

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА: ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ

Е.А. Демина, Г.С. Тумян, О.П. Трофимова, С.М. Иванов, Н.Е. Кондратьева,
Н.Е. Унукова, А.Г. Бородкина

*Критерии для отбора
больных в неблагоприятную
с точки зрения прогноза
группу и программы лечения
для этих больных до сих пор
являются предметом
дискуссий*

На рубеже XX и XXI веков изменилось представление о лечении первичных больных лимфомой Ходжкина. Были оценены результаты предыдущих программ лечения этого заболевания, разработаны новые критерии разделения больных по прогностическим группам, предложены новые принципы терапии и новые лечебные программы. Многочисленные клинические исследования двух последних десятилетий выявили наилучшие комбинации химиотерапии и оптимальное сочетание лучевой и химиотерапии для лечения этих больных. Обобщение богатого клинического опыта ведущих клиник мира и хорошая теоретическая база стали основой для разработки новой стратегии и создания новых терапевтических программ. Необходимым условием для успешного применения новых схем лечения является адекватный отбор больных. Лечение больных благоприятной и промежуточной прогностических групп разработано давно, и выбор терапевтической программы редко вызывает трудности. Однако критерии для больных неблагоприятной прогностической группы и программы лечения для этих больных до сих пор являются предметом дискуссий. В основном обсуждаются прогностические факторы, относящиеся больных в группу риска, объем и состав химиотерапии и необходимость применения консолидирующей лучевой терапии.

Одним из факторов, позволивших повысить эффективность лечения лимфомы Ходжкина, стало разделение больных на прогностические группы. В настоящее время имеется, по меньшей мере, 3 наиболее часто используемые системы клинических прогностических факторов. Эти системы предложены наиболее крупными кооперированными группами - EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer), GHSG (German Hodgkin's lymphoma Study Group) и NCIC/ECOG (National Cancer Institute of Canada и Eastern Cooperative Oncology Group). Системы несколько различаются между собой по комплексу прогностических факторов и трактовке групп риска, но все они позволяют отнести больного к определенной прогностической группе – табл. 1.

Как видно из таблицы, EORTC, в отличие от GHSG и NCIC/ECOG, при выделении неблагоприятной прогностической группы использует исключительно распространенность процесса. Однако при проведении многофакторного анализа было показано, что на эффективность лечения у больных с локализованными стадиями лимфомы Ходжкина гораздо большее влияние оказывает общая масса опухоли, особенно при вовлечении медиастинальных лимфатических узлов [1,13]. По данным Mauch P. с соавторами, 10-летняя безрецидивная выживаемость в группе больных с локализованными стадиями и массивным поражением средостения составила 53% против 86% в группе больных с меньшими размерами медиастинальных лимфатических узлов [13]. По данным РОНЦ, массивное поражение средостения также снизило и 10-летнюю общую выживаемость этих больных с 82 до 61% [1]. Таким образом, массивное поражение лимфатических узлов средостения у больных с локализованными стадиями заболевания оказалось столь же неблагоприятным прогностическим признаком, как и распространенные стадии заболевания: при использовании лечебных программ предыдущих поколений 20-летняя общая выживаемость в группе больных с III-IV стадиями на 20% ниже, чем у больных с локализованными стадиями [9]. Современные химио-лучевые программы, применяемые в соответствующих прогностических группах, позволяют достичь полных ремиссий почти у 90% первичных больных лимфомой Ходжкина, независимо от стадии болезни. При этом 5-летняя выживаемость по данным крупных исследовательских центров превышает 80-90% в каждой группе, что позволяет говорить об излечимости заболевания у абсолютного большинства больных [5, 7, 11, 12, 14]. Однако сравнение эффективности терапии разных исследовательских центров

затрудняется различием в трактовке групп риска и различным набором прогностических факторов, который используется разными исследователями – табл. 1. Как видно из таблицы, если в отношении трактовки благоприятной прогностической группы различия минимальны, то

понимание промежуточной и неблагоприятной прогностических групп различается существенно.

