

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА И ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ ЛЕЧЕНИЯ

Е.А. Демина, Г.С. Тумян, Е.Н. Унукова, Н.Е. Кондратьева,
А.Г. Бородкина, Т.И. Зайцева, О.М. Мелузова, С.В. Ширяев

РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

На основании данных об эффективности терапии 566 первичных больных лимфомой Ходжкина, получавших лечение в РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1975 по 2005 г., проведен анализ влияния адекватности выполнения протоколов на отдаленные результаты лечения. Медиана наблюдения 58 мес (разброс 5 мес — 25 лет). При проведении всей программы только в РОИЦ нарушения программы терапии отмечены у 28,6% больных; если лечение проводилось преимущественно в РОИЦ и лишь часть курсов химиотерапии по месту жительства — у 40,4%; если в РОИЦ проводились лишь обследование, выбор программы и начало лечения, а основная часть курса проводилась по месту жительства — у 63,5%.

К статистически значимому снижению отдаленных результатов лечения привели увеличение даже одного интервала свыше 6 нед, уменьшение объема полихимиотерапии на 30% от запланированного даже после достижения полной ремиссии и отмена лучевой терапии в комбинированном лечении после констатации полной ремиссии. Указанные нарушения отмечены у 38,8% больных. Строгое соблюдение современных программ лечения лимфомы Ходжкина способствует повышению эффективности терапии этого заболевания.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, современные программы лечения, эффективность терапии

MODERN TREATMENT PROGRAMS FOR PRIMARY HODGKIN'S LYMPHOMA AND REASONS OF TREATMENT FAILURE

E.A. Demina, G.S. Tumyan, E.N. Unukova, N.E. Kondratieva, A.G. Borodkina, T.I. Zaitseva, O.M. Meluzova, S.V. Shiriaev
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Between 1975 and 2005, 566 patients (pts) with primary Hodgkin's lymphoma were treated at N.N. Blokhin Cancer Research Center. We analyzed an influence of treatment programs execution on long-term results based on data of treatment efficacy. Median follow-up period was 58 months (range 5 months — 25 years). Deviations of treatment program were registered in 28,6% of pts in cases of execution of full treatment program at Cancer Research Center. The main part of treatment program was performed at Cancer Research Center and the minority of chemotherapy courses was accomplished domiciliary (40,4% pts). In cases of pts examination, choice of therapy and start of treatment at Cancer Research Center, execution of the main part of course was accomplished domiciliary (63,5% pts).

Even increase for more than 6 weeks of the only one interval significantly resulted to reduction of long-term treatment effect. We observed statistically significant decreased of long-term treatment effect in case of reduction the chemotherapy dimension (dose reduction) to 1/3 from predesigned regimen though after achievement of complete remission as well as cancellation of radiotherapy in combined treatment after achievement of complete remission. All deviations indicated above were revealed in 38,8% pts. An exact adherence to modern treatment programs for pts with Hodgkin's lymphoma facilitate to increase effectiveness of therapy.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, modern treatment programs, effectiveness of therapy

В 1970-х гг. лимфома Ходжкина (ЛХ) была признана потенциально излечимым заболеванием, а к концу века возможность излечения большинства больных стала аксиомой. Использование прогностических критериев, определяющих опухолевую массу, которые были предложены Германской группой по изучению ЛХ (GHSG — German Hodgkin's lymphoma Study Group), и современных стандартизированных химиолучевых программ лечения позволяет получить полные ремиссии более чем у 90% больных. 5-летняя общая выживаемость в этой группе, по данным ведущих исследовательских центров, достигает 90% и более (табл. 1, рис. 1) [1–8].

Эффективность лечения больных в крупных исследовательских центрах, проводящих терапию со строгим соблюдением схем и режимов лечебных протоколов, выше, чем в общей системе онкологической службы, и проблема эта существует не только в России [8]. Причин для такого различия несколько. Во-первых, различается оценка исходного статуса больных

врачами общей сети и специалистами исследовательских центров. Во-вторых, нарушение запланированного лечения чаще отмечается при реализации его в системе общей онкологической службы. Третья причина больше характерна для России — отсутствие в ряде регионов страны диагностического оборудования, необходимого для современного стадирования и подтверждения полноты ремиссии.

Германская группа по изучению ЛХ провела анализ трактовки результатов обследования больных, вошедших в протоколы HD10 (сравнение 2 и 4 циклов ABVD и локального облучения в дозе 20 и 30 Гр у больных промежуточной прогностической группы) и HD11 (сравнение программ BEACOPP и CVPP/ABVD у больных неблагоприятной прогностической группы) врачами на местах и специалистами координационного центра по документам, представленным лечащими врачами. Стадия заболевания изменялась редко — у 1,5 и 1,6% больных соответственно, однако коррекция зон поражения и, следовательно, объема лучевой терапии

Таблица 1. Эффективность современных комбинированных программ терапии у больных различными прогностическими группами, выделенных в соответствии с критериями GHSg, лечение которых проводилось без нарушения режима (n=236, данные РОНЦ)

Прогностическая группа (терапия)	Частота полных ремиссий, %	5-летняя общая выживаемость, %
Благоприятная (протоколы 1980—2005 гг.: 4 цикла полихимиотерапии + облучение зон исходного поражения, прослеженность 5 мес — 25 лет)	100	98
Промежуточная (протоколы 1980—2005 гг.: 6 циклов полихимиотерапии + облучение зон исходного поражения, прослеженность 8 мес — 24 года)	99	95
Неблагоприятная (протокол 1998—2005 гг.: 8 циклов BEACOPP + облучение остаточных опухолевых масс и исходно больших массивов, прослеженность 6 мес — 5 лет)	90	90

произведена у 49% больных, получавших лечение по протоколу HD10, и у 67% больных, получавших лечение по протоколу HD11. Коррекция зон поражения привела к уменьшению объема лучевой терапии у 1,8% больных в протоколе HD10 и у 4,3% больных в протоколе HD11, но объем лучевой терапии был увеличен у 22,6% в протоколе HD10 и у 44,1% больных в протоколе HD11 [8].

