

МАССИВНОЕ ОПУХОЛЕВОЕ ПОРАЖЕНИЕ («TUMOR BURDEN») ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

А.П. Карцкий

*ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68,
e-mail: 9515321@mail.ru*

Целью исследования явились оценка составляющих массивного опухолевого поражения, а именно, сведений о медиастинально-торакальном индексе (МТИ), размере наибольшего конгломерата и числе зон поражения, при лимфоме Ходжкина у лиц молодого возраста и анализ их прогностического значения. Представлены данные о 87 пациентах в возрасте от 19 до 29 лет (средний возраст – 24 ± 4 года). Согласно проведенному ROC анализу, критическими (пороговыми) параметрами, значительно ухудшающими прогноз заболевания, оказались значения МТИ более 0,33, размер конгломерата более 46 мм и число зон поражения более 5. Использование корреляционно-регрессионного анализа выделило лучшую регрессионную модель для МТИ – линейную – с соответствующим максимальным значением коэффициента детерминации и минимальной остаточной дисперсией. Уравнение по F-критерию Фишера и коэффициент детерминации оказались статистически значимы ($F_{\text{факт}}(46,74) > F_{\text{теорет}}(4,17)$). При построении линейных и нелинейных регрессионных моделей для составляющих «периферическая лимфаденопатия» и «число зон поражения» значимого влияния на прогноз не выявлено ($p=0,9237$ и $p=0,3385$ соответственно). Связь показателя МТИ оказалась существенной и с отдаленными результатами. Безрецидивная выживаемость в группе пациентов с МТИ менее 0,33 составила 100 %, в группе с МТИ более 0,34 – 41 % (log-rank test 0,04649).

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, лица молодого возраста, объем опухоли.

MASSIVE TUMOR BURDEN IN HODGKIN'S LYMPHOMA AS A PROGNOSTIC FACTOR IN YOUNG ADULTS

A.P. Karitsky

*N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg
68, Leningradskay Street, Pesochny, 197758-St. Petersburg, Russia,
e-mail: 9515321@mail.ru*

The aim of the study was the assessment of tumor burden's components (a mediastinum/thoracic ratio – MTR, peripheral bulky disease, and number of involved lymph nodes) in young adults with Hodgkin's lymphoma and the analysis of their predictive value. Data on 87 patients aged from 19 till 29 years (median 24 ± 4 years) are submitted. The optimum cut-off level according ROC method for MTR has been established at 0.33, for peripheral bulky disease has been established at 46 mm, and for number of involved lymph nodes has been established at 5. Use of the correlation and regression analysis allocated the best linear regression model for MTR with the maximum determination coefficient and the minimum residual dispersion. There were statistically significant the equation by Fischer's criterion and determination coefficient ($F_{\text{fact}}(46.74) > F_{\text{theor}}(4.17)$). Linear and nonlinear regression models for «a peripheral lymphadenopathy» and «number of involved zones» didn't show significant influence on the outcome ($p=0.9237$ and $p=0.3385$, respectively). MTR significant influenced the late results. The disease-free survival in patient's group with MTR less than 0.33 was 100 %, in group with MTR more than 0.34 was 41 % (log-rank test 0.04649).

Key words: Hodgkin's lymphoma, young adults, tumor burden.

С помощью современных программ химиотерапии возможно полное излечение около 70 % пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ), в остальных случаях требуются эскалированные режимы лекарственной терапии. Для идентификации этой группы больных применяется анализ различных

предиктивных факторов [2]. Известно множество клинических и лабораторных параметров, используемых при стадировании ЛХ, которые обладают независимым прогностическим значением и так или иначе связаны с опухолевой массой [1, 2, 26]. К ним относятся такие факторы, как клиническая стадия,

число зон поражения, медиастинально-торакальный индекс (МТИ), а также некоторые показатели крови (лактатдегидрогеназа, β 2-микроглобулин, альбумин, гемоглобин, лейкоциты, СОЭ), все они являются ничем иным, как суррогатными индикаторами опухолевого поражения. При многих злокачественных заболеваниях, в том числе и при ЛХ, при создании прогностических моделей массивная опухолевая «нагрузка» является наиболее важной составляющей, непосредственно оказывающей влияние на выживаемость пациентов (табл. 1).

В известный Международный прогностический индекс (IPS –International Prognostic Score) [13], созданный с использованием статистического материала, основанного на сведениях о 1618 больных, были включены 7 факторов, имеющих самостоятельное прогностическое значение: содержание альбумина в сыворотке крови (40 г/л и меньше), уровень гемоглобина (105 г/л и меньше), мужской пол, возраст (45 лет и младше), IV стадия заболевания соответственно классификации Ann Arbor, уровень лейкоцитов (15×10^9 /л и выше), лимфоцитов (8 % и меньше).