В отличие от системы EORTC, где принадлежность к промежуточной прогностической группе определяет стадия заболевания, основным принципом для разделения

Таблица 1

Распределение первичных больных лимфомой Ходжкина по прогностическим группам в соответствии с критериями различных исследовательских центров по Gisselbrecht С., Raemaekers J.M.M. [7, 14]

Прогностическая группа	EORTC (трактовка понятия)	GHSB (трактовка понятия)	NCIC/ECOG (трактовка понятия)
Благоприятная	благоприятная – favorable CS* I и II стадии без факторов риска	ранняя - early CS I и II стадии без факторов риска	низкого риска – low risk CS IA с поражением одного лимфатического узла и гистологический вариант лимфоидное преобладание или нодулярный склероз и размеры лимфатического узла не более 3 см и локализация в верхней трети шеи
Промежуточная	неблагоприятная - unfavorable CS I –II стадии с факторами риска A, B, C, D	промежуточная – intermediate CS I –II A стадии с факторами риска A, B, C, D и II B стадия с факторами риска B, C	не специфицирована CS I –II стадии, не входящие в группы низкого и высокого риска
Неблагоприятная	распространенная-advanced III и IV стадии	неблагоприятная – unfavorable CS IIB стадия с факторами риска A, D, а также III и IV стадии	высокого риска - high risk CS I и II стадии с массивным поражением средостения или периферических лимфатических узлов или интраабдоминальное поражение, а также III и IV стадии
Факторы риска	A. массивное поражение средостения – МТИ $\geq 0,35$ B. поражение лимфатических узлов ≥ 4 областей (area) C. СОЭ ≥ 50 при стадии A и СОЭ ≥ 30 при стадии B D. возраст ≥ 50 лет	A. массивное поражение средостения – МТИ $\geq 0,35$ B. поражение лимфатических узлов ≥ 3 областей (area) C. СОЭ ≥ 50 при стадии A и СОЭ ≥ 30 при стадии B D. экстранодальное поражение (стадия E)	A. возраст ≥ 40 лет B. гистологический вариант смешанноклеточный или лимфоидное истощение C. СОЭ ≥ 50 D. поражение лимфатических узлов ≥ 4 областей (area)

*CS –clinical stage – клиническая стадия

больных на прогностические группы в системе GHSG стал объем опухолевой массы, а стадия заболевания является лишь одним из прогностических факторов. Распределение больных, получавших лечение в РОНЦ, по прогностическим группам в соответствии с критериями EORTC и GHSG представлено на рис. 1. Как видно на рисунке, при разделении больных по прогностическим группам в соответствии с прогностическими факторами, предложенными GHSG, половина больных относится к неблагоприятной прогностической группе - 49% (рис. 1а), что вдвое больше по сравнению с группой, сформированной по критериям EORTC - 24% (рис. 1б).

Эти различия объясняются тем, что в соответствии с системой GHSG больные с локализованными стадиями и большой опухолевой массой включены в неблагоприятную прогностическую группу для проведения более интенсивного лечения.

Для того, чтобы оценить преимущество одной из систем прогностических факторов, была произведена оценка отдаленных результатов терапии у больных промежуточной прогностической группы как по критериям EORTC, так и по критериям GHSG. В РОНЦ всем больным проводилось стандартное для этой прогностической

группы комбинированное лечение - 6 циклов полихимиотерапии и лучевая терапия. В соответствии с критериями EORTC в промежуточную прогностическую группу было отнесено 263 больных. В этой группе больных общая 10-летняя выживаемость достигла 74,9%, а 10-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, - 70,3%. Эффективность терапии у больных с массивным поражением средостения оказалась ниже, чем у больных с меньшими размерами медиастинальных лимфатических узлов или без их поражения: 10-летняя общая выживаемость составила 60,9 и 81,8% соответственно, $p=0,006$, а 10-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, 48,3 и 68,4% соответственно, $p=0,03$. При формировании промежуточной прогностической группы по критериям GHSG (с учетом объема опухолевой массы) были исключены больные с массивным поражением средостения и больные с экстранодальным поражением в пределах стадии «Е», всего 127 человек. В этой группе (136 больных) 10-летняя общая выживаемость оказалась на 10% выше и составила 83,6%, а 10-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, - 83,9%.

Таким образом, по данным РОНЦ результаты комбинированной терапии у больных лимфомой Ходжкина при

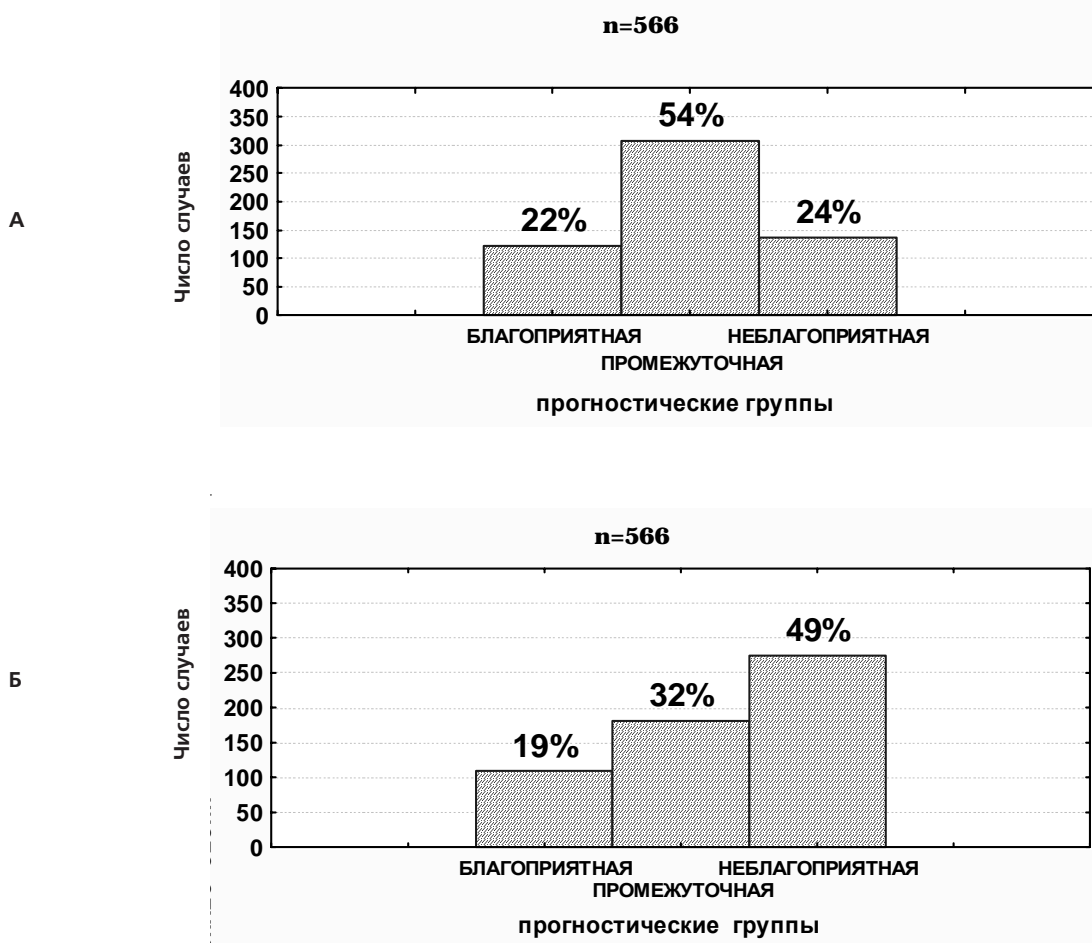


Рис.1. Распределение больных лимфомой Ходжкина, получавших лечение в РОНЦ с 1978 по 2005г. в соответствии с критериями EORTC (А) и критериями GHSG (Б).

Таблица 2

Эффективность современных комбинированных программ терапии у больных различных прогностических групп, выделенных в соответствии с критериями GHSG по данным РОНЦ

Прогностическая группа (терапия)	Частота полных ремиссий (%)	5-летняя общая выживаемость (%)
БЛАГОПРИЯТНАЯ (4 цикла полихимиотерапии + облучение зон исходного поражения)	100%	98%
ПРОМЕЖУТОЧНАЯ (6 циклов полихимиотерапии + облучение зон исходного поражения)	99%	95%
НЕБЛАГОПРИЯТНАЯ (8 циклов BEACOPP + облучение остаточных опухолевых масс и исходно больших массивов)	90%	90%

формировании промежуточной прогностической группы по критериям GHSG приближаются к результатам комбинированной терапии больных благоприятной прогностической группы, в которой 10-летняя общая выживаемость достигает 98,2%, а выживаемость, свободная от неудач лечения, - 82%. Это позволяет сделать 2 вывода. Первый вывод - критерии GHSG предпочтительней при выборе программы лечения, для больных промежуточной прогностической группы, так как исключают больных, для которых этот объем терапии недостаточен. Второй вывод - для больных с большим объемом опухолевой массы даже при локализованных I и II стадиях лимфомы Ходжкина необходимо выбирать более интенсивные программы лечения, использующиеся при лечении больных с распространенными стадиями заболевания.

Использование системы прогностических факторов, предложенной GHSG в повседневной практике для выбора программы и объема лечения у больных лимфомой Ходжкина, позволяет получить высокие непосредственные и отдаленные результаты во всех прогностических группах: почти 90% полных ремиссии у первичных больных, независимо от стадии болезни. При этом 5-летняя

выживаемость по данным крупных исследовательских центров превышает 80-90% в каждой группе, что позволяет говорить об излечимости заболевания у абсолютного большинства больных [5,7,12,14]. Данные РОНЦ приведены в табл. 2.

Схема распределения больных лимфомой Ходжкина, используемая в РОНЦ, представлена на рис. 2. Схема адаптирована со схемы M. Sieber, в соответствии с диагностическими возможностями онкологических клиник России [15].

Лечение больных неблагоприятной прогностической группы. Несмотря на то, что частота полных ремиссий при лечении больных этой группы по программам MOPP и ABVD достигает 60-80%, 5-летняя общая выживаемость редко превышает 60%, а безрецидивная выживаемость 40% [2, 3, 10]. В 80-х годах прошлого века для улучшения результатов лечения этих больных было предложено объединить в одной программе две наиболее эффективные и не обладающие перекрестной резистентностью схемы полихимиотерапии первой линии MOPP и ABVD. Как было показано в 9 рандомизированных исследованиях, простое сочетание в одной программе этих двух схем вто-



Рис. 2. Схема для определения прогностической группы у больных лимфомой Ходжкина. Прогностическая группа, к которой относится конкретный больной, определяется в точке пересечения горизонтальной линии, проведенной от наиболее значимого из факторов риска (факторы риска расположены сверху вниз в порядке возрастания их значимости: от менее значимого – к более значимому) с вертикальной линией, проведенной от стадии заболевания. Например, больного со IIB стадией, поражением 2-х областей лимфатических коллекторов и ускорением СОЭ более 30 мм/ч следует отнести к промежуточной прогностической группе.

рой линии не привело к значительному улучшению результатов лечения [10]. В этой же серии исследований было показано преимущество программ АВВД и МОРР/АВВД-гибрид перед чередованием в одной программе схем МОРР и АВВД (МОРР/АВВД-alternating).

Объяснение этому факту дает математическая модель развития резистентности опухолевой клетки Goldie-Coldman, которая показывает, что при использовании двух наиболее активных для данной опухоли химиопрепаратов, оптимальным для повторных введений является интервал в 20 дней. Резистентность опухолевых клеток развивается как при удлинении интервала между введениями с 20 дней до 40, так и при снижении дозы даже одного из препаратов на 50% [4,8]. Эта математическая модель легко объясняет неудачу использования программы с чередующимися циклами МОРР и АВВД, так как интервал между повторными аналогичными циклами при таком режиме введения составляет 57 дней. На основании этих теоретических разработок в начале 90-х годов группа исследователей из Стэнфорда и Германии (GHSG) независимо друг от друга предложили новую концепцию для лечения этих больных и новые программы лечения. Стэнфордская группа предложила программу Stanford V, а GHSG – BEACOPP-базовый и BEACOPP-эскалированный. Обе программы включали лучевую терапию в дозе 30-36 Гр на зоны исходно больших массивов и/или остаточные опухолевые массы. Появлению этих программ способствовало внедрение в лечебную практику гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (G-CSF), что позволяло проводить всю программу лечения без существенного удлинения интервалов и снижения доз. В настоящее время наибольшее распространение в мире получила программа BEACOPP.

