



ПРЕДПОСЫЛКИ К УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЛИМфомы ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ

© С. А. Кулева^{1,2}, А. П. Карицкий¹, С. В. Иванова¹

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;

² ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России

Резюме. Вычисление относительного объема опухолевого поражения при лимфоме Ходжкина является наиболее простым и значимым параметром, который можно использовать в повседневной клинической практике как фактор прогноза заболевания. *Целью исследования* явилась оценка влияния объема опухолевого поражения у детей с лимфомой Ходжкина на отдаленные результаты заболевания. *Материал и методы.* В данное исследование были включены сведения о 126 пациентах с лимфомой Ходжкина в возрасте от 0 до 18 лет (средний возраст 11 лет), которые получили риск-адаптированное лечение по программам DAL-HD и СПБЛХ-05 в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. Мальчиков было 70, девочек — 56 (соотношение по полу 1,25:1). В группу благоприятного прогноза стратифицировано 58 больных (46 %), промежуточного прогноза — 50 (39,7 %) и неблагоприятного прогноза — 18 пациентов (14,3 %). *Результаты.* Общая 5-летняя выживаемость больных составила 91 % (диапазон значений 89–93 %), безрецидивная — 88 % (85–91 %). Согласно формуле P. G. Gobbi и соавт. (2012) был определен средний относительный объем опухолевого поражения, который составил 129,4 см³/м² (7,0–609,7 см³/м²). При проведении ROC-анализа критическим (пороговым) параметром объема опухолевой массы, значительно ухудшающим прогноз заболевания, оказалось значение 122,7 см³/м² ($p < 0,0001$). Общая выживаемость в когорте пациентов с данным объемом и выше составила 69,6 %, при объеме опухоли менее 122,7 см³/м² выживаемость была 97,2 % ($p = 0,00002$). *Выводы.* Относительный объем опухолевого поражения является величиной, значимо снижающей показатели выживаемости у детей с лимфомой Ходжкина. Мнение о взаимосвязи клинических и лабораторных параметров со степенью «саркоматозного насыщения» или объемом опухоли, как конечного результата иммунологических расстройств, представляется наиболее перспективным направлением изучения лимфомы Ходжкина.

Ключевые слова: дети; лимфома Ходжкина; объем опухолевого поражения.

PREREQUISITES TO IMPROVEMENT OF PREDICTIVE MODEL OF CHILDHOOD HODGKIN'S LYMPHOMA

© S. A. Kulyova^{1,2}, A. P. Karitsky, S. V. Ivanova

¹ N. N. Petrov Oncology Research Institute, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. *Background.* Calculation of relative tumor burden in Hodgkin's lymphoma patients is the simplest and significant parameter which can be used in daily clinical practice as a risk factor. *The aim of study* was the assessment of influence of relative tumor burden on the late results of a disease. *Material and methods.* This research included data on 126 patients with Hodgkin's lymphoma aged from 0 till 18 years (middle age of 11 years), treated risk-adapted treatment according to the DAL-HD and SPBLH-05. Boys was 70, girls — 56 (a ratio 1,25:1). Fifty-eight patients (46 %) are stratified in favorable risk group, 50 (39,7 %) — in intermediate risk group, and 18 (14,3 %) are included in unfavorable risk group. *Results.* Overall survival at 5 years was 93 % (range 91–95 %), event-free survival — 88 % (85–91 %). The average relative tumor burden was 129,4 cm³/m² (7–609,7 cm³/m²). When carrying out ROC-analysis value of 122,7 cm³/m² ($p < 0,0001$) appeared the critical parameter, which worsen the prognosis of a disease. Overall survival in a patients cohort with this volume was 69,6 %, with the volume less than 122,7 cm³/m² overall survival was 97,2 % ($p = 0,00002$). *Conclusions.* The relative tumor burden is the parameter which is significantly reducing survival rates in children with Hodgkin's lymphoma. Opinion on interrelation of clinical and laboratory parameters with "sarkoma's saturation" or tumor volume as end result of immunological frustration, it is represented the most perspective direction of studying of Hodgkin's lymphoma.

Key words: children; Hodgkin's lymphoma; tumor burden.

На сегодняшний день не существует какой-либо совершенной прогностической модели лимфомы Ходжкина. Оценке подвергаются различные составляющие прогностических индексов [1, 2, 7, 8]. Нами предлагается оценить влияние на отдаленные результаты лечения такого параметра, как объем опухолевого поражения при лимфоме Ходжкина у детей.