Таблица 1

Прогностически неблагоприятные факторы, используемые при определении тактики лечения локализованных и распространенных форм ЛХ

Исследовательская группа	Прогностические факторы
Благоприятные стадии	
H7, H8 [20]	Более 4 зон поражения; СОЭ>50 мл/ч или В-симптомы и СОЭ>30 мл/ч; МТИ \geq 0,35; поддиафрагмальное поражение
UK FDG-PET [15]	В-симптомы; поддиафрагмальное поражение; МТИ \geq 0,33
GHSB (HD7, HD10, HD11) [3]	МТИ \geq 0,33; массивное поражение селезенки; Е-поражение; СОЭ>50 мл/ч или В-симптомы и СОЭ>30 мл/ч; более 3 зон поражения
SWOG (9133) [10]	В-симптомы; МТИ \geq 1/3; поддиафрагмальное поражение
NCI-C [19]	В-симптомы; смешанноклеточный гистотип или вариант лимфоцитарного преобладания; возраст старше 40 лет; СОЭ>50 мл/ч; более 4 зон поражения
G1, G5 [14]	В-симптомы; МТИ \geq 1/3; размер конгломерата более 10 см; 2 или более экстранодальных поражений
GHSB [4]	В-симптомы; «bulky» disease; 4 и более зон поражения; возраст 50 лет и старше; СОЭ>50 мл/ч; LD; Е-поражение
Распространенные стадии	
EORTC (H34) [22]	III/IV стадии заболевания
BNLI Stanford V [28]	IB, IIB, IIIA, IV; IA или IIA (с МТИ \geq 0,33 или вовлечение 2 и более экстранодальных очагов)
Манчестер [21]	I/II стадии (с В-симптомами или «bulky» disease); III, IV стадии
GHSB (HD6, HD9, HD12, HD15) [14, 23]	IIB (с «bulky» disease, массивным вовлечением селезенки или Е-поражением); PS IIIA S; PS IIIA N (с «bulky» disease, Е-поражением или ускоренной СОЭ); CS IIIA с «bulky» disease, массивным вовлечением селезенки или Е-поражением, ускоренной СОЭ или вовлечением 3 и более лимфатических зон); IIIB/IV
MAMA [27]	IB, IIA (с «bulky» disease), IIB, III, IV стадии
GELA (H89) [7–9]	IIIB, IV стадии
Stanford V [5]	I-IIA/B с массивным медиастинальным поражением
ECOG-2496 CALGB-59905 SWOG-E2496 Stanford GHSB [4]	III или IV стадии заболевания

В исследованиях, проведенных за последние 10 лет, доказано, что интеграция в прогностические модели показателя общей суммы опухолевой массы (бремени, нагрузки, burden) заметно изменяет прогнозный вклад клинических и лабораторных параметров в регрессионных анализах, уменьшая при этом их предсказательное значение в десятки раз [16, 24]. Последствием активности опухолевого компонента с продукцией цито- и хемокинов является возникновение местных и системных реакций с появлением миелосупрессии и снижением функциональных способностей печени (гепатодепрессии). При большой опухолевой массе параметры клеточной активности увеличиваются, что усугубляет изменения клинических и лабораторных показателей [25].

В литературе также обсуждается вопрос об обратной корреляционной связи между опухолевым поражением и возрастом пациента, объясняя это разнохарактерной иммунологической реактивностью клеток у пациентов различного возраста и, таким образом, уменьшением воспалительного компонента у пожилых больных [11, 18, 25].

Представляется интересным оценить составляющие массивного опухолевого поражения при лимфоме Ходжкина у лиц молодого возраста и проанализировать их прогностическое значение.

Материал и методы

В исследование были включены сведения о 87 пациентах в возрасте от 19 до 29 лет, средний возраст – 24 ± 4 года. Мужчин – 34 (39,1 %), женщин – 53 (60,9 %), соотношение по полу 1:1,6 (табл. 2). Распределение по стадиям было практически одинаковым: у 47 (54 %) пациентов диагностированы локализованные формы заболевания (I–II стадии заболевания), у 40 (46 %) больных – генерализованное заболевание (III–IV стадии ЛХ). Экстранодальное поражение выявлено в 37 (42,5 %) случаях. Более половины больных – 47 (54 %) – имели В-стадию злокачественного процесса. У большинства пациентов – 76 (87,4 %) – гистологическое заключение звучало как нодулярный склероз, у 2 (2,3 %) больных выявлено лимфоидное преобладание, у 5 (5,7 %) – смешанноклеточный вариант, у 4 (4,6 %) морфологический тип не диагностирован.

Таблица 2

Инициальные характеристики больных с ЛХ

Характеристика	Количество больных
Пол	
муж	34 (39,1 %)
жен	53 (60,9 %)
Стадия	
I	2 (2,3 %)
II	38 (43,7 %)
III	14 (16,1 %)
IV	33 (37,9 %)
Экстранодальное поражение	
Есть	37 (42,5 %)
Нет	38 (43,7 %)
Нет данных	12 (13,8 %)
В-симптомы	
Есть (В)	47 (54 %)
Нет (А)	40 (46 %)
Морфологический вариант ЛХ	
лимфоидное преобладание	2 (2,3 %)
нодулярный склероз	76 (87,4 %)
смешанно-клеточный вариант	5 (5,7 %)
лимфоидное истощение	-
нет данных	4 (4,6 %)

В настоящем исследовании проведен ROC анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника) диагностической эффективности методов исследования с использованием статистического пакета программ для биомедицинских наук «Medcalc», version 12.2.1.0 [29]. Характеристическая кривая ROC показывала чувствительность и специфичность метода для данного порога «нормальности», при этом помогая выявить критические параметры, превышение которых значимо ухудшало прогноз заболевания. Кроме того, была рассчитана площадь под ROC кривыми (AUC – Area Under Curve).

Значения AUC, приближающиеся к единице, указывали на высокую диагностическую значимость определяемых параметров, значения, располагающиеся ближе к графику $y=x$ (приближались к уровню 0,5), имели меньшую предсказательную способность. Критические точки параметров определялись умножением максимальных уровней чувствительности (доля истинно положительных примеров) и специфичности (доля истинно отрицательных случаев). Показатели чувствительности и специфичности были рассчитаны по общепринятым формулам с использованием ROC анализа. Оценке подверглись показатели МТИ, максимального размера конгломерата лимфатических узлов (периферическая лимфаденопатия) и число пораженных зон.

В работе также использован корреляционно-регрессионный анализ, с помощью которого определены тип функции зависимости фактора и результативного признака (выживаемости), в том числе выделение лучшей модели, и оценка неизвестных параметров уравнения регрессии. Для построения корреляционных полей, графического изображения и вычисления выживаемости

использовалась программа STATISTICA, version 6.0. Выживаемость анализировалась по методу Каплана–Мейера, при этом рассчитаны показатели безрецидивной выживаемости (DFS – disease-free survival). С помощью log-rank теста и непараметрических критериев проводилась оценка значимости различий частот изучаемого признака в нескольких независимых группах; различия считались статистически достоверными при значении $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Сведения о медиастинально-торакальном индексе были документированы лишь у 33 (38 %) пациентов. Его значения варьировали от 0,20 до 0,57 (средний размер – $0,32 \pm 0,09$). У 17 (51,5 %) пациентов МТИ составил менее 0,33, у 16 (48,5 %) – более 0,34, при этом у 4 (12 %) больных этот показатель превышал 0,5. При 50 % доверительном интервале (CI – confidence interval) верхняя граница была равна 0,41, нижняя – 0,3 (рис. 1). У 74 пациентов в истории болезни были представлены сведения об опухолевом конгломерате, максимальные размеры которого варьировали от 10 до 98 мм (среднее значение – 50 ± 31 мм). При 50 % CI верхняя граница оказалась равной 61 мм, нижняя – 30 мм (рис. 2). Данные о числе вовлеченных зон поражения имелись у 83 пациентов, среднее значение которого оказалось равным 6 (диапазон от 1 до 14). Интерквартильный размах (верхняя граница – 8, нижняя – 4) составил 4 (рис. 3). Согласно проведенному ROC-анализу, критическими (пороговыми) параметрами, значительно ухудшающими прогноз заболевания, оказались значения МТИ более 0,33, размер конгломерата более 46 мм и число зон поражения более 5 (табл. 3).

При построении линейной регрессионной модели для анализа МТИ получены следующие

Таблица 3

Показатели ROC анализа при оценке прогноза составляющих «tumor burden»

Показатели	МТИ	Периферическая лимфаденопатия	Число зон поражения
Критическое значение	Более 0,33	Более 46 мм	Более 5
Чувствительность	0,667	0,562	0,65
Специфичность	0,5	0,603	0,54
AUROC	0,583	0,583	0,595
95 % CI	0,390–0,760	0,463–0,697	0,481–0,701
p	0,4785	0,2476	0,1335

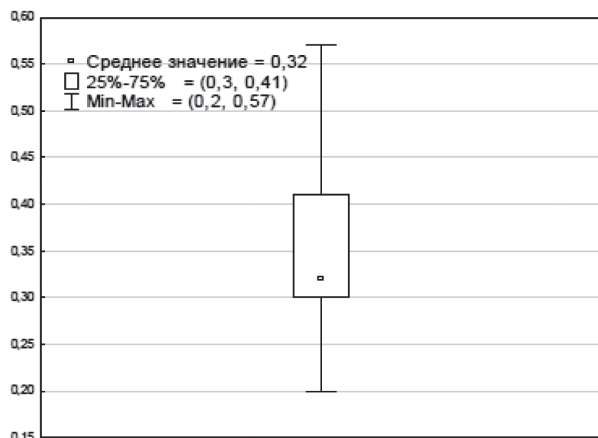


Рис. 1. Среднее значение и количественные границы МТИ.

Примечание: ось у – значение МТИ

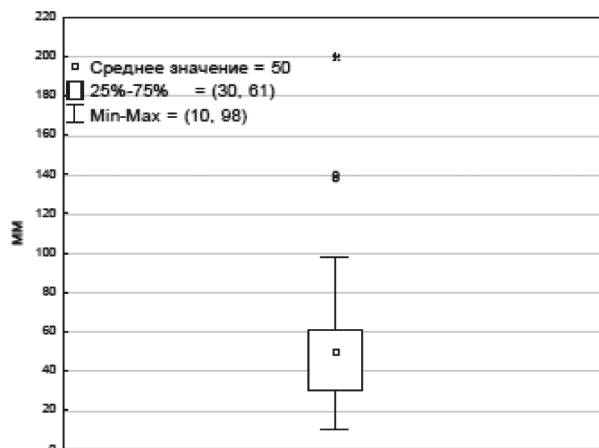


Рис. 2. Среднее значение и количественные границы размера конгломерата.

Примечание: ось у – размер конгломерата (мм)

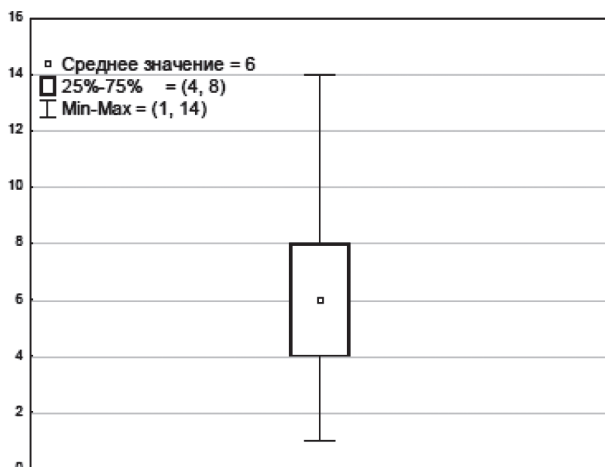


Рис. 3. Среднее значение и количественные границы числа зон поражения.

