской визуализации XVI и iView GT.

Планирование крупнопольного (мантиевидного) облучения проводили согласно международным и российским рекомендациям [24, 25]. Облучение IFRT выше диафрагмы предполагает 5 регионов: шейный (с одной стороны), средостение, включая лимфатические узлы ворот легких с обеих сторон, подмышечный (с одной стороны), включая над- и подключичные лимфатические узлы [26].

В последние годы в Европе и США [5, 27] используют концепции INRT и ISRT. Последняя более приемлема в практике, поэтому мы при КЛТ применяли именно ISRT. При обоих подходах облучаемый объем значительно сокращается по сравнению с IFRT. При этом применяли модуляцию пучка по интенсивности (МИБС,  $n = 16$ ) или стандартную 3D-КЛТ (РНЦРХТ,  $n = 64$ ).

Непосредственные и отдаленные результаты лечения, местные лучевые реакции со стороны легких, пищевода и сердца регистрировали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [28], критериями В.Д. Cheson для лимфом (1999, 2007 гг.), классификацией Радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по изучению и лечению

рака (RTOG/EORTC) и общими критериями токсичности Национального института рака США (NCI CTC) [29–31]. Критериями для установления клинически выраженного пульмонита и эзофагита у пациентов были связь с предшествующим облучением, наличие симптомов и объективных данных. Различия показателей оценивались с помощью критерия Стьюдента и непараметрического критерия Фишера [32], применяли коэффициент корреляции  $r$ , оценивали общую и безрецидивную выживаемость актуальным интервальным методом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ С 2D-ПЛАНИРОВАНИЕМ

В исследование включено 237 больных ЛХ II стадии с поражениями выше диафрагмы, получавших химиолучевое лечение в 1986–2013 гг. в РНЦРХТ. Проводилось 2–6 циклов АВВД в зависимости от установленной прогностической группы. ЛТ осуществляли на ЛУЭ в тормозном режиме с энергией 6 МэВ и использованием ОФ ( $n = 89$ ) или МФ ( $n = 148$ ) (см. табл. 1). В группе МФ было больше больных с промежуточной прогностической группой и меньше — с благоприятной, чем при ОФ. Поражение средостения наблюдали у 123 (51,9 %) больных. В 80–90-е годы XX в. применялось мантиевидное облучение, а с 2002 г. облучению подвергались только зоны первичного поражения (IFRT). Оценивали непосредственные и отдаленные результаты, а также лучевые реакции. При наличии после полихимиотерапии остаточных образований СОД составляла 36–40 Гр, при отсутствии — 30 Гр. Средняя доза на средостение на уровне бифуркации трахеи составила  $40,8 \pm 0,1$  Гр, на центр сердца —  $36,5 \pm 0,4$  Гр, на спинной мозг —  $30,0 \pm 0,5$  Гр, на верхушки легких —  $44,1 \pm 0,3$  Гр, на медиастинальные отделы легких —  $44,8 \pm 0,2$  Гр. Результаты оценивали на 1.03.2015.

Объективный ответ (полная + частичная ремиссия) в целом по группе наблюдали у 235 (99,2 %) больных. Прогрессирование заболевания отмечено у 2 (0,8 %) пациентов, оба получили облучение в режиме МФ и были из промежуточной группы. Из 235 больных с ремиссией у 222 (94,5 %) зафиксирована полная ремиссия, у 13 (5,5 %) — частичная. Соотношение глубины ремиссии при разных режимах фракционирования оказалось одинаковым: полная — 83 (93,3 %) из 89 пациентов при ОФ, 139 (95,2 %) из 146 — при МФ ( $p > 0,1$ ); частичная — 6 (6,7 %) из 89 пациентов при ОФ, 7 (5 %) из 139 — при облучении 2 раза в день ( $p > 0,1$ ). Всего в группе рецидивы развились у 19 (8,1 %) пациентов, в т. ч. у 11 (7,5 %) из 146 при облучении 2 раза в день и у 8 (9 %) из 89 при ОФ ( $p > 0,1$ ).

