

ЛИТЕРАТУРА

1. Бубликов И. Д., Куликов Е. П., Варенов Б. М. // Вопросы онкологии. – 2000. – Т. 46, №2. – С. 172–174.
2. Бурдина Л. М., Наумкина. Н. Т. // Пятый симпозиум: сб. Московского маммологического диспансера. – М., 2000. – С. 72–79.
3. Волков Н. А. Патология лактации и мастопатия. – Новосибирск, 1996. – 198 с.
4. Высоцкая И. В. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 7. – С. 44–46.
5. Лазарев А. Ф. Предопухолевые заболевания молочных желез: метод. рекомендации. – Барнаул, 1997. – 26 с.
6. Макаренко Н. П. // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т. 7, № 10. – С. 451–454.
7. Мустафин Ч. К. // Лечащий врач. – 2011. – № 11. – С. 32–35.
8. Новик А. А., Ионова Т. И. // Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. – 2007. – № 9–10. – С. 15–24.
9. Практическая маммология / Под ред. М. И. Давыдова и В. П. Летагина. – М.: Практическая медицина. – 2007. – С. 29–52.
10. Прилежная В. Н. и др. // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 20–24.
11. Прилежная В. Н., Ледина А. В. // Лечащий врач. – 2012. – № 11. – С. 1–4.
12. Прилепская В. Н., Швецова О. Б. // Гинекология. – 2000. – Т. 2. – № 6. – С. 201–204.
13. Рожкова Н. И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы. – М.: Медицина, 1993.
14. Радзинский В. Е. Молочные железы и гинекологические болезни. – М., 2010. – 304 с.
15. Рожкова Е. Н. // Материалы Европейской школы по онкологии. – 1999. – С. 1–20.
16. Тагиева Г. Т. // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 228–230.
17. Чечулина О. В. // Практическая медицина. – 2012. – Т. 9 (65). – С. 288–291.
18. Клер Г. Гомеопатия. – М., 2000. – 608 с.
19. Breast pain: mastalgia is common but often manageable Mayo Clin Health lett. – 2000. – Vol. 18, № 4. – P. 6.
20. Rajatrashmi, Sarkar M. // Arc. Sci. Life. – 1999. – Vol. 19, № 1–2. – P. 52–58.
21. Cech N. B., et al. // Planta Med. – 2012. – Vol. 78, № 14. – P. 1556–1561.
22. Chang L. C., et al. // J. Nat. Prod. – 2000. – Vol. 63, № 9. – P. 1235–1238.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПРОГРАММ  
ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СТАДИЯХ  
ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

К. Д. Капланов<sup>1</sup>, А. Л. Шипаева<sup>1</sup>, В. А. Васильева<sup>1</sup>, Т. Ю. Клиточенко<sup>1</sup>,  
И. В. Матвеева<sup>1</sup>, Л. С. Трегубова<sup>1</sup>, Э. Г. Гемджян<sup>2</sup>,  
О. Б. Калашишникова<sup>1</sup>, Г. Ю. Выскуб<sup>1</sup>, К. В. Демиденко<sup>1</sup>,  
О. Е. Голубева<sup>1</sup>, О. В. Левина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1»,  
отделение гематологии;

<sup>2</sup>ФГБУ «Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России»,  
лаборатория биостатистики

Современная концепция лечения лимфомы Ходжкина предполагает распределение больных по трем прогностическим группам и выбор программы терапии в зависимости от объема опухоли, который устанавливается с учетом стадии заболевания по классификации Анн-Эрбор, наличия или отсутствия симптомов интоксикации, а также дополнительных факторов риска. К дополнительным факторам риска относят массивную опухоль, наличие либо отсутствие очагов экстранодального поражения, число зон поражения лимфатических коллекторов (3 – по критериям GHSG или

4 – по критериям EORTC), ускорение СОЭ, возраст и пол – по критериям SWOG [1].