Целью исследования явилась оценка влияния объема опухолевого поражения у детей с лимфомой Ходжкина на отдаленные результаты заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

126 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет (средний возраст 11 лет) с верифицированной лимфомой Ходжкина были включены в исследование. Мальчиков было 70 (55,6%), девочек — 56 (44,4%), соотношение по полу 1,25:1. Преобладающими были гистологические варианты нодулярного склероза (81 пациент или 64,3%) и смешанно-клеточный тип (27 или 21,4%). Основную часть больных составили пациенты с II (46 или 36,4%) и III (55 или 43,7%) стадиями заболевания. У трети (41 или 32,5%) выявлены симптомы интоксикации, у половины (64 пациента или 50,8%) — биологическая активность опухолевого процесса. 83 (65,9%) ребенка на момент обследования и диагностики имели 5 и более вовлеченных в злокачественный процесс зон, более половины (68 или 54%) — массивное опухолевое поражение (табл. 1).

Определение объема опухолевого поражения проводилось по следующей формуле [3]:

$V = -4,3 + 8,3 \times IPI^2 + 22,7 \times [\text{число зон поражения} (+3 \text{ при наличии «bulky»}]$, где V — volume-объем опухолевой массы, IPI — International Prognostic Score — международный прогностический индекс (арифметическая сумма следующих прогностических факторов: содержание альбумина в сыворотке крови (40 г/л и меньше), гемоглобина (105 г/л и меньше), мужской пол, возраст (45 лет и младше), IV стадия заболевания соответственно классификации Ann Arbor, уровень лейкоцитов ($15 \times 10^9/\text{л}$ и выше), лимфоцитов (8% и меньше)) [7].

Средний относительный объем опухолевого поражения составил $129,4 \text{ см}^3/\text{м}^2$ (диапазон значений $7,0\text{--}609,7 \text{ см}^3/\text{м}^2$). Стандартное распределение при этом было $100,9 \text{ см}^3/\text{м}^2$ (рис. 1).

Все дети получали лечение по риск-адаптированным программам (DAL-HD — 81 больной и СПбЛХ-05 — 45 пациентов), включающим индуктивную полихимиотерапию (ПХТ) и консолидирующее облучение. Число циклов ПХТ определялось группой риска, при этом в 1-й группе (благоприятной) проводилось 2 цикла, во 2-й (промежуточной) — 4 и в 3-й группе (неблагоприятной) — 6 циклов ПХТ. Для индукции ремиссии в программе

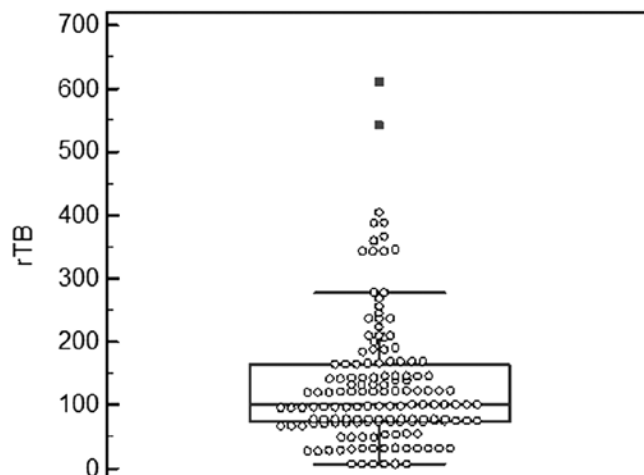


Рис. 1. Среднее значение и количественные границы объема опухолевого поражения в группе больных. rTB — relative tumor bulky (относительный опухолевый объем)

DAL-HD были использованы схемы ОРРА/ОЕРА и COPP. При стратификации на группы риска учитывались только стадия заболевания и общие симптомы [9, 12, 13]. В качестве схем индуктивной полихимио-

Таблица 1

Характеристика детей с ЛХ (n=126)

| Характеристика | | Количество больных | |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------|------|
| | | абс. | % |
| Возраст | младше 10 лет | 44 | 34,9 |
| | 10 лет и старше | 82 | 65,1 |
| Пол | мужской | 70 | 55,6 |
| | женский | 56 | 44,4 |
| Стадия | I | 7 | 5,6 |
| | II | 46 | 36,4 |
| | III | 55 | 43,7 |
| | IV | 18 | 14,3 |
| В-симптомы | есть (B) | 41 | 32,5 |
| | нет (A) | 85 | 67,5 |
| «b»-симптомы | есть (b) | 64 | 50,8 |
| | нет (a) | 62 | 49,2 |
| Морфологический вариант | лимфоидное преобладание | 13 | 10,3 |
| | нодулярный склероз | 81 | 64,3 |
| | смешанно-клеточный | 27 | 21,4 |
| | не определен | 5 | 4,0 |
| Число пораженных лимфатических зон | менее 5 | 43 | 34,1 |
| | 5 и более | 83 | 65,9 |
| «Bulky disease»* | есть | 68 | 54 |
| | нет | 58 | 46 |

* — массивное поражение с размерами конгломерата лимфатических узлов более 5 см и/или распространенное поражение внутригрудных лимфатических узлов с медиастино-торакальным индексом (МТИ) более 0,33

терапии протокола СПбЛХ-05 были избраны комбинации VBVP и ABVD в альтернирующем режиме [1, 10, 11]. В группу с благоприятным прогнозом было стратифицировано 58 больных (46%), с промежуточным прогнозом — 50 (39,7%) и с неблагоприятным прогнозом — 18 пациентов (14,3%).

Использование ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic — операционная характеристика приемника) позволило выявить критические (пороговые) параметры, превышение которых значимо ухудшало прогноз заболевания [22], при этом применен статистический пакет программ для биомедицинских наук «Medcalc», version 12.2.1.0. Эффективность диагностической модели оценивалась с подсчетом площади под ROC-кривыми (AUC — Area Under Curve). Выживаемость анализировалась по методу Каплана–Мейера, при этом рассчитаны показатели безрецидивной (DFS — disease-free survival) и общей (OS — overall survival) выживаемости. С помощью log-rank теста проводилась оценка значимости различий частот изучаемого признака в нескольких независимых группах; различия считались статистически достоверными при значении $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая 5-летняя выживаемость больных составила 91% (89–93%), безрецидивная — 88% (85–91%) (рис. 2).

Пороговым значением объема опухолевого поражения, существенно ухудшающим прогноз заболевания, оказался объем $122,7 \text{ см}^3/\text{м}^2$ (рис. 3).

Ниже представлена таблица 2, показывающая информативность параметра опухолевого поражения, которая оказалась достаточно высокой: AUC составила 0,790 (SE 0,0678), уровень достоверности $<0,0001$.

Общая выживаемость в когорте пациентов с данным объемом и выше составила 69,6%, при объеме опухоли менее $122,7 \text{ см}^3/\text{м}^2$ выживаемость была 97,2% ($p=0,00002$) (рис. 4).

Впервые предположение о значимом влиянии на прогноз объема опухолевого поражения высказали L. Specht и соавт. (1985, 1986, 1988, 1989, 1990),

Таблица 2

Статистические параметры, рассчитанные для информативности относительного объема опухолевого поражения в оценке прогностического влияния параметра

| | |
|----------------------------|-------------|
| AUC | 0,790 |
| Стандартная ошибка | 0,0678 |
| 95% доверительный интервал | 0,715–0,852 |
| Z-статистика | 4,272 |
| p | $<0,0001$ |

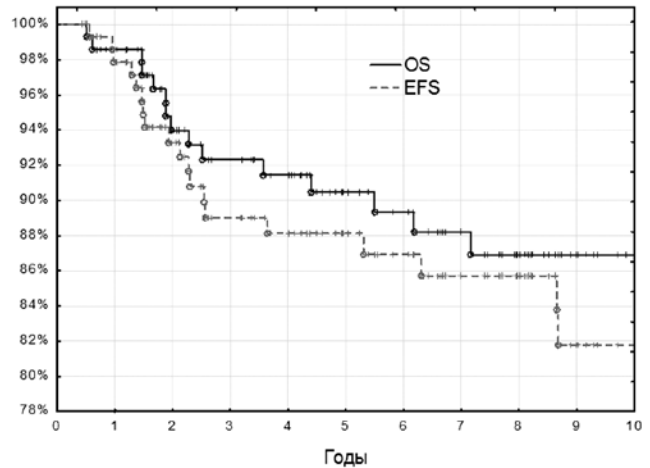


Рис. 2. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов

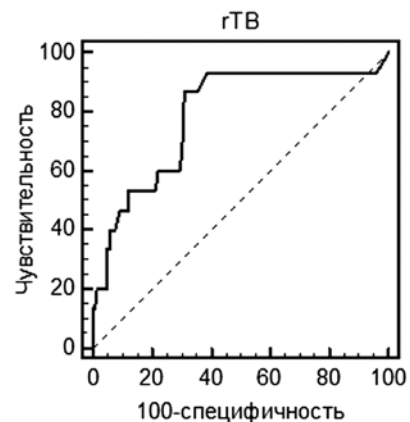


Рис. 3. ROC-кривая для оценки прогностической силы объема опухолевой массы в группе больных от 0 до 14 лет (чувствительность — 86,7%, специфичность — 68,9%, критическое значение объема опухолевой массы — $122,7 \text{ см}^3/\text{м}^2$)

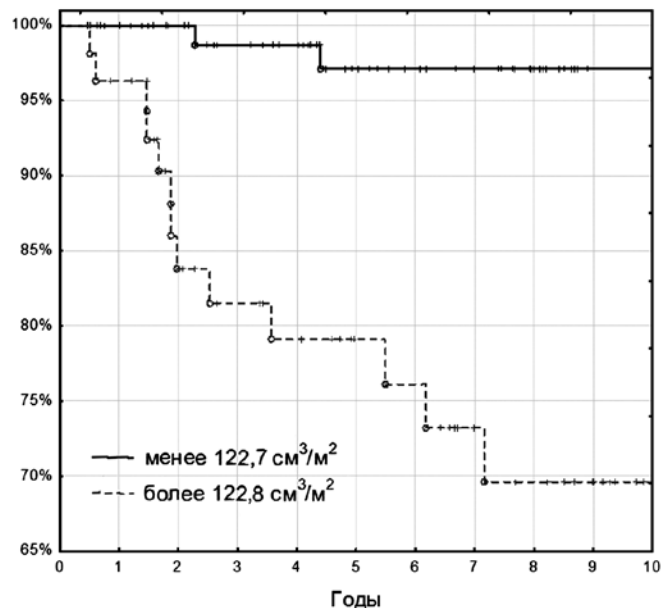


Рис. 4. Общая выживаемость больных в зависимости от объема опухолевой массы ($p=0,00002$)

которые использовали в своих исследованиях для измерения всего объема физикальные методы с целью оценки периферических лимфатических узлов, рентгенограмму грудной клетки для выявления вовлечения в процесс внутригрудных лимфатических узлов и нижнюю непрямую лимфографию для анализа состояния забрюшинных лимфатических узлов [14–20]. Данная техника исследования была сложна для клинического применения и обладала долей субъективизма. Однако авторами было доказано, что влияние на прогноз даже приблизительных значений объема опухолевого поражения значимо выше, чем других клинических или лабораторных параметров, большинство которых так или иначе коррелировали с исследуемым фактором. Кроме того, высказано предположение о неоднородности опухоли и существенном влиянии только неопластического компонента по сравнению с общим объемом, состоящим из опухолевого и реактивного компонентов, и о значимой роли межклеточных связей и факторов. К сожалению, данные исследования не были удостоены внимания ученых и клиницистов, т. к. расчеты были достаточно сложны и не точны.

Спустя 20 лет к вопросу о влиянии относительного объема опухолевого поражения на показатели выживаемости вернулись Р. G. Goobi и соавт. (2001), когда в диагностический алгоритм вошло обязательное использование КТ [6]. Согласно предложенной ими технике объем опухоли представлял собой сумму объемов всех поражений, обнаруженных при сканировании (с учетом толщины среза), при этом все здоровые структуры, расположенные внутри и вне опухоли (сосуды, нервные стволы), исключались из вычисления. Приблизенными были лишь значения опухолевого поражения костного мозга. Объемы, полученные таким образом, соотносились с площадью поверхности пациента и выражались в $\text{см}^3/\text{м}^2$. Данная методика оказалась наиболее приемлемой, т. к. давала более точные значения и позволяла проводить вычисления ретроспективно, используя даже пленочные носители и цифровые изображения магнитных записей.

Таким образом, вычисление относительного объема опухолевого поражения при лимфоме Ходжкина признано наиболее простым и значимым параметром, который можно использовать в повседневной клинической практике с целью оценки прогноза заболевания и стратификации пациентов на группы риска. В исследовании Р. G. Goobi и соавт. (2000) были построены следующие многофакторные прогностические модели, расположившиеся в порядке убывания их значимости: влияние относительного объема опухолевого поражения и числа зон поражения на выживаемость, сво-

бодную от неудач лечения; влияние относительного объема опухолевого поражения, числа зон поражения и гистологического варианта на безрецидивную выживаемость; влияние возраста, относительного объема опухолевого поражения, клинической стадии и исходного статуса больного на общую выживаемость; влияние относительного объема опухолевого поражения, возраста и числа вовлеченных зон на достижение полной ремиссии, продолжавшейся как минимум год [4]. Кроме того, было доказано, что обозначенный параметр имеет даже большее предиктивное значение, чем такие известные прогностические модели и индексы, как международный прогностический индекс [7], индекс Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеригна (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) [21] и модели, взятые из международной базы данных по лимфоме Ходжкина [5]. Частичная корреляция была обнаружена между показателями выживаемости и возрастом больного, стадией, наличием общих симптомов, гистологическим вариантом, числом зон поражения, уровнями гемоглобина, альбумина, СОЭ, ЛДГ и $\beta 2$ -микроглобулина, но влияние этих параметров значительно уменьшалось при добавлении в многофакторный анализ значения объема опухолевого поражения. Была очевидной тенденция падения этого влияния с возрастом больного, что объяснено снижением у взрослых и пожилых иммунологической реактивности организма и меньшим взаимодействием между неопластическими, воспалительными и стромальными клетками. Этим же объясняется преобладание у лиц старшего возраста морфологического варианта лимфоидного истощения и меньшего объема поражения, хотя абсолютная концентрация опухолевых клеток в некоторых случаях даже выше.

ВЫВОДЫ

Относительный объем опухолевого поражения является величиной, значимо снижающей показатели выживаемости у детей с лимфомой Ходжкина. Мнение о взаимосвязи клинических и лабораторных параметров со степенью «саркоматозного насыщения» или объемом опухоли, как конечного результата иммунологических расстройств, представляется наиболее перспективным направлением изучения лимфомы Ходжкина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина. СПб.: Гиппократ; 2009.
2. Baker K.S., Gordon B.G., Gross T.G., Abromowitch M.A., Lyden E.R., Lynch J.C. et al. Autologous he-

- matopoietic stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease in children and adolescents. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 825–31.
3. Gobbi P.G., Bergonzi M., Bassi E., Merli F., Coriani C., Stelitano K. et al. Tumor burden in Hodgkin's lymphoma can be reliably estimated from a few staging parameters. *Oncology reports.* 2012; 28: 815–20.
 4. Gobbi P.G., Broglia C., Giulio G. et al. The clinical value of tumor burden at diagnosis in Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2000; 101: 1824–34.
 5. Gobbi P.G., Comelli M., Grignani G.E. et al. Estimate of expected survival at diagnosis in Hodgkin's disease: a means of weighting prognostic factors and a tool for treatment choice and clinical research. A report from the International Database on Hodgkin's Disease (IDHD). *Haematologica.* 1994; 79: 241–55.
 6. Gobbi P.G., Ghirardelli M.L., Solcia M. et al. Image-aided estimate of tumor burden in Hodgkin's disease: evidence of its primary prognostic importance. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1388–94.
 7. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score to predict tumor control in advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1506–14.
 8. Horning S.J. Risk, cure and complications in advanced Hodgkin disease. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2007: 197–203.
 9. Kulyova S.A., Kochurova N.V., Kolygin B.A. DAL-HD as a risk-adapted treatment of children with Hodgkin's lymphoma. *HAEMA.* 2006; 8 (1): 98–104.
 10. Kulyova S.A., Kochurova N.V., Kolygin B.A. VBVP (Viblastine, Bleomycin, VP-16 and Prednisolone) in treatment for childhood Hodgkin's lymphoma. *HAEMA.* 2005; 8 (1): 78–82.
 11. Kulyova S.A., Kolygin B.A. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: a Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study. *J. Oncol.* 2011. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/958435>.
 12. Schellong G., Pötter R., Brämswig J., Wagner W., Prott F.J., Dörffel W. et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17 (12): 3736–44.
 13. Schellong G., Brämswig J.H., Hