

Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней

Е. А. Демина

Hodgkin's lymphoma: since Thomas Hodgkin up to modern days

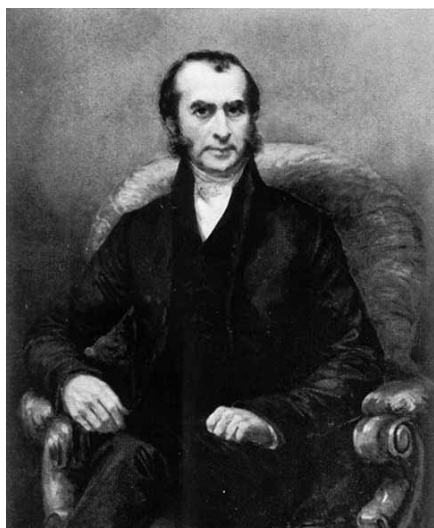
E. A. Demina

Keywords:

Hodgkin's lymphoma, history of treatment.

N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

Принято в печать: 16 апреля 2008 г.



Томас Ходжкин



Дороти Рид

РЕФЕРАТ

Лимфома Ходжкина (синонимы: болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз) составляет лишь 1 % всех онкологических заболеваний, регистрируемых ежегодно в развитых странах мира, но является одной из самых высококурабельных. По мнению профессора Н. Карпан, одного из крупнейших онкологов мира, руководителя отдела радиологии медицинского факультета Стэнфордского университета (США) и создателя радикальной лучевой терапии, «болезнь Ходжкина занимает особое место в истории понимания онкологических заболеваний, потому что многие принципы, важные для современной диагностики, стадирования и лечения были впервые использованы в управлении этой болезнью» [1]. Произнесенные в начале 70-х годов прошлого века, эти слова не потеряли своей актуальности и по сей день. Кроме высокой возможности излечения, доказанной в середине прошлого века и ставшей образцом для других онкологических заболеваний, интерес к лимфоме Ходжкина подогревался и существовавшей полтора века назад тайной происхождения клетки Березовского—Рид—Штернберга — опухолевого субстрата болезни. Только в середине 90-х годов XX в. было установлено, что клетка Березовского—Рид—Штернберга имеет лимфоидное происхождение. Она образуется в процессе созревания В-лимфоцитов из подлежащих выбраковке клеток герминального центра лимфатического узла.

Ключевые слова

лимфома Ходжкина, история лечения.

Заболевание впервые описал английский патологоанатом Томас Ходжкин в 1832 г. на основании анализа истории болезни и данных патологоанатомического исследования 7 наблюдений: 6 собственных и 1 случая, представленного его коллегой R. Carswell [2]. Заболевание сопровождалось лихорадкой, увеличением лимфатических узлов, селезенки и неизбежно приводило к кахексии и смерти. Заслуга Томаса Ходжкина в предположении, что выявленное им системное увеличение лимфатических узлов — не следствие воспаления и не метастазы солидной опухоли, а самостоятельное заболевание лимфатической системы. В 1926 г. Х. Фох при пересмотре гистологических препаратов 6 больных, описанных

Томасом Ходжкиным, установил, что только у 3 из них действительно была лимфома Ходжкина, но у одного — неходжкинская лимфома, а у 2 оставшихся — туберкулез и сифилис [3]. Тем не менее публикация Томаса Ходжкина дала сильный толчок для клинического и морфологического исследования лимфатической системы и положила начало учению о лимфомах.

Впервые предположение об опухолевой природе заболевания высказал R. Bright в 1838 г. [4], но до середины 70-х годов XX в. активно обсуждалась возможность инфекционной природы лимфомы Ходжкина. С этими спорами о природе заболевания связаны и изменения в названии болезни. В 1856 г. S. Wilks предложил название «болезнь

Ходжкина» [1, 3, 4]. В течение длительного времени, до конца XIX в., заболевание называлось «*lymphoma maligna*». В 1875 г. И. А. Кутырев описал своеобразную грануляционную ткань в прижизненно удаленном лимфатическом узле у больной с «*lymphoma maligna*», а в 1898 г. Н. Kundrat из большой сборной группы «*lymphoma maligna*» выделил два заболевания: лимфосаркома и «*granulema maligna*» — болезнь Ходжкина [4, 5].

Долгие годы многие исследовали, и в первую очередь К. Sternberg и D. Reed, расценивали болезнь Ходжкина как своеобразное туберкулезное или воспалительное поражение лимфатического аппарата [4, 5]. Эта точка зрения просуществовала до второй половины XX в. В 1904 г. на IV съезде патологов в Вене по предложению К. Sternberg, который стремился подчеркнуть в названии этого заболевания сходство с туберкулезом, было принято название «лимфогранулематоз» [5]. И только спустя 1,5 века после первого описания болезни, в последнем десятилетии XX в. была окончательно доказана опухолевая лимфоидная природа лимфомы Ходжкина: в 98–99 % случаев опухолевые клетки имеют моноклональную В-клеточную природу, а в 1–2 % — моноклональную Т-клеточную. В связи с этим в классификации Всемирной организации здравоохранения 2001 г. заболевание получило патогенетическое название «**лимфома Ходжкина**» как отражающее опухолевую природу клеток, составляющих субстрат болезни, и их происхождение из лимфоцитов [6].

Впервые о наличии крупных клеток в лимфатических узлах при лимфоме Ходжкина сообщили A. Ollivier и L. Ravié в 1867 г., но они не смогли предположить, что именно эти клетки являются субстратом болезни [7]. В 1890 г. ассистент госпитальной хирургической клиники Московского университета С. Я. Березовский в статье «К вопросу о строении и клиническом течении *lymphadenomae malignae*» дал подробную характеристику гигантских многоядерных клеток и предположил, что они являются субстратом болезни, имеют диагностическое значение и опухолевое происхождение [8]. Независимо от С. Я. Березовского венский ученый К. Sternberg в 1998 г. также описал гигантские многоядерные клетки и счел их диагностическими для лимфомы Ходжкина. Однако К. Sternberg в 8 из 13 случаев выявил в гистопрепаратах признаки туберкулеза, поэтому он заключил, что лимфома Ходжкина является своеобразной формой туберкулеза [8]. Самую подробную, ставшую классической, характеристику гигантским многоядерным клеткам при лимфоме Ходжкина дала английская исследовательница Dorothy Reed в 1902 г., которая отмечала, что, «хотя изменения и подобны злокачественному росту, но более напоминают воспалительный процесс» [4]. В зарубежной литературе эти клетки стали именоваться клетками Штернберга—Рид, а в отечественной — Березовского—Штернберга или Березовского—Рид—Штернберга.

Споры о **природе лимфомы Ходжкина** и происхождении клеток Березовского—Рид—Штернберга велись в течение всего XX в. На основании морфологического изучения ткани опухоли различные исследователи доказывали версии о туберкулезном, воспалительном, опухолевом, вирусном происхождении болезни, ее возникновение связывали с иммунной реакцией «трансплантат против хозяина» [4]. Вплоть до середины 90-х годов XX в. клетка Березовского—Рид—Штернберга оставалась самой загадочной из всех опухолевых клеток. На вопрос: «Кто ты, клетка Штернберга?», ответа по-прежнему не было.

Дело в том, что, в отличие от большинства других опухолей, у клетки Березовского—Рид—Штернберга нет аналога в нормальном гемопоэзе, поэтому на ее поверхности

не представлены характерные для В-лимфоидного ряда рецепторы. На роль предшественника клетки Березовского—Рид—Штернберга поочередно выдвигались ретикулярные клетки, макрофаги, В- и Т-лимфоциты. Прогресс в изучении природы клетки Березовского—Рид—Штернберга связан с развитием учения о нормальном лимфопоэзе, появлением техники микродиссекции для выделения отдельных клеток из образца ткани, взятой при биопсии, а также с возможностью применения метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления клональной реаранжировки гена иммуноглобулина в изолированной опухолевой клетке [9].

Самую значительную роль в создании теории патогенеза лимфомы Ходжкина сыграла группа исследователей из Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSg — German Hodgkin lymphoma Study Group), возглавляемая в течение 30 лет проф. V. Diehl. К. Rajewsky и R. Küppers из GHSg в 1994 г. опубликовали данные, доказывающие, что клетка Березовского—Рид—Штернберга является моноклональной опухолевой и в большинстве случаев происходит из В-клеточной линии лимфоцитов, но иногда — из Т-клеточной линии [9]. В 2004 г. R. K. Thomas и соавт., тоже представители GHSg, показали, что клетка Березовского—Рид—Штернберга происходит из низкоаффинных (малоспецифичных) и потому выбракованных В-лимфоцитов герминального центра лимфатического узла, у которых заблокирован сигнал к апоптозу [9]. И наконец, эти же исследователи показали и роль вируса Эпштейна—Барр в патогенезе лимфомы Ходжкина, частицы которого блокируют апоптоз в выбракованных лимфоцитах герминального центра.