Абсолютное большинство пациентов с ранними стадиями (I–II А стадии по Анн-Эрбор) и без каких-либо факторов риска (благоприятная прогностическая группа) могут быть излечены 2–4 циклами полихимиотерапии по схеме ABVD с последующей лучевой терапией на вовлеченные зоны в дозе 20–30 Гр [2].

Если у больного с ранними стадиями как с симптомами интоксикации, так и без них имеются только такие факторы риска, как ускорение СОЭ,

три и более зоны поражения, то по критериям GHSG больной относится к промежуточной прогностической группе. В данной ситуации рекомендуется проведение от 2 до 4 циклов ABVD с последующей лучевой терапией на вовлеченные зоны в дозе 36 Гр [2, 3].

При лечении больных с ранними стадиями неудачи терапии встречаются приблизительно в 10 % случаев [4].

При распространенной лимфоме Ходжкина [IIВ стадия с массивной опухолью в средостении или экстранодальным поражением (стадия E), III–IV стадии по Анн-Эрбор, а также IA с массивным поражением средостения] полихимиотерапия по схеме ABVD позволяет излечить 70–80 % больных. Рецидивы заболевания при лечении данной группы больных по программам ABVD и MOPP-ABVD возникают в 20–30 % случаев [1, 5].

Длительная общая выживаемость в группе с ранними стадиями лимфомы Ходжкина составляет 90 %, а с распространенной опухолью – 50–60 % при лечении по MOPP-подобным программам [6].

В конце XX в. надежда на улучшение результатов лечения больных с распространенным заболеванием возлагалась на использование таких многокомпонентных программ, как Stanford V, MOPPEBVCAD, ChIVPP/ABVVP, VEBEP, EVA и другие, однако ни одна из них не продемонстрировала преимущества перед схемой ABVD. Немецкое исследование HD9 выявило более высокую эффективность усиленной схемы BEACOPP по сравнению со схемой COPP/ABVD. В двух рандомизированных итальянских исследованиях преимущество усиленного BEACOPP в сравнении с контрольной группой, получавшей ABVD, выражалось в 15 % улучшений показателей выживаемости, свободной от неудач терапии, в группе больных с очень плохим прогнозом [7, 8].

В Северной Америке в настоящее время больным с распространенной опухолью рекомендуется проведение 6–8 циклов полихимиотерапии по схемам ABVD. Немецкая группа по исследованию лимфомы Ходжкина рассматривает в качестве стандарта схему BEACOPP усиленный или 14-дневный [1].

В конце девяностых – начале двухтысячных годов для выделения группы больных с распространенным заболеванием, нуждающихся в более интенсивном лечении, на основании ретроспективных данных пациентов, получивших

лечение по программам MOPP и ABVD, был разработан Международный прогностический индекс (МПИ). К числу неблагоприятных факторов по МПИ относятся: снижение уровня сывороточного альбумина ниже 40 г/л, гемоглобина ниже 105 г/л, мужской пол, возраст 45 лет и старше, IV стадия заболевания по Анн-Эрбор, лейкоцитоз свыше  $15 \times 10^9$ /л и лимфопения менее  $0,6 \times 10^9$ /л (или менее 8 %).

Показатели 5-летней бессобытийной выживаемости, рассчитанной с учетом МПИ, колеблются от 84 % для пациентов, не имеющих ни одного фактора риска неудачи лечения, и до 42 % – у больных с 5 и более факторами риска [9].

Следует отметить, что в последнее десятилетие применение таких интенсифицированных программ, как BEACOPP-усиленный и 14-дневный, нивелировали различия в выживаемости между группами больных с высоким и низким риском по МПИ [10].

Целью нашего ретроспективного исследования являлось изучение эффективности различных программ терапии первой линии при лимфоме Ходжкина в разных прогностических группах. Особенный интерес представляло для нас сравнение эффективности схем стандартного BEACOPP и ABVD в группе промежуточного риска и эффективность интенсифицированных вариантов BEACOPP при лечении распространенной лимфомы Ходжкина.

В исследование было включено 244 пациента в возрасте от 18 до 80 лет (113 мужчин и 131 женщина). Медиана возраста больных составила 32 года. Симптомы интоксикации (стадия В) выявлены в 104 случаях (43 % больных).

Проращение опухоли из лимфоидных органов в смежные ткани (стадия E) выявлено в 34 случаях (14 %).

Массивная опухоль (*bulky disease*) выявлена в 57 случаях (23 % больных). В 50 случаях массивная опухоль локализовалась в средостении и у 7 больных – в области периферических лимфатических узлов.

По стадиям Анн-Эрбор больные распределялись следующим образом: стадия I – 27 больных (11 %), стадия II – 87 (36 %), стадия III – 56 (23 %), стадия IV – 74 случая (30 % больных).

**Проведенная терапия первой линии:** ABVD – 94 больных (39 %), BEACOPP – стандартный – 86 (35 %), BEACOPP-14 – 32 (13 %), BEACOPP-усиленный – 32 больных (13 %). Схемы первой линии представлены ниже.

## СХЕМЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

### ABVD

- Доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 и 15 дни
- Блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 и 15 дни
- Винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 и 15 дни
- Дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 и 15 дни

Повторение цикла – на 28 день.

### BEACOPP - стандартный

- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в 1–3 дни
- Блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в/в день 8
- Доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в день 1
- Циклофосфан 650 мг/м<sup>2</sup> в/в день 1
- Винкристин 2 мг/м<sup>2</sup> в/в день 8
- Прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–7 дни
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–14 дни

Повторение цикла – на 21 день.

### BEACOPP-усиленный

- Блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в/в день 8
- Этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> в/в 1–3 дни
- Доксорубин 35 мг/м<sup>2</sup> в/в день 1
- Циклофосфан 1250 мг/м<sup>2</sup> в/в день 1
- Винкристин 2 мг/м<sup>2</sup> в/в день 8
- Прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–7 дни
- Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–14 дни
- Г – КСФ п/к 8–14 дни

Повторение цикла – на 28 день.

### BEACOPP-14

- Блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в/в день 8
- Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в 1–3 дни
- Доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в день 1
- Циклофосфан 650 мг/м<sup>2</sup> в/в день 1
- Винкристин 2 мг/м<sup>2</sup> в/в день 8
- Прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–7 дни
- Преднизолон 80 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–7 дни
- Г – КСФ п/к 8–13 дни

Повторение цикла – на 14 день.

Медиана наблюдения для всех больных составила 37 месяцев.

При построении кривых выживаемости группы BEACOPP-усиленный и BEACOPP-14 были объединены в связи с небольшим количеством пациентов в группах и аналогичными результатами терапии по данным программ.

Учитывая медиану наблюдения для всей группы (37 месяцев), выживаемость рассчитывалась на 3-летний период.

Результаты лечения.

Группа больных с распространенной лимфомой Ходжкина составила 113 больных из 244 (46 %).

Лечение по программе **BEACOPP-стандартный** получили **65 больных** из 113 (58 %).

Из 65 больных, начавших лечение, полная ремиссия (ПР) после окончания 6 циклов химиотерапии достигнута у 35 (54 %), частичная ремиссия (ЧР) более 75 % – у 9 (14 %), всего эффективно леченых 44 (68 %), ЧР менее 75 % – у 8 (12 %), прогрессирование заболевания – у 9 (14 %), стабилизация – у 4 больных (6 %). Лучевая терапия (ЛТ) на область ранее имевшей место массивной опухоли (*bulky*) получили 9 больных из числа достигших ПР и 9 с ЧР более 75 %. Общее число больных с ПР по окончании ЛТ – 44 (68 %). Из числа достигших ПР рецидивы: ранние – 2 (3 %), поздние – 2 (3 %) больных. Больные с ЧР менее 75 %, стабилизацией, прогрессированием и ранними рецидивами были переведены на терапию второй линии (EDHAP, DHAP, IEGV, dеха-BEAM) – всего 23 больных. Двум больным с поздними рецидивами проводилась терапия по программе BEACOPP-14.

Медиана наблюдения – 33 месяца. Живы – 47 (72 %), умерли – 18 (28 %).

Из числа умерших – 6 больных из 9 с прогрессированием на фоне терапии первой линии, 2 – с ранними рецидивами и 2 больных из 4 со стабилизацией на BEACOPP-терапии. Среди причин смерти, непосредственно не связанных с лимфомой Ходжкина, 3 случая вторых злокачественных новообразований, 2 случая инфаркта миокарда после 3 лет ремиссии заболевания, 2 случая острого нарушения мозгового кровообращения и 1 случай прогрессирования сопутствующего фиброзирующего альвеолита у женщины 77 лет, не получавшей ЛТ и блеомицина.

Рисунки 1 и 2 демонстрируют кривые свободной от неудач лечения и общей выживаемости больных лимфомой Ходжкина, имеющих ранние стадии заболевания с факторами риска (n = 21) и распространенные стадии (n = 65), получивших лечение стандартным BEACOPP.

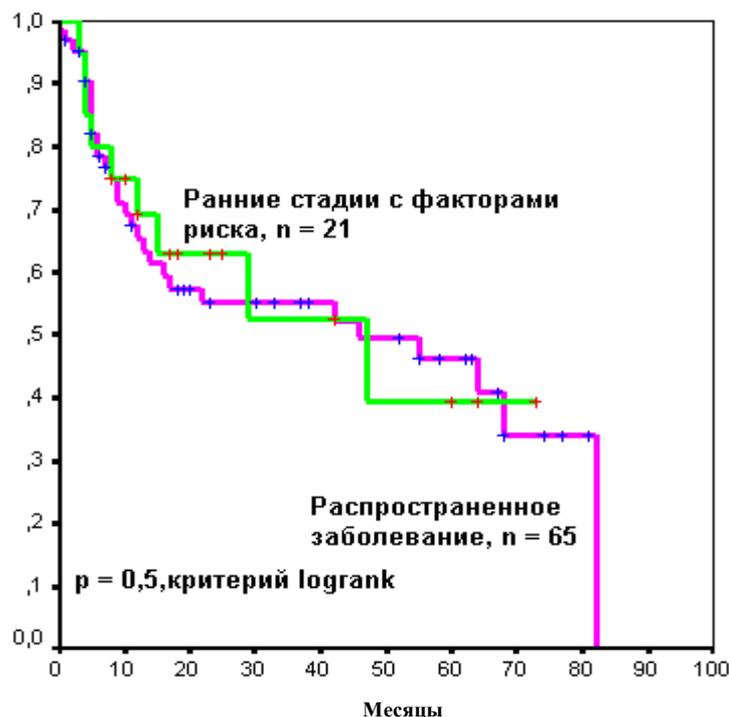


Рис. 1. Выживаемость, свободная от неудач лечения больных лимфомой Ходжкина с ранними стадиями и факторами риска и с распространенными стадиями, получавших лечение по схеме BEACOPP-стандартный

В группе больных лимфомой Ходжкина, имеющих ранние стадии с факторами риска (21 больной), получивших BEACOPP-стандартный в первой линии 3-летняя выживаемость, свободная от неудач, равна 52 %.

В группе с распространенным заболеванием, получавших лечение по той же схеме (65 больных), – 55 %. Различие между группами не носит статистически значимого характера ( $p = 0,5$ , logrank).

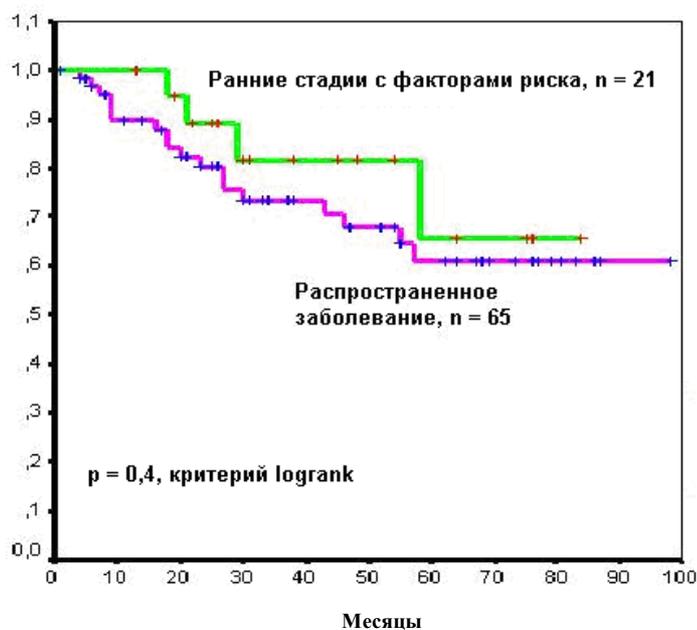


Рис. 2. Общая выживаемость больных лимфомой Ходжкина с ранними стадиями и факторами риска и с распространенными стадиями, получавших лечение по схеме BEACOPP-стандартный

При лечении по схеме ВЕАСОРР-стандартный в группе больных лимфомой Ходжкина, имеющих ранние стадии с факторами риска (21 больной), общая 3-летняя выживаемость равна 82 %, а в группе с распространенным заболеванием (65 больных) – 74 %. Различие между группами не носит статистически значимого характера ( $p = 0,4$ , logrank).

Лечение по схеме **ВЕАСОРР-усиленный** как терапия первой линии, проведено **29 больным** из 113 (26 %) с **распространенной лимфомой Ходжкина**.

Из 29 больных, начавших лечение, после 6 циклов ПР достигнута у 21 (72 %) больного, ЧР более 75 % – у 2 (7 %) больных, всего 23 (79 %) успешно леченых больных, ЧР менее 75 % – 2 больных (7 %), прогрессирование – у 3 (10 %). ЛТ в дозе 36 Гр на исходно вовлеченные зоны выполнена 17 больным с ПР и 2 больным с ЧР более 75 %. Общее количество пациентов с ПР после ЛТ – 23 человека (79 %). Ранний рецидив определен у 1 (3 %) больного, из числа достигших ПР. На терапию второй (EDHAP, DHAP, IEGV, dexa-VEAM) линии переведены 6 больных: 3 с прогрессированием на фоне терапии первой линии, 2 с ЧР менее 75 % и 1 с ранним рецидивом.

Медиана наблюдения – 46 месяцев. Живы – 26 (90 %), умерли – 3 больных (10 %).

**ВЕАСОРР-14** проводился **19 больным из 113 (17 %) с распространенной лимфомой Ходжкина**.

По окончании 6 циклов ВЕАСОРР-14 ПР констатирована у 11 больных (58 %), ЧР более 75 % – у 5 (26 %), всего эффективно леченых – 16 (84 %) больных, ЧР менее 75 % – у 2 (11 %), прогрессирование – у 1 больного (5 %). ЛТ на вовлеченные зоны проведена 6 больным с ПР и 5 больным с ЧР менее 75 %. После ЛТ общее число больных с ПР – 16 (84 %). У достигших ПР констатировано 2 случая поздних рецидивов. На терапию второй линии (EDHAP) переведено 3 больных – 2 с ЧР менее 75 % и 1 с прогрессированием. Двое больных с поздними рецидивами получили лечение по той же программе ВЕАСОРР-14.

Медиана наблюдения – 29 месяцев. В данной группе живы все 19 больных.

Таким образом, из 48 больных, получивших лечение интенсифицированными ВЕАСОРР, по окончании химиотерапии суммарное число ПР составило 32 больных (67 %), ЧР более 75 % – 7 (15 %); по окончании ЛТ число больных с ПР увеличилось до 39 (82 %).

Рисунки 3 и 4 демонстрируют свободную от неудач и общую 3-летнюю выживаемость при распространенной лимфоме Ходжкина в зависимости от вариантов ВЕАСОРР-терапии.

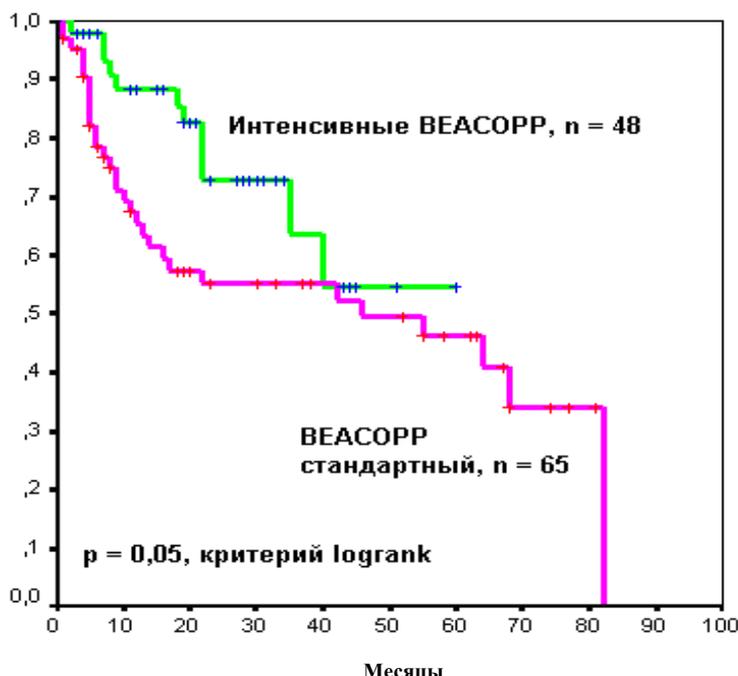


Рис. 3. Выживаемость, свободная от неудач лечения, больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, получавших лечение по схеме ВЕАСОРР различной интенсивности

В группе интенсивных вариантов BEACOPP (n = 48) 3-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, равна 72 %. В группе BEACOPP-

стандартный (n = 65) – 55 %. Различие между группами имеет статистически значимый характер (p = 0,05, logrank).

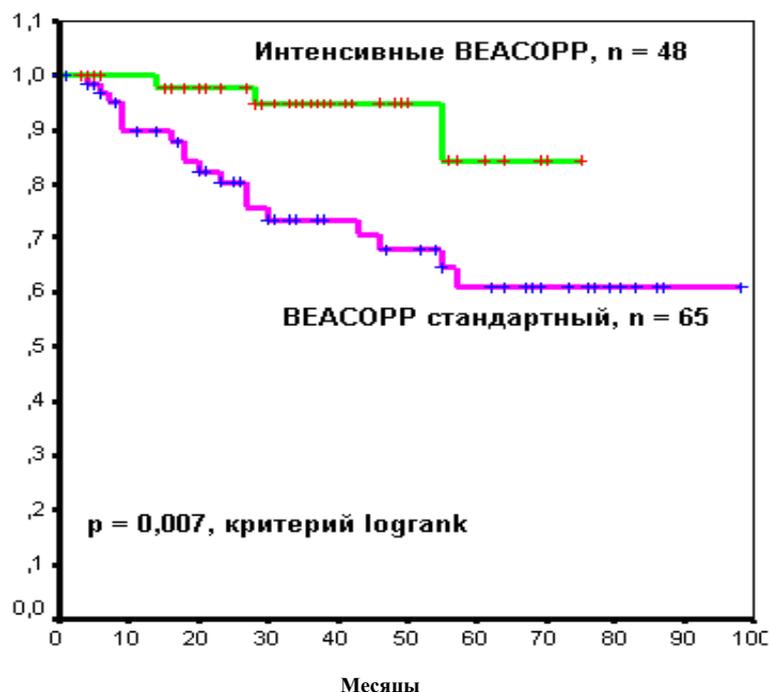


Рис. 4. Общая выживаемость больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, получавших лечение по схеме BEACOPP различной интенсивности

В группе интенсивных вариантов BEACOPP (n = 48) общая 3-летняя выживаемость равна 95 %. В группе BEACOPP-стандартный (n = 65) общая 3-летняя выживаемость равна 74 %. Различие между группами статистически значимо (p = 0,007, критерий logrank).

Неудачи лечения лимфомы Ходжкина, как и любой другой опухоли, обусловлены недостаточной чувствительностью части опухолевых клеток к цитостатическим препаратам и ионизирующему излучению. В крайнем своем выражении недостаточная чувствительность опухоли проявляется в прогрессировании заболевания на фоне лечения. Переход на резервные схемы увеличивает вероятность длительной бессобытийной выживаемости у этих больных. Отсутствие полной ремиссии на фоне терапии первой линии, когда размеры опухоли уменьшаются, более, чем на 50 %, но менее, чем на 75 %, также может быть показанием к высокодозной терапии [11].

Одним из обсуждаемых подходов к снижению вероятности недостижения полной ремиссии и улучшения выживаемости при лимфоме Ходжкина является интенсификация терапии первой линии.

Ранние стадии лимфомы Ходжкина без факторов риска характеризуются наилучшими результатами излечения при минимальном объеме химиолучевого воздействия на опухоль и низкой частоте неудач лечения. Так, в нашем исследовании общая 3-летняя выживаемость в данной группе равна 95 %. В исследовании GHSG HD 10 общая 5-летняя выживаемость составила около 97 % в четырех группах, получивших лечение 2 и 4 циклами ABVD и ЛТ в дозе 20 и 30 Гр на вовлеченные зоны соответственно [2].

В группе больных с ранними стадиями с факторами риска в нашем исследовании не было значимых различий между терапией по схемам ABVD и BEACOPP-стандартный в показателях выживаемости. Отсутствие преимуществ BEACOPP-стандартный перед ABVD в данной группе больных подчеркивается и в результатах исследований EORTC H9U и GHSG HD11 [12, 13]. Различия в сроках наблюдения и в количестве больных в группах пока не позволяют на основании наших результатов сделать вывод о значимом преимуществе интенсифицированных BEACOPP в сравнении с ABVD и BEACOPP-стандартный. Тем не менее имеется отчетливая тенденция к улучшению показателей общей выживаемости

и выживаемости без неудач лечения. В исследовании GHSG HD14 сравнивалась эффективность 4 циклов ABVD в одной ветке и сочетания 2 циклов BEACOPP-усиленный + 2 циклов ABVD («2+2») в другой. Лучевая терапия в дозе 30 Гр на вовлеченные зоны проводилась в обеих ветках протокола. Предварительный анализ показал значительное улучшение 3-летней выживаемости без прогрессии и свободной от неудач терапии в ветке, включающей BEACOPP-усиленный, в сравнении с 4 циклами ABVD – 97 и 91 % соответственно ( $p < 0,0017$ ).

Однако пока при коротких сроках наблюдения не отмечено значимых различий в общей выживаемости [14].

Наибольшие различия в нашем исследовании отмечены в группе больных с распространенной лимфомой Ходжкина, получивших лечение по стандартной и интенсифицированным схемам BEACOPP. Общая 3-летняя выживаемость в первой группе равна 74 %, во второй – 95 % ( $p = 0,007$ ). Трехлетняя выживаемость, свободная от неудач лечения – 55 и 72 % соответственно ( $p = 0,05$ ). Среди исследований, показавших недостаточность терапии BEACOPP-стандартный больных распространенной лимфомой Ходжкина, прежде всего следует отметить HD9 GHSG.

В данном исследовании 1196 пациентов были рандомизированы между BEACOPP-стандартный, BEACOPP-усиленный и альтернирующей программой COPP/ABVD. Было показано, что BEACOPP-усиленный продемонстрировал преимущество как в группе с МПИ  $\leq 3$ , так и в группе с МПИ  $> 3$ , что говорит о недостаточной адекватности МПИ  $> 3$  для прогнозирования неудач терапии в условиях интенсивных программ.

В исследовании GITIL и III *cooperative groups* BEACOPP-стандартный также не превзошел по эффективности COPP/ABVD при МПИ  $> 3$ . Общая выживаемость в группе BEACOPP-

усиленный составила 86 %, свободная от неудач лечения – 82 %.

В группах BEACOPP-стандартный и ABVD данные показатели равнялись 80 и 70 %, 75 и 64 % соответственно [8].

В исследовании из Италии GISL HD2000 4 цикла BEACOPP-терапии (2 BEACOPP-усиленных + 2 BEACOPP-стандартных) сравнивались с другим интенсивным режимом – СЕС (циклофосфан, ломустин, виндезин, мелфалан, преднизолон, эпидоксорубин, винкристин, прокарбазин, винбластин и блеомицетин – COPPEBVCAD). В исследовании имелась контрольная группа, получавшая лечение по схеме ABVD. Только 81 пациент был рандомизирован в группу BEACOPP, но было показано значительное улучшение 5-летней выживаемости, свободной от неудач терапии, в данной группе [7]. Не было различий в показателях полной ремиссии и общей выживаемости.

На отсутствие различий в общей выживаемости между интенсифицированными вариантами BEACOPP и ABVD у больных с распространенной лимфомой Ходжкина указывают многие исследования. Все авторы отмечают, что наиболее очевидной причиной подобного положения является улучшение результатов неудач терапии в группе ABVD за счет применения терапии второй линии [15].

Определение факторов риска неудачи терапии первой линии могло бы оптимизировать выбор адекватного лечения первичных больных. В то же время, нивелирование известных неблагоприятных факторов новыми программами представляет большой практический интерес. Данные задачи были определены для продолжения исследования в нашей популяции пациентов с лимфомой Ходжкина.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Richardson S. E., McNamara C. // *Advan. in Hematol.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–17.
2. Engert A., Plutschow A., Eich H., et al. // *New Engl. J. of Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 640–652.
3. Engert A., Schiller P., Josting A., et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 3601–3608.
4. Armitage J. O. // *New Engl. J. of Med.* – 2010. – Vol. 363 (7). – P. 653–662.
5. Kuruvilla J. // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2009. – P. 497–506.
6. Glossman J. P., Josting A., Diehl V. // *Curr. Treat. Opt. in Oncol.* – 2002. – Vol. 3. – P. 283–290.
7. Federico M., Luminary S., Lannitto E., et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 805–811.
8. Gianni A. M., Rambaldi A., Zinzani P. // *ASCO meeting Chicago.* – 2008. – Abs. 8506.
9. Hasenclever D., Diehl V. // *New Engl. J. of Med.* – 1998. – Vol. 339 (21). – P. 1506–14.
10. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M., et al. // *New Engl. J. of Med.* – 2003. – Vol. 348 (24). – P. 2386–2395.
11. Ferme C., Mounier N., Casasnovas O., et al. // *Blood.* – 2006. – Vol. 107. – P. 4636–4632.
12. Borchmann P., Diehl V., Goergen H., et al. // *Blood.* – 2009. – Vol. 114. – P. 299–300 (abs).
13. Tomas J., Ferme C., Noordijk E., et al. // *Hematologica.* – 2007. – Vol. 92. – P. 27.
14. Borchmann P., Engert A., Plutschow A., et al. // *Hematologica.* – 2009. – Vol. 94. – P. 553.
15. Advani R. // *ASH Education book.* – 2001. – P. 311–316.