Современные программы лечения создавались на основании огромного и хорошо проанализированного эмпирического опыта, а также с использованием биометрических данных, метаанализа и компьютерных моделей прогнозирования выживаемости. Было установлено, что необходимый объем химиотерапии для каждой прогностической группы определяется не только общим числом всех уничтоженных опухолевых клеток, но и общим числом клеток, которые возобновляют рост в интервале между циклами — «the generalized Skipper model» [8]. В конце 1980-х гг. A. Coldman и J. Goldie показали, что выживанию резистентного опухолевого клона одинаково способствуют как снижение курсовой дозы химиопрепаратов, так и удлинение интервалов между повторными введениями до 40 дней [9]. Появление колониестимулирующих факторов позволило преодолеть дозолимитирующую гематологическую токсичность и дало возможность проводить лечебные программы без снижения доз и удлинения интервалов. Однако для практикующих врачей необходимость строгого соблюдения режима проведения лечебных программ по-прежнему требует дополнительных клинических доказательств.

В РОНЦ была поставлена задача оценить, как нарушение режима лечения повлияло на непосредственные и отдаленные результаты лечения. Комплексная оценка по материалам РОНЦ стала возможна в связи с тем, что с середины 1970-х гг. в РОНЦ лечение абсолютного большинства больных ЛХ осуществляется по протоколам. При этом соблюдается преемственность протоколов, и каждый следующий протокол базируется на данных предыдущих исследований.

С начала 1970-х гг. РОНЦ проводит лечение большинства больных ЛХ совместно с районными онкологами. Это вызвано тем, что современные программы лечения этого заболевания длительны — занимают от 5 до 8 мес, курсы химиотерапии проводятся с плановыми перерывами, переносятся удовлетворительно и долгое пребывание больного в стационаре нецелесообразно. Коечный фонд и возможности дневного стационара РОНЦ позволяют проводить лечение не более чем 30—40 первичным больным ЛХ в год, однако с помощью районных онкологов возможность пройти лечение по протоколам РОНЦ получает в 2 раза большее число больных. Результаты терапии были оценены у 566 первичных больных с гистологически подтвержденным в РОНЦ диагнозом ЛХ, леченных по протоколам РОНЦ с июля 1975 г. по ноябрь 2005 г. и прослеженных после окончания лечения не менее 4 мес. Мужчин было 224 (39,5%), женщин 342 (60,5%), медиана возраста 27 лет (14—61 год). Больных с I стадией было 50 (8,7%), со II — 341 (59,6%), с III — 113 (19,7%), с IV — 62 (12%), симптомы интоксикации имелись у 163 (28,8%) больных и отсутствовали у 403 (71,2%). Медиана прослеженности составила 58 мес (5 мес — 25 лет). Для больных с I и II стадиями с 1979 по 1985 г. проводилась рандомизация между радикальной лучевой терапией, только полихимиотерапией по схеме CVPP

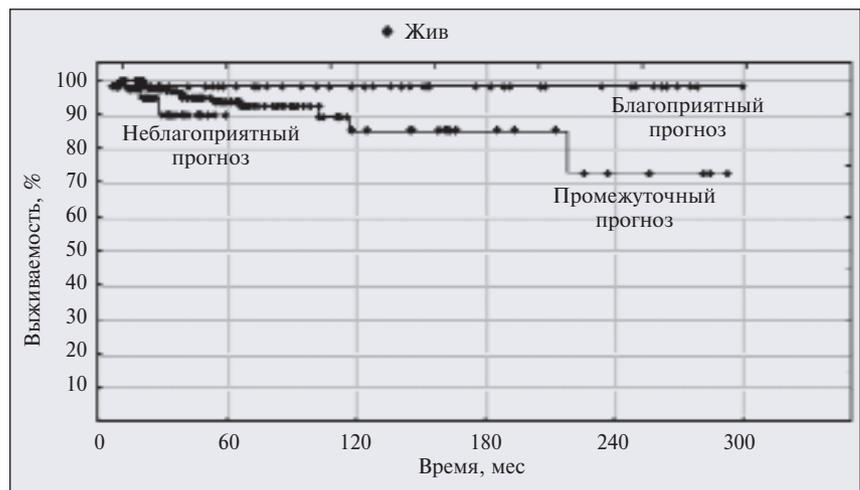


Рис. 1. Общая выживаемость больных ЛХ в различных прогностических группах, выделенных в соответствии с критериями GHSg, лечение которых проводилось без нарушения режима (n=236; p=0,2)

