

НОВЫЕ ПРОГРАММЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

П.В. Даденко, Г.А. Панышин, В.М. Сотников, Ю.Д. Мельник, А.В. Ивашин, П.Н. Подольский
ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава, Москва

По результатам лечения 819 больных I—IV стадией лимфомы Ходжкина с 4—8 курсами химиотерапии и лучевой терапией сформулированы новые подходы к комбинированному лечению этого заболевания, создана оригинальная прогностическая модель, разработаны новые режимы альтернирующей химиотерапии. Показаны возможность сокращения числа курсов химиотерапии до четырех при неблагоприятном прогнозе и необязательность достижения полного эффекта после лекарственного этапа. Отмечены целесообразность зонального сокращения полей в процессе проведения лучевой терапии и необходимость облучения всего объема лимфатического коллектора в дозах, не превышающих 30 Гр. Указанные подходы открывают новые перспективы в лечении лимфомы Ходжкина.

Ключевые слова: болезнь Ходжкина, комбинированное лечение, зональное сокращение полей

NEW APPROACHES FOR COMBINED THERAPY OF HODGKIN'S LYMPHOMA

P. Dacenko, G. Panshin, V. Sotnikov, Y. Melnik, A. Ivashin, P. Podolsky
Russian Scientific Roentgen radiological Center, Ministry of Health Russian Federation, Moscow

Based on the treatment results of 819 patients we formulated new approaches for combined treatment of Hodgkin's lymphoma stages I-IV. It was constructed a simplified prognostic model and developed new alternating chemotherapy regimens. We demonstrated the possibility of reducing the number of courses of chemotherapy to 4 in poor prognosis cases and the dispensability of achieving a complete effect after execution of medication period, emphasized the important role of a subradical programme, the expediency of zonal reduction of fields, and the necessity of irradiating the whole volume of a lymphatic collector in the doses not greater than 30 Gy.

The above approaches offer prospects for treatment of Hodgkin's lymphoma.

Key words: Hodgkin's disease, Hodgkin's lymphoma, combined treatment, zonal field reduction.

Эра химиотерапии при лимфоме Ходжкина (ЛХ) началась после второй мировой войны, когда в клинике Йельского университета было начато изучение лечебного действия деривата горчичного газа, на основе которого в Советском Союзе в 1946 г. был создан оригинальный препарат из группы алкилирующих соединений — эмбихин [1].

Коренной перелом в лечении ЛХ произошел в 1960—70-е годы после создания 4-компонентных схем химиотерапии. В 1962 г. V. De Vita и соавт. [2] предложили первую эффективную схему — МОРР, основанную на двух блестяще оправдавших себя принципах, которые затем были использованы и при лечении других злокачественных опухолей:

- комбинация противоопухолевых препаратов с разным механизмом действия (мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизолон);

- чередование коротких интенсивных циклов со строго определенными интервалами, необходимыми для восстановления гемопоэза.

В дальнейшем сформулировано еще несколько основополагающих подходов к химиотерапии: соблюдение разовых доз цитостатиков [3] и достижение полной суммарной курсовой дозы каждого из химиопрепаратов [4].

Длительный спор о преимуществе одной из 4-компонентных схем химиотерапии был решен в пользу режима ABVD [5], который в 2001 г. был признан приоритетным для больных с благоприятным и промежуточным прогнозом [6]. Возлагавшиеся надежды на альтернирующую химиотерапию (чередующиеся со строго определенными интервалами 4-компо-

нентные схемы МОРР и ABVD) полностью не оправдались [5]. Недостаточную эффективность альтернирующих программ объяснила математическая модель Goldie — Goldman, показавшая, что при удлинении интервала между введениями однотипных цитостатиков с 20 до 40 дней остаточный пул резистентной популяции опухолевых клеток успевает восстановиться [3]. Дальнейший прогресс в химиотерапии при ЛХ связан с созданием лекарственных программ Stanford V [7] и BEACOPP [8]. Высокодозная химиотерапия с пересадкой стволовых клеток костного мозга у первичных больных с неблагоприятным прогнозом не решила проблему возникновения рецидивов, достоверных различий в результатах между высокодозной химиотерапией и восемью циклами ABVD не отмечено [9].

В 1960—70-е годы «классическая» радикальная программа лучевой терапии [10] была вынужденной мерой, возмещавшей слабость химиотерапии того времени. В последние десятилетия приоритет отдан локальным программам в рамках комбинированного лечения ЛХ, объем лучевой терапии поставлен в прямую зависимость от объема первичной опухолевой массы [11].

Отдаленные последствия современных программ, созданных в 1990-е годы, пока достоверно не изучены из-за малых сроков наблюдения, однако опыт 1960—80-х годов свидетельствует о том, что в 15-летний срок после окончания специального лечения преобладает смертность от ЛХ, в дальнейшем — от осложнений лечения [12]. Интенсификация лечебных режимов связана с высоким риском роста числа вторичных лейкозов, опухолей и кардиальной патологии, поэтому на сегодняшний день основной зада-

чей является разработка таких программ, которые при максимальной эффективности имеют минимальную токсичность [13].

По мнению V. Diehl [9], за последние десятилетия многое изменилось в лечении ЛХ:

- не выполняются стадирующая лапаротомия и спленэктомия;
- не проводится поддерживающая химиотерапия (шести-восьми циклов достаточно);
- больше не используется схема MOPP, возможно химиотерапевты откажутся от ABVD, усиленного BEACOPP и перейдут к BEACOPP-14;
- используются менее токсичные и более избирательно действующие препараты, подбор объема терапии осуществляется с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) как одного из главных методов оценки раннего ответа, что может позволить сократить объем химиотерапии и отказаться от лучевой терапии;
- стали использоваться колониестимулирующие факторы для более агрессивной терапии у пациентов с неблагоприятным прогнозом;
- созданы специальные протоколы для больных старше 60 лет.

Многолетние исследования в РНЦР привели нас к выводу, что при распространенной ЛХ достаточно четырех циклов «интенсивной» химиотерапии, с середины 1990-х годов разработка режимов химиотерапии явилась приоритетной задачей отдела лучевой терапии РНЦР. Внедрена в программу комбинированного лечения ЛХ лучевая терапия с поэтап-

ным зональным сокращением полей [14]. В данной статье подведены предварительные итоги исследовательских протоколов РНЦР по лимфоме Ходжкина за 1990—2006 гг.