Примечание: ось у – число зон поражения

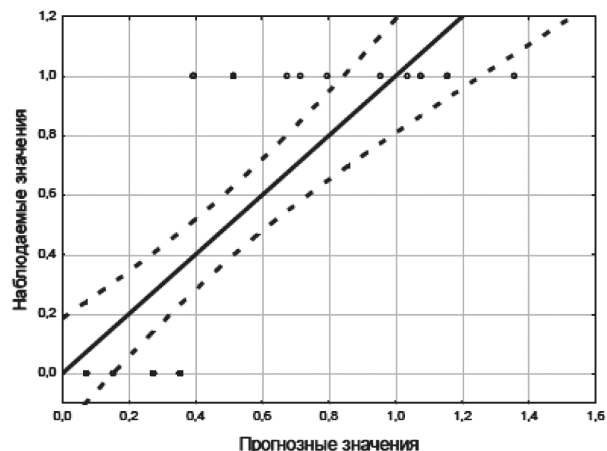


Рис. 4. Корреляционное поле и линия регрессии с 95% CI для линейной модели.

Примечание: ось x – прогнозные значения, ось y – наблюдаемые значения

параметры уравнения: R – теоретическое корреляционное отношение – 0,77539528, R² – коэффициент детерминации – 0,6012374, Adjusted R² – скорректированный коэффициент детерминации – 0,58837455, F – расчетное значение критерия Фишера – 46,741, p – уровень значимости – < 0,00000, Std. Error of estimate – стандартная ошибка уравнения – 0,32561. Уравнение линейной регрессии представлено в следующем виде:

$$\bar{y} = -0,928971 + 4,008252x.$$

В нашем примере теоретическое значение критерия Фишера равно 4,17, т.е. F_{факт} > F_{теорет}, что

подтверждает значимость уравнения в целом. Графическое изображение линии регрессии представлено на рис. 4.

Те же шаги были предприняты для построения регрессионной модели нелинейного типа (степенной и экспоненциальной). Уравнения степенной и экспоненциальной функций выглядят следующим образом:

$$\bar{y} = 4,892328x^{2,264521};$$

$$\bar{y} = \exp(-2,71510 + 5,37910x).$$

Графические изображения корреляционных полей с кривыми степенной и экспоненциальной

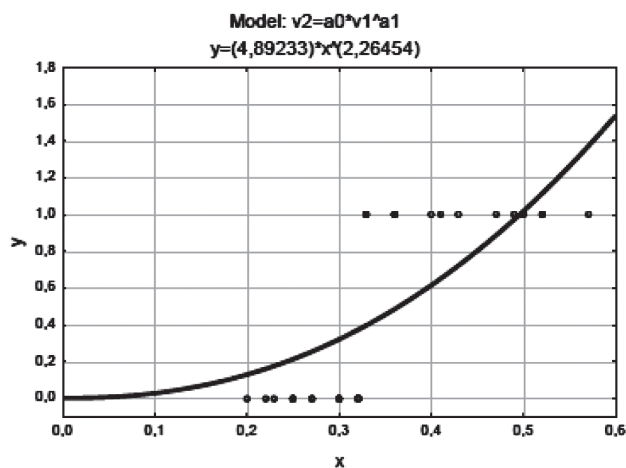


Рис. 5. Корреляционное поле с наложением линии степенной регрессии. Примечание: ось x – значения признака-фактора (МТИ), ось y – значения резульативного признака

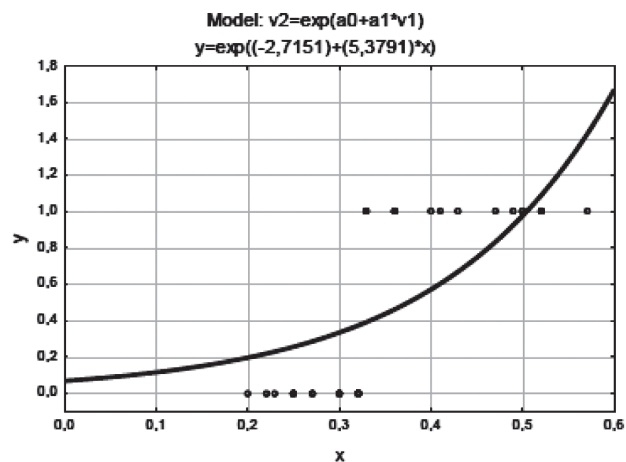


Рис. 6. Корреляционное поле и кривая экспоненциальной регрессионной модели. Примечание: ось x – значения признака-фактора (МТИ), ось y – значения резульативного признака

ной регрессионных моделей представлены на рис. 5, 6.

При выборе лучшей модели использовались значения коэффициента детерминации и/или остаточной дисперсии. В итоге финальная таблица уравнений и показателей выглядит следующим образом (табл. 4).

Согласно табл. 4 лучшей регрессионной моделью можно считать линейную, т.к. именно ей соответствует максимальное значение коэффициента детерминации R^2 (η^2), остаточная же дисперсия ($\sigma^2_{ост}$) минимальна. Уравнение по F-критерию Фишера и коэффициент детерминации статистически значимы: $F_{факт}(46,74) > F_{теорет}(4,17)$. При построении линейных и нелинейных регрессионных моделей для составляющих «периферическая лимфаденопатия» и «число зон поражения» значимого воздействия на прогноз не выявлено ($p=0,9237$ и $p=0,3385$ соответственно). Влияние показателя МТИ оказалось существенным и на отдаленные результаты (рис. 7). Безрецидивная выживаемость

в группе пациентов с МТИ менее 0,33 составила 100 %, в группе с МТИ более 0,34 – 41 % (log-rank test – 0,04649).