и комбинированным химиолучевым лечением. При комбинированном лечении использовалась схема CVPP, у больных с благоприятным (по критериям EORTC) прогнозом проводилось облучение зон исходного поражения, а у больных с неблагоприятным прогнозом — облучение всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы ± облучение забрюшинных лимфатических коллекторов (всего 278 больных). С 1986 до 1998 г. больные последней группы продолжали получать комбинированное химиолучевое лечение с облучением только зон исходного поражения (72 больных). В эти годы больным с III и IV стадиями проводилась химиотерапия преимущественно по схеме CVPP (или CVPP/ABV-гибрид, чередование циклов CVPP и ABVD) с добавлением облучения на зоны остаточных лимфатических узлов (90 больных). С 1998 г. лечение выбирается в соответствии с прогностическими критериями, предложенными GHSG. Больным благоприятной и промежуточной прогностических групп лечение проводилось 4–6 циклами ABVD + облучение зон исходного поражения (59 больных), а в неблагоприятной группе — по программе BEACOPP (или BEACODP) ± облучение остаточных лимфатических узлов и зон исходно больших массивов (73 больных). Общая и безрецидивная 10-летняя выживаемость в группе в целом (566 больных) составила 73 и 66% соответственно (рис. 2). После 10 лет наблюдения рецидивы ЛХ крайне редки, и после 15 лет в этой группе не констатировано ни одной смерти от прогрессирования заболевания, а общая выживаемость снижается в связи со смертью больных от вторых опухолей, сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Лечение только в РОНЦ проведено 291 (51%) больному, частично в РОНЦ, а частично по месту жительства — 248 (43,8%) больным, в соответствии с рекомендациями РОНЦ полностью по месту жительства с контролем и последующим наблюдением в РОНЦ 24 (5,2%) больным. 1733 цикла полихимиотерапии проведено в РОНЦ и 1234 — по месту жительства. Лучевую терапию в РОНЦ получили 394 больных, 24 больным провели лучевую терапию по месту жительства.

Лечение без нарушения программы, т.е. с соблюдением запланированных разовых и суммарных доз,

интервалов в лечении, количества циклов и объема лучевой терапии проведено у 163 (28,8%) больных. Незначительное нарушение (удлинение программы лечения менее чем на 4 нед) было у 183 (32,3%) больных. Это нарушение, как правило, складывалось из 2–5 дней опозданий в каждом интервале в связи с воскресными и праздничными днями или кратковременной лейкопенией и в сумме не превышало 4 нед за всю программу лечения. Однако у 220 (38,8%) пациентов нарушения программы лечения были весьма существенны: удлинение программы более чем на 4 нед, сокращение объема химиотерапии на 1/3 и более и отмена лучевой терапии в запланированном комбинированном лечении.

Наиболее редко программа лечения нарушалась у больных благоприятной прогностической группы — 6,6% существенных нарушений и одинаково часто у больных промежуточной и неблагоприятной прогностических групп — 21 и 28% соответственно. При анализе причин нарушения программы оказалось, что хотя лейкопения II–III степени была констатирована у 46% больных, она послужила причиной удлинения интервалов лишь у 18% больных, в 7,7% случаев причиной прекращения лечения или увеличения интервалов явился отказ больного, в 4,2% — инфекция, в 2,6% — прогрессирование заболевания. Самой распространенной причиной нарушения программы (44%) была организационная: отсутствие препаратов, отсутствие мест в стационаре или неоправданно длительное обследование. Наиболее четко лечение осуществлялось, если вся программа проводилась в РОНЦ — нарушения, преимущественно незначительные, отмечены лишь у 28,6% больных. Если лечение проводилось преимущественно в РОНЦ и лишь часть курсов химиотерапии по месту жительства, нарушение программы зафиксировано в 40,4% случаев, а если в РОНЦ проводились лишь обследование, выбор программы и начало лечения, а основная часть курса проводилась по месту жительства, то программа нарушалась у 63,5% больных. Это свидетельствует о том, что врачи общей сети не вполне понимают, насколько зависит эффективность терапии от строгого соблюдения всех компонентов программы лечения.

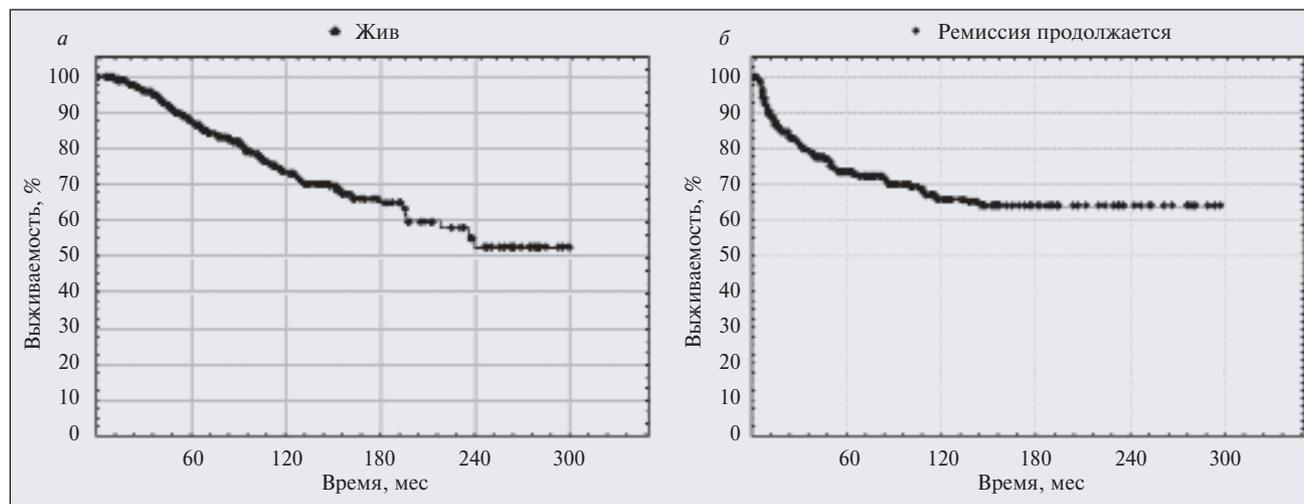


Рис. 2. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость во всей группе больных ЛХ, получавших лечение в РОНЦ (n=566)

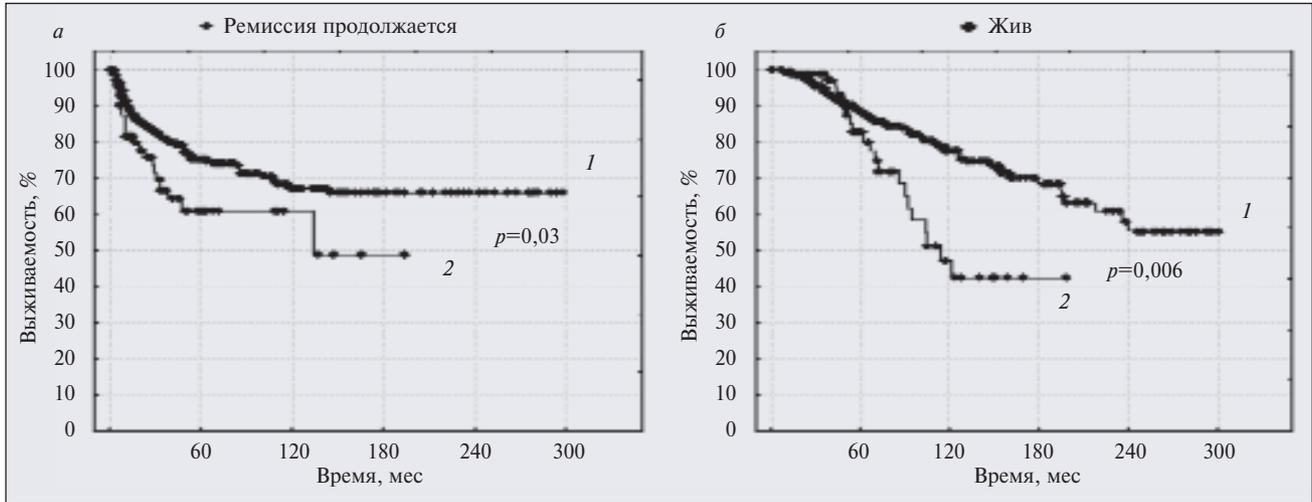


Рис. 3. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость больных в зависимости от удлинения одного и более интервалов в лечении свыше 6 нед ($n=566$). 1 — удлинения интервалов не было, 2 — увеличение одного и более интервалов до 6 нед

Общее увеличение времени выполнения программы лечения на 4 нед и менее отмечено у 183 (32,3%) больных, а у 220 (38,8%) больных увеличение сроков проведения лечения превысило 4 нед. При оценке выживаемости больных в зависимости от увеличения общей длительности выполнения программы статистически значимого различия между группами в общей и безрецидивной выживаемости выявлено не было ($p=0,3$). Однако это положение справедливо только для больных, у которых длительность интервалов между циклами и перед лучевой терапией не превышала 6 нед.

При увеличении хотя бы одного интервала до 6 нед и более выявлено статистически значимое снижение как общей, так и безрецидивной выживаемости — $p=0,03$ и $p=0,006$ соответственно (рис. 3), но различий в бессобытийной и свободной от неудач лечения выживаемости не выявлено ($p=0,5$).

Это означает, что большие перерывы в лечении не снижают частоту достижения полной ремиссии, но увеличивают частоту рецидивов. Таким образом, критическим для снижения эффективности лечения является

удлинение хотя бы одного интервала до 6 нед и более. Это те самые 40 дней, на которые указывает модель формирования резистентного опухолевого клона А. Coldman и J. Goldie [9].

Полихимиотерапию в самостоятельном режиме или в сочетании с лучевой терапией получили 490 больных. Полный запланированный объем химиотерапии получили 388 (79,6%) больных, у 70 (14%) больных суммарная доза химиотерапии была снижена менее чем на 30%, а у 32 (6,2%) больных — более чем на 30%.

Выживаемость, свободная от неудач лечения, и бессобытийная выживаемость оказались статистически значимо хуже в группе больных, у которых суммарная курсовая доза химиопрепаратов была снижена на 30% и более от запланированной (рис. 4).

Влияние уменьшения доз химиопрепаратов на выживаемость, свободную от неудач лечения, и бессобытийную выживаемость остается таким же и для больных, у которых решение о сокращении объема химиотерапии принималось после достижения полной ремиссии (рис. 5).

