

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N11.](#)

Текущий раздел: **Онкология**

**Анализ факторов риска раннего рецидива при лимфоме Ходжкина (часть 1):
прогностическая модель**

*Даценко П.В., Паньшин Г.А., Сотников В.М., Ивашин А.В, Гомболевский В.А. , ФГУ
“Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздравсоцразвития России,
Москва*

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/dats_v11.htm

Статья опубликована 30 сентября 2011 года.

Идентификационный номер статьи в ФГУП НТЦ “ИНФОРМРЕГИСТР”:

Сведения об авторах:

Рабочий адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.86 , ФГУ «Российский Научный
Центр Рентгенорадиологии»

Даценко Павел Владимирович: д.м.н., в.н.с., отдел лучевой терапии РНЦРР, тел.: (495)
333-92-10, e-mail: pDacenko@rambler.ru

Паньшин Георгий Александрович: д.м.н., проф., отдел лучевой терапии РНЦРР Тел.: 8
(915) 114-71-41, факс (495) 334-79-24, e-mail: g.a.panshin@mail.ru

Сотников Владимир Михайлович: д.м.н., проф., отдел комбинированных методов
лечения РНЦРР, тел.: (495) 333-91-80, e-mail: vmсотников@mail.ru

Ивашин Алексей Владимирович: к.м.н., с.н.с., отдел лучевой терапии РНЦРР, тел.:
(495) 333-82-31, e-mail: aivashin@rambler.ru

Гомболевский Виктор Александрович: м.н.с., отдел лучевой рентгеновской
диагностики РНЦРР, тел.: (926) 394-81-49, e-mail: g_victor@mail.ru

Резюме

В настоящее время критерии оценки эффективности лечения и созданные системы прогностических факторов не позволяют индивидуально предсказывать дальнейшее течение лимфомы Ходжкина и возникновение рецидива. По результатам комбинированного лечения 403 пациентов на ABVD-содержащих режимах химиотерапии (ABVD и COPP(MOPP)/ABVD) создана модель, позволяющая оценить для

каждого пролеченного пациента процентную вероятность возврата заболевания. Информативными параметрами классификации стали: число массивно пораженных зон, класс GHSG, суммы уровней поражения шейно-надключичного, внутригрудного и абдоминального коллекторов, показатель степени регрессии. Индивидуальный прогноз раннего рецидива осуществляется при наличии у врача программы STATISTICA и электронной базы данных РНЦРР на 403 пациента, после внесения вышеуказанных параметров с помощью графы апостериорных вероятностей дискриминантного анализа осуществляется индивидуальный прогноз раннего рецидива.

Статистически значимая классификация позволяет правильно интерпретировать эпизоды раннего рецидива в 92,6%, а отсутствия раннего рецидива – в 98,3% случаев. В то же время модель эффективно предсказывает не только возникновение рецидива в сроки менее 2 лет после начала комбинированного лечения, но и выделяет неблагоприятные группы с высокой вероятностью возврата заболевания и в более поздние сроки.

Следует подчеркнуть высокую информативность классификации для весьма распространенного режима химиотерапии ABVD.

Появившаяся возможность оценки вероятности возникновения рецидива для каждого пролеченного пациента представляет интерес для онкогематологов и лучевых терапевтов, занимающихся лечением лимфомы Ходжкина.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, критерии оценки ответа, химиотерапия.

Analysis of risk factors early recurrence in Hodgkin lymphoma (part 1): predictive models.

Datsenko PV, Panshin GA, Sotnikov VM, Ivashin AV, Gombolevski VA

Federal State Enterprise “Russian Scientific Center of Roentgen radiology” of Russian Health and Social Development Ministry, Moscow

Summary

Currently, criteria for evaluating the effectiveness of treatment and prognostic factors created a system does not allow an individual to predict the further course of Hodgkin's lymphoma and relapse.

According to the results of combined treatment of 403 patients in ABVD-containing chemotherapy regimen (ABVD or COPP(MOPP)/ABVD) produced a model which allows estimating for each treated patients, the percentage probability of return of the disease.

Informative classification parameters were: number of massively affected areas, the class GHSG, the amount of damage levels cervical-supraclavicular, intrathoracic and abdominal reservoir, an exponent of regression. Individual forecast by early recurrence in the presence of a physician and the program STATISTICA electronic database RSCRR on 403 patients, after making the above settings using graphs posterior probabilities of discriminant analysis is carried out individual prognosis of early recurrence.

Statistically significant classification allows to interpret the early episodes of recurrence in 92.6%, and the lack of early recurrence - in 98.3% of cases. At the same time, the model effectively predicts not only in terms of relapse of less than 2 years after the combined treatment, but also highlights the adverse group with a high probability of disease and return at a later date.

It should be stressed highly informative for the classification of a very common chemotherapy regimen ABVD.

Now you can estimate the probability of recurrence for each of the treated patients is of interest to oncology, and radiation therapists who treat Hodgkin's lymphoma.

Key words: *Hodgkin lymphoma, Response Evaluation Criteria, chemotherapy.*

Оглавление:

Введение

Методы

Результаты

Заключение

Список литературы

Введение

В клинической онкологии для изучения эффективности лечения принято использовать критерии оценки ответа солидных опухолей RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) и RECIST 1.1. В классификации выделяется 4 вида противоопухолевого ответа: полный (исчезновение всех очагов поражения), частичный ответ (по крайней мере, 30% уменьшение опухолевой массы), стабилизация (уменьшение менее 30% или увеличение до 20%), прогрессирование заболевания (более чем 20% увеличение опухолевой массы или появление новых очагов). Для оценки противоопухолевого ответа должен быть точно рассчитан наибольший поперечный размер (диаметр), по крайней мере, в одном измерении [7,9].

В классификации RECIST критерии частичного ответа находятся в широком диапазоне от 30% до 95%, что снижает их прогностическую значимость. В современной классификации оценки эффективности при неходжскинских лимфомах (International Working Group to Standardize Response Criteria in NHL) резидуальные лимфатические узлы после более чем 75% регрессии расцениваются как недоказанная полная ремиссия (CRu), а ее авторами созданы критерии оценки эффективности IWC:

- к полной ремиссии (CR) относится сокращение размеров лимфатических узлов и конгломератов до "нормальных размеров": при исходных размерах $>1,5$ см – сокращение до $<1,5$ см; при $> 1,1-1,5$ см – сокращение до $<1,0$ см;
- для полной недоказанной ремиссии: сокращение конгломератов более чем на 75%;
- для частичной ремиссии (PR): $\geq 50\%$ уменьшение конгломератов;
- для стабилизации: уменьшение узлов менее чем на 50% при отсутствии новых поражений или увеличение менее чем на 25%;
- для прогрессирования: $\geq 25\%$ увеличение размеров одного или более опухолевых очагов или появление новых поражений.

В ФГУ "РНЦРР" для ЛХ разработана более жесткая классификация [2,4], в которой по степени регрессии опухолевой массы выделены 3 группы:

- CR или $PR \geq 80\%$ (адекватный ответ: 80% – 100% регрессия);
- PR 0–79% (неадекватный ответ);
- пациенты с прогрессированием ЛХ на фоне химиотерапии (химиорезистентная форма).

В данной рабочей классификации оценки эффективности химиотерапии I линии лишь пациенты с выраженным противоопухолевым ответом (80% – 100% регрессия) после лекарственного лечения относятся к группе благоприятного прогноза по критерию безрецидивной выживаемости [1,3]. Для констатации адекватного ответа при первичном поражении до 5-10 см требуется сокращение конгломератов (лимфатических узлов) по наибольшему поперечному размеру до 1-2 см соответственно, менее выраженная регрессия считается неадекватным ответом. Периферические лимфатические узлы (конгломераты) размером менее 5 см после окончания химиотерапии I линии не должны пальпироваться, иначе эффект считается неадекватным (по данным УЗИ могут определяться мелкие, отдельно расположенные узлы). При висцеральной лимфаденопатии резидуальные узлы ≤ 1 см могут быть отнесены к 100% регрессии, а наличие конгломерата любого размера после окончания лекарственного этапа не может считаться полным ответом. При множественных отдельно расположенных и нерезко увеличенных узлах одной зоны *пятикратное сокращение их количества* расценивается как адекватный ответ. Наиболее удобной и информативной представляется оценка

противоопухолевого ответа у каждого пациента по одной из зон с наименьшим эффектом после лекарственного этапа лечения.

В 90 гг. прошлого века создано, по меньшей мере, три системы прогностических факторов, предложенных наиболее крупными кооперированными группами - EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) [8], GHSG (German Hodgkin's Lymphoma Study Group) [6, 10] и NCIC/ECOG (National Cancer Institute of Canada / Eastern Cooperative Oncology Group) [5].

Эти системы несколько различаются между собой по комплексу прогностических факторов и трактовке групп риска, но все они позволяют отнести больного к определенной прогностической группе для выбора наиболее адекватного объема лечения.

Однако ни критерии оценки эффективности лечения, ни системы прогностических факторов не позволяют индивидуально предсказывать дальнейшее течение заболевания и возникновение рецидива. Данное исследование посвящено поиску критериев индивидуального прогноза при лимфоме Ходжкина.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Методы

Комбинированное лечение проведено у 403 пациентов ЛХ, из которых у 204 использовалась схема ABVD (50,6%), у 199 – COPP(MOPP)/ABVD (49,4%). В РНЦР применялась многопольная методика лучевой терапии. Лимфатические области облучались с использованием 3 существующих вариантов радиационных полей: расширенные поля (EFRT), вовлеченные поля (IFRT) и вовлеченные узлы (INRT).

До начала специального лечения у 403 пациентов диагностировано от 0 до 10 массивно измененных лимфатических зон (медиана - 1). Благоприятная прогностическая группа по критериям GHSG определена у 73 пациентов (18,1%), промежуточная – у 170 (42,2%), неблагоприятная – у 160 (39,7%).

Противоопухолевый ответ оценивался по разработанной в ФГБУ “РНЦР” классификации [2], в которой по степени регрессии опухолевой массы выделены 3 группы:

- CR или $PR \geq 80\%$ (адекватный ответ: 80% – 100% регрессия);
- PR 0–79% (неадекватный ответ);
- пациенты с прогрессированием ЛХ на фоне химиотерапии (химиорезистентная форма).

По критериям классификации оценки эффективности химиотерапии I линии, разработанной в РНЦРР, из 403 пациентов адекватный ответ (CR или PR \geq 80%) зафиксирован у 321 (79,6%), PR 0–79% – у 45 (11,2%), прогрессирование – у 37 (9,2%).

Дополнительно изучалось большое число прочих факторов риска при ЛХ: возраст, пол, стадия, симптомы интоксикации, число пораженных зон и областей, наличие внутригрудных факторов риска, вовлечения в процесс селезенки, пахово-подвздошная форма заболевания, число курсов химиотерапии и прочие.

Кроме того, на основе абсолютных параметров были сформированы новые признаки, являющиеся линейными комбинациями прежних. Для исследуемых показателей, отражающих уровень зонального поражения (0 – зона не поражена, 1 – умеренно поражена, 2 – массивно поражена) рассчитаны синтетические показатели, равняющиеся сумме уровней поражения лимфатических зон внутри одного лимфатического коллектора:

1. Сумма уровней поражения лимфатических зон: подчелюстная, шейная, надключичная, подключичная слева и справа соответственно (возможный диапазон от 0 до 16), *в целом, уровень поражения шейно-надключичного коллектора был от 0 до 12, медиана уровня – 2.*

2. Сумма уровней поражения лимфатических зон: подмышечная слева и справа соответственно (от 0 до 4), *уровень поражения подмышечного коллектора был от 0 до 4, медиана уровня – 0.*

3. Сумма уровней поражения лимфатических зон: медиастинальная, корневая слева и справа соответственно (от 0 до 6), *уровень поражения внутригрудного коллектора был от 0 до 6, медиана уровня – 1.*

4. Сумма уровней поражения лимфатических зон: парааортальная, ворот селезенки/печени (от 0 до 6), *уровень поражения был от 0 до 4, медиана уровня – 0.*

5. Сумма уровней поражения лимфатических зон: подвздошная и паховая слева и справа соответственно (от 0 до 8), *уровень поражения был от 0 до 8, медиана уровня – 0.*

Пример заполнения показателей, отражающих уровень зонального поражения внутригрудного коллектора представлен в таблице 1.