В целом рецидивы (10 локальных, 9 распространенных) устанавливались в среднем через  $35,8 \pm 7,0$  мес. (диапазон 11–125 мес.), т. е. через 3 года от начала лечения. В срок менее года ранний локальный рецидив наблюдали у 1 больного, получавшего облучение 2 раза в день. Остальные рецидивы были поздними и носили

характер локальных или распространенных. Количество распространенных и локальных рецидивов не различалось при разных режимах фракционирования. Распространенные рецидивы установлены у 5 из 11 больных при облучении 2 раза в день, у 4 из 8 — при стандартном облучении ( $p > 0,1$ ); при локальных рецидивах — у 6 из 11 и 4 из 8 больных соответственно ( $p > 0,1$ ). При стандартном режиме облучения рецидивы наблюдали в среднем через  $36,3 \pm 7,9$  мес. (диапазон 18–58 мес.), при облучении 2 раза в день — через  $35,6 \pm 8,2$  мес. (диапазон 11–125 мес.) ( $p > 0,1$ ). Только у 1 больной доказанный морфологически рецидив диагностирован на 11-м году наблюдения. В срок 5–10 лет наблюдения рецидивов не было. За период наблюдения всего в группе умерло 4 больных: 2 — на фоне прогрессирования заболевания на 2-м и 3-м году соответственно; 2 — на фоне прогрессирования рецидивов на 3-м году. Общая 5- и 10-летняя выживаемость в целом по всей группе была одинаковой и составила  $98,0 \pm 1,4$  %; безрецидивная 5- и 10-летняя также одинаковая —  $85,9 \pm 1,3$  %. Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных, получавших ОФ, была  $97,8 \pm 1,7$  %, у получавших облучение 2 раза в день —  $98,5 \pm 1,6$  % ( $p > 0,1$ ); безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость (также одинаковая) при стандартном режиме фракционирования —  $85,0 \pm 1,5$  %, при МФ —  $86,2 \pm 1,6$  % ( $p > 0,1$ ).

Выполнена оценка местных ранних и поздних лучевых реакций со стороны пищевода, легких и сердца после ЛТ. Учитывались только больные, получавшие облучение средостения. Следует отметить, что все лучевые реакции были легкой степени тяжести. При мантиевидном облучении пневмонит наблюдали у 19 из 69 больных, эзофагит — у 30, перикардит — у 1, т. е. всего у 50 (72,5 %) пациентов с лучевыми реакциями. В то же время условиях IFRT ( $n = 54$ ) отмечено 6 пневмонитов, 24 эзофагита, 1 перикардит — всего у 31 (57,4 %) из 54 больных с лучевыми реакциями ( $p = 0,05$ ). Таким образом, постлучевых изменений было больше у больных с крупнопольным облучением. Острые лучевые перикардиты были только у 2 (1,6 %) из 123 пациентов, по одному в каждой группе фракционирования: у 1 (1,3 %) из 78 при МФ и у 1 (2,2 %) из 45 при ОФ ( $p > 0,1$ ).

Эзофагит имел место у 54 (43,9 %) из 123 пациентов: при стандартном фракционировании — у 20 (44,4 %) из 45 больных, при облучении 2 раза в день — у 34 (43,6 %) из 78 ( $p > 0,1$ ). Из 69 пациентов с мантиевидным облучением эзофагит при облучении 2 раза в день наблюдали у 19 (43,2 %) из 44 пациентов, при ОФ — у 11 (44 %) из 25. В условиях IFRT ( $n = 54$ ) эзофагит отмечен у 15 (44,1 %) из 34 больных и у 9 (45 %) из 20 пациентов соответственно, однако различия статистически незначимы. Таким образом, частота лучевых эзофагитов была одинаковой при разных режимах фракционирования в условиях как мантиевидного облучения, так и IFRT.

Пневмониты (0–I степени тяжести) [33] после ЛТ наблюдали у 25 (20,3 %) из 123 пациентов с облучением средостения, в т. ч. у 14 (31,1 %) из 45 при ОФ и у 11 (14,1 %) из 78 при МФ ( $p = 0,01$ ). При мантиевидном облучении пневмониты были у 19 (27,5 %) из 69 пациентов, при IFRT — у 6 (11,1 %) из 54 ( $p = 0,01$ ). При стандартном фракционировании на фоне мантиевид-

ного облучения пневмониты выявлены у 11 (44 %) из 25 пациентов, а при том же объеме ЛТ и облучении 2 раза в день — у 8 (18,2 %) из 44 ( $p = 0,01$ ). ЛТ в объеме IFRT и режиме ОФ привела к развитию пневмонита у 3 (15 %) из 20 пациентов, а в режиме МФ в том же объеме ЛТ — у 3 (8,8 %) из 34 ( $p > 0,1$ ). Таким образом, уменьшение объема ЛТ с мантиевидного до IFRT в целом способствовало снижению числа лучевых реакций в легких. В пределах крупнопольного облучения само по себе облучение 2 раза в день уменьшало частоту пневмонитов. Эту тенденцию наблюдали и у больных с IFRT, однако из-за малого числа наблюдений получить статистически значимые результаты не удалось.

Общее число местных лучевых реакций со стороны легких, сердца и пищевода наблюдали у 81 (65,9 %) из 123 больных с облучением средостения, в т. ч. при ОФ у 35 (77,8 %) из 45, а при МФ у 46 (59 %) из 78 ( $p = 0,01$ ). Частота постлучевых изменений со стороны пищевода и сердца не различалась при разных режимах фракционирования. Однако количество лучевых пневмонитов было значительно меньше при облучении 2 раза в день, чем при ОФ, и снижалось по мере уменьшения объема ЛТ.

Таким образом, непосредственные и отдаленные результаты лечения не различались при комбинированной химиолучевой терапии больных ЛХ II стадии в условиях разных режимов фракционирования. Общее число местных лучевых реакций в целом и количество лучевых пневмонитов в частности было значительно меньше при облучении 2 раза в день, чем при ОФ в условиях 2D-планирования и проведения мантиевидного облучения. Снижение объема облучения с мантиевидного до IFRT также уменьшало число пневмонитов. В то же время количество эзофагитов не различалось при разных режимах фракционирования и указанных объемах облучения.

## АНАЛИЗ ДОЗНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ НА ОРГАНЫ РИСКА И ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ КОНВЕНЦИОНАЛЬНОЙ И КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С И БЕЗ МОДУЛИРОВАНИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ ПУЧКА У БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ СРЕДОСТЕНИЯ

У 80 больных с классической ЛХ II стадии имело место поражение лимфатических узлов средостения и других зон выше диафрагмы. Пациенты получали химиолучевое лечение (2–6 циклов ABVD и КЛТ в различных модификациях) в 2014–2016 гг. в РНЦРХТ ( $n = 64$ ) и МИБС ( $n = 16$ ).

В РНЦРХТ 64 пациентам группы с 3D-КЛТ предлучевую подготовку выполняли на КТ-симуляторе Toshiba Aquillion (шаг среза 4–4 мм).

Этап топометрической предлучевой подготовки включал:

- определение зоны сканирования;
- положение тела пациента на столе по отношению к источнику;
- подбор стандартных фиксирующих средств для обеспечения оптимальной укладки пациента (подголовники);

- изготовление индивидуальных фиксирующих устройств (вакуумных матрасов, термопластических масок);
- нанесение маркировочных меток референсной плоскости на кожу/маску;
- закрепление рентгеноконтрастных меток, маркирующих референсную плоскость;
- выполнение КТ-сканирования по стандартному RTP-протоколу;
- передачу данных на систему оконтуривания FocalPro, MonacoSim 5.0;
- оконтуривание критических структур, определенных врачом-радиотерапевтом;
- оконтуривание зоны интереса в программе FocalPro, MonacoSim 5.0;
- дозиметрический расчет в планирующей станции XiO;
- перенос и маркировку «лечебных» плоскостей в соответствии с расчетами физического этапа.

ЛТ проведена на ЛУЭ Elekta Precise и Elekta Axesse в тормозном режиме с энергией 6 МэВ, а контроль укладки пациентов — системами визуализации XVI и iView GT.

В МИБС лечение 16 пациентов проводили на ЛУЭ Clinac 2100 CD с возможностями 3D-CRT, IMRT, IGRT производства компании Varian Medical Systems (США) и установке для конформной и стереотаксической радиотерапии и радиохирургии TrueBeam STx производства компании Varian Medical Systems (США), поддерживающей возможности технологии RapidArc, SBRT.

Подготовка к ЛТ осуществлялась с использованием высокопольного магнитно-резонансного и мультиспирального компьютерных томографов производства компании Siemens (Германия), ПЭТ/КТ Siemens Biograph 16 slice, с изготовлением индивидуальных средств иммобилизации пациентов (термопластических масок, вакуумных матрасов).

3D-КЛТ осуществляли в режиме ОФ с мультилепестковым коллиматором через 2 противоположащих поля под углом 0 и 180° ( $n = 27$ ), или через несколько (3–5) полей с различных направлений (0, 180, 200, 290 и 360°) ( $n = 25$ ), или использовали модулированную по интенсивности ЛТ ( $n = 16$ ).

У всех 80 больных достигнута ремиссия, в т. ч. полная у 78 (97,5 %) из них. Прогрессирование в процессе первичного химиолучевого лечения не наблюдалось. В целом по группе 3D-КЛТ ( $n = 64$ ) без применения модулированного по интенсивности излучения изучаемые показатели колебались в широких пределах: клинический объем мишени (CTV) — от 200

до 980 см<sup>3</sup>; планируемый объем мишени (PTV) — от 620 до 2400 см<sup>3</sup>; V20 (левое легкое) — от 22 до 68 %; V20 (правое легкое) — от 22 до 50 %; V30 (сердце) — от 20 до 100 %; средняя доза на сердце — от 10 до 38 Гр; максимальная доза на спинной мозг — от 20 до 40 Гр. В табл. 3 представлены объемы облучения и дозиметрические данные 64 пациентов, получавших 3D-КЛТ без модулированного по интенсивности излучения.

Из данных табл. 3 видно, что CTV и PTV больше при поражении лимфатических узлов средостения в сочетании с другими вовлеченными зонами выше диафрагмы, чем только средостения. Это значительно увеличивает V30 на сердце по сравнению с таковым при облучении только средостения. При этом V20 на легкие не различались при разных объемах, но доза на левое легкое была больше при расширенном объеме облучения — средостение в сочетании с другими группами пораженных лимфатических узлов выше диафрагмы.

У 4 молодых женщин изученная максимальная доза на левую молочную железу была в пределах 29–41 Гр (29, 36, 39 и 41 Гр соответственно). Диапазон средней дозы на левую молочную железу составил 1,4–7,8 Гр (1,4, 2,8, 3,0 и 7,8 Гр соответственно), на правую — 0,2–2,2 Гр (0,2, 0,6, 1,7 и 2,2 Гр соответственно). Таким образом, эта методика может дать полноценную защиту от возможных вторых опухолей молочной железы.

У 24 больных с поражением только средостения не выявлено связи между PTV, с одной стороны, и величиной дозиметрических показателей — с другой (сердце — V30, легкие — V20, максимальная доза на спинной мозг, средняя доза на сердце). Коэффициент корреляции  $r = 0$ .

Проведен анализ количества полей (портов) и значений изучаемых дозиметрических данных. Оказалось, что при переднезаднем облучении под углом 0 и 180° средняя доза на сердце составила  $27,6 \pm 1,9$  Гр, а при наличии 3–5 полей —  $25,7 \pm 2,4$  Гр ( $p > 0,1$ ); V30 на сердце —  $45,4 \pm 6,3$  и  $55,5 \pm 5,2$  % соответственно ( $p > 0,1$ ). Таким образом, количество полей не имело значения. Местные лучевые реакции в группе 3D-КЛТ наблюдали у 15 (23,4 %) из 64 пациентов, в т. ч. эзофагиты — у 10 (15,6 %), пульмониты — у 5 (7,8 %); перикардитов не было (0 %).

У всех 16 больных, получавших ЛТ с модуляцией пучка по интенсивности, кроме поражения средостения выявлено вовлечение лимфатических узлов и других зон выше диафрагмы. В табл. 4 представлены крайние и средние значения изучаемых показателей в этой группе.

Таблица 3. Объемы облучения мишени и лучевые нагрузки на критические органы при 3D-КЛТ

Объем облучения	CTV, см <sup>3</sup>	PTV, см <sup>3</sup>	Легкие, V20		Максимальная доза на спинной мозг, Гр	Сердце, V30, %	Средняя доза на сердце, Гр
			Левое, %	Правое, %			
Только средостение, $n = 24$	$345,0 \pm 18,0^*$	$1030,0 \pm 88,0^*$	$31,6 \pm 1,4$	$31,4 \pm 1,5$	$37,3 \pm 1,5$	$33,5 \pm 6,6^*$	$28,0 \pm 4,5$
Средостение + другие зоны поражения, $n = 40$	$465,0 \pm 20,0^*$	$1416,0 \pm 92,0^*$	$33,5 \pm 1,6^{**}$	$26,2 \pm 1,7^{**}$	$34,5 \pm 1,6$	$60,8 \pm 5,8^*$	$32,2 \pm 3,9$
Вся группа, $n = 64$	$420,0 \pm 14,0$	$1271,0 \pm 82,0$	$32,8 \pm 1,3^{**}$	$28,2 \pm 1,3^{**}$	$35,6 \pm 1,3$	$50,6 \pm 4,4$	$30,7 \pm 3,7$

\*  $p < 0,05$  между соответствующими показателями в группах с разными объемами облучения (только средостение или средостение и другие зоны поражения выше диафрагмы).

\*\*  $p < 0,05$  между показателями V20 правого и левого легких.

**Таблица 4.** Дозиметрические параметры в группе больных, получавших лучевую терапию с модулированной интенсивностью излучения

Объем облучения	CTV, см <sup>3</sup>	PTV, см <sup>3</sup>	Легкие, V20		Максимальная доза на спинной мозг, Гр	Сердце, V30, %	Средняя доза на сердце, Гр
			Левое, %	Правое, %			
Средостение + другие пораженные зоны	385,0 ± 61,5 (60–710)	604,0 ± 89,0 (140–1080)	24,0 ± 3,8 (8–50)	16,6 ± 2,4 (10–32)	30,3 ± 2,0 (22–42)	8,1 ± 2,2 (7–38)	7,0 ± 1,5 (2–19)

ПРИМЕЧАНИЕ. В скобках указан диапазон.

**Таблица 5.** Частота местных лучевых реакций при разных видах лучевой терапии у больных ЛХ II стадии с поражениями выше диафрагмы

Осложнения лучевой терапии	Конвенциональная ЛТ, n = 123	3D-КЛТ без IMRT, n = 64	3D-КЛТ с IMRT, n = 16
Эзофагит	54/123 (43,9 %)**	10/64 (15,5 %)**	8/16 (50 %)*
Пневмонит	25/123 (20,3 %)**	5/64 (7,8 %)**	0/16 (0 %)*
Перикардит	2/123 (1,6 %)	0/64 (0 %)**	0/16 (0 %)**
Всего	81/123 (65,9 %)**	15/64 (23,4 %)**	8/16 (50 %)*

\*  $p < 0,05$  при различных видах 3D-КЛТ.

\*\*  $p < 0,01$ .

\*\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с конвенциональной ЛТ.

Сравнивая представленные данные с таковыми группы 3D-КЛТ (см. табл. 3), следует отметить, что в 2 группах больных при одинаковом среднем CTV с различными методиками облучения у пациентов с модулированной по интенсивности ЛТ были значительно меньше PTV ( $p < 0,01$ ), V20 левого и правого легких ( $p < 0,01$ ), V30 сердца ( $p < 0,001$ ), средняя доза на сердце ( $p < 0,001$ ). Средняя максимальная доза на спинной мозг была практически одинакова в обеих группах.

У 8 (50 %) из 16 больных ЛХ II стадии при облучении по методике IMRT наблюдались эзофагиты. Перикардитов и пневмонитов не зарегистрировано.

По результатам анализа данных о лучевых реакциях у больных ЛХ II стадии с поражениями выше диафрагмы с вовлечением и облучением средостения в группах с различными методиками ЛТ мы провели их сравнительный анализ (табл. 5).

Анализ продемонстрировал полное отсутствие лучевых перикардитов при двух видах КЛТ: с модуляцией пучка по интенсивности и без таковой. Перикардиты наблюдали у пациентов с конвенциональной ЛТ. Пневмониты не отмечены при IMRT. Однако они были при 3D-КЛТ и 2D-ЛТ, их число статистически значимо выше: больше при 2D-ЛТ, меньше при 3D-КЛТ без модуляции пучка. Что же касается эзофагитов, то их частота при IMRT и 2D-ЛТ была значительно выше, хотя и легкой степени. При стандартной 3D-КЛТ без модуляции пучка по интенсивности частота эзофагитов была меньше. В целом частота эзофагитов в группе КЛТ ( $n = 80$ ) была почти в 2 раза ниже таковой при конвенциональной ЛТ ( $n = 18$ ) — 22,5 и 43,9 % соответственно ( $p < 0,01$ ). В связи с этим из-за небольшого числа эзофагитов общее количество местных лучевых реакций у больных, получавших стандартную 3D-КЛТ без модуляции пучка по интенсивности, оказалось статистически значимо ниже у пациентов с IMRT и существенно не отличалось от таковых при конвенциональной ЛТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведение исследований у больных ЛХ II стадии с сокращенным объемом облучения (ISRT) и новыми подходами к планированию и проведению ЛТ представляется важным. Мы показали, что на фоне сохранения высокого локального противоопухолевого контроля и сокращения объемов облучения имеются дозиметрические предпосылки к действительному уменьшению местных лучевых реакций. Два способа конформности, осуществленные в этой работе, несомненно, имеют преимущества в решении этой задачи по сравнению с концепцией IFRT и расширенного крупнопольного облучения. Согласно нашим данным, при традиционной 3D-ЛТ изучаемые показатели лучевой нагрузки все же остаются значительными, хотя, как правило, и не превышают рекомендованных Quantec [34]. ЛТ с модуляцией интенсивности излучения при поражении средостения имеет несомненные дозиметрические преимущества по сравнению с традиционной 3D-КЛТ, несмотря на указанные ранее исследователями [35] недостатки в виде значительного большего, чем при 3D-КЛТ, объема облучения легких низкими дозами. В целом снижение частоты ближайших местных лучевых реакций является главным достоинством новых технологий, которые, несомненно, составят основу профилактики серьезных поздних лучевых осложнений, влияющих на продолжительность и качество жизни больных ЛХ.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Н.В. Ильин, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не принимал участия в рецензировании рукописи.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Ю.Н. Виноградова, Е.И. Иванова, А.И. Чумаченко, Е.В. Смирнова.

**Сбор и обработка данных:** Ю.Н. Виноградова, А.И. Чумаченко, Н.В. Ильин.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** Ю.Н. Виноградова, А.И. Чумаченко, Н.В. Ильин.

**Подготовка рукописи:** Ю.Н. Виноградова, Н.В. Ильин.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yahalom J, Hoppe RT. Principles of Radiation Techniques in Hodgkin Lymphoma. In: Engert A, Horning SJ, eds. *Hodgkin Lymphoma. A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. pp. 117–39. doi: 10.1007/978-3-642-12780-9.
2. Даниленко А.А., Шахтарина С.В. Лучевая терапия лимфомы Ходжкина: от «радикальной программы» лечения до современных технологий. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015;60(4):71–9. [Danilenko AA, Shakhhtarina SV. Radiation therapy of Hodgkin's lymphoma: from the "radical radiation therapy" to the actual technology. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*. 2015;60(4):71–9. (In Russ)]
3. Lugtenburg E, Hagenbeek A. Treatment of Early Favorable Hodgkin Lymphoma. In: Engert A, Horning SJ, eds. *Hodgkin Lymphoma. A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. pp. 163–81. doi: 10.1007/978-3-642-12780-9.
4. Hoppe R. Radiotherapy Planning for the Lymphomas: Expanding Roles for Biologic Imaging. In: Meyer JL, ed. *IMRT, IGRT, SBRT: Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy*, 2nd, revised and extended edition. Basel: Karger; 2011. 487 p.
5. Pavlovsky S, Maschio M, Santarelli MT, et al. Randomized trial of chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy for stage I–II Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 1988;80(18):1466–73. doi: 10.1093/jnci/80.18.1466.
6. Laskar S, Gupta T, Vimal S, et al. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? *J Clin Oncol*. 2004;22(1):62–8. doi: 10.1200/jco.2004.01.021.
7. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages III, and IIIA non bulky Hodgkin disease. *Blood*. 2004;104(12):3483–9. doi: 10.1182/blood-2004-04-1311.
8. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4634–42. doi: 10.1200/JCO.2005.09.085.
9. Engert A, Shiller J, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3601–8. doi: 10.1200/jco.2003.03.023.
10. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2835–41. doi: 10.1200/jco.2004.12.170.
11. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1916–27. doi: 10.1056/NEJMoa064601.
12. Von Treskow B, Gorgen H, Plutschow A, et al. Infradiaphragmatic Hodgkin lymphoma in patients treated with state-of-the-art therapies: a risk factors analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD13 and HD14 trials. *Haematologica*. 2013;98(2):12–3. (abstr. P036).
13. Акимов А.А., Ильин Н.В. Роль фракционирования дозы в повышении эффективности лучевой терапии опухолей. СПб.: Берсерк, 2005. 29 с. [Akimov AA, Il'in NV. Rol' fraktsionirovaniya dozy v povyshenii effektivnosti luchevoi terapii opukholei. (Significance of dose fractionation in increasing of efficacy of tumor radiation therapy.) Saint Petersburg: Berserk Publ.; 2005. 29 p. (In Russ)]
14. Yahalom J. Principles, Indications, and Techniques of Radiation Therapy of Lymphomas. In: Canellos G, Lister TA, Young B, eds. *The Lymphomas*, 2nd edition. Elsevier; 2006. pp. 203–24. doi: 10.1016/b978-0-7216-0081-9.50016-9.
15. Крутилина Н.И. Эффективность нетрадиционной лучевой терапии больных лимфогранулематозом IIA–IIIA стадий. Медицинская радиология. 1990;9:44. [Krutilina NI. Efficacy of non-traditional radiotherapy of stages IIA/IIIA Hodgkin's lymphoma. *Meditsinskaya radiologiya*. 1990;9:44. (In Russ)]
16. Ильин Н.В. Оптимизация методов лучевой терапии лимфогранулематоза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1993. 42 с. [Il'in NV. Optimizatsiya metodov luchevoi terapii limfogramulematoza. (Optimization of methods of radiation treatment of Hodgkin's disease.) [dissertation] Saint Petersburg; 1993. 42 p. (In Russ)]
17. Акимов А.А. Анализ дозно-временных зависимостей при лучевой терапии злокачественных опухолей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2000. 48 с. [Akimov AA. Analiz dozno-vremennykh zavisimostey pri luchevoi terapii zlokachestvennykh opukholei. (Analysis of dose and time correlations in radiation treatment of malignant tumors.) [dissertation] Saint Petersburg; 2000. 48 p. (In Russ)]
18. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н., Николаева Е.Н., Смирнова Е.В. Значение мультифракционирования дозы радиации при первичном лучевом лечении больных лимфомой Ходжкина. Онкогематология. 2007;4:47–53. [Il'in NV, Vinogradova YuN, Nikolaeva EN, Smirnova EV. Value of accelerated hyperfractionation doses of radiation in primary radiation treatment for Hodgkin's lymphoma. *Onkogematologiya*. 2007;4:47–53. (In Russ)]
19. Изотов Б.М. Исходные прогностические факторы и оптимизация терапии больных лимфогранулематозом IIIA стадии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000. 24 с. [Izotov BM. Iskhodnye prognosticheskie faktory i optimizatsiya terapii bol'nykh limfogramulematozom IIIA stadii. (Background prognostic factors and optimization of treatment of stage IIIA Hodgkin's lymphoma.) [dissertation] Saint Petersburg; 2000. 24 p. (In Russ)]
20. Николаева Е.Н. Оценка эффективности режима ускоренного мультифракционирования дозы в лучевом и комбинированном лечении больных лимфомой Ходжкина II–III стадий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. 23 с. [Nikolaeva EN. Otsenka effektivnosti rezhima uskorennoogo mul'tifraktsionirovaniya dozy v luhevom i kombinirovannom lechenii bol'nykh limfomoi Khodzhdzina II–III stadii. (Efficacy evaluation of the accelerated dose multifractionation in radiation and combined treatment of stages II/III Hodgkin's lymphoma.) [dissertation] Saint Petersburg; 2005. 23 p. (In Russ)]
21. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern Radiation Therapy for Hodgkin's lymphoma: Field and Dose Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2014;89(4):854–62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.005.
22. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res*. 1971;31:1860–1.
23. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989;7(11):1630–6. doi: 10.1200/jco.1989.7.11.1630.
24. Симбирцева Л.П., Синицын Р.В., Виноградов В.М., Ватницкий С.М. Планирование и проведение лучевой терапии больных лимфогранулематозом по радикальной программе с помощью крупных полей сложных конфигураций: Методические рекомендации. Ленинград, 1979. 27 с. [Simbirceva LP, Sinitsyn RV, Vinogradov VM, Vatinitskii SM. Planirovanie i provedenie luchevoi terapii bol'nykh limfogramulematozom po radikal'noi programme s pomoshch'yu krupnykh polei slozhnykh konfiguratsii. Metodicheskie rekomendatsii. (Radiotherapy planning and realization in patients with Hodgkin's disease according to the radical program using large fields with complicated configuration. Methodological guidelines.) Leningrad; 1979. 27 p. (In Russ)]
25. Kaplan H. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology*. 1962;78(4):553–61. doi: 10.1148/78.4.553.
26. Yahalom J, Mauch P. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2002;13(Suppl 1):79–83. doi: 10.1093/annonc/13.s1.79.
27. Girinsky T, van der Maazen, Specht L, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiation Oncol*. 2006;79(3):270–7. doi: 10.1016/j.radonc.2006.05.015.
28. World health statistics annual. Volume II. Infectious diseases: Cases and deaths 228 World Health Organization Geneva 1978 Sw. fr. 32 EW. Public Health. 1979;93(3):199–200. doi: 10.1016/s0033-3506(79)80127-4.
29. Cox J, Stetz J, Pajak T. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341–6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-c.
30. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier 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. doi: 10.1200/jco.1999.17.4.1244.
31. Cheson BD, Pfisther B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579–86. doi: 10.1200/jco.2006.09.2403.
32. Волчков В.А. Краткое практическое руководство по биометрии для врачей, 2-е издание. СПб., 2004. 60 с. [Volchkov VA. Kratkoe prakticheskoe rukovodstvo po biometrii dlya vrachei. (Quick practical guide on biometry for medical doctors.) 2nd edition. Saint Petersburg; 2004. 60 p. (In Russ)]
33. Macdonald DA, Ding K, Gospodarowicz MK, et al. Patterns of disease progression and outcomes in a randomized trial testing ABVD alone for patients with limited-stage Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2007;18(10):1680–4. doi: 10.1093/annonc/mdm287.
34. Количественный анализ повреждений здоровых органов и тканей при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований (Проект QUANTEC). Обзор толерантности нормальных тканей: Пер. с англ. под ред. С.И. Ткачева. М., 2015. 250 с. [Quantitative analysis of normal organ and tissue injuries in radiotherapy of malignant neoplasms (QUANTEC project). Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic. (Russ. ed.: Tkachev SI. Kolichestvennyi analiz povrezhdenii zdorovykh organov i tkanei pri provedenii luchevoi terapii zlokachestvennykh novoobrazovaniy (Proekt QUANTEC). Obzor tolerantnosti normal'nykh tkanei. Moscow; 2015. 250 p.)]
35. Terezakis SA, Hunt M, Specht L, Yahalom J. Traditional and Modern Techniques for Radiation Treatment Planning. In: Specht L, Yahalom J, eds. *Radiotherapy for Hodgkin Lymphoma*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. pp. 123–51. doi: 10.1007/978-3-540-78944-4\_10.