

С.А. Кулева^{1, 2}, А.П. Карицкий¹

¹ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Российская Федерация

Предиктивное значение объема опухолевого поражения при лимфоме Ходжкина с современных позиций

В современных условиях около 70% пациентов с лимфомой Ходжкина могут быть излечены с помощью многокомпонентной терапии. Объем опухолевого поражения, значимость которого впервые была продемонстрирована около 15 лет назад, представляет собой важный прогностический фактор. В статье приведены литературные сведения об эволюции взглядов на предиктивное значение объема опухолевого поражения при лимфоме Ходжкина. Сложные иммунологические отношения между опухолевым и реактивным компонентами приводят к развитию основных симптомов интоксикации. Тем не менее собирательный признак объема поражения показывает наибольшую силу влияния на показатели выживаемости и вероятность развития резистентности злокачественного процесса, относительный риск которой можно предсказать по данной переменной и выбранной лечебной программе. Пациенты с большим объемом опухолевого поражения требуют интенсификации лечебных программ с планированием высокодозной полихимиотерапии. Интеграция этого показателя в прогностические модели изменит прогнозный вклад клинических и лабораторных параметров в регрессионных анализах, построенных на когорте пациентов с лимфомой Ходжкина. В настоящее время рассматривается роль функциональных методов диагностики для измерения метаболически активных величин, в частности позитронно-эмиссионной томографии, которая позволяет исключить из общего объема составляющую реактивного компонента опухоли.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, объем опухоли, дети, подростки.
(Вестник РАМН. 2014; 11–12: 67–71)

67

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — единственное заболевание, при котором компонент злокачественных клеток составляет в среднем около 1–2% всей опухолевой массы и очень редко превышает 20–30% [1]. Данное неопластическое звено состоит из клеток Ходжкина и Березовско-Штенберга-Рид, представляющих собой дериваты зрелых В лимфоцитов. Неопухольный компонент гетерогенен и включает клетки воспаления и вспомогательные структуры (малые лимфоциты, эозинофилы, нейтрофилы, гистиоциты, макрофаги, фибробласты и коллагеновые волокна). Патогенез заболевания достаточно сложен.

В результате мутации локусов генов иммуноглобулина в клетке-предшественнице герминального центра фолликулярной или постфолликулярной стадий появляются опухолевые клетки [2]. Соматически мутированные В клетки подвергаются обычному апоптозу, а в результате высвобождения цитокинов происходят перекрестные реакции с клетками воспаления. В 40% случаев опухолевые клетки инфицированы вирусом Эпштейна-Барр, что отчасти способствует их ускользанию от иммунологического надзора [3]. Цитокиновый каскад реакций с аутокринным и паракринным механизмом поддерживает саморегуляцию пула опухолевых клеток с их иммортализацией, изменением структуры и функции [2, 3].

S.A. Kulyova^{1, 2}, A.P. Karitsky¹

¹ N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

Predictive Value of Hodgkin's Lymphoma Tumor Burden in Present

Today approximately 70% of patients with Hodgkin lymphoma can be cured with the combined-modality therapy. Tumor burden, the importance of which was demonstrated 15 years ago for the first time, is a powerful prognostic factor. Data of literature of representations on predictive value of Hodgkin's lymphoma tumor burden are shown in the article. The difficult immunological relations between tumor cells and reactive ones lead to development of the main symptoms. Nevertheless, the collective sign of tumor burden shows the greatest influence on survival and on probability of resistance, which relative risk can be predicted on this variable and treatment program. Patients with bulky disease need escalated therapy with high-dose chemotherapy. Integration into predictive models of the variable will change an expected contribution of clinical and laboratory parameters in the regression analyses constructed on patients with Hodgkin's lymphoma. Today the role of diagnostic functional methods, in particular a positron emission tomography, for metabolic active measurement is conducted which allows excluding a reactive component.

Key words: Hodgkin's lymphoma, tumor burden, children, adolescents.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 11–12: 67–71)

История развития представлений о лимфоме Ходжкина

Представления о ЛХ имеют длительную историю. Впервые заболевание было описано в 1832 г. [4], но только в последние годы наметился явный прогресс в его лечении. Действительно, еще 60 лет назад этот злокачественный процесс был фатальным для больного, а в настоящее время выживаемость пациентов колеблется от 85 до 95%. Данное заболевание — своеобразный «пионер» онкологии [5]. На примере ЛХ можно четко проследить все наиболее важные открытия в области онкогематологии: от определения режимов радиотерапии до введения в схемы новых цитостатических препаратов. Некоторые ранее традиционные концепции и принципы лечения в последнее время серьезно модифицированы и даже отменены. Например, лучевую терапию (ЛТ), которая была основным методом лечения 30 лет назад, сегодня применяют лишь с консолидирующей целью [6]. Эксплоративная лапаротомия со спленэктомией, непрямая лимфангиография заменены на современные методы, используемые для визуализации опухолевого поражения [7], — компьютерную (КТ), магнитно-резонансную и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Современные подходы к терапии ЛХ направлены на устранение или снижение токсичности химиолучевого лечения [7].

Претерпели изменения и представления о прогностических факторах. Считавшиеся значимыми 20–30 лет назад наличие у больного потливости, гистологический вариант лимфоидного истощения, инфильтрация костного мозга, поражение селезенки утратили свое влияние на прогноз заболевания в связи с появлением адаптированных программ терапии. Вместе с тем предложены новые детерминанты для прогноза (число зон поражения, концентрация гемоглобина, число лейкоцитов, лимфоцитов, содержание альбумина в сыворотке крови). На передний план начали выходить принципы «response-adapted therapy», когда эффективные методы лечения частично компенсируют негативное влияние некоторых неблагоприятных клинических признаков, сводя к минимуму их влияние в прогностических моделях [8, 9].

Обнаружение в сыворотке крови у больных с ЛХ цитокинов и других растворимых факторов дает повод для включения значений их содержания в прогностические модели. В целом такие маркеры, как интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ 10, CD 30, сывороточные рецепторы к ИЛ 2, растворимые молекулы межклеточной адгезии (sCD 54), молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sCD 106), связаны между собой и при включении в прогностические модели утрачивают свое самостоятельное значение, действуя на клинические исходы в совокупности [10].

Поскольку каждая исследовательская организация при стратификации на группы риска использовала разные факторы прогноза, сравнение достигаемых результатов порой оказывалось затруднительным. Более оправданным стало создание прогностических индексов, отражающих имеющиеся у пациента неблагоприятные факторы в виде показателя, значение которого позволяли включить больного в ту или иную прогностическую группу. Первой попыткой в этом направлении следует считать предложение А. Keller и соавт., которые эмпирически оценили в баллах прогностическое влияние стадии заболевания, общих симптомов и гистологического типа ЛХ [11]. Комбинированный прогностический индекс (Composite Prognostic Index) для конкретного больного определяли арифметическим сложением имеющихся у него неблагоприятных факторов риска. В норме значе-

ния этого индекса находятся в пределах от 0 до 5. Тогда же было выделено 3 группы больных, имеющих разный прогноз: благоприятный, неблагоприятный и промежуточный. Позднее Н. Kaplan отмечал, что для создания более объективного прогностического индекса необходима компьютерная обработка данных, чтобы учесть взаимовлияние используемых факторов и их относительный прогностический «вес», т.е. вклад каждого из них в прогноз [12].

Впоследствии при создании прогностических моделей стали использовать методы одно- и многофакторного анализа, после чего комбинации установленных факторов риска преобразовывали в различные прогностические индексы [13]. Наиболее известный из них — международный прогностический индекс (International Prognostic Score, IPS), предложенный Международным проектом по изучению прогностических факторов (International Prognostic Factor Project) [14]. Для разработки IPS были проанализированы сведения из 25 специализированных центров относительно 5141 больного ЛХ, получавшего полихимиотерапию в сочетании с ЛТ или без таковой. Изучено 19 демографических и клинических характеристик. Полные данные получены в 1618 случаях, которые и были учтены при построении модели Кокса для безрецидивного течения [15]. Оказалось, что 7 факторов имеют самостоятельное прогностическое значение: содержание альбумина в сыворотке крови (40 г/л и ниже), концентрация гемоглобина (105 г/л и ниже), мужской пол, возраст (45 лет и младше), стадия IV заболевания в соответствии с классификацией Ann Arbor [16], число лейкоцитов (15×10^9 /л и выше), содержание лимфоцитов (8% и меньше). Относительные риски этих факторов были приблизительно равными, и они могли быть объединены в прогностический индекс путем сложения.

В идеале учет прогностических факторов и прогностические индексы должны оптимизировать лечебную программу таким образом, чтобы пациенты различных групп риска имели приблизительно одинаковые результаты лечения. Однако до сих пор не существует образцовой модели, которая позволила бы идентифицировать пациентов с высоким риском резистентности процесса. В связи с несовершенством моделей некоторые клинические рандомизированные исследования были неудачными именно из-за неправильной стратификации пациентов на лечебные группы и проведения неадекватных объемов терапии [17]. В настоящее время больных с неблагоприятным прогнозом заболевания возможно определить лишь апостериорно (от лат. *a posteriori* — из последующего), когда риск резистентности материализован либо в прогрессировании заболевания на фоне специфического лечения, либо в отсутствии полной ремиссии после завершения терапевтической программы. К одному из перспективных направлений относят методику, при которой в обязательный диагностический минимум входит оценка раннего ответа на лечение (после 2-го цикла полихимиотерапии) с помощью ПЭТ, позволяющая вовремя скорректировать лечебную программу. Этот подход находится в стадии изучения и показывает приблизительно 30% ложноположительных результатов [18].

Объем опухолевого поражения как предиктивный фактор прогноза лимфомы Ходжкина

В ожидании открытия идеальной прогностической модели или высокоэффективной комбинации прогностических факторов, или даже излечивающего 100% больных

режима лекарственной терапии (в этом случае любое прогностическое исследование становится бесполезным) пока возможно лишь усовершенствование существующих детерминант. В связи с этим появление 20 лет назад мнения о взаимосвязи клинических и лабораторных параметров со степенью «саркоматозного насыщения» или объемом опухоли как конечного результата иммунологических расстройств представляется наиболее перспективным направлением изучения [19, 20].

Впервые предположение о значимом влиянии на прогноз заболевания объема опухолевого поражения высказали L. Specht и соавт., которые использовали в своих исследованиях для измерения всего объема физикальные методы с целью оценки периферических лимфатических узлов, рентгенологическое исследование органов грудной клетки для выявления вовлечения в процесс внутригрудных лимфатических узлов и нижнюю непрямую лимфографию для анализа состояния забрюшинных лимфатических узлов [21–23]. Данная техника исследования была сложна для клинического применения и обладала долей субъективизма. Однако авторами было доказано, что влияние на прогноз значений объема опухолевого поражения существенно выше, чем влияние других клинических или лабораторных параметров. Кроме того, высказано предположение о неоднородности опухоли и существенном значении только неопластического компонента по сравнению с общим объемом, состоящим из опухолевого и реактивного компонентов, и о значимом влиянии межклеточных связей и факторов. К сожалению, данные исследования не были удостоены внимания ученых и клиницистов, т.к. расчеты были достаточно сложны и неточны [24, 25].

Спустя 20 лет, когда в диагностический алгоритм вошло обязательное использование КТ, к вопросу о влиянии относительного объема опухолевого поражения на показатели выживаемости вернулись P.G. Goobi и соавт. [26]. Согласно предложенной ими технике, объем опухоли представлял собой сумму объемов всех поражений, обнаруженных при сканировании (с учетом толщины среза), при этом все здоровые структуры, расположенные внутри и вне опухоли (сосуды, нервные стволы), исключали из вычисления. Приблизенными были лишь значения опухолевого поражения костного мозга. Объемы, полученные таким образом, соотносили с площадью поверхности пациента и выражали в $\text{см}^3/\text{м}^2$. Данная методика стала наиболее приемлемой, т.к. давала более точные значения и позволяла проводить вычисления ретроспективно с использованием даже пленочных носителей и цифровых изображений магнитных записей [26]. Таким образом, вычисление относительного объема опухолевого поражения при ЛХ признано наиболее простым для расчета, но в то же время значимым параметром, который можно использовать в повседневной клинической практике с целью оценки прогноза заболевания и стратификации пациентов на группы риска.

В исследовании P.G. Goobi и соавт. были построены следующие многофакторные прогностические модели, перечисленные здесь в порядке убывания их значимости: влияние относительного объема опухолевого поражения и числа зон поражения на выживаемость, свободную от неудач лечения (Freedom from Treatment Failure, FFTF); влияние относительного объема опухолевого поражения, числа зон поражения и гистологического варианта на безрецидивную выживаемость; влияние возраста, относительного объема опухолевого поражения, клинической стадии и исходного статуса больного на общую выживаемость; влияние относительного объ-

ема опухолевого поражения, возраста и числа вовлеченных зон на достижение полной ремиссии, продолжавшейся как минимум год [27]. Кроме того, было доказано, что указанный параметр имеет даже большее предиктивное значение, чем такие известные прогностические модели и индексы, как IPS [14], индекс Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan–Kettering Cancer Center) [28] и модели, взятые из международной базы данных по ЛХ [29]. Частичная корреляция была обнаружена между показателями выживаемости и возрастом больного, стадией, наличием общих симптомов, гистологическим вариантом, числом зон поражения, концентрацией гемоглобина, величиной СОЭ, содержанием альбумина, лактатдегидрогеназы и β_2 -микроглобулина, но влияние этих параметров значительно уменьшалось при добавлении в многофакторный анализ значения объема опухолевого поражения. Была очевидной тенденция к уменьшению этого влияния с возрастом больного, что объяснено снижением у взрослых и пожилых иммунологической реактивности организма и меньшим взаимодействием между неопластическими, воспалительными и стромальными клетками. Этим же может быть объяснено и преобладание у лиц старшего возраста морфологического варианта лимфоидного истощения и меньшего объема поражения, хотя абсолютная концентрация опухолевых клеток в некоторых случаях даже выше.

Эвристическую ценность представляют исследования связи опухолевой массы с первичной резистентностью к лечению. Предприняты разработки по созданию статистических моделей, в которые помимо объема опухолевого поражения включен и вариант лечебной программы. При анализе четырех групп пациентов, получивших схему полихимиотерапии ВЕАСОПП с ЛТ при распространенных стадиях ($n=107$) [30], АВВД с ЛТ в тех же режимах ($n=117$), АВВД с ЛТ при всех стадиях ($n=129$) [31] и ВВМ (винбластин, блеомицин, метотрексат) с ЛТ в группе с благоприятным течением ($n=61$) [32], выяснили, что наиболее значимым фактором прогноза для риска развития первичной резистентности был именно объем опухоли. Несмотря на различия в лечебных программах, во всех группах отмечена существенная прямая корреляция между объемом поражения и вероятностью резистентности заболевания.

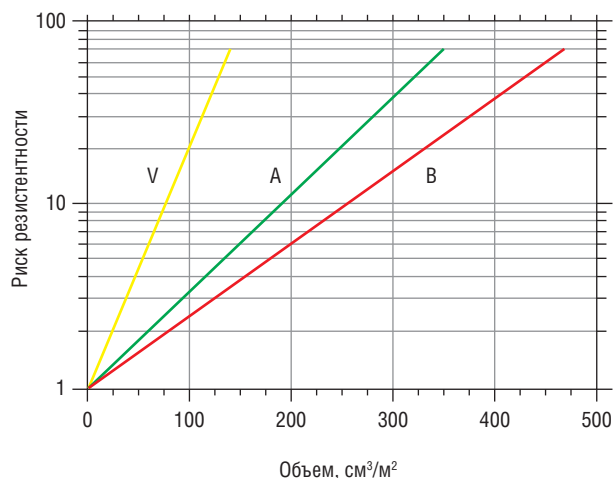


Рис. Относительный риск резистентности в трех терапевтических группах (A = АВВД+ЛТ, B = ВЕАСОПП + ЛТ, V = ВВМ + ЛТ) [27, 33].

На рис. представлена связь между риском развития ранней резистентности и объемом опухолевого поражения в трех терапевтических группах [27, 33]. Примечательно, что при одинаковом инициальном объеме опухоли пациенты разных терапевтических групп имеют различный риск возникновения раннего рецидива или прогрессирования злокачественного процесса. Например, повышение вероятности резистентности в 5 и 10 раз отмечено у больных с объемами 52 и 74 см³/м² — при лечении по программе «V»; 135 и 192 см³/м² — при лечении по программе «А», 179 и 256 см³/м² соответственно — при лечении по программе «В». Гипотетически у пациента с объемом опухолевого поражения равным 100 см³/м² риск появления рецидива составляет 2,4 при лечении по программе «В», 3,3 — при лечении по программе «А» и 22,1 — при лечении по программе «V». Понимание связей между неопластическим объемом и ответом на определенную терапевтическую программу могут помочь в выборе лечения пациентов путем сравнения рисков, связанных с каждой программой при конкретном объеме.

Для того чтобы начать широкое использование значения относительного объема опухолевого поражения необходимо изучить влияние этой величины на прогноз заболевания при использовании основных комбинаций лекарственных препаратов. По-прежнему остается сложной задачей общей оценки опухолевой массы. Наиболее приемлемым и распространенным методом для исследования объемов можно считать КТ, а также радиоустановки и симуляторы, используемые при планировании ЛТ, которые могут рассчитать по контурам новообразования его объем в см³. Однако последняя технология требует привлечения к процессу физиков, что экономически невыгодно. Существуют еще несколько способов оценки объема опухоли. В работах P.G. Goobi и соавт. (2012) продемонстрировано применение не прямых методов подсчета с использованием величин-derivатов опухолевого поражения [34]. Например, авторами было предложено уравнение, позволяющее определить объем опухоли путем сложения значений прогностически значимых параметров, служащих косвенным отражением массы неоплазмы:

$$V = -4,3 + 8,3 \times \text{IPS}^2 + 22,7 \times [\text{число зон поражения (+3 при наличии «bulky»)],$$

где V (volume) — объем опухолевой массы, IPS — международный прогностический индекс, «bulky» — массивное поражение с размерами конгломерата лимфатических

узлов более 5 см и/или распространенное поражение внутригрудных лимфатических узлов с медиастино-торакальным индексом более 0,33.

Хотя вычисленные таким образом значения объема и имеют погрешности аппроксимации перед прямыми измерениями, у данного метода все же отмечается достаточно высокий коэффициент корреляции ($R^2 = 0,844$), и сохраняется его прогностическое преимущество по сравнению с IPS и другими значимыми клиническими и лабораторными критериями.

Другим альтернативным способом можно назвать применение ПЭТ / КТ, причем этот метод обладает заметным преимуществом по сравнению с обычной КТ, т.к. позволяет оценить функциональную активность новообразования и дифференцировать опухолевый и псевдоопухолевый компоненты [35]. Эффективная методика измерения величины с использованием ПЭТ еще не усовершенствована, однако, по данным ряда авторов, были получены многообещающие результаты при применении программного обеспечения с полуавтоматической сегментацией для расчета объема в режиме объемной реконструкции PETVCAR (объем автоматизированного чтения, Volume Computer Assisted Reading), которое прекрасно зарекомендовало себя в диагностике, планировании лечения и оценке эффективности терапии [36].

Заключение

Объем опухолевого поражения при лимфоме Ходжкина представляет конечный результат клеточного и гуморального взаимодействия между опухолевым и реактивным компонентами. Данная величина на сегодняшний день может быть применима в качестве главного прогностического критерия для показателей выживаемости. Использование определения функционального объема более четко отражает иммунологические расстройства, свойственные ЛХ, дает возможность для дальнейшего совершенствования методик измерения именно опухолевого компонента новообразования с целью диагностики, стратификации пациентов в ту или иную группу риска и позволяет выбрать для них оптимальные лечебные программы.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, который необходимо обозначить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L., Pileri S., Stein H., Jaffe E.S. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011; 117 (19): 5019–5032.
2. Küppers R., Schmitz R., Distler V., Renné C., Bräuninger A., Hansmann M.L. Pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 2005; 75 (Suppl. 66): 26–33.
3. Steidl C., Connors J.M., Gascoyne R.D. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of microenvironment. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1812–1821.
4. Hodgkin Th. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med. Chir. Trans.* 1832; 17: 68–114.
5. Connors J.M. Hodgkin's lymphoma the great teacher. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 264–265.
6. Berg H., Stuve W., Behrendt H. Treatment of Hodgkin's disease in children with alternating Mechlorethamine, Vincristine, Procarbazine and Prednisone (MOPP) and Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine and Dacarbazine (ABVD) courses without radiotherapy. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997; 23: 23–27.
7. Кольгин Б.А., Кулева С.А. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина. СПб.: Гуннократ. 2009. 208 с.
8. Rathore B., Kadin M.E. Hodgkin's lymphoma therapy: past, present, and future. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2010; 11 (17): 2891–2906.
9. Zander T., Wiedenmann S., Wolf J. Prognostic factors in Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 2002; 13 (1): 67–74.
10. Josting A. Prognostic factors in Hodgkin Lymphoma. *Exp. Rev. Hematol.* 2010; 3: 583–592.