Первую морфологическую классификацию лимфомы Ходжкина опубликовали в 1947 г. H. Jakson и F. Parker [3]. На основании морфологии опухолевых клеток и клеточного состава микроокружения они выделили три морфологических типа болезни: парагранулема, гранулема, саркома. Однако выявить связь этих вариантов заболевания с его клиническим течением не удалось. Через 20 лет, в 1966 г., на 2-й Международной конференции по лимфоме Ходжкина в Райе — небольшом городке под Нью-Йорком — учеными из Западной Европы и Америки была принята новая морфологическая классификация, предложенная R. J. Lukes и J. J. Butler [10]. Эта классификация выделила четыре, ставших классическими, гистологических варианта заболевания: с лимфоидным преобладанием, нодулярный склероз, смешанно-клеточный вариант и лимфоидное истощение. Классификация просуществовала практически без изменений до середины 1990-х годов. Только в 1994 г., когда был сформулирован новый принцип классификации всех лимфом, основанный на постулате, что для каждого варианта лимфом существует нормальный (неопухолевый) клеточный аналог, были внесены некоторые изменения и в классификацию R. J. Lukes и J. J. Butler.

Новая классификация лимфом, названная REAL-классификацией (Revised European American Lymphoma Classification — пересмотренная Европейско-Американская классификация лимфом), была создана большим коллективом ведущих патологов Западной Европы и Америки с учетом морфологических, иммунофенотипических, генотипических и клинических характеристик лимфом [11]. Классификация R. J. Lukes и J. J. Butler практически полностью была включена в REAL-классификацию, только из варианта «с лимфоидным преобладанием» были выделены два варианта: «классический вариант, богатый лимфоцитами» и имеющий иные, чем у классической лимфомы Ходжкина, иммунофенотипические признаки, и вариант «с нодулярным лимфоидным преобладанием». В 2001 г. эти изменения вошли в клас-

сификацию опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ.

В течение XIX в. **лечение** лимфомы Ходжкина было исключительно симптоматическим. Кроме хирургического удаления увеличенных лимфатических узлов, как и при других опухолях, предпринимались попытки лечения препаратами мышьяка. В 1902 г. при лечении саркомы и лимфомы Ходжкина W. A. Pussey впервые применил X-излучение, открытое в 1896 г. Рентгеном [12]. Это было первое сообщение о нехирургическом лечении опухолевых заболеваний. Однако до 1925 г. лечение лимфомы Ходжкина не было системным. В 1925 г. швейцарский радиолог R. Gilbert заложил основы современной радикальной лучевой терапии (РЛТ). R. Gilbert предложил при лечении лимфомы Ходжкина облучать не только клинически пораженные лимфатические узлы, но и зоны сопредельных лимфатических коллекторов [13]. Только через 25 лет, в 1950 г., его ученица V. Peters, работавшая в Институте радиотерапии в Онтарио (Канада), опубликовала результаты применения этой методики у 113 больных с I стадией лимфомы Ходжкина. 10-летняя выживаемость в этой группе больных достигла 79 %, однако в группе больных с III стадией заболевания, получавших лечение по этой же программе, 10-летняя выживаемость по-прежнему оставалась равной нулю [14]. Окончательно программа РЛТ для больных с лимфомой Ходжкина была разработана и внедрена в мировую практику в 60-х годах прошлого века Н. Kaplan, руководителем отдела радиологии медицинского факультета Стэнфордского университета (США) в соавторстве с V. Peters.

Поскольку **радикальная лучевая терапия** — метод местного воздействия, то для ее успешного проведения необходимо точное анатомическое знание всех имеющих очагов поражения. Эффективность этого метода лечения оказалась высокой только у больных с ограниченным распространением болезни — в лимфатических коллекторах по одну сторону диафрагмы (преимущественно, выше диафрагмы). При дальнейшем распространении заболевания по другую сторону диафрагмы (как правило, ниже диафрагмы) или при органном поражении эффективность РЛТ оказалась очень низкой. Таким образом, в 1960-х годах потребовались диагностические методы, позволяющие уточнить поражение внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов и органов брюшной полости. Использование РЛТ при лечении лимфомы Ходжкина потребовало выделения групп больных, не подлежащих лечению по этой программе. Таким образом, возникла необходимость в создании клинической классификации, отвечающей требованиям лучевой терапии.