Прогностические модели

Независимо друг от друга GHSG (Германская группа по изучению ЛХ) и EORTC/GELA (Европейская организация по изучению и лечению рака: группа по изучению ЛХ) выделили 3 прогностические группы с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом заболевания с различным набором прогностических факторов [9].

Поскольку программа комбинированного лечения ЛХ в РНЦР исторически отличалась от протоколов GHSG и EORTC/GELA большим объемом лучевой терапии, в нашем Центре на значимом клиническом материале с использованием схем COPP(MOPP)/ABVD была построена прогностическая модель РНЦР [14]. Зональный принцип модели был создан для исключения путаницы в терминологии (зона — область поражения) при проведении на втором этапе лечения лучевой терапии с поэтапным зональным сокращением полей. Прогностически значимым в модели РНЦР кроме стадии заболевания и числа пораженных лимфатических зон оказалось наличие:

- симптомов интоксикации;
- внутригрудных факторов риска (массивное поражение средостения: медиастинально-торакальный индекс — МТИ — более 1/3) и/или поражение лимфатических узлов корней легких при любом значении МТИ);

- очаговых изменений в селезенке.

В последующем прогностическая модель РНЦР с учетом многообразия различных вариантов химиотерапии — COPP(MOPP)/ABVD, ABVD, BEACOPP, CEA/ABVD, CHOPP(CHOD)/ABVD — была несколько модифицирована, последняя ее версия представлена в табл. 1.

По критериям моделей РНЦР и GHSG у 819 больных с I—IV стадиями ЛХ, получавших лечение в РНЦР (4—8 циклов химиотерапии и лучевая терапия), сформированы прогностические группы с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом и изучены основные показатели актуальной выживаемости (табл. 2).

Разница в показателях выживаемости при благоприятном и неблагоприятном прогнозе свидетельствует об информативности прогностической модели, и чем она больше, тем модель достовернее. Для модели РНЦР разница в FFTR при благоприятном и неблагоприятном прогнозе составила 31,5%, для модели GHSG — 18%.

Таблица 1. Прогностическая модель РНЦР

Прогностические группы	Факторы риска
	(1) Внутригрудные факторы риска. (2) Очаговые изменения в селезенке. (3) Массивно пораженная зона, исключая внутригрудную локализацию. (4) Симптомы интоксикации и/или СОЭ > 40 мм/ч. (5) Подвздошно-паховая локализация. (6) Наличие экстранодального очага
Благоприятная	CS I—II: не более трех пораженных зон без факторов 1—6
Промежуточная	• CS IIA + фактор 1 (любое число пораженных зон). • CS I—III без факторов 1 и 2: — CS I + факторы 3 или 4 или 5; — CS II: 4 и более пораженные зоны; — CS II: 2 и более пораженные зоны + фактор 3; — CS III с общим числом зон поражения 2—6
Неблагоприятная	• Группа I (распространенная ЛХ): — CS IV с множественными экстранодальными очагами поражения во внутренних органах. — CS III — IV: 7 и более пораженных зон • Группа II (местно-распространенная ЛХ): — CS IIB + фактор 1 (любое число пораженных зон); — CS III + факторы 1 или 2 (6 и менее пораженных зон); — CS IV (не менее двух экстранодальных зон, прорастание опухоли в легкие, перикард, грудную стенку и т.д.): 6 и менее пораженных зон

Примечание. CS (clinical stage) — клиническая стадия ЛХ. Пораженная лимфатическая зона для краткости названа пораженной зоной. Один экстранодальный очаг расценивается как одна пораженная зона, наличие двух и более экстранодальных очагов (или зон прорастания) — CS IV.

У 82% больных ЛХ прогностическая группа по критериям двух моделей совпала, при этом 7-летняя FFTF при благоприятном прогнозе (50 пациентов) составила 100%, при промежуточном прогнозе (280 пациентов) — 89%, при неблагоприятном прогнозе (381 пациент) — 66,7%. В группе с различной трактовкой прогностических групп 7-летняя FFTF составила 90,1%.

Значимые различия в показателях актуальной выживаемости отмечены в двух выделенных в модели РНЦРР группах неблагоприятного прогноза:

— группа 1 (распространенная ЛХ — 195 больных с медианой наблюдения 3 года) имеет абсолютно неблагоприятный прогноз: 5-летняя FFTF — 64,1%, 5-летняя OS — 75,9%;

— группа 2 (местно-распространенная ЛХ — 195 больных с медианой наблюдения 4,5 года): 5-летняя FFTF — 78,1% ($p < 0,05$ на 1, 2, 3, 4-й годы; $p > 0,05$ на 5-й год), 5-летняя OS — 89,6% ($p > 0,05$ на 1-й год; $p < 0,05$ на 2, 3, 4, 5-й годы).

На основании полученных данных сделан вывод о несколько более высокой прогностической значимости модели РНЦРР, особенно при выделении благоприятной прогностической группы. Однако для изучения основополагающих принципов комбинированного лечения и соответствия общепринятым стандартам исследования ЛХ мы используем и критерии прогностической модели GHSB.

Принципы химиотерапии ЛХ

Для комбинированной химиотерапии обычно подбирают противоопухолевые препараты, совпадающие по противоопухолевой активности, но различающиеся по механизму действия и обладающие разной токсичностью.

Схемы химиотерапии I линии для лечения ЛХ (благоприятная прогностическая группа). В большинстве исследований отмечаются высокие показатели 15-летней OS в группе с благоприятным прогнозом (96—100%). За последние 2 десятилетия в нескольких крупных рандомизированных исследованиях было доказано преимущество комбинированного лечения перед радикальной лучевой терапией только по FFTF (EORTC, GHSB, Манчестерская группа), и чаще в благоприятной прогностической группе используются программы, включающие 2—4 цикла химиотерапии по схеме ABVD. Популярные ранее режимы COPP и MOPP в настоящее время при лечении ЛХ практически не применяются. V. Diehl [9] считает, что об использовании только лучевой терапии при локальных стадиях сегодня можно забыть и никаких различий между двумя и четырьмя циклами ABVD по критериям 5-летней OS и DFS нет.