GHSG представила наиболее убедительные доказательства преимущества нового принципа лечения в рандомизированном многоцентровом исследовании. Было проведено сравнение 8 циклов BEACOPP-базового (циклофосфан 650 мг/м² в 1-й день, адрибластин 25 мг/м² в 1-й день, вепезид 100 мг/м² 1-3-й дни, прокарбазин 100 мг/м² 1-7 дни, преднизолон 40 мг/м² 1-14 дни, блеомицин 10 мг/м² в 8-й день и винкристин 1,4 мг/м² в 8-й день, курс возобновляется на 22-й день), 8 циклов BEACOPP-эскалированного (по дозам адрибластина - 35 мг/м², вепезида - 200 мг/м² и циклофосфана - 1250 мг/м²) с полихимиотерапией предшествующего поколения – чередующиеся циклы по схемам СОРР и АВВД (4 двойных цикла). Облучение зон исходно больших массивов и/или остаточных опухолевых масс проводилось одинаково во всех трех сравниваемых программах в дозах 30-36 Гр. Всего в исследование было включено 1180 больных. Частота полных ремиссий составила 83, 88 и 95% в группах больных, получавших полихимиотерапию СОРР/АВВД, BEACOPP-базовый и BEACOPP-эскалированный. Статистически значимо больше больных с прогрессированием заболевания было в группе, получавшей СОРР/АВВД, – 12% по сравнению с 8 и 2% соответственно в группах, получавших BEACOPP-базовый и BEACOPP-эска-

лированный, что и обеспечило лучшую 3-летнюю FTF в группах, получавших BEACOPP: 79, 89% соответственно, по сравнению с больными, получавшими СОРР/АВВД - 70%, $p < 0,05$. Общая выживаемость также имела тенденцию к повышению в группах больных, лечившихся по программам BEACOPP 91, 92% соответственно по сравнению с программой СОРР/АВВД - 86%, различия статистически значимы в пользу программы BEACOPP. Смертность в процессе лечения от осложнений терапии была одинаковой – 1, 2 и 3% [5].

В РОНЦ к неблагоприятной прогностической группе отнесено 202 больных, получавших лечение по протоколам с 1975 г. по 1997 г. Лечение, состоявшее из 6-8 циклов по схеме CVPP, получили 129 больных, и у 47 из них проводилось дополнительное облучение остаточных лимфатических узлов. С 1998 г. по 2004 г. 73 больных неблагоприятной прогностической группы получали лечение по программе: 8 циклов BEACOPP-базовый+лучевая терапия. В отличие от оригинальной программы BEACOPP-базовый прием преднизолона прекращался на 9-й день. В связи с тем, что с 2000 г. по 2004 г. закупки в Россию натулана были прекращены, прокарбазин в схеме BEACOPP-базовый был заменен на дакарбазин в дозе 375 мг/м² в/в в 1-й день и схема получила название BEACODP. Лечение по схеме BEACOPP получили 34 больных, а по схеме BEACODP – 39 больных (оценка эффективности лечения проводилась во всей группе из 73 больных). После 8-го цикла полихимиотерапии и полного обследования больного на 14-й день (но не позднее 21-го) проводилась лучевая терапия на зоны остаточных опухолевых масс и зоны исходно больших массивов разовой очаговой дозой (РОД) 2,0 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 30-36 Гр.

Полные ремиссии у больных неблагоприятной прогностической группы достигались значительно позже, чем у больных промежуточной прогностической группы. Если у больных промежуточной прогностической группы полная ремиссия после первой трети лечения достигнута у 25% больных, а после половины лечения – у 50%, то у больных неблагоприятной прогностической группы – только у 4,3 и 32,5% соответственно.

Общее число полных и неуверенных полных ремиссий оказалось выше в группе больных, получавших комбинированное лечение, 88,9% по сравнению с группой больных, получавших только полихимиотерапию, – 60,7%, $p = 0,00005$. Общее число неудач лечения было статистически значимо меньше в группе больных, получавших комбинированное лечение: 23,3% по сравнению с больными, получавшими только полихимиотерапию, 55,3%, $p = 0,00005$.

Для больных неблагоприятной прогностической группы комбинированная терапия показала значительно более высокие отдаленные результаты лечения по сравнению с полихимиотерапией: как выживаемость, свободная от неудач лечения, так и бессобытийная выживаемость оказались статистически значимо выше, рис. 3.

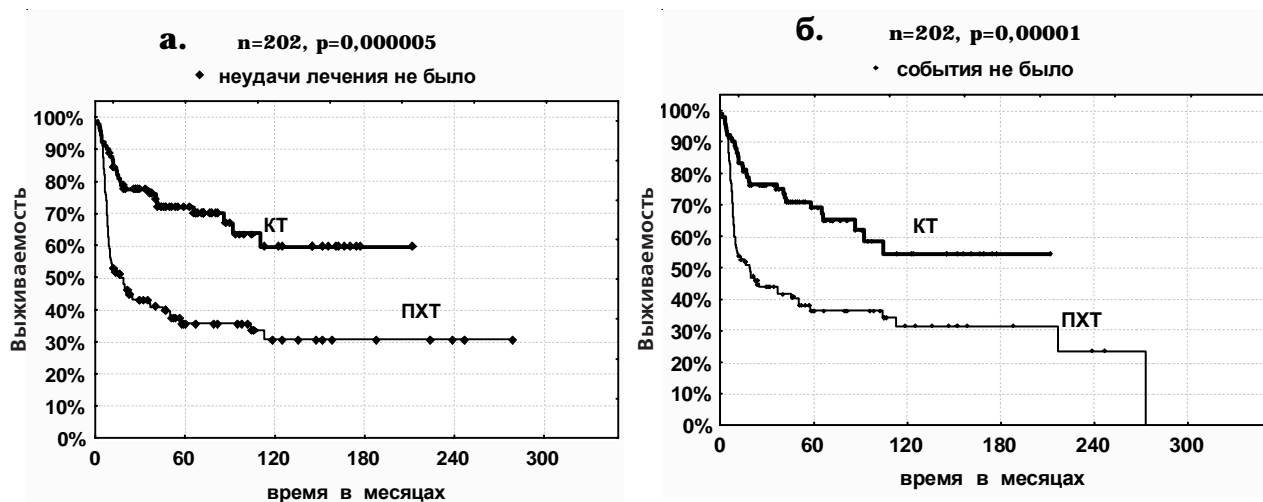


Рис. 3. Лимфома Ходжкина, неблагоприятная прогностическая группа: а. – выживаемость, свободная от неудач лечения; б. – бессобытийная выживаемость. ПХТ – полихимиотерапия; КТ – комбинированная химио-лучевая терапия

Сравнение программ II поколения (CVPP±лучевая терапия) с интенсифицированной программой III поколения (ВЕАСОРР±лучевая терапия), выполненных полностью и без нарушения программы лечения, показало статистически достоверное преимущество программы ВЕАСОРР±лучевая терапия: 3-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, составила 76% против 59%, p=0,0008, а бессобытийная выживаемость - 73% против 56%, p=0,0014, рис. 4.

Однако при оценке 5-летней выживаемости из-за короткой медианы прослеженности можно говорить лишь о наметившейся тенденции к сохранению этого преимущества: выживаемость, свободная от неудач лечения, 76% против 52% и бессобытийная выживаемость 73% против 50% соответственно. Отмена запланированной лучевой терапии у больных, получавших лечение по программе ВЕАСОРР+лучевая, в том числе и после достижения полной ремиссии к 8 циклу, статистически значимо снизила 3-летнюю выживаемость, как свободную от неудач лечения (с 86,5 до 66,5%, p=0,007), так и бессобытийную (с 85 до 66%, p=0,01).

Программа ВЕАСОР(D)P-базовый хорошо переносится больными - только 20% из 406 циклов проведено в стационаре и 80% - амбулаторно. Однако следует иметь в виду, что у больных неблагоприятной прогностической группы исходно имеется резкое снижение иммунитета и потому высока инфицированность, как бактериальной, так грибковой флорой и герпес-вирусами. Антибактериальную терапию потребовалось проводить у 22% больных, противогрибковую – у 20%, а противовирусную – у 10% больных.

Анализ собственных данных РОНЦ показал целесообразность интенсификации терапии у больных неблагоприятной прогностической группы и обоснованность тезиса «большому объему поражения должен соответствовать больший объем лечения», а также подтвердил тезис о потенциальной излечимости всех первичных больных

лимфомой Ходжкина [5]. Кроме того, анализ выявил не только преимущество комбинированного химио-лучевого лечения перед полихимиотерапией для больных неблагоприятной прогностической группы, но и показал преимущество интенсифицированных программ III поколения типа 8 циклов ВЕАСОР(D)P+лучевая терапия перед программами II поколения 6-8 циклов CVPP+лучевая терапия.

Итогом проводимого в течение 30 лет исследования могут служить результаты 5-летней общей выживаемости больных всех трех прогностических групп – рис. 5 и табл. 2.

Современные программы комбинированной химио-лучевой терапии последнего III поколения, проведенные без нарушения объема и режима лечения, уже сегодня позволяют достичь одинаково высоких непосредствен-

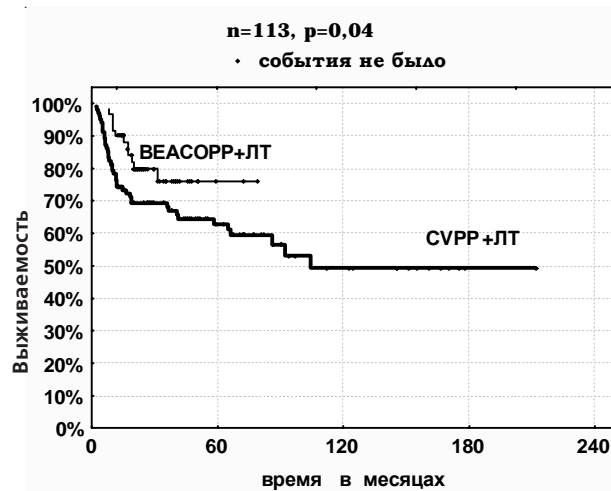


Рис. 4. Лимфома Ходжкина, неблагоприятная прогностическая группа. Бессобытийная выживаемость больных в зависимости от вида полихимиотерапии в комбинированной терапии при соблюдении режима и объема лечения



Рис.5. Лимфома Ходжкина – общая выживаемость больных в различных прогностических группах: а. программы I-II поколений; б. программы III поколения, проведенные без нарушения режима лечения.

ных и отдаленных результатов лечения во всех 3 прогностических группах больных лимфомой Ходжкина. Возможности современной терапии лимфомы Ходжкина становятся особенно наглядными при сравнении их с результатами первых программ (радикальная лучевая терапия и полихимиотерапия), с которых начиналось это исследование, рис. 5а.

Увеличение продолжительности жизни больных лимфомой Ходжкина выявило и новые проблемы – во всех исследованиях общая выживаемость значительно ниже выживаемости, зависящей от заболевания. Снижение общей выживаемости относительно выживаемости, зависящей от заболевания, обусловлено в первую очередь развитием вторых опухолей и гибелью больных в полной ремиссии лимфомы Ходжкина от поздних осложнений лечения. Поэтому продолжается и поиск оптимальных программ лечения и продолжают споры о преимуществах и недостатках как различных методов лечения – химиотерапии и лучевой терапии, так и об адекватном объеме лечения и дозах облучения.

Французская исследовательская группа GELA (Group d'études des Lymphomes de l'Adulte) показала, что у больных с III стадией лимфомы Ходжкина при достижении полной ремиссии к 6-му циклу полихимиотерапии по схеме МОРР/АВВ (констатирована лишь у 50% больных) консолидация ремиссии лучевой терапией не имеет пре-

имущества перед консолидацией двумя циклами полихимиотерапии. Пятилетняя общая выживаемость составила 88 и 85% ($p=0,2$), а безрецидивная выживаемость 79 и 74% ($p=0,7$) соответственно [6].

GHSg получила наилучшие непосредственные и отдаленные результаты при применении у больных неблагоприятной прогностической группы программы ВЕАСОРР-эскалированных, но частота острых миелоидных лейкозов с типичными для этопозида хромосомными аномалиями была выше в этой группе больных. В настоящее время GHSg начато рандомизированное исследование (HD12) по сравнению 8 циклов ВЕАСОРР-эскалированных с 6 циклами ВЕАСОРР-эскалированных и 8 циклами ВЕАСОРР-14. В последней программе химиотерапия по схеме ВЕАСОРР-базовый возобновляется каждый 14-й день (9-12 дни вводятся колониестимулирующие факторы). В предыдущих нерандомизированных исследованиях эта программа показала результаты, аналогичные результатам ВЕАСОРР-эскалированных, но число осложнений, как ранних, так и поздних было меньше [5]. Кроме того, в том же исследовании HD12 предполагается осуществлять облучение остаточных опухолевых масс в зависимости от результатов позитронно-эмиссионной томографии [5]. Какая из программ окажется лучше и удастся ли выделить группу больных, которым можно сократить объем лечения – покажут будущие исследования.

Литература

1. Кондратьева Н.Н. Особенности течения I-II стадий лимфогранулематоза с поражением средостения. Автореф. дисс. к.м.н. – М., 2001.
2. Bailliere's Clinical Haematology. International Practice and Research. Hodgkin's Disease. Guest editor V. Diehl. – 1996.
3. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 4th Edition. Ed. by V.T.DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. Philadelphia. – 1993. – Vol. 2. – P.1819-1858.
4. Coldman A.J., Goldie J.H. Impact of dose-intensive chemotherapy on the development of permanent drug resistance // Sem of Oncol. – 1987. – 14(Suppl.4). – P.29-33.
5. Diehl V., Klimm B., Re D. Hodgkin lymphoma: a curable disease: what comes next? // Eur. J. Haematol. – 2005. – Vol.75 (Suppl. 66). – P.6-13.
6. Ferme C., Sebban C., Hennequin C. et al. Comparison of chemotherapy as consolidation of complete or good partial response after six cycles of chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease: results of the Group d'études des Lymphomes de l'Adulte H89 trial // Blood. – 2000. – Vol. 95. – P.2246-2252.

7. *Gisselbrecht C., Mounier N., André M. et al.* How to define intermediate stage in Hodgkin's lymphoma? // Eur. J. Haematol. – 2005. – Vol.75 (Suppl. 66). – P.111-114.
8. *Goldie J.H., Coldman A.J.* A mathematic model for relating the drug sensivity of tumors to their spontaneous mutation rate // Cancer Treatment Reports 1979. – Vol.63. – P.1727-1733.
9. *Henry-Amar M., Aepfley M., Martin J.F. et al.* / Sommers R., Henry-Amar M., Meerwaldt J.K., Carde P., eds. Treatment strategy in Hodgkin's disease. Cologue INSERM no 196. London: INSERM/Jonh Lobbey Eurotext, 1990. – P.169.
10. Hodgkin's disease. Ed. by Mauch P.V., Armitage J.O., Diehl V. et al.-Philadelphia.–1999.
11. *Horning S.J., Rosenberg S.A., Hoppe R.T.* Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease // Annals of Oncology. – 1996. – Vol.7(Suppl 4) . – P.105-108.
12. *Klimm B., Engert A.* New approaches for patients with advanced-stage and relapsed disease // Haematology (EHA Educ. Program) . – 2006. – Vol.2. – P.166-171.
13. *Mauch P., Tarbell N., Weinstein H. et al.* Stage IA and IIA supradiaphragmatic Hodgkin's disease: prognostic factors in surgically stage в patients treated with mantle and paraaortic irradiation // J. Clin. Oncol. – 1988. – Vol.6. – P.1576-1583.
14. *Raemaekers J.M.M.* Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma. Haematology (EHA Educ. Program). – 2006. – Vol.2. – P.161-165.
15. *Sieber M., Engert A., Diehl V.* Treatment of Hodgkin's disease: Results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group // Ann. Oncol. – 2000 – Vol. 11 (Suppl.1) – P. 81-85.

Поступила в редакцию 29.05.2007 г.