В 1952 г. J. D. Kinmonth предложил **метод нижней лимфографии** (введение контрастного вещества в лимфатические сосуды нижних конечностей) для диагностики поражения лимфатических коллекторов ниже диафрагмы [15]. Однако этот метод не давал представления о состоянии селезенки и лимфатических узлов в воротах селезенки и печени. Следует напомнить, что ультразвуковой и компьютерной томографии тогда не существовало. В 1969 г. E. Gladstein и H. Kaplan предложили диагностическую лапаротомию с биопсией забрюшинных лимфатических узлов и печени для морфологической верификации состояния этих органов перед составлением программы лечения [16]. На первом этапе, пока основным методом лечения лимфомы Ходжкина оставалась РЛТ, отдаленные результаты лечения больных после спленэктомии оказались значительно лучше. Однако появление новых, неинвазивных методов диагностики (компьютерная томография, ультразвуковая томография, в последние годы — позитронно-эмиссионная томография) и использование комбинированных химиолучевых программ

лечения, а также осложнения, связанные с оперативным вмешательством в брюшной полости, сделали эту диагностическую процедуру нецелесообразной.

Необходимость четкого выделения групп больных, подлежащих различным методам лечения, поставила задачу создания **клинической классификации** заболевания, позволяющей определять выбор терапии.

До 60-х годов прошлого столетия существовало две крупных школы в лечении лимфомы Ходжкина, различающиеся по своим идеологическим направлениям: европейская и американская. Девизом американской школы могло бы быть выражение «полная ремиссия любой ценой», а европейской — «осложнения настолько серьезны, что надо подумать, стоит ли платить такую цену за полную ремиссию». К концу 1960-х годов, когда стали очевидны как успехи в лечении лимфомы Ходжкина, так и его издержки, возникла необходимость в поиске общих подходов к лечению, его оценке и снижению числа осложнений. Необходимость четкого выделения групп больных, подлежащих различным методам лечения, поставила задачу создания клинической классификации заболевания, позволяющей определять выбор терапии.

С этого времени начинается путь поиска компромисса и объединения усилий ученых различных стран для выработки приоритетных направлений в диагностике и лечении лимфомы Ходжкина. Первые две международные конференции состоялись в 1965 г. в Париже и Райе; в 1971 г. — в Ann-Arbor, где была принята современная клиническая классификация, вошедшая впоследствии в Международную классификацию ВОЗ; затем в 1973 г. в Palo Alto и в 1988 г. в Cotswold, где были приняты последние дополнения к клинической классификации. С 1987 г. Международные конференции по лимфоме Ходжкина стали регулярно проводиться (1 раз в 2 года) в Кельне Германской группой по изучению лимфомы Ходжкина.

Успехи РЛТ при локализованной I–II стадии лимфомы Ходжкина позволили в середине 1970-х годов признать лимфому Ходжкина **потенциально излечимым заболеванием**. Однако эффективность РЛТ оставалась низкой при III стадии заболевания и не решала проблемы лечения больных с IV стадией — результаты лечения по-прежнему оставались невысокими.

В 40–50-х годах прошлого века были синтезированы и начали применяться для лечения онкологических больных **химиопрепараты с различным механизмом действия**: эмбихин (мустарген), хлорамбуцил, циклофосфамид, CCNU, винкристин, винбластин, прокарбазин, метотрексат и другие, а также синтетический стероидный гормон — преднизолон. Первый опыт применения у больных с лимфомой Ходжкина производного горчичного газа — нитрогена мустарда, получившего впоследствии название «мустарген», — относится к 1943 г. Однако опубликованы результаты лечения были только после окончания Второй мировой войны, в 1946 г. [17]. Попытки лечения больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина с использованием 1, 2 или даже 4 химиопрепаратов поначалу не улучшили выживаемости больных. Удачной оказалась лишь комбинация из 4 химиопрепаратов: мустаргена, винкристина, прокарбазина и преднизолона, повторяющаяся с постоянными 2-недельными интервалами — схема MOPP.