В РНЦРР был испытан и внедрен укороченный вариант ABVD с введениями цитостатиков на 1-й и 8-й дни (в «классической» схеме ABVD введения на 1-й и 15-й дни) с 3-недельным пере-

рывом между циклами. Указанный режим химиотерапии позволяет практически полностью соблюдать курсовые дозы цитостатиков (на 8-й день в 223 циклах лейкопения III степени отмечена в 2,2% случаев, IV степени — в 0%). В дальнейшем данный вариант химиотерапии стал составной частью новых программ химиотерапии CHOPP/ABVD и CEA/ABVD.

Схемы химиотерапии I линии для лечения ЛХ (промежуточная прогностическая группа). Принципиальное преимущество комбинированного лечения по сравнению с лучевой терапией было доказано еще к началу 1990-х годов в рандомизированном исследовании EORTC (1977—1982). В настоящее время приоритетными для этой группы больных признаны программы, включающие 4—6 циклов ABVD. По данным GHSB, у больных с промежуточным прогнозом при 5-летнем сроке наблюдения не было никаких различий между четырьмя циклами ABVD и BEACOPP базового: 5-летняя FFTF для ABVD составила 89,3%, для BEACOPP — 91,2% (в протокол исследования включены 1456 больных). Поэтому стандартная тактика в этой группе, по мнению V. Diehl [9], 4 цикла ABVD + лучевая терапия.

По мнению специалистов РНЦРР, оптимальной программой химиотерапии для пациентов с промежуточным прогнозом ЛХ остаются альтернирующие режимы, и в настоящее время используется схема химиотерапии CHOD/ABVD (перерыв между циклами 3 нед):

— ABVD — 1-й и 3-й циклы. Адриамицин 25 мг/м², блеомицин 10 мг/м², винбластин 6 мг/м², дакарбазин 375 мг/м². Введения внутривенно в 1-й и 8-й дни;

— CHOD — 2-й и 4-й циклы. Адриамицин 25 мг/м², циклофосфан 650 мг/м², винкристин 1,4 мг/м², дакарбазин 375 мг/м². Введения внутривенно в 1-й и 8-й дни.

Схемы химиотерапии I линии для лечения ЛХ (неблагоприятная прогностическая группа). Ранее при лечении этих больных использовалась только химиотерапия, при которой 5-летняя OS редко превышала 60%, а FFTF — 40% [5]. В 1990-е годы успехи в лечении больных этой группы связаны с созданием новых режимов химиотерапии и их применением в рамках комбинированного лечения.

Таблица 2. 7-летняя выживаемость (в %) по критериям прогностических моделей РНЦРР и GHSB

Прогностическая модель (медиана наблюдения, годы)	Показатели выживаемости			
	FFTF	DFS	OS	DSS
Благоприятный прогноз				
РНЦРР (4,5)	98,4 (65)	100 (57)	97,6 (65)	100 (65)
GHSB (4,5)	87,5 (104)	91,2 (78)	86,2 (104)	92,1 (104)
Промежуточный прогноз				
РНЦРР (4,5)	88,4 (364)	94,8 (302)	92,8 (364)	95,1 (364)
GHSB (4)	88,2 (310)	94,7 (261)	95,4 (310)	96,2 (310)
Неблагоприятный прогноз				
РНЦРР (4)	66,9 (390)	81,3 (287)	78,2 (390)	85,3 (390)
GHSB (4)	69,5 (405)	83,7 (297)	79,3 (405)	86,4 (405)

Примечание. FFTF — выживаемость, свободная от неудач лечения, DFS — безрецидивная выживаемость, OS — общая выживаемость, DSS — выживаемость, зависящая от заболевания. В скобках — число больных.

Группа ученых из Стэнфордского университета в начале 1990-х годов предложила протокол Stanford V с последующей лучевой терапией на исходно большие массивы и/или остаточные опухолевые массы. Актуриальная 8-летняя OS достигла 96%, а FFTF — 89% [5]. Однако A. Levis и соавт. [15] не подтвердили эффективность программы Stanford V по показателю FFTF: 4-летняя FFTF составила только 57%.

V. Diehl [9], один из создателей схемы BEACOPP, впервые описанной в 1993 г., полагает, что это просто COPP-ABVD без дакарбазина, но с добавлением этопозид, хорошо себя зарекомендовавшего при лечении рецидивов. На сегодняшний день в базе данных GHSG зарегистрирован 11 371 больной, включавшийся в 5 поколений немецких протоколов.

Базовый вариант BEACOPP нашел широкое применение в Европе и России, в исследованиях РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН вместо прокарбазина использовался дакарбазин [4]. В первые дни вводятся миелотоксичные препараты (адриабластин, циклофосфан, этопозид), а винкристин и блеомицин — на 8-й день, когда заканчивается прием прокарбазина.

В усиленном (эскалированном) варианте BEACOPP увеличена доза вепезида на 100%, доксорубицина — на 40%, циклофосфана — на 90% [9], программа состоит из восьми циклов и проводится при плановой поддержке колониестимулирующими факторами, снимающими проблему удлинения интервалов между циклами (протокол HD9).

Дозолимитирующая токсичность и повышение частоты острых миелоидных лейкозов для протокола HD9 до 2,3% с характерными для высоких доз этопозид изменениями кариотипа лейкозных клеток [9] подтолкнули авторов из GHSG к поиску новых программ химиотерапии. Наибольший интерес представляет 14-дневный вариант BEACOPP (протокол HD15), в котором используются базовые дозы препаратов, но цикл возобновляется на 15-й день [17], что можно сделать только с использованием колониестимулирующих факторов с 9-го по 13-й день. Эта программа проводится в более короткие сроки: 8 циклов за 16 нед (базовый и усиленный BEACOPP — 24 нед), и ее можно проводить в амбулаторных условиях. Получены прекрасные результаты: BEACOPP-14 реже вызывает нейтропению, тромбоцитопению и инфекции, анемия встречается одинаково часто. 5-летняя FFTF после BEACOPP-14 составила 90%, 5-летняя OS — 95% [9]. V. Diehl считает, что будущее, возможно, за BEACOPP-14, а не за BEACOPP усиленным.