Таб. 1. Уровень зонального поражения внутригрудного коллектора в программе STATISTICA 8.0

Средостение	Корневые слева	Корневые справа	Суммарно внутригрудные
Массивное (2)	Умеренное (1)	Умеренное (1)	4
Массивное (2)	Нет (0)	Нет (0)	2

Умеренное (1)	Умеренное (1)	Нет (0)	2
Нет (0)	Нет (0)	Нет (0)	0
Умеренное (1)	Нет (0)	Нет (0)	1

В информационную базу данных включено более 420 различных параметрических и непараметрических факторов на каждого пролеченного больного. Использовались корреляционный и дискриминантный анализ, расчеты кумулятивной выживаемости методом Каплан-Майера и многофакторный анализ регрессии Кокса. Вычисление непосредственных результатов по одному из вышеуказанных методов статистической обработки выполнялся с помощью программы StatSoft STATISTICA 8.0.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Результаты

В целом, ранний рецидив в сроки менее 2 лет после начала комбинированного лечения диагностирован у 54 из 403 пролеченных пациентов (13,4%), поздний – у 22 (5,5%), общий процент рецидивов составил 18,9%.

1. Корреляционный анализ значимости различных факторов риска по критерию раннего рецидива

Зафиксирована сильная корреляционная связь между развитием раннего рецидива и противоопухолевым ответом по критериям классификации оценки эффективности химиотерапии I линии, разработанной в РНЦРР ($r = +0,85$; $p < 0.01$), для режима ABVD: $+0,77$, COPP/ABVD: $+0,90$, MOPP/ABVD: $+0,95$ ($p < 0.01$).

Достоверные корреляционные зависимости на уровне $p < 0.01$ отмечены для симптомов интоксикации ($r = +0,13$), числа пораженных ($r = +0,16$) и массивно пораженных ($r = +0,25$) зон, суммы уровней поражения внутригрудного ($r = +0,18$) и шейно-надключичного ($r = +0,14$) коллекторов.

Достоверные корреляционные зависимости на уровне $p < 0.05$ отмечены для числа экстранодальных зон, классификации GHSG, суммы уровней поражения подмышечного коллектора.

Для стадии заболевания, пола, возраста, числа курсов химиотерапии и прочих факторов корреляционных зависимостей с ранним рецидивом не получено ($p > 0.05$).

2. Дискриминантный анализ значимости различных факторов риска

По результатам дискриминантного анализа с пошаговым включением/выключением переменных выделено 6 переменных, обеспечивающих наиболее эффективную классификацию:

- противоопухолевый ответ по критериям классификации РНЦРР ($p=0.000000$);
- число массивно пораженных зон ($p=0.015804$);
- классификация GHSG ($p=0.283048$);
- сумма уровней поражения шейно-надключичного коллектора ($p=0.287933$);
- сумма уровней поражения внутригрудного коллектора ($p=0.009959$);
- сумма уровней поражения абдоминального коллектора ($p=0.180373$).

На основе дискриминантного анализа, пропорционального размерам групп, получена матрица классификации на две группы с отсутствием/наличием раннего рецидива. Эффективность классификации составила 97,5%. Результаты анализа приведены в таблице 2.

Таб. 2. Матрица классификации предсказанных наблюдений групп с отсутствием/наличием раннего рецидива

Группы (n=231)	Матрица классификации: предсказанные наблюдения		
	Процент правильный	G_1:0 $p=0,866$	G_2:1 $p=0,134$
G_1:0 (рецидива нет)	98,2808	343	6
G_2:1 (рецидив есть)	92,5925	4	50
ВСЕГО	97,5186	148	83

Эффективность классификации раннего рецидива (G_2:1) составила 92,6% (из 54 эпизодов раннего рецидива по выбранным критериям модель правильно интерпретировала 50). Эффективность классификации отсутствия раннего рецидива (G_1:0) была еще выше: 98,3% (из 349 эпизодов без раннего рецидива модель правильно интерпретировала 343).

Индивидуальный прогноз раннего рецидива осуществляется при наличии у врача программы STATISTICA и электронной базы данных РНЦРР на 403 пациента, на основе которой разработана классификация оценки эффективности химиотерапии I линии. Центуриальные показатели наличия/отсутствия раннего рецидива в базе данных заполнены только на 403 пациентов, что обеспечивает сохранность классификации. На каждого нового пациента после окончания химиотерапии I линии в электронную базу данных вносятся параметры классификации: число массивно пораженных зон, класс GHSG (от 1 до 3), суммы уровней поражения шейно-надключичного, внутригрудного и

абдоминального коллекторов, показатель степени регрессии (от 0 до 2). *Следует подчеркнуть, что центуриальный индекс раннего рецидива (0 – нет рецидива, 1 – есть рецидив) на нового пациента в электронную базу данных не вносится.* В дальнейшем в программы STATISTICA проводится классификация: группирующая переменная – центуриальный показатель наличия/отсутствия рецидива, список независимых переменных – выделенные 6 факторов (число массивно пораженных зон, класс GHSg и прочие). Прогностический индекс определяется в графе апостериорные вероятности дискриминантного анализа, представленный в таблице 3.

Таб. 3. Прогностический индекс последующей вероятности раннего рецидива

Наблюдение	Апостериорные вероятности. Неправильные классификации отмечены*		
	Наблюдение. Класс.	G_1:0	G_2:1
1	G_2:1	0,000000	1,000000
2	G_2:1	0,205270	0,794730
3	G_1:0	0,999999	0,000001
4	G_2:1	0,417433	0,582567
5	G_2:1	0,000001	0,999999
6	---	1,000000	0,000000
7	---	0,201338	0,798662
8	---	0,592652	0,407348
9	---	1,000000	0,000000
10	---	0,810580	0,189420
11	---	1,000000	0,000000
12	---	0,000000	1,000000

В столбике переменных наблюдения (класс) для наблюдений 1-5 схематически введены центуриальные показатели наличия (G_2:1) и отсутствия (G_1:0) раннего рецидива для 403 пациентов. Для наблюдений 6-12 по разработанной модели определяется индивидуальный прогноз раннего рецидива, *центуриальный индекс не вносится.* Как видно из таблицы у пациента 7 вероятность раннего рецидива составила 80% (G_2:1=0.798662), для пациента 10 – 19% (G_2:1=0.189420), а для пациента 11 – 0% (G_2:1=0.000000).

Безрецидивная выживаемость при режимах химиотерапии ABVD и COPP(MOPP)/ABVD в зависимости от индивидуального прогностического индекса

В целом, рецидив после комбинированного лечения диагностирован у 76 из 403 пролеченных пациентов (18,9%), ранний в сроки менее 2 лет после начала комбинированного лечения – у 54 (13,4%), поздний – у 22 (5,5%). Распределение по медиане наблюдения, числу и проценту рецидивов представлены в таблице 4.

Таблица 4. Распределение больных по медиане наблюдения, числу и проценту ранних/поздних рецидивов

Индивидуальный прогноз	Медиана наблюдения (годы)	% ранних рецидивов	% поздних рецидивов	Общее число рецидивов (%)
0 – 4%	6,472603	0,6% (n=2)	4,3% (n=14)	16 (4,9%)
5 – 49%	5,093151	8,7% (n=2)	26,1% (n=6)	8 (34,8%)
50 – 94%	1,947945	71,4% (n=15)	9,5% (n=2)	17 (80,9%)
95 – 100%	2,252055	100% (n=35)	0% (n=0)	35 (100%)

Из представленной таблицы видно, что у пациентов с индивидуальным прогнозом раннего рецидива в диапазоне 0 – 4% прогрессирование ЛХ в сроки менее 2 лет после начала комбинированного лечения диагностировано в единичных случаях (0,6%), поздний рецидив не превышал 5%-уровень.

У пациентов с индивидуальным прогнозом раннего рецидива в диапазоне 5 – 49% процент ранних рецидивов возрастает до 8,7%, при этом 5 – 49% уровень индекса является значимым фактором риска и для позднего рецидива (26,1%).

Прогнозируемый уровень в диапазоне 50 – 94% является важнейшим фактором раннего рецидива ЛХ, быстрое прогрессирование заболевания отмечено у 71,4% пациентов. Следует отметить, что процент поздних рецидивов значительно ниже, чем при 5 – 49% значении индекса.

Уровень в диапазоне 95 – 100% не имеет прогностической значимости и лишь констатирует химиорезистентную форму ЛХ.

При различных уровнях индекса индивидуального прогноза отмечены значимые различия в показателях выживаемости, свободной от неудач лечения (FFTF), результаты представлены на рисунке 1.

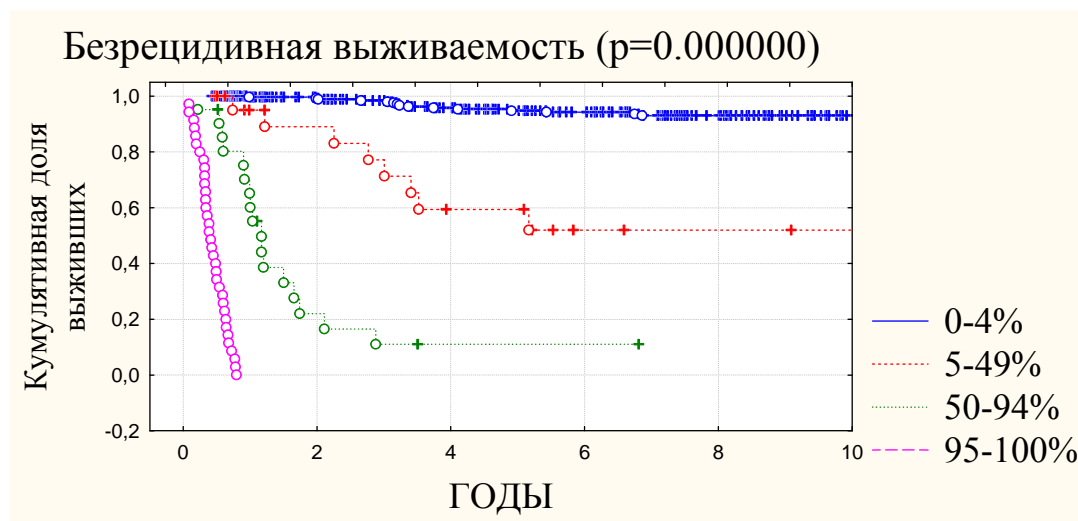


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость при различных уровнях индекса индивидуального прогноза в общей группе (n=403).

По данным проведенного анализа у пациентов с индивидуальным прогнозом раннего рецидива в диапазоне 0 – 4% 2, 4 и 6-летняя FFTF составила 98,9%, 95,4% и 94,2%, в диапазоне 5-49% – 85%, 59,8% и 50,6%, в диапазоне 50-94% – 20%, 12% и 12%, в диапазоне 95-100% – 0%, 0% и 0% (p=0.000000).

Для режимов химиотерапии ABVD и COPP(MOPP)/ABVD кривые безрецидивной выживаемости оказались идентичными, результаты представлены на рисунке 2 и 3.

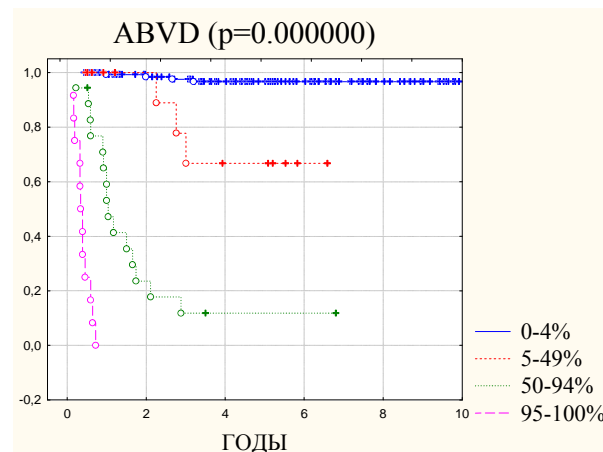
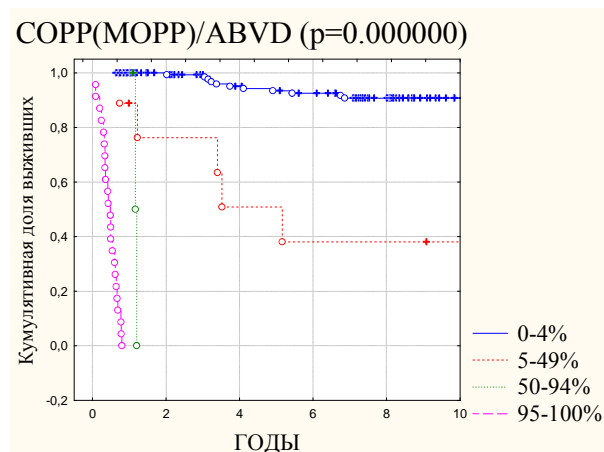


Рис. 2 и 3. Безрецидивная выживаемость при различных уровнях индекса индивидуального прогноза у пациентов с химиотерапией COPP(MOPP)/ABVD и ABVD.

Таким образом, разработанный в РНЦР индекс индивидуального прогноза раннего рецидива является значимым критерием для прогноза рецидива лимфомы Ходжкина. С нашей точки зрения чрезвычайно важным является правильное выделение

групп с “адекватным” и “неадекватным” эффектом после проведения химиотерапии I линии.

С учетом противоопухолевого ответа модель индивидуального прогноза раннего рецидива позволяет для каждого пролеченного пациента предположить процентную вероятность возврата заболевания.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Заключение

В настоящее время критерии оценки эффективности лечения и созданные системы прогностических факторов не позволяют индивидуально предсказывать дальнейшее течение заболевания и возникновение рецидива. Разработанная в РНЦР классификация оценки эффективности химиотерапии I линии при ЛХ позволяет выделить группы пациентов с высоким риском рецидива ЛХ.

Поиск критериев индивидуального прогноза привел нас к созданию модели, позволяющей оценить для каждого пролеченного пациента процентную вероятность возврата заболевания. Модель разработана на ABVD-содержащих режимах химиотерапии.

Статистически значимая классификация раннего рецидива позволяет правильно интерпретировать эпизоды раннего рецидива в 92,6%, а отсутствия раннего рецидива – в 98,3% случаев. В то же время модель эффективно предсказывает не только возникновение рецидива в сроки менее 2 лет после начала комбинированного лечения, но и выделяет неблагоприятные группы с высокой вероятностью возврата заболевания и в более поздние сроки.

Следует подчеркнуть высокую информативность классификации для весьма распространенного режима химиотерапии ABVD, роль критериев индивидуального прогноза для BEACOPP-содержащих режимов химиотерапии будет освящена во второй части нашего исследования.

В целом, по данным проведенного анализа можно утверждать, что появилась возможность оценки вероятности возникновения рецидива лимфомы Ходжкина для каждого пролеченного пациента. Коллектив РНЦР готов предоставить разработанную базу данных, с помощью которой можно оценивать процентную вероятность возврата заболевания всем заинтересованным онкогематологам и радиологам.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы:

1. Даценко П.В., Паньшин Г.А., Сотников В.М., Мельник Ю.Д., Ивашин А.В., Подольский П.Н. Новые программы комбинированного лечения лимфомы Ходжкина // Онкогематология- 2007.- № 4.-С.27-35.
2. Даценко П.В., Паньшин Г.А., Сотников В.М., Мельник Ю.Д., Ивашин А.В., Подольский П.Н. Стратегия комбинированного лечения лимфомы Ходжкина // Поволжский Онкол. Вестник.- 2010.- №1.-С.53-59.
3. Паньшин Г.А., Даценко П.В., Сотников В.М., Мельник Ю.Д. Прогностические модели при лимфоме Ходжкина // Вопросы онкол.- 2006.- Т.52.-№5.-С.538-543.
4. Харченко В.П., Паньшин Г.А., Даценко П.В., Сотников В.М., Мельник Ю.Д. Пятилетние результаты нового режима химиотерапии СЕА/ABVD в рамках комбинированного лечения распространенной лимфомы Ходжкина (неблагоприятная прогностическая группа) // Вопросы онкол.- 2006.- Т.52.-№5.-С.531-537.
5. Gisselbrecht C, Mounier N, Andre M et al. How to define intermediate stage in Hodgkin's lymphoma? // Eur. J. Haematol. Suppl.- 2005.- v. 75 (Suppl. 66) .- p. 111-114.
6. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease // N Engl J Med.- 2003.- v. 348.- p. 2386-2395.
7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et all. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) // EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics in Geneva, Switzerland (21-24 October 2008).
8. Noordijk EM, Carde P, Mandard AM et al. Preliminary results of the EORTC-GPMC controlled clinical trial H7 in early- stage Hodgkin.s disease // Ann Oncol.- 1994.- v. 5(suppl. 2).- p. 107-112.
9. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et all. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines) // J Natl Cancer Inst.- 2000.- v. 92.- p. 205–16.
10. Wiedenmann S, Schiller P, Paulus U, Wolf J. Treatment of early and intermediate stage Hodgkin's lymphoma in the German Hodgkin.s Lymphoma Study Group // Ann Oncol.- 2002.- v. 13(suppl. 1) .- p. 84-85.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

[ISSN 1999-7264](#)

[© Вестник РНЦПР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)