Началом эры полихимиотерапии в лечении лимфомы Ходжкина следует считать публикацию в 1967 г. V. T. De Vita и A. A. Serpick из Национального института рака в США, которые представили результаты лечения 43 больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, получивших полихимиотерапию по схеме MOPP: впервые частота полных ремиссий в этой группе больных составила 81 % [18]. В

1980 г. был опубликован анализ отдаленных результатов лечения по этой схеме первых 198 больных: частота полных ремиссий осталась прежней — 80 %, и у 54 % из этих больных сохранялась полная ремиссия в течение 10–20 лет [19]. Однако подтвердить впоследствии столь высокую эффективность этой программы лечения не удалось ни в одном из 7 крупных многоцентровых исследований, проведенных в Европе и Америке. В этих 7 исследованиях частота полных ремиссий колебалась от 46 до 78 %, а число больных, длительно оставшихся в полной ремиссии, — от 16 до 37 % [20].

Хотя схема MOPP получила широчайшее распространение в мире, заявленные авторами результаты лечения оказались уникальными и неповторимыми как в условиях других клиник, так и в многоцентровых исследованиях [20, 21]. Кроме того, наряду с высокой эффективностью эта комбинация химиопрепаратов обладала высокой миело- и эматогенной токсичностью. Поэтому в последующее десятилетие появилась большое число схем, в которых вместо мустаргена использовались не менее эффективные, но обладавшие меньшей токсичностью химиопрепараты — хлорамбуцил, циклофосфамид, CCNU, а вместо винкристина — винбластин (схемы COPP, CVPP, CIVPP и др.) [20, 21].

Открытие новых **противоопухолевых антибиотиков** (антрациклины и блеомицин), а также синтез еще одного алкилирующего препарата — дакарбазина — позволили группе исследователей из Милана, руководимой G. Vonopona, создать новую эффективную комбинацию химиопрепаратов для лечения лимфомы Ходжкина — схему ABVD (адрибластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин). Первые результаты лечения больных лимфомой Ходжкина по этой схеме были опубликованы в 1975 г. [22]. Несмотря на то что уже в первом рандомизированном исследовании было показано преимущество схемы ABVD перед схемой MOPP, потребовалось более 20 лет для подтверждения этого факта в нескольких больших многоцентровых исследованиях с длительными сроками наблюдения и признания этой схемы «золотым стандартом» для больных с локализованными стадиями лимфомы Ходжкина [21].

Новая концепция лечения — сочетание в одной программе двух методов лечения (лучевой и химиотерапии) — была предложена в середине 1970-х годов. В 1976 г. L. Prosnitz и соавт. опубликовали результаты исследования, показавшие, что для больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина лучевая терапия в низких дозах (20 Гр) в середине курса полихимиотерапии, когда основная опухолевая масса сокращена на 50–80 %, позволяет повысить эффективность лечения [23]. Сочетание в одной программе двух методов сократило число рецидивов с 30–40 до 10–12 %, а уменьшение объема опухоли после полихимиотерапии позволило сократить поля лучевой терапии, что снизило число лучевых осложнений [23, 24]. Эта работа легла в основу современного направления в лечении лимфомы Ходжкина. **Комбинированная химиолучевая** терапия сегодня является приоритетным методом лечения для абсолютного большинства больных лимфомой Ходжкина с любой стадией заболевания.

1970–1980-е годы показали, что только кооперированные исследования, выполняемые большими коллективами исследователей одновременно в разных клиниках, в состоянии быстро решить проблему оценки эффективности каждой вновь предложенной программы лечения больных лимфомой Ходжкина.

В 80–90-х годах прошлого века было проведено и оценено несколько крупных рандомизированных исследований, которые выявили преимущество комбинированного химио-

лучевого лечения перед радикальной лучевой терапией для больных с локализованной I–II стадией лимфомы Ходжкина. Эти исследования доказали возможность излечения для большинства больных с локализованными стадиями заболевания: 20 лет без рецидива проживают 80 % из них.

Накопленный в крупных многоцентровых исследованиях опыт к началу 90-х годов XX в. позволил определить основные **клинические и лабораторные прогностические факторы** и выделить группу больных с неблагоприятным течением лимфомы Ходжкина. Выделение неблагоприятных прогностических факторов и принцип разделения больных на прогностические группы также можно отнести к концептуальным идеям в лечении лимфомы Ходжкина, несмотря на то что различные исследовательские центры используют разный комплекс прогностических факторов, что существенно влияет на формирование этих групп [21].

Теоретические работы, исследовавшие причины возникновения резистентного опухолевого клона, показали, что на его формирование оказывает влияние как увеличение интервала между циклами химиотерапии, так и снижение доз препаратов. Соответственно, преодолеть резистентность опухоли можно, как увеличивая дозы химиопрепаратов, так и уменьшая интервалы между повторными введениями [25, 26]. Основываясь на этих теоретических разработках, две группы исследователей — из Стэнфордского института в США и из Германии — независимо друг от друга в начале 1990-х годов предложили **новую концепцию для лечения больных с распространенными стадиями** заболевания и новые программы интенсифицированного лечения. Стэнфордская группа предложила программу Stanford V, а Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина, в течение 30 лет возглавляемая проф. V. Diehl, — BEACOPP-21 эскалированный и BEACOPP-14 [27, 28]. Появлению этих программ способствовало внедрение в лечебную практику нового высокоэффективного противоопухолевого препарата — этопозида, а кроме того, гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (G-CSF), которые позволили выполнять всю программу лечения без существенного удлинения интервалов и снижения доз. Такие интенсифицированные программы доказали возможность излечения у большинства больных неблагоприятной прогностической группы: 5-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, достигла 90 % [29].

Современный научный прогресс предоставил медицине новые диагностические возможности. **Позитронно-эмиссионная томография** (ПЭТ) позволяет определить активность опухолевой ткани с 98%-й достоверностью. И снова лимфома Ходжкина становится первой моделью, на которой отрабатывается прогностическое значение этого метода. По данным A. Gallamini и соавт., отрицательные результаты ПЭТ после второго цикла полихимиотерапии предсказывают возможность 5-летнего безрецидивного течения у 95 % больных, в то время как положительные результаты — лишь у 12,8 % [30].

Лимфома Ходжкина стала одним из первых заболеваний, при котором была доказана **возможность излечения абсолютного большинства больных**, но она первой же выявила и новую проблему — проблему осложнений лечения. Молодой возраст основного контингента больных и полученная возможность прожить столь же долгую жизнь, как и сверстники, заставили обратить внимание на качество жизни излеченных больных. Лимфома Ходжкина оказалась первым онкологическим заболеванием, при котором стала обсуждаться необходимость сохранения детородной функции и возможность беременности и родов. Длитель-

ные, 20–30-летние наблюдения за больными выявили такие грозные поздние осложнения лечения, как вторые опухоли, инфаркты миокарда, инфекции, приводящие к преждевременной гибели излеченных больных. Все эти осложнения заставляют, в свою очередь, исследователей искать новые варианты лечения лимфомы Ходжкина, высокоэффективные, но не повреждающие нормальные ткани.

Очень поэтично и очень емкую по своему содержанию характеристику истории этого заболевания дал один из крупнейших онкологов мира Gianni Bonadonna: «История болезни Ходжкина — одно из наиболее завораживающих событий в медицине. До настоящего времени клинические исследования, проводимые при болезни Ходжкина, остаются моделью для многих других онкологических заболеваний. В начале 70-х годов XX в. увеличение выживаемости этих больных было достигнуто при использовании сочетания нескольких химиопрепаратов и мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению. В то время предполагалось, что успех лечебной стратегии можно оценить при анализе 5-летней выживаемости больных. Сегодня известно, и это было показано на примере болезни Ходжкина, что необходимо дли-

тельное наблюдение, в течение 20–25 лет, потому что только такое наблюдение дает возможность оценить отсроченные эффекты лечения, включая его позднее влияние на нормальные ткани.

Болезнь Ходжкина, с ее комплексной терапевтической стратегией, стала инструментом, выявившим необходимость широкого медицинского образования, показавшим необходимость в проспективных контролируемых клинических испытаниях с гарантией качества и адекватной статистической обработки.

Полная победа над лимфомой Ходжкина уже не является слишком далекой целью. Ее достижение требует новых клинических исследований не только для группы больных с высоким риском, но и для обсуждения абсолютного и относительного риска заболеваемости, связанной с лечением. Пациенты с болезнью Ходжкина продолжают оставаться эталоном для ведущих исследовательских центров, в которых установление точного диагноза, правильной стадии, дисциплина в проведении контролируемых исследований и идентификация осложнений остаются неотъемлемой частью прогресса» [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaplan H. S. Hodgkin's Disease, 2nd ed. — Cambridge: Harvard University Press, 1980.
2. Hodgkin T. On some morbid experiences of the absorbent glands and spleen. *Med. Chir. Trans.* 1932; 17: 69–97.
3. Bonadonna G. Historical review of Hodgkin's disease. *Br. J. Haematol.* 2000; 110: 504–11.
4. Bailliere's Clinical Haematology. International Practice and Research. Hodgkin's Disease / V. Diehl (ed.). — London, Philadelphia, Sydney: Bailliere Tindall, 1996.
5. Переслегин И. А., Филькова Е. М. Лимфогранулематоз. — М.: Медицина, 1976.
6. Jaffe E. S., Harris N., Stein H., Vardiman J. (eds.) World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. — Lyon, France: IARC Press, 2001.
7. Ollivier A., Ranvier L. Observation pour servir à l'histoire de l'ad nite. In: *Memories lus à la société de biologie*, 1867: 99.
8. Лимфогранулематоз / Под ред. Л. П. Симбирцевой, Л. Холсти. — М.: Медицина, 1985.
9. 25 Years German Hodgkin Study Group / V. Diehl (ed.). — Medizin & Wissen, 2004.
10. Lukes R. J., Rappaport H. Report of the nomenclature committee. *Cancer* 1966; 26: 1311.
11. Harris N., Jaffe E. S., Stein H. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361–2.
12. Pussey W. A. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays: preliminary report. *JAMA* 1902; 98: 166–9.
13. Gilbert R. La roentherapie de la granulomatose maligne. *J. Radiol. Electrol.* 1925; 9: 509–14.
14. Peters M. V. A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. *Am. J. Roengenol.* 1950; 63: 299–311.
15. Kinmonth J. D. Lymphangiography in man. Method of outlining lymphatic trunks and operation. *Clin. Sci.* 1952; 11: 13–20.
16. Gladstein E., Guernsey J. M., Rosenberg S. A., Kaplan H. S. The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. *Cancer* 1969; 24: 709–18.
17. Goodman L. S., Wintrob N. N., Dameshek W. et al. Nitrogen mustard therapy. Use of methyl bis (B-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (B-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease lymphosarcoma, leukemia, certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA* 1946; 132: 126–32.
18. De Vita V. T., Serpick A. A. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1967; 8: 13.
19. De Vita V. T., Simon R. M., Hubbard S. M. et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow up of MOPP treated patients at NCI. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92: 587–95.
20. Cancer. Principles & Practice of Oncology, 3th ed. / Ed. by V. T. DeVita, S. Hellman, S. A. Rosenberg. — Philadelphia, 1989; 2. — P. 1696–739.
21. Hodgkin's disease / Ed. by P. V. Mauch, J. O. Armitage, V. Diehl et al. — Philadelphia, 1999.
22. Bonadonna G., Zucali R., Monfardini S. et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with Adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975; 36: 252–9.
23. Prosnitz L. R., Farber L. R., Fisher J. J. et al. Long term remissions with combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 1976; 37: 2826–33.
24. Клиническая онкогематология / Под ред. М. А. Волковой. — М.: Медицина, 2001. — С. 314–35.
25. Goldie J. H., Coldman A. J. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63: 1727–33.
26. Coldman A. J., Goldie J. H. Impact of dose-intensive chemotherapy on the development of permanent drug resistance. *Sem. Oncol.* 1987; 14(Suppl. 4): 29–33.
27. Horning S. J., Rosenberg S. A., Hoppe R. T. Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1996; 7(Suppl. 4): 105–8.
28. Diehl V., Franklin J., Hansenclever D. et al. BEACOPP: A new regimen for advanced Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 1998; 9(Suppl. 5): 67–71.
29. 25 Years German Hodgkin Study Group / Ed. by V. Diehl, A. Josting. — Munich: Medizin & Wissen, 2004.
30. Gallamini A., Hutchings M., Rigacci L. et al. Early interim FDG-PET overshadows the prognostic role of IPS in advanced stage Hodgkin lymphoma treated by conventional ABVD therapy. *Haematologica* 2007; 95(s5): 32, abstr. C022.
31. Bonadonna G. Historical review of Hodgkin's disease. *Br. J. Haematol.* 2000; 110: 504–11.