В конце XX века предложен еще ряд нестандартных схем химиотерапии при лечении ЛХ. Группа авторов из European Institute of Oncology оценила эффе-

ктивность программы химиотерапии ChlVPP/ABVPP (хлорбутин, винбластин, прокарбазин, доксорубицин, блеомицин, винкристин, этопозид) при неблагоприятной прогностической форме ЛХ: результаты оказались лучше, чем публикуемые показатели стандартных режимов лечения ABVD, MOPP, MOPP/ABVD [18].

В РНЦПР одновременно с американскими и немецкими исследователями были разработаны новые запатентованные программы лекарственного лечения: CHOPP/ABVD и CEA/ABVD. Основой новых режимов, в отличие от программы BEACOPP, послужила схема ABVD, признанная «золотым стандартом» в лечении ЛХ, в них не использовались эскалированные дозы препаратов. В протокол CEA/ABVD добавлены 2 высокоэффективных цитостатика, блестяще себя зарекомендовавшие при проведении химиотерапии II линии (белустин, этопозид).

Новый лекарственный режим CEA/ABVD (перерыв между циклами — 3 нед):

— ABVD — 1-й и 3-й циклы. Адриамицин 25 мг/м², блеомицин 10 мг/м², винбластин 6 мг/м², дакарбазин 375 мг/м². Введения внутривенно в 1-й и 8-й дни;

— CEA/ABVD — 2-й и 4-й циклы. Белустин (CeCeNU) 80 мг/м² внутрь в 1-й день, этопозид 100 мг/м² внутривенно в 1, 2, 3-й дни, адриамицин 25 мг/м² внутривенно в 1-й и 15-й дни, блеомицин 10 мг/м² внутривенно в 15-й день, винбластин 6 мг/м² внутривенно в 15-й день, дакарбазин 375 мг/м² внутривенно в 15-й день.

Лекарственный режим CHOPP/ABVD:

— ABVD — 1-й и 3-й циклы. Адриамицин 25 мг/м², блеомицин 10 мг/м², винбластин 6 мг/м², дакарбазин 375 мг/м². Введения внутривенно в 1-й и 8-й дни. Перерыв перед 2-м циклом — 3 нед;

— CHOPP — 2-й и 4-й циклы. Адриамицин 25 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, циклофосфан 650 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, винкристин 1,4 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, прокарбазин 100 мг/м² внутрь с 1-го по 14-й день, преднизолон 40 мг/м² внутрь с 1-го по 7-й день. Перерыв перед 3-м циклом — 2 нед.

Число циклов химиотерапии у первичных больных ЛХ. Проанализированы показатели актуальной выживаемости у 819 больных ЛХ в группах с четырьмя и шестью—восемью циклами химиотерапии (302 и 517 пациентов при медиане наблюдения 5 и 4 года). Использовались различные схемы химиотерапии (табл. 3).

Для соответствия общепринятым стандартам оценка эффективности производилась в соответствии с критериями прогностической модели GHSG. Существенных различий по показателям 7-летней выживаемости

Таблица 3. Распределение больных ЛХ (в %) в зависимости от схемы химиотерапии

Число циклов	Схемы РНЦПР (1990—2006)	BEACOPP (1998—2006)	ABVD (1994—2006)	COPP/ABVD (1993—2004)	MOPP/ABVD (1985—2000)
4	88,9	0	24,5	40,6	20,1
6	11,1	43,7	65,7	49,6	76,7
8	0	56,3	9,8	9,8	3,2

мости в целом в исследуемых группах не выявлено: FTF — 84,1 и 75%, DFS — 92,9 и 86,5%, OS — 88,6 и 84,5%, DSS — 93,3 и 89,2% соответственно ($p>0,05$). Однако для FTF, DFS и DSS отмечена тенденция к лучшей выживаемости в первой группе при сроках наблюдения 2–5 лет (для FTF $p<0,05$ на 3, 4, 5-й годы, для DFS $p<0,05$ на 2, 3, 4-й годы, для DSS $p<0,05$ на 3-й год).

Показатели выживаемости в зависимости от числа циклов химиотерапии представлены в табл. 4.

На основе проведенного анализа сделан вывод о достаточности четырех циклов химиотерапии в рамках комбинированного лечения.

Полнота эффекта после лекарственного этапа у первичных больных ЛХ. Процентная регрессия опухолевой массы, рассчитываемая по показателю наибольшего поперечного размера (диаметра) пораженного лимфатического узла (конгломерата) для каждой вовлеченной лимфатической зоны, изучена у 182 больных ЛХ с четырьмя и более циклами химиотерапии, проведенными в РНЦРР (68%) и в других лечебных учреждениях (32% — с предоставленной документацией, позволившей детально оценить процентную регрессию). Остальные пациенты не вошли в данное исследование. Полная ремиссия (CR: 100% регрессия) после лекарственного этапа и полная недоказанная ремиссия (CRu: 90–99%) в исследуемой группе отмечены у 126 больных, частичная ремиссия (PR: 80–89%) — у 29, неадекватный ответ (PR: 50–79%; и отсутствие ответа: 0–49%) — у 27. Показатели выживаемости представлены в табл. 5.

После четырех курсов химиотерапии (113 пациентов) адекватный ответ зафиксирован у 99 (87,6%) больных: CR — у 26,5%, CRu — у 46,9%, 80–89% регрессия — у 14,2%, 0–79% регрессия — у 10,6%, прогрессирование — у 1,8%. Отмечена достаточность 80% регрессии опухолевой массы (адекватный ответ) перед лучевым этапом для больных, получающих комбинированное химиолучевое лечение.

Лучевой этап. Следует подчеркнуть, что в большинстве исследовательских протоколов после использования современных режимов лекарственного лечения рекомендуемые суммарные очаговые дозы (СОД) на пораженные лимфатические области низкие (20–30 Гр). В последнем протоколе GHSG (пятая версия) для благоприятной и промежуточной прогностической группы используется облучение первично пораженных зон (IF: 20–30 Гр), при неблагоприятном прогнозе ЛХ лучевая терапия проводится только при положительных показателях ПЭТ после лекарственного этапа в дозе 30 Гр.

Таблица 4. Показатели 5-летней выживаемости (в %) в зависимости от числа циклов химиотерапии

Прогноз по критериям GHSG	Медиана наблюдения, годы	FFTF	DFS	OS	DSS
Благоприятный					
4 цикла	5	89,7 (56)	94,8 (47)	91,7 (56)	100 (56)
6 циклов	3	83 (48)	86,2 (41)	91,5 (48)	95 (48)
Промежуточный					
4 цикла	5	91,3 (139)	97 (121)	96,2 (139)	97 (139)
6 циклов	4	88 (171)	94 (140)	94,6 (171)	95 (171)
Неблагоприятный					
4 цикла	5	79,2 (107)	88 (87)	83,6 (107)	90 (107)
6 циклов	3,5	71,5 (222)	85,4 (167)	83 (222)	88 (222)
8 циклов	3	61,3 (76)	84,1 (43)	89,8 (76)	90 (76)

Примечание. В скобках — число оцененных больных.

При остаточной опухоли менее 2,5 см и ПЭТ-негативном образовании размером от 2,5 до 6 см GHSG не проводит лучевой терапии [9].

В РНЦРР с целью снижения лучевой нагрузки на больного разработана программа лучевой терапии с поэтапным зональным сокращением размеров полей внутри пораженного лимфатического коллектора, подразумевающая обязательное облучение на первом этапе всего объема пораженного лимфатического коллектора (оптимальный уровень СОД). В дальнейшем в зависимости от первоначального объема опухолевой массы и степени регрессии после лекарственного этапа лечения с помощью зонального сокращения полей СОД доводятся до достаточного и адекватного уровня при полном и частичном эффекте соответственно. В объем облучения при зональном сокращении поля внутри одного лимфатического коллектора (шейно-надключично-подключичный, подмышечные, внутригрудной, парааортальный + селезенка, подвздошный, пахово-бедренные) включаются только первично пораженные зоны.

Оптимальный уровень СОД на весь объем лимфатического коллектора, с нашей точки зрения, соответствует 20–26 Гр. По данным РНЦРР, дозы, превышающие 30 Гр в рамках комбинированного лечения ЛХ, достоверно увеличивают количество тяжелых постлучевых осложнений, в том числе летальных, с 2,3% (СОД 20–30 Гр) до 6,8% (СОД >30 Гр; $p=0,006$). Следует подчеркнуть, что СОД, превышающие 30 Гр, необходимо подводить локально с помощью зонального сокращения размеров полей.

Таблица 5. Показатели 5-летней выживаемости (в %) в зависимости от процентной регрессии опухолевой массы по критерию наибольшего поперечного размера (диаметра)

Процент регрессии	Медиана наблюдения, годы	DFS	DSS
Адекватный (90–100%)	4	96	97,9
Адекватный (80–89%)	3	91,3	100
Неадекватный (0–79%)	2,5	46,4	57,2

Примечание. Все $p<0,05$ по сравнению с адекватным ответом.

В нашем исследовании адекватной считалась СОД, при которой вероятность местного излечения опухоли превышала 95% (процент местных рецидивов менее 5%).

Лимфатическая область считалась умеренно пораженной, если в ней были только умеренно пораженные зоны (одна или более; менее шести увеличенных лимфатических узлов внутри лимфатической зоны с размером каждого до 5 см). Массивно пораженной считалась лимфатическая область, внутри которой присутствует хотя бы одна массивно пораженная зона — более пяти увеличенных лимфатических узлов внутри лимфатической зоны и/или размер одного узла (конгломерата) более 5 см.

При умеренно пораженных областях исследовались разные уровни СОД: 26, 30, 36, 40 и 44 Гр. Вне зависимости от полноты эффекта после лекарственного этапа доза 40 Гр полностью решила проблему местного рецидива (0,7% при СОД 40 Гр и 0,5% при СОД 44 Гр), при более низком уровне СОД доля местных рецидивов превысила 5%.

При массивно пораженных областях (изучались СОД 30, 36, 40 и 44 Гр) адекватный уровень отмечен только при наличии полного эффекта после лекарственного этапа и СОД 44 Гр (1,2%), при PR и меньшем уровне СОД доля местных рецидивов выше 5%.

Достаточный уровень СОД приемлем только при констатации полного эффекта после лекарственного этапа с помощью инструментальных методов рестадирования (УЗИ, КТ). По мнению РНЦРР, для первично умеренно пораженных зон достаточный уровень СОД составляет 30 Гр, массивно пораженных зон — 36 Гр, зон с недоказанной полной ремиссией — 40 Гр.

Применение поэтапного зонального сокращения размеров полей по сравнению со стандартной методикой облучения, при которой облучение лимфатического коллектора осуществлялось одинаковыми по размеру полями в течение всего курса, позволило достоверно снизить частоту местных рецидивов: при умеренно пораженных областях — с 3 до 0,7%, при массивно пораженных областях — с 7,6 до 2,5% [19].

Чаще всего внутри одного лимфатического коллектора у первичного больного присутствует несколько зон поражения с различным уровнем массивности (например, надключичный лимфатический узел слева до 3 см, справа — конгломерат до 10 см), эффект от лекарственного лечения при рестадировании также бывает неодинаковым. Поэтому при применении методики зонального сокращения полей используются разные по конфигурации фигурные поля, и поэтапное зональное сокращение полей может быть простым или более сложным. Для лимфатических коллекторов без зонального подразделения (подмышечный и паховый) возможно сокращение размера поля в зависимости от анатомической локализации пораженных лимфатических узлов у первичного больного. Позонный уровень оценки массивности поражения у первичного больного позволяет радиологу заранее спланировать программу лучевой терапии и является наиболее приемлемым критерием для уменьшения размеров полей облучения. Лучевой этап комбинированного лечения ЛХ

благодаря запатентованной методике лучевой терапии с поэтапным зональным сокращением полей позволил практически решить проблему тяжелых легочных и кардиальных осложнений в 10-летние сроки после окончания специального лечения (летальность от кардиальной патологии 0,9%) и привел к значимому снижению затрат на реабилитацию больных дееспособного возраста [14].

СОД и местные рецидивы (рецидив в облученном лимфатическом коллекторе) у первичных больных ЛХ. Проанализирован процент местных рецидивов в 2277 непораженных, 963 умеренно и 524 массивно пораженных облученных лимфатических зонах [19]. Выявлено, что местные рецидивы достоверно чаще встречаются при наличии до начала лечения большого объема опухолевой массы (факторы риска местного рецидива): 7 и более пораженных зон ($p=0,003$ по сравнению с 1 — 6 пораженными зонами), 2 и более массивно пораженные зоны ($p=0,02$ по сравнению с 0—1 массивно пораженной зоной). У пациентов в возрасте до 36 лет местный рецидив встречался в 3 раза чаще, чем в старшей возрастной группе (6 против 2,1%; $p=0,03$); возможно это связано с биологическими особенностями опухоли у молодых и пожилых пациентов.

Предпосылки для локальной программы лучевой терапии в рамках комбинированного лечения, по данным РНЦРР: возраст пациента старше 35 лет, наличие благоприятной прогностической группы и отсутствие факторов риска местного рецидива у больных промежуточной прогностической группы, 6 и более циклов химиотерапии.

Предпосылки для субрадикальной программы лучевой терапии в рамках комбинированного лечения, по данным РНЦРР: уменьшение числа циклов химиотерапии до четырех у первичного больного в возрасте до 36 лет с наличием факторов риска местного рецидива.

Лечение больных благоприятной прогностической группы. По данным РНЦРР, у 65 больных после комбинированного лечения (медиана наблюдения 4,5 года) 7-летняя FFTF составила 98,4%, DFS — 100%, OS — 97,6%. Неудачи лечения: у одного больного отмечена химиорезистентная форма заболевания (режим COPP/ABVD). Показатели выживаемости не зависели от схемы химиотерапии и объема лучевой терапии. Применение в данной группе новых режимов химиотерапии, с точки зрения РНЦРР, нецелесообразно. Дальнейшее снижение интенсивности химиотерапии [9], предложенное GHSG (2ABVD, 2 ABV, 2 AVD или 2 AV), возможно только после подведения итогов крупных многоцентровых исследований, результаты которых должны быть подтверждены многолетними сроками наблюдения.

Вариант лечения при благоприятном прогнозе ЛХ РНЦРР: 3—4 цикла ABVD + облучение первично пораженных лимфатических коллекторов.

Лечение больных промежуточной прогностической группы. Новые режимы РНЦРР использованы у 79 больных с промежуточным прогнозом ЛХ (медиана наблюдения 5 лет), 7-летняя FFTF составила 93,1%, OS — 96,8%, DSS — 96,8%. Неудачи лечения: у двух больных после комбинированного лечения до-

стигнута лишь стабилизация процесса, в дальнейшем они выбыли из-под наблюдения, у трех — рецидив ЛХ. У 148 больных с контрольными режимами химиотерапии МОРР(СОРР)/ABVD и лучевой терапией (медиана наблюдения 7 лет) 7-летние FFTE, OS и DSS составили 88,7, 92,1 и 94,8% соответственно ($p>0,05$).

Вариант лечения при промежуточном прогнозе ЛХ РНЦРР: 4 цикла СНОРР(СНОД)/ABVD с последующей лучевой терапией.

Лечение больных неблагоприятной прогностической группы. Новые режимы РНЦРР использованы у 81 больного неблагоприятной прогностической группы (медиана наблюдения 5 лет) 7-летняя FFTE составила 85,1%, OS — 83,5%, DSS — 93,1%. Неудачи лечения: у двух больных констатирована смерть в процессе лечения, у девяти — рецидив ЛХ. У 156 пациентов с контрольными режимами химиотерапии МОРР(СОРР)/ABVD и лучевой терапией (медиана наблюдения 5 лет) 7-летние FFTE, OS и DSS составили 65,8% ($p>0,05$ на 1—5-й годы; $p<0,05$ на 6, 7-й годы), 76,6% ($p>0,05$) и 84,1% ($p>0,05$) соответственно.

Протокол CEA/ABVD проведен у 60 первичных пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом ЛХ (медиана наблюдения 3,5 года). В целом, 5-летняя FFTE для программы CEA/ABVD составила 92,7%, OS — 94,7%.

У 28 больных с промежуточным прогнозом ЛХ, пролеченных по протоколу CEA/ABVD (из них 16 пациентов с CS IIA + внутригрудные факторы риска), 5-летние FFTE, OS и DSS составили 100% (табл. 6).

У 32 больных с неблагоприятным прогнозом ЛХ, пролеченных по протоколу CEA/ABVD, 5-летние FFTE, OS и DSS составили 85, 89,6 и 100% соответственно (табл. 7).

По предварительным данным протокол CEA/ABVD показал высокую эффективность при распространенной ЛХ (табл. 8):

— CS IV с множественными экстранодальными очагами поражения во внутренних органах;

— CS III — IV: 7 и более пораженных зон.

У 19 пациентов с медианой наблюдения 2,5 года, пролеченных по протоколу CEA/ABVD, рецидивов заболевания не было.

Протоколы CEA/ABVD и BEACOPP оказались равноэффективны при местно-распространенной ЛХ (табл. 9):

— CS IIB + фактор 1 (любое число пораженных зон);

— CS III + факторы 1 или 2 (6 и менее пораженных зон);

— CS IV (не менее двух экстранодальных зон прорастания опухоли в легкие, перикард, грудную стенку и т.д.): шесть и менее пораженных зон.

Таблица 6. Сводные показатели 5-летней выживаемости (в %) в зависимости от схемы химиотерапии при промежуточном прогнозе ЛХ (модель РНЦРР)

Программа химиотерапии	Медиана наблюдения, годы	FFTE	DFS	OS	DSS
CEA/ABVD	3,5	100 (28)	100 (27)	100 (28)	100 (28)
BEACOPP	2	100 (23)	100 (16)	100 (23)	100 (23)
ABVD	2,5	77,4 (84)	93,8 (58)	92,2 (84)	94,5 (84)

Примечание. Здесь и в табл. 7—11: в скобках — число больных. Различия с программой CEA/ABVD недостоверны ($p>0,05$).

Таблица 7. Сводные показатели 5-летней выживаемости (в %) в зависимости от схемы химиотерапии при неблагоприятном прогнозе ЛХ (модель РНЦРР)

Программа химиотерапии	Медиана наблюдения, годы	FFTE	DFS	OS	DSS
CEA/ABVD	3,5	85 (32)	95 (27)	89,6 (32)	100 (32)
BEACOPP	2,5	74,3 (45)	87,1 (33)	89,5 (45)	89,5 (45)
ABVD	3	62,7 (50)	72,3 (27)	86,6 (50)	88,5 (50)

Таблица 8. Сводные показатели 5-летней выживаемости (в %) при распространенной ЛХ (модель РНЦРР)

Программа химиотерапии	FFTE	DFS	OS	DSS
CEA/ABVD	94,2 (19)	100 (18)	88,3 (19)	100 (19)
BEACOPP	63,5 (22)	79,2 (15)	85,1 (22)	85,1 (22)
ABVD	73,6 (25)	90,1 (13)	100 (25)	100 (25)

Таблица 9. Сводные показатели 5-летней выживаемости (в %) при местно-распространенной ЛХ (модель РНЦРР)

Программа химиотерапии	FFTE	DFS	OS	DSS
CEA/ABVD	71,8 (13)	85,7 (9)	92,3 (13)	100 (13)
BEACOPP	83,6 (23)	92,3 (18)	94,3 (23)	94,3 (23)
ABVD	47,7 (25)	48,6 (14)	71,3 (25)	74,6 (25)

Таблица 10. Сводные показатели 5-летней выживаемости (в %) при неблагоприятном прогнозе ЛХ (модель РНЦРР) у пациентов в возрасте до 40 лет

Программа химиотерапии	Неудача рецидив	смерть	FFTF	DFS	OS	DSS
CEA/ABVD	8,3 (2)	0 (0%)	89,6 (24)	93,7 (21)	100 (24)	100 (24)
BEACOPP	17,9 (7)	5,1 (2)	77,8 (39)	90,1 (29)	92,4 (39)	92,4 (39)
ABVD	18,4 (7)	5,3 (2)	72,5 (38)	76,1 (21)	97,2 (38)	100 (38)

Таблица 11. Сводные показатели 3-летней выживаемости (в %) при неблагоприятном прогнозе ЛХ (модель РНЦРР) у пациентов старше 40 лет

Программа химиотерапии	Неудача рецидив	смерть	FFTF	DFS	OS	DSS
CEA/ABVD	0 (0)	37 (3)	74 (8)	100 (6)	59,2 (8)	100 (8)
BEACOPP	33 (2)	17 (1)	55,5 (6)	50 (4)	75 (6)	75 (6)
ABVD	50 (6)	25 (3)	36,5 (12)	59,5 (6)	58,3 (12)	58,3 (12)

Из 13 пациентов с медианой наблюдения 3,5 года, пролеченных по протоколу CEA/ABVD, у двух больных диагностирован рецидив на 1-м и 2-м году после окончания лечения.

Возрастные группы. У 24 больных с неблагоприятным прогнозом ЛХ, пролеченных по протоколу CEA/ABVD (возраст до 40 лет), 5-летние FFTF, OS и DSS составили 89,6, 100 и 100% соответственно (табл. 10). Неудачи лечения: у двух больных диагностирован рецидив на 1-м и 2-м году после окончания лечения.

Суммировав полученные данные, можно сделать вывод о перспективности использования протокола CEA/ABVD у пациентов в возрасте до 40 лет с неблагоприятным прогнозом ЛХ. Удовлетворительные результаты получены и при схемах BEACOPP, ABVD.

У восьми пациентов, пролеченных по протоколу CEA/ABVD (возраст старше 40 лет), 3-летние FFTF, OS и DSS составили 74, 59,2 и 100% соответственно (табл. 11). Рецидивов ЛХ не было. Неудачи лечения: летальный исход отмечен у трех пациентов (2 смерти от ОН в процессе лечения, 1 смерть через 2 мес от пневмонита у больной с тотальным облучением левого легкого с СОД 16 Гр).

После современных программ лечения больных пожилого возраста отмечены низкие показатели актуальной выживаемости, при этом смертность после лечения по протоколу CEA/ABVD связана с осложнениями лечения, по протоколу BEACOPP, ABVD — с прогрессированием основного заболевания. Малочисленность групп не позволяет судить об эффективности современных программ химиотерапии; скорее всего, для пациентов старше 40 лет необходимо создать специальные протоколы лечения, в которых интенсивность и объем лучевого и лекарственного компонентов должны быть снижены. Именно в этой возрастной группе возможен отказ от лучевой терапии при достижении ремиссии после химиотерапии.

Вариант лечения при неблагоприятном прогнозе ЛХ РНЦРР: 4 цикла CEA/ABVD (пролонгирован-

ный вариант) в возрасте до 36 лет и 4 цикла СНОРР/ABVD в старшей возрастной группе с последующей лучевой терапией.

Заключение

Несмотря на более чем 30-летний опыт многокомпонентной химиотерапии при ЛХ и бесспорный прогресс в лекарственной терапии, дискуссии на эту тему остаются такими же острыми, как и в начале эпохи химиотерапии. Созданию новой схемы на начальном этапе сопутствует общая эйфория, но проходят годы, и появляются очередные комбинации цитостатиков, на первый взгляд более эффективные. Полувековой опыт и крупные многоцентровые исследования в лечении ЛХ сделали понятнее это заболевание. Однако ответы на вопросы, какие курсы нужно использовать при различных вариантах ЛХ, необходимы ли эскалированные дозы цитостатиков, есть ли предел для интенсификации в комбинированном лечении заболевания, еще в 1980-е годы названного потенциально излечимым, возможно, придут со временем.

GHSG, «законодатель мод» в химиотерапии, через 10 лет после начала исследования протокола BEACOPP сообщает, что количество циклов химиотерапии до настоящего времени остается нерешенным вопросом. В России большинство крупных медицинских центров, занимающихся лечением ЛХ, при неблагоприятном прогнозе старается провести не менее восьми циклов химиотерапии. До сих пор основной целью лекарственного этапа известные химиотерапевты и гематологи считают достижение полной ремиссии, забывая о том, что локальный контроль над первичными зонами (областями) поражения зависит в основном от качества последующей лучевой терапии.