Обсуждение

Впервые в 90-х гг. прошлого столетия L. Specht et al. для оценки прогноза лимфомы Ходжкина предложили использовать объем опухолевой массы [24, 25]. Однако их метод обладал определенной долей субъективизма, так как опирался на данные физикального осмотра (оценка периферических лимфатических узлов), рентгенографии (оценка внутригрудных лимфатических узлов) и нижней непрямой лимфографии (оценка забрюшинных лимфатических узлов). Но несмотря на субъективизм и сложность вычислений, авторы доказали, что даже приблизительные значения объема поражения при инкорпорации в прогностические модели существенно меняют относительные риски показателей. Второй вывод, который был ими сделан, – большинство факторов прогноза коррелирует с опухолевой массой. Кроме того, концентрация

Таблица 4

Финальная таблица уравнений и показателей МТИ

Модель	Уравнение	R^2 (η^2)	$\sigma^2_{ост}$
Линейная	$\bar{y} = -0,928971 + 4,008252x$	60,12%	3,286767
Степенная	$\bar{y} = 4,892328x^{2,264521}$	52,9%	3,87943
Экспоненциальная	$\bar{y} = \exp(-2,71510 + 5,37910x)$	47,6%	4,31784

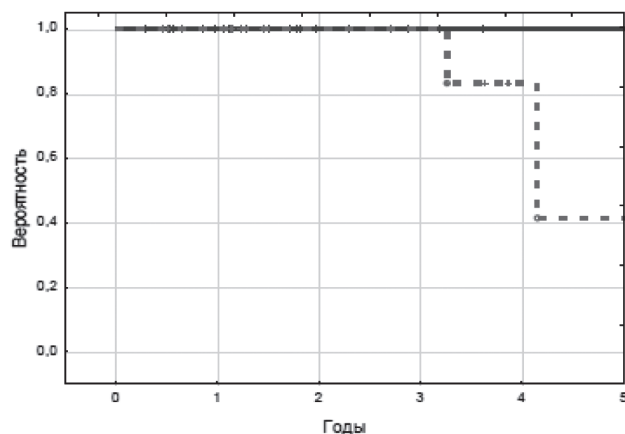


Рис. 7. Показатели безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах. Примечание: сплошная линия – безрецидивная выживаемость больных с МТИ менее 0,33: n=20, 20 – живы, 5-летняя DFS – 0,9996; пунктирная линия – безрецидивная выживаемость больных с МТИ более 0,34: n=13, 10 – живы, 5-летняя DFS – 0,4132, Log-rank test – 0,04649

опухолевых клеток в очаге поражения давала полную информацию о «саркоматозном насыщении» организма и являлась более объективным прогностическим фактором, чем опухолевая масса, так как позволяла убрать из подсчетов реактивный компонент. Сегодня это принципиальный момент, так как уже доказано, что ЛХ – единственное заболевание, в котором компонент злокачественных клеток составляет всего 1–2 % от всей опухолевой массы и очень редко превышает 20–30 % [6, 12, 18].

Данные исследования, к сожалению, были забыты на 20 лет, и лишь в 2001 г. вновь подтверждено преимущественное влияние на прогноз именно опухолевой массы. С помощью КТ общий объем опухоли вычислялся как сумма объемов всех поражений [12], отнесенная к площади поверхности пациента. Так называемая относительная опухолевая масса признана показателем, имеющим наибольшую предсказательную силу во всех прогностических моделях.

В исследованиях, включающих сведения о детях с лимфомой Ходжкина, значимое влияние на прогноз заболевания оказывали не только медиастинально-торакальный индекс, но и такие факторы, как размер конгломерата в наибольшем изменении и число вовлеченных зон поражения [1, 17]. В настоящей работе, выполненной с использованием данных о лицах молодого возраста,

составляющие «периферическая лимфаденопатия» и «число зон поражения» имели меньшее влияние на отдаленные результаты, что косвенно доказывает утверждение о больших реактивных возможностях у детей с преобладанием воспалительного компонента над опухолевым [18].

Перспективным направлением определения «саркоматозного насыщения» организма, проведения дифференциальной диагностики воспалительного и опухолевого компонентов является использование методов изотопной диагностики, дающее полную информацию об анатомическом и функциональном распространении злокачественного процесса. Вычисление размера опухоли, несомненно, поможет в стратификации пациентов на группы риска и определении необходимого объема лечебной программы.