11. Keller A.R., Kaplan H.S., Lukes R.E., Rappaport H. Correlation of histopathology with other prognostic indicators in Hodgkin's disease. *Cancer*. 1968; 22: 487–499.
12. Kaplan H.S. Hodgkin's disease. *Cambridge: Harvard University Press*. 1980. 689 p.
13. Кулева С.А., Кольгин Б.А. Прогностические факторы и прогностические модели при лимфоме Ходжкина у детей и подростков. *Вопр. онкологии*. 2010; 56 (3): 272–277.
14. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score to predict tumor control in advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1506–1514.
15. Cox D. Regression models and life tables. *J. R. Stat. Soc.* 1972; 34: 187–220.
16. Eichenauer D.A., Engert A., Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (6): 55–58.
17. Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A., Brusamolino E., Levis A., Bonfante V. et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma a when high-dose salvage is planned. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 203–212.
18. Kostakoglu L., Gallamini A. Interim 18F-FDG PET in Hodgkin lymphoma: would PET-adapted clinical trials lead to a paradigm shift. *J. Nucl. Med.* 2013; 54: 1082–1093.
19. Specht L. Tumor burden as the main indicator of prognostic in Hodgkin's disease. *Eur. J. Cancer*. 1992; 28: 1982–1985.
20. Specht L., Nordentoft A.M., Cold S., Clausen N.T., Nissen N.I. Tumor burden as the most important prognostic factor in early stage Hodgkin's disease. Relations to other prognostic factors and implications for choice of treatment. *Cancer*. 1988; 61: 1719–1727.
21. Specht L., Nissen N.I. Prognostic significance of tumour burden in Hodgkin's disease PS I and II. *Scand. J. Haematol.* 1986; 36: 367–375.
22. Specht L., Nissen N.I. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage III with special reference to tumour burden. *Eur. J. Haematol.* 1988; 41: 80–87.
23. Specht L., Nissen N.I. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage IV. *Eur. J. Haematol.* 1988; 41: 359–367.
24. Specht L., Nissen N.I. Hodgkin's disease and stage. *Eur. J. Haematol.* 1989; 43: 127–135.
25. Specht L., Lauritzen A.F., Nordentoft A.M., Andersen P.K., Christensen B.E., Hippe E. et al. 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; 65: 2594–2601.
26. Gobbi P.G., Ghirardelli M.L., Solcia M., Di Giulio G., Merli F., Tavecchia L. et al. Image-aided estimate of tumor burden in Hodgkin's disease: evidence of its primary prognostic importance. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1388–1394.
27. Gobbi P.G., Broglia C., Di Giulio G., Mantelli M., Anselmo P., Merli F. et al. The clinical value of tumor burden at diagnosis in Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2004; 101: 1824–1834.
28. Straus D.J., Gaynor J.J., Myers J., Merke D.P., Caravelli J., Chapman D. et al. 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; 7: 1173–1186.
29. 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; 79: 241–255.
30. Gobbi P.G., Valentino F., Bassi E., Coriani C., Merli F., Bonfante V. et al. Chemoresistance as a function of the pretherapy tumor burden and the chemotherapy regimen administered: difference observed with 2 current chemotherapy regimens for advanced Hodgkin Lymphoma. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11: 396–403.
31. Gobbi P.G., Bassi E., Bergonzi M., Merli F., Coriani C., Iannitto E. et al. Tumor burden predicts treatment resistance in patients with early unfavorable of advanced stage Hodgkin Lymphoma treated with ABVD and radiotherapy. *Hematol. Oncol.* 2012; 30: 194–199.
32. Gobbi P.G., Bergonzi M., Bassi E., Merli F., Coriani F., Frederico M. Tumor burden at diagnosis in the main clinical predictor of cell resistance in patients with early-stage, favorable Hodgkin lymphoma treated with VBM chemotherapy plus radiotherapy. *Hematol. Oncol.* 2013; 3: 151–155.
33. Longo D.L., Duffey P.L., Young R.C., Hubbard S.M., Ihde D.C., Glatstein E. et al. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 210–218.
34. Gobbi P.G., Bergonzi M., Bassi E., Merli F., Coriani C., Stelitano C. et al. Tumor burden in Hodgkin's lymphoma can be reliably estimated from a few staging parameters. *Oncol. Rep.* 2012; 28: 815–820.
35. Moon S.H., Hyun S.H., Choi J.Y. Prognostic significance of volume-based PET parameters in cancer patients. *Korean. J. Radiol.* 2013; 14: 1–12.
36. Merli F., Luminari S., Coriani C. FDG-PET and Hodgkin lymphoma: are we ready for a functional tumor volume definition? (ASH Annual Meeting 2011). *Blood*. 2011; 118: 5187.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кулева Светлана Александровна, доктор медицинских наук, детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, профессор кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии СПбГПМУ

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, тел.: +7 (812) 439-95-10, e-mail: Kulevadoc@yandex.ru

Карицкий Андрей Петрович, кандидат медицинских наук, главный врач НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова

Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, тел.: +7 (812) 439-95-40, e-mail: 9515321@mail.ru