В целом, по твердому убеждению V. Diehl [9], опухолевые клетки должны быть убиты через 2 мес после начала химиотерапии, если удалось добиться очень раннего ответа — это лучший биологический показатель успеха. По этому принципу построена тактика лечения GHSG, и с этим тезисом трудно не согласиться. Многолетние исследования в РНЦРР пока-

зали, что при распространенной ЛХ достаточно четырех циклов интенсивной химиотерапии и при наличии адекватного ответа (80—100% регрессия опухолевой массы) последующая лучевая терапия с индивидуально подобранными СОД обеспечивает высокие показатели выживаемости.

Что сильнее вредит больному: больший объем лекарственной или лучевой терапии? Опыт РНЦРР свидетельствует о том, что при любом виде специального лечения (лучевое, комбинированное с использованием разных схем и объемов лучевой терапии) частота летальных осложнений у излеченных больных в 10-летние сроки наблюдения одинакова и составляет 3—5% [14]. В последних протоколах GHSG лучевая терапия проводится только при положительных показателях ПЭТ после лекарственного этапа, остаточные образования до 6,5 см (ПЭТ-негативные) расцениваются как излеченный процесс [9]. Лишь многолетние сроки наблюдения могут подтвердить правильность подобной тактики лечения.

На вопрос, какие схемы лучше использовать при ЛХ, возможно, ответят крупные многоцентровые исследования. Но ведь нет гарантии, что к тому времени не появятся новые комбинации цитостатиков. Предварительные данные свидетельствуют о перспективности использования протокола CEA/ABVD в лечении первичной и рецидивирующей ЛХ, но то же самое можно сказать и о протоколе BEACOPP и о признанной «золотым стандартом» схеме ABVD.

До конца не решенным остается вопрос о том, нужны ли эскалированные дозы цитостатиков в лечении первичных больных ЛХ или достаточны стандартные дозы химиопрепаратов. Похоже, что высокодозная химиотерапия с пересадкой стволовых клеток ко-

стного мозга у первичных больных с неблагоприятным прогнозом является нецелесообразной. Во всяком случае, V. Diehl [9], почти 30 лет возглавляющий GHSG, полагает, что можно забыть о высокодозной терапии в первой линии лечения ЛХ. По-видимому, имеет место прямая связь между эскалированными дозами и вторичными нелимфобластными лейкозами. Не вызывает сомнений тезис о том, что генерализованная ЛХ требует более интенсивных подходов в лечении. С нашей точки зрения, правильно подобранная схема является залогом успешного лечения; следует помнить о том, что достижение «адекватного ответа» после лекарственного этапа является достаточным аргументом для его прекращения.

Мы прекрасно понимаем, что практически невозможно изменить международные критерии оценки результатов научных исследований, и для соответствия общепринятым стандартам, правильной трактовки собственных результатов необходимо использовать идентичные подходы. Однако представленные нами данные, возможно, приведут к более адекватному выбору программы комбинированного лечения при ЛХ.

В целом, только тесная взаимосвязь и координация совместной работы химиотерапевта, гематолога и радиолога позволят решить эти и многие другие вопросы в лечении ЛХ. При этом необходимо помнить, что роль многоцентровых исследований является ведущей. V. Diehl [9] считает, что для эффективной работы необходимо иметь хороших гистологов и организацию, необходим постоянный обмен информацией между госпиталями и группами. Единственный способ помочь пациентам — работать вместе, приобрести опыт и стандартизировать лечение.

Л и т е р а т у р а

1. Ларионов Л.Ф. Лечение лейкозиев и лимфогранулематоза эмбихином. М.; 1951.
2. De Vita V.T., Serpick A., Carbone P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970;73:881—97.
3. Goldman A.J., Goldie J.H. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727—33.
4. Демина Е.А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2006.
5. Mauch P.V., Armitage J.D., Diehl V. et al. Hodgkin's disease. Philadelphia; 1999.
6. Wagner N.G., Barlett N.L. Lymphoma. In: *The Washington manual of oncology*. R. Govndan, M.A. Arguette (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 278—85.
7. Barlett N.L., Rosenberg S.A., Hoppe R.T. et al. Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: A preliminary report. *J Clin Oncol* 1995;13:1080—8.
8. Diehl V., Franklin J., Hasenclever D. et al. BEACOPP: A new regimen for advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998;9(Suppl 5):67—71.
9. Diehl V. Современная терапия лимфомы Ходжкина. Конференция Malignant lymphoma 2, Lugano, 2005.
10. Peters V. A study of survival in Hodgkin's disease treated by irradiation. *Am J Roentgenol* 1950;63:299—311.
11. Wolf J., Diehl V. Hodgkin's disease - pathogenesis and therapy. *Ther Umsch* 1996;53(2):140—6.
12. Hoppe R.T. Hodgkin's disease: Second cancer after treatment Hodgkin's disease: Complications of therapy and excess mortality. *Ann Oncol* 1997; 8(Suppl 1):115.
13. Демина Е.А. Современное лечение первичных больных лимфомой Ходжкина. VII Рос. онкол. конгресс. М.; 2003. с. 103—8.
14. Даченко П.В. Сбалансированное сочетание лучевого и лекарственного компонентов при комплексном лечении лимфогранулематоза. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2004.
15. Levis A., Gobbi P.G., Chisesi T. ABVD vs. Stanford vs. MOPP-EVP-CAD in advanced Hodgkin's lymphoma. Results of randomized trial. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 2):25.
16. Franklin J., Diehl V. Dose escalated BEACOPP chemotherapy regimen for advanced stage Hodgkin's disease: final analysis of the HD9 randomized trial of the GHSG. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 1):98—101.
17. Sieber M., Franklin J., Bredenfeld H. et al. Assessment of a 14 day variant of the BEACOPP regimen in advanced Hodgkin's Disease: results of pilot-study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 2):63.
18. Martinelli G., Coccorocchio E., Peccatori F. et al. CHIVPP/ABVVP, a first line 'hybrid' combination chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis. *Br J Haematol* 2004;125(5):584—99.
19. Мельник Ю.Д. Новые программы лучевого и лекарственного лечения лимфогранулематоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006.