Таким образом, доказано существенное влияние на прогноз заболевания лимфомой Ходжкина у лиц молодого возраста медиастинально-торакального индекса. Такие факторы, как «периферическая лимфаденопатия» и «число зон поражения», имели меньшее предсказательное значение, они являются ничем иным, как показателями массивности опухолевого поражения, которые требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулева С.А. Современные подходы к лечению лимфомы Ходжкина у детей // Детская онкология. 2009. № 3–4. С. 41–46.
2. Кулева С.А., Колыгин Б.А. Прогностические факторы и прогностические модели при лимфоме Ходжкина у детей и подростков // Вопросы онкологии. 2010. Т. 56, № 3. С. 272–277.
3. Böll B., Görgen H., Fuchs M., Pluetschow A., Eich H.T., Bargetzi M.J., Weidmann E., Junghanß C., Greil R., Scherpe A., Schmalz O., Eichenauer D.A., von Tresckow B., Rothe A., Diehl V., Engert A., Borchmann P. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31 (12). P. 1522–1529. doi: 10.1200/JCO.2012.45.4181.
4. Dann E.J., Bar-Shalom R., Tamir A., Haim N., Ben-Shachar M., Avivi I., Zuckerman T., Kirschbaum M., Goor O., Libster D., Rowe J.M., Epelbaum R. Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome // Blood. 2007. Vol. 109 (3). P. 905–909.
5. Edwards-Bennett S.M., Jacks L.M., Moskowitz C.H., Wu E.J., Zhang Z., Noy A., Portlock C.S., Straus D.J., Zelenetz A.D., Yahalom J. Stanford V program for locally extensive and advanced Hodgkin lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience // Ann. Oncol. 2010. Vol. 21 (3). P. 574–581. doi: 10.1093/annonc/mdp337.
6. Eich H.T., Müller R.P., Ansén S., Josting A., Engert A., Hansemann K., Pfister B., Wolf J., Willich N., Diehl V. New therapeutic strategies for Hodgkin lymphoma in cooperation of radiation oncology and medical oncology // Röntgenpraxis. 2003. Vol. 55 (3). P. 114–124.
7. Fermé C., Sebban C., Hennequin C., Diviné M., Lederlin P., Gabarre J., Ferrant A., Caillot D., Bordessoule D., Brice P., Moulet I., Berger F., Lepage E. Comparison of chemotherapy to radiotherapy as consolidation of complete or good partial response after six cycles of chemotherapy

for patients with advanced Hodgkin's disease: results of the groupe d'études des lymphomes de l'Adulte H89 trial // *Blood*. 2000. Vol. 95 (7). P. 2246–2252.

8. *Fermé C., Mounier N., Casasnovas O., Brice P., Divine M., Sonet A., Bouafia F., Bastard-Stamatoullas A., Bordessoule D., Voillat L., Reman O., Blanc M.* Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) // *Blood*. 2006. Vol. 107 (12). P. 4636–4642.

9. *Ferme C., Mounier N., Diviné M.* Current clinical trials for the treatment of adult advanced-stage Hodgkin's disease: GELA experiences // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 1. P. 96–97.

10. *Ganz P.A., Moinpour C.M., Pauler D.K., Kornblith A.B., Gaynor E.R., Balcerzak S.P., Gatti G.S., Erba H.P., McCoy S., Press O.W., Fisher R.I.* Health status and quality of life in patients with early-stage Hodgkin's disease treated on Southwest Oncology Group Study 9133 // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21 (18). P. 3512–3519.

11. *Gobbi P.G., Comelli M., Grignani G.E., Pieresca C., Bertoloni D., Ascari E.* Estimate of expected survival at diagnosis in Hodgkin's disease: a means of weighting prognostic factors and a tool for treatment choice and clinical research. A report from the International Database on Hodgkin's Disease (IDHD) // *Haematologica*. 1994. Vol. 79. P. 241–255.

12. *Gobbi P.G., Ghirardelli M.L., Solcia M., Giulio G.D., Merli F., Tavecchia L., Berte R., Davini O., Levis A., Brogna C., Maffe G.C., Lliarucci F., Dare R., Ascari E.* Image-aided estimate of tumor burden in Hodgkin's disease: evidence of its primary prognostic importance // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. P. 1388–1394.

13. *Hasenclever D., Diehl V.* A prognostic score to predict tumor control in advanced Hodgkin's disease // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 1506–1514.

14. *Horning S.J.* Risk, cure and complications in advanced Hodgkin disease // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2007. P. 197–203.

15. *Hutchings M., Mikhael N.G., Fields P.A., Nunan T., Timothy A.R.* Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16 (7). P. 1160–1168.

16. *Klimm B., Goergen H., Fuchs M., von Tresckow B., Böll B., Meissner J., Glunz A., Diehl V., Eich H.T., Engert A., Borchmann P.* Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24 (12). P. 3070–3076. doi: 10.1093/annonc/mdt413

17. *Kulyova S.A., Kochurova N.V., Kolygin B.A.* DAL-HD as a risk-adapted treatment of children with Hodgkin's lymphoma // *HAEMA*. 2006. Vol. 8 (1). P. 98–104.

18. *Mauch P.M., Kalish L.A., Kadin M., Coleman C.N., Osteen R., Hellman S.* Pattern of presentation of Hodgkin's disease // *Cancer*. 1993. Vol. 71. P. 2062–2071.

19. *Meyer R.M., Gospodarowicz M.K., Connors J.M., Pearcey R.G., Bezjak A., Wells W.A., Burns B.F., Winter J.N., Horning S.J., Dar A.R., Djurfeldt M.S., Ding K., Shepherd L.E.* 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 Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (21). P. 4634–4642.

20. *Noordijk E.M., Carde P., Mandard A.M., Mellink W.A., Monconduit M., Eghbali H., Tirelli U., Thomas J., Somers R., Dupouy N.* Preliminary results of the EORTC-GPMC controlled clinical trial H7 in early-stage Hodgkin's disease. EORTC Lymphoma Cooperative Group. Groupe Pierre-et-Marie-Curie // *Ann Oncol.* 1994. Vol. 5. Suppl. 2. P. 107–112.

21. *Radford J.A., Rohatiner A.Z., Ryder W.D., Deakin D.P., Barbui T., Lucie N.P., Rossi A., Dunlop D.J., Cowan R.A., Wilkinson P.M., Gupta R.K., James R.D., Shamash J., Chang J., Crowther D., Lister T.A.* ChlVPP/EVA hybrid versus the weekly VAPE-C-B regimen for previously untreated Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20 (13). P. 2988–2994.