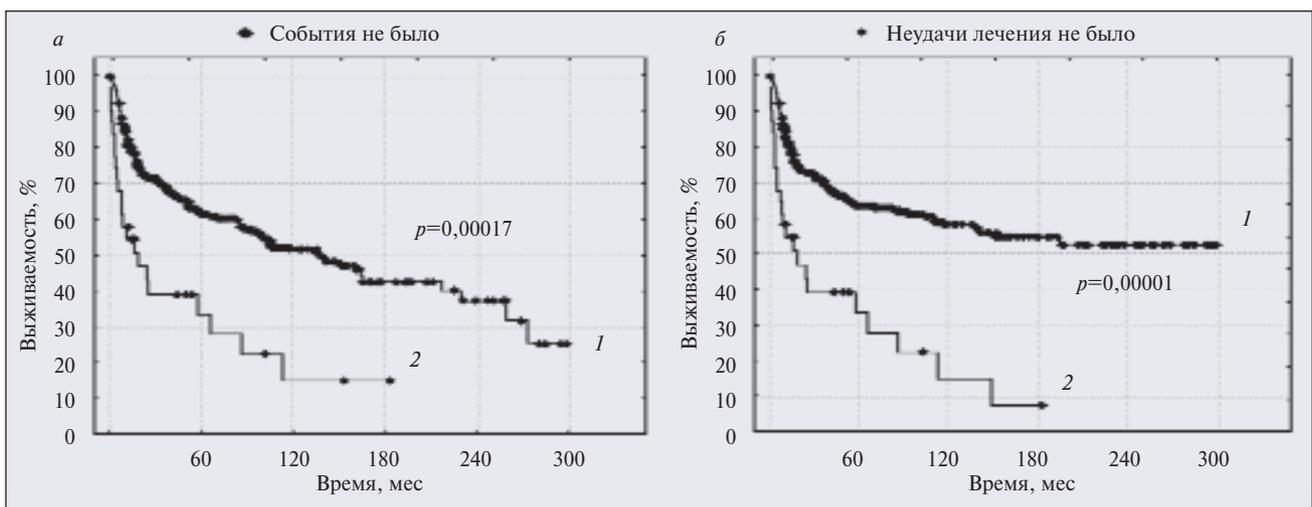


Рис. 4. Бессобытийная (а) и свободная от неудач лечения (б) выживаемость больных в зависимости от курсовой дозы химиопрепаратов ($n=490$). 1 — полная курсовая доза, 2 — курсовая доза снижена на 30% и более

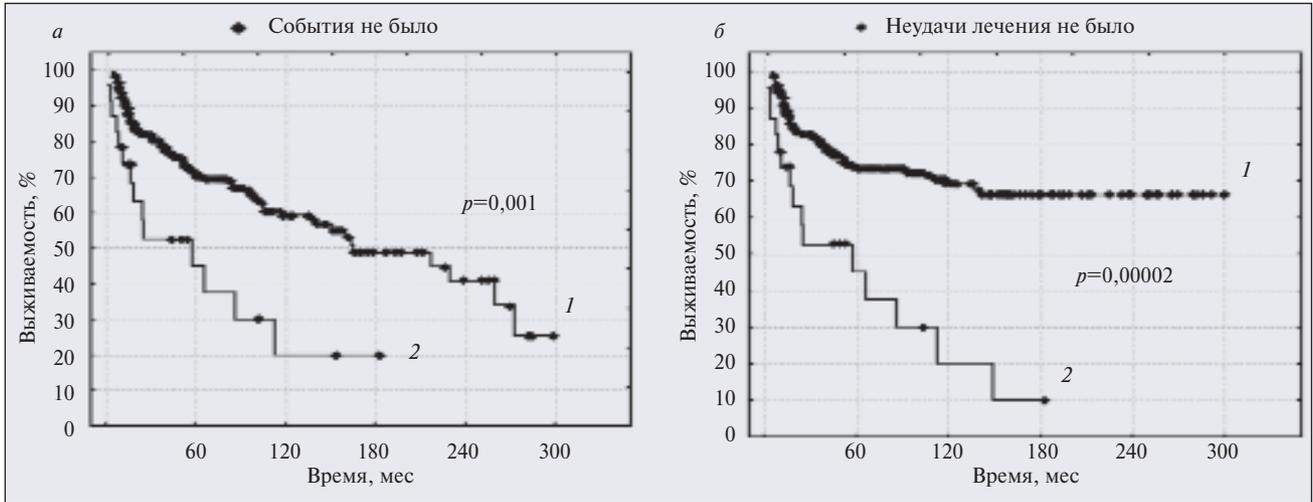


Рис. 5. Зависимость бессобытийной (а) и свободной от неудач лечения (б) выживаемости больных, достигших полной ремиссии, от курсовой дозы химиопрепаратов ($n=432$).
1 — полная курсовая доза, 2 — курсовая доза снижена на 30% и более

Аналогичное влияние на эффективность лечения оказывает и уменьшение числа запланированных циклов полихимиотерапии. На рис. 6 представлена бессобытийная и свободная от неудач лечения выживаемость в зависимости от уменьшения числа циклов на 1 или 2 у больных, достигших полной ремиссии до принятия решения о сокращении числа циклов полихимиотерапии. Таким образом, даже при раннем достижении полной ремиссии необходимо давать полную курсовую дозу химиопрепаратов, так как быстрое достижение полной ремиссии при существующих в России стандартах ее констатации не может обеспечить улучшения отдаленных результатов лечения.

Иными словами, в отличие от удлинения интервалов, где ключевым является хотя бы однократное удлинение интервала на 4 нед, для уменьшения общей курсовой дозы химиотерапии неважно, каким образом происходит это уменьшение — понемногу на каждом цикле или сразу в конце лечения. Достижение полной ремиссии перед отменой последних циклов химиотерапии не уменьшает риска рецидивов.