22. *Raemaekers J.M.* Questions concerning supplementary radiotherapy in patients with stage III or IV Hodgkin's disease in remission

after chemotherapy // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1997. Vol. 141 (26). P. 1285–1289.

23. *Sieber M., Tesch H., Pfistner B., Rueffer U., Paulus U., Munker R., Hermann R., Doelken G., Koch P., Oertel J., Roller S., Worst P., Bischof H., Glunz A., Greil R., von Kalle K., Schalk K.P., Hasenclever D., Brosteanu O., Duehmke E., Georgii A., Engert A., Loeffler M., Diehl V., Mueller R.P., Willich N., Fischer R., Hansmann M.L., Stein H., Schober T., Koch B.* Treatment of advanced Hodgkin's disease with COPP/ABV/IMEP versus COPP/ABVD and consolidating radiotherapy: final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group HD6 trial // *Ann. Oncol.* 2004. Vol. 15 (2). P. 276–282.

24. *Specht L.* Tumor burden as the main indicator of prognostic in Hodgkin's disease // *Eur. J. Cancer*. 1992. Vol. 28. P. 1982–1985.

25. *Specht L., Lauritzen A.F., Nordentoft A.M., Andersen P.K., Christensen B.E., Hippe E., Hou-Jensen K., Nissen N.I.* Tumor cell concentration and tumor burden in relation to histopathologic subtype and other prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. The Danish National Hodgkin Study Group // *Cancer*. 1990. Vol. 65. P. 2594–2601.

26. *Straus D.J., Gaynor J.J., Myers J., Merke D.P., Caravelli J., Chapman D., Yahalom J., Clarkson B.D.* Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially non-cross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy // *J. Clin. Oncol.* 1990. Vol. 7. P. 1173–1186.

27. *Viviani S., Bonadonna G., Santoro A., Bonfante V., Zanini M., Devizzi L., Soncini F., Valagussa P.* Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results // *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14 (5). P. 1421–1430.

28. *Zekri J.M., Mouncey P., Hancock B.W.* Trials in advanced Hodgkin's disease: more than 30 years experience of the British National Lymphoma Investigation // *Clin. Lymphoma*. 2004. Vol. 5 (3). P. 174–183.

29. *Zweig M.H., Campbell G.* Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine // *Clin. Chemistry*. 1993. Vol. 39. P. 561–577.

Поступила 1.05.14

REFERENCES

1. *Kuleva S.A.* Современные подходы к лечению лимфомы Ходжкина у детей // *Detskaja onkologija*. 2009. № 3–4. P. 41–46. [in Russian]
2. *Kuleva S.A., Kolygin B.A.* Прогностические факторы и прогностические модели при лимфоме Ходжкина у детей и подростков // *Voprosy onkologii*. 2010. Vol. 56 (3). P. 272–277. [in Russian]
3. *Böll B., Görgen H., Fuchs M., Pluetschow A., Eich H.T., Bargetzi M.J., Weidmann E., Junghanß C., Greil R., Scherpe A., Schmalz O., Eichenauer D.A., von Tresckow B., Rothe A., Diehl V., Engert A., Borchmann P.* ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31 (12). P. 1522–1529. doi: 10.1200/JCO.2012.45.4181.
4. *Dann E.J., Bar-Shalom R., Tamir A., Haim N., Ben-Shachar M., Avivi I., Zuckerman T., Kirschbaum M., Goor O., Libster D., Rowe J.M., Epelbaum R.* Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome // *Blood*. 2007. Vol. 109 (3). P. 905–909.
5. *Edwards-Bennett S.M., Jacks L.M., Moskowitz C.H., Wu E.J., Zhang Z., Noy A., Portlock C.S., Straus D.J., Zelenetz A.D., Yahalom J.* Stanford V program for locally extensive and advanced Hodgkin lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21 (3). P. 574–581. doi: 10.1093/annonc/mdp337.
6. *Eich H.T., Müller R.P., Ansén S., Josting A., Engert A., Hansemann K., Pfistner B., Wolf J., Willich N., Diehl V.* New therapeutic strategies for Hodgkin lymphoma in cooperation of radiation oncology and medical oncology // *Rontgenpraxis*. 2003. Vol. 55 (3). P. 114–124.
7. *Fermé C., Sebban C., Hennequin C., Diviné M., Lederlin P., Gabarre J., Ferrant A., Caillot D., Bordessoule D., Brice P., Moulet L., Berger F., Lepage E.* Comparison of chemotherapy to radiotherapy as consolidation of complete or good partial response after six cycles of chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease: results of

- the groupe d'études des lymphomes de l'Adulte H89 trial // *Blood*. 2000. Vol. 95 (7). P. 2246–2252.
8. *Ferné C., Mounier N., Casasnovas O., Brice P., Divine M., Sonet A., Bouafia F., Bastard-Stamatoullas A., Bordessoule D., Voillat L., Reman O., Blanc M.* Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) // *Blood*. 2006. Vol. 107 (12). P. 4636–4642.
 9. *Ferné C., Mounier N., Divine M.* Current clinical trials for the treatment of adult advanced-stage Hodgkin's disease: GELA experiences // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 1. P. 96–97.
 10. *Ganz P.A., Moynour C.M., Pauler D.K., Kornblith A.B., Gaynor E.R., Balcerzak S.P., Gatti G.S., Erba H.P., McCoy S., Press O.W., Fisher R.I.* Health status and quality of life in patients with early-stage Hodgkin's disease treated on Southwest Oncology Group Study 9133 // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21 (18). P. 3512–3519.
 11. *Gobbi P.G., Comelli M., Grignani G.E., Pieresca C., Bertoloni D., Ascari E.* Estimate of expected survival at diagnosis in Hodgkin's disease: a means of weighting prognostic factors and a tool for treatment choice and clinical research. A report from the International Database on Hodgkin's Disease (IDHD) // *Haematologica*. 1994. Vol. 79. P. 241–255.
 12. *Gobbi P.G., Ghirardelli M.L., Solcia M., Giulio G.D., Merli F., Tavecchia L., Berte R., Davini O., Levis A., Broglia C., Maffe G.C., Llarucci F., Dare R., Ascari E.* Image-aided estimate of tumor burden in Hodgkin's disease: evidence of its primary prognostic importance // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. P. 1388–1394.
 13. *Hasenclever D., Diehl V.* A prognostic score to predict tumor control in advanced Hodgkin's disease // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 1506–1514.
 14. *Horning S.J.* Risk, cure and complications in advanced Hodgkin disease // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2007. P. 197–203.
 15. *Hutchings M., Mikhael N.G., Fields P.A., Nunan T., Timothy A.R.* Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16 (7). P. 1160–1168.
 16. *Klimm B., Goergen H., Fuchs M., von Tresckow B., Böll B., Meissner J., Glunz A., Diehl V., Eich H.T., Engert A., Borchmann P.* Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24 (12). P. 3070–3076. doi: 10.1093/annonc/mdt413
 17. *Kulyova S.A., Kochurova N.V., Kolygin B.A.* DAL-HD as a risk-adapted treatment of children with Hodgkin's lymphoma // *HAEMA*. 2006. Vol. 8 (1). P. 98–104.
 18. *Mauch P.M., Kalish L.A., Kadin M., Coleman C.N., Osteen R., Hellman S.* Pattern of presentation of Hodgkin's disease // *Cancer*. 1993. Vol. 71. P. 2062–2071.
 19. *Meyer R.M., Gospodarowicz M.K., Connors J.M., Pearcey R.G., Bezjak A., Wells W.A., Burns B.F., Winter J.N., Horning S.J., Dar A.R., Djurfeldt M.S., Ding K., Shepherd L.E.* 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 Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (21). P. 4634–4642.
 20. *Noordijk E.M., Carde P., Mandard A.M., Mellink W.A., Monconduit M., Eghbali H., Tirelli U., Thomas J., Somers R., Dupouy N.* Preliminary results of the EORTC-GPMC controlled clinical trial H7 in early-stage Hodgkin's disease. EORTC Lymphoma Cooperative Group. Groupe Pierre-et-Marie-Curie // *Ann Oncol.* 1994. Vol. 5. Suppl. 2. P. 107–112.
 21. *Radford J.A., Rohatiner A.Z., Ryder W.D., Deakin D.P., Barbui T., Lucie N.P., Rossi A., Dunlop D.J., Cowan R.A., Wilkinson P.M., Gupta R.K., James R.D., Shamash J., Chang J., Crowther D., Lister T.A.* ChlVPP/EVA hybrid versus the weekly VAPEC-B regimen for previously untreated Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20 (13). P. 2988–2994.
 22. *Raemaekers J.M.* Questions concerning supplementary radiotherapy in patients with stage III or IV Hodgkin's disease in remission after chemotherapy // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1997. Vol. 141 (26). P. 1285–1289.
 23. *Sieber M., Tesch H., Pfistner B., Rueffer U., Paulus U., Munker R., Hermann R., Doelken G., Koch P., Oertel J., Roller S., Worst P., Bischof H., Glunz A., Greil R., von Kalle K., Schalk K.P., Hasenclever D., Brosteanu O., Duehmke E., Georgii A., Engert A., Loeffler M., Diehl V., Mueller R.P., Willich N., Fischer R., Hansmann M.L., Stein H., Schober T., Koch B.* Treatment of advanced Hodgkin's disease with COPP/ABV/IMEP versus COPP/ABVD and consolidating radiotherapy: final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group HD6 trial // *Ann. Oncol.* 2004. Vol. 15 (2). P. 276–282.
 24. *Specht L.* Tumor burden as the main indicator of prognostic in Hodgkin's disease // *Eur. J. Cancer*. 1992. Vol. 28. P. 1982–1985.
 25. *Specht L., Lauritzen A.F., Nordentoft A.M., Andersen P.K., Christensen B.E., Hippe E., Hou-Jensen K., Nissen N.I.* Tumor cell concentration and tumor burden in relation to histopathologic subtype and other prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. The Danish National Hodgkin Study Group // *Cancer*. 1990. Vol. 65. P. 2594–2601.
 26. *Straus D.J., Gaynor J.J., Myers J., Merke D.P., Caravelli J., Chapman D., Yahalom J., Clarkson B.D.* Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially non-cross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy // *J. Clin. Oncol.* 1990. Vol. 7. P. 1173–1186.
 27. *Viviani S., Bonadonna G., Santoro A., Bonfante V., Zanini M., Devizzi L., Soncini F., Valagussa P.* Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results // *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14 (5). P. 1421–1430.
 28. *Zekri J.M., Mouncey P., Hancock B.W.* Trials in advanced Hodgkin's disease: more than 30 years experience of the British National Lymphoma Investigation // *Clin. Lymphoma*. 2004. Vol. 5 (3). P. 174–183.
 29. *Zweig M.H., Campbell G.* Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine // *Clin. Chemistry*. 1993. Vol. 39. P. 561–577.