Комбинированная терапия была запланирована 354 больным. Полный объем лечения получили 325 больных, у 29 больных лучевая терапия не проводилась (у 11 в связи с прогрессированием, у 18 больных была достигнута полная ремиссия после полихимиотерапии и до решения вопроса об отказе от лучевой терапии). 11 больных, у которых лучевая терапия не проводилась в связи с прогрессированием, из дальнейшей оценки исключены. Полная ремиссия до лучевой терапии была достигнута у 113 больных (95 больных, которым впоследствии была проведена лучевая терапия, и 18 больных, которым лучевая терапия не проводилась).

Частота рецидивов была статистически значимо выше (34 против 15%; $p=0,04$) в группе больных, достигших полной ремиссии на полихимиотерапии, но которым лучевая терапия не проводилась, по сравнению с группой больных, которым лучевая терапия была проведена в соответствии с планом лечения. Как общая, так и безрецидивная выживаемость оказалась статистически значимо лучше в группе больных, получивших лучевую терапию в соответствии с планом лечения (рис. 7).

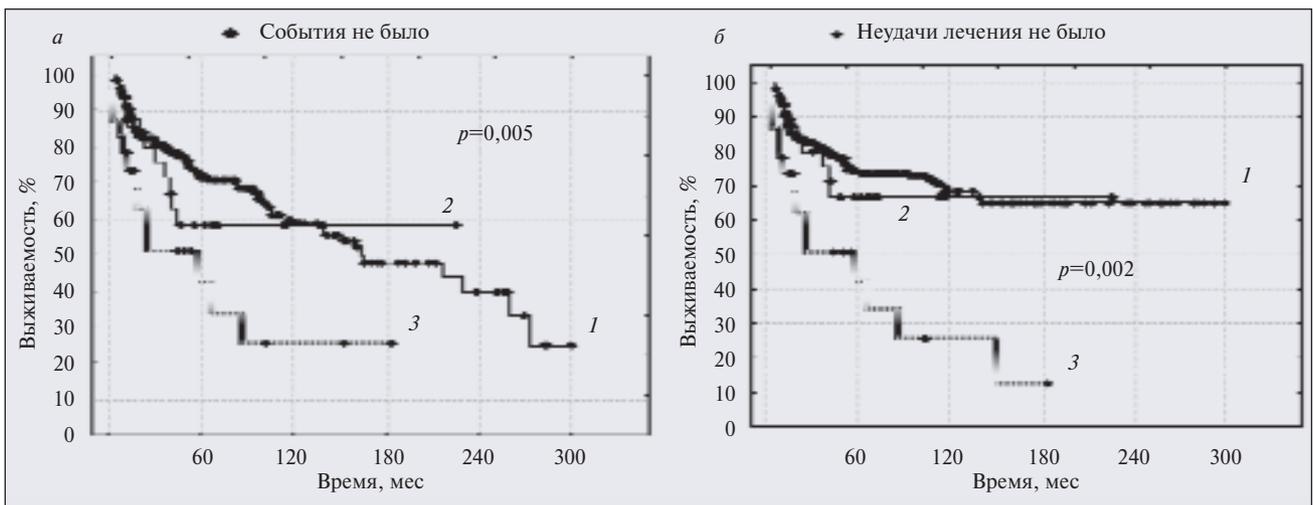


Рис. 6. Зависимость бессобытийной (а) и свободной от неудач лечения (б) выживаемости больных, достигших полной ремиссии, от сокращения числа циклов полихимиотерапии ($n=432$).
1 — уменьшения числа циклов не было, 2 — уменьшение на 1 цикл, 3 — уменьшение на 2 цикла и более

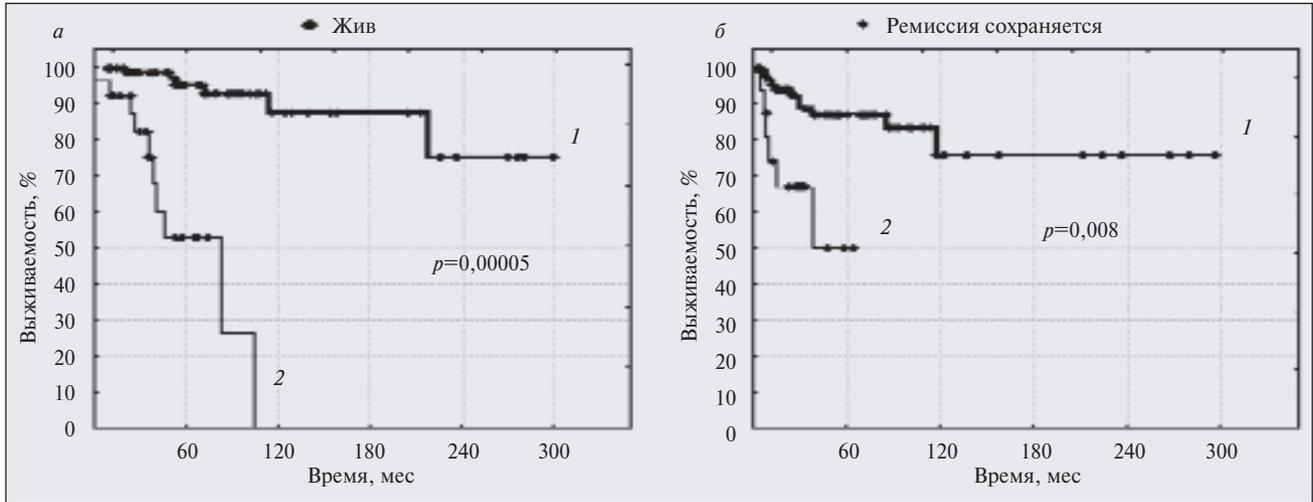


Рис. 7. Зависимость общей (а) и безрецидивной (б) выживаемости больных, достигших полной ремиссии после химиотерапии, от проведения запланированной лучевой терапии ($n=113$).
1 — лучевая терапия проведена, 2 — лучевая терапия не проводилась

Без существенных нарушений программы лечение было проведено у 433 (76,5%) больных, а существенные нарушения при проведении лечения констатированы у 133 (23,4%) больных. Нарушения режима снизили 10-летнюю выживаемость, свободную от неудач лечения, на 25%, а общую выживаемость — на 30% (рис. 8).

Подводя итоги, стоит отметить, что современные программы терапии ЛХ являются высокоэффективными лишь в том случае, когда строго соблюдаются объем терапии, режим ее проведения и курсовые дозы химиопрепаратов. Следует обратить особое внимание на тот факт, что те больные, у которых в результате нарушения режима лечения возникли рецидивы, получали в связи с этим стандартную терапию 2-й линии, однако, как видно на рис. 8, повторная терапия мало изменила их судьбу. Таким образом, если в результате необоснованного нарушения программы лечения сформировался резистентный клон, то дальнейшая терапия по стандартным программам 2-й линии малоуспешна.

ЛХ является высококурабельным заболеванием и признана потенциально излечимой у подавляющего большинства больных. Так как современные программы лечения этого заболевания используют комбинированную химиолучевую терапию во всех прогностических группах с облучением преимущественно зон исходного поражения, требования как к установлению диагноза и распространенности заболевания, так и к подтверждению полноты ремиссии очень высокие. Однако стандартное для современной России обследование органов грудной клетки у этих больных (прямая и боковая рентгенограммы) в ряде случаев не дает достаточной информации. Вместе с тем далеко не во всех клиниках существует понимание необходимости использовать дополнительные методы диагностики, позволяющие уточнить распространенность заболевания и подтвердить полноту ремиссии. Поэтому анализ информативности факультативных методов диагностики представляется целесообразным с целью определения группы больных, для которых дополнительное обследование является обязательным.

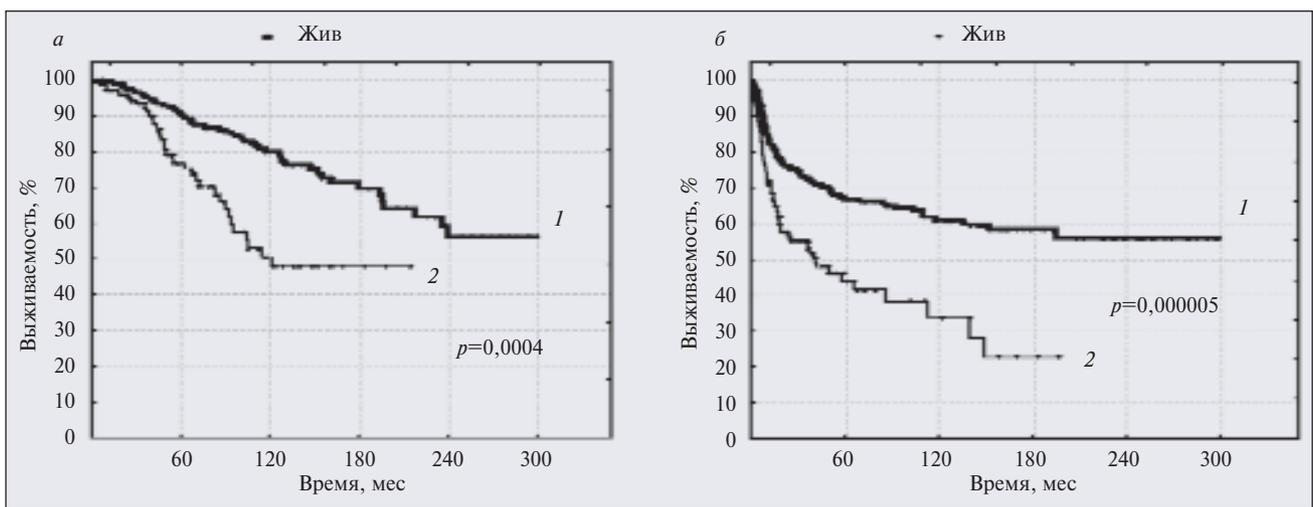


Рис. 8. Общая выживаемость (а) и выживаемость, свободная от неудач лечения (б), в зависимости от наличия существенных нарушений программы лечения ($n=566$).
1 — без значимого нарушения программы, 2 — со значимым нарушением программы

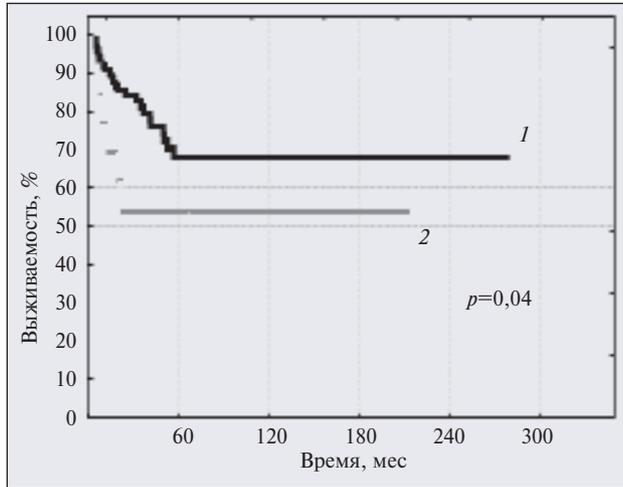


Рис. 9. Выживаемость, свободная от неудач лечения, у больных ЛХ с остаточными медиастинальными лимфатическими узлами и отрицательным (1) или положительным (2) результатом скинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом после лечения ($n=112$)

Наибольший риск диагностической ошибки как до начала лечения, так и после его окончания имелся у больных с «нормальной», по данным стандартного рентгенологического исследования, тенью средостения. Совпадение данных стандартного рентгенологического исследования и компьютерной томографии (КТ) у больных с нормальными размерами и конфигурацией срединной тени, по данным стандартного рентгенологического исследования, отмечено лишь у 30,4% больных, а у 69,6% больных КТ выявила увеличенные лимфатические узлы в средостении. Причем если исследование проводилось до начала лечения, то при нормальных размерах срединной тени на стандартных рентгенограммах поражение лимфатических узлов средостения, по данным КТ, выявлено у 53,6% пациентов. Если исследование проводилось после окончания терапии, КТ у 77,8% больных выявила остаточные лимфатические узлы, не определявшиеся при стандартной рентгенографии. Таким образом, до начала лечения КТ должна использоваться у всех больных с «нормальной», по данным стандартного рентгенологического исследования, тенью средостения. После окончания лечения это исследование должно быть обязательным для всех больных, у которых, по данным стандартного рентгенологического исследования органов грудной клетки, констатирована полная или неуверенная полная ремиссия.

Скитиграфия с ^{67}Ga -цитратом имеет большое значение на всех этапах диагностики и лечения, но особенно велика ее роль после окончания лечения, особенно у больных с массивным поражением средостения. У этих больных имеется выраженный фиброзный компонент, который длительное время остается и после окончания лечения, симулируя отсутствие полной ремиссии.

При использовании скитиграфии с ^{67}Ga -цитратом после окончания лечения чувствительность метода (т.е. возможность правильно определить наличие болезни, когда результат исследования положителен) составила 33%, но специфичность (возможность правильно определить отсутствие болезни, когда результаты исследования отрицательны) — 84,9%. Величина отрицательного предсказания (как часто тест оказывается правильным, если он отрицателен) достигла 95,7%, а положительного (как часто тест оказывается правильным, если он положителен) — лишь 11%. Общая точность метода (пропорция правильных результатов в группе в целом) составила 82,1%. Таким образом, скитиграфия с ^{67}Ga -цитратом является высокочувствительным методом для подтверждения полной ремиссии: отсутствие проявлений заболевания было подтверждено другими диагностическими методами у 95,7% больных. Целесообразность применения скитиграфии с ^{67}Ga -цитратом была подтверждена при оценке выживаемости, свободной от неудач лечения, которая оказалась статистически значимо выше ($p=0,04$) в группе больных с остаточными опухолевыми массами в средостении и отрицательными результатами скитиграфии с ^{67}Ga -цитратом после окончания лечения (рис. 9).

Таким образом, отсутствие накопления изотопа в остаточных лимфатических узлах подтверждает полную ремиссию, а положительные результаты скитиграфии требуют дальнейшего уточнения состояния лимфатических узлов.

Полученные результаты показывают, что программы терапии ЛХ последних поколений хорошо сбалансированы и изменения их как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения должны иметь под собой хорошую теоретическую и диагностическую базу, а также веское обоснование. Проведенный анализ продемонстрировал, что адекватная диагностика и терапия в полном объеме соответственно прогностической группе и со строгим соблюдением режима лечения позволяют повысить эффективность современной комбинированной терапии ЛХ без дополнительных затрат.

Л и т е р а т у р а

1. Hodgkin's disease. P.V. Mauch, J.O. Armitage, V. Diehl et al. (eds) Philadelphia; 1999.
2. Cancer: Principles & Practice of Oncology. Vol. 2. 6th ed. V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers; 2001. Ch. 45.
3. Raemaekers J.M.M. Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma. Haematology 2006;2(1):161—5.
4. Klimm B., Engert A. New approaches

- for patient with advanced-stages and relapsed disease. Haematology 2006;2(1):166—71.
5. Diehl V., Klimm B., Re D. Hodgkin's lymphoma: a curable disease: what comes next? Eur J Haematol 2005;75 (Suppl 66):6—13.
6. Diehl V., Sieber M., Ruffer U. et al. BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. Ann Oncol 1997;8:143—8.
7. Horning S., Rosenberg S., Hoppe

- R. Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease. Ann Oncol 1996;7:105—8.
8. 25 Years German Hodgkin Study Group. V. Diehl, A. Josting (eds). Munich, Medizin & Wissen; 2004.
9. Coldman A. J., Goldie J.H. Impact of dose-intensive chemotherapy on the development of permanent drug resistance. Semin Oncol 1987;14(Suppl 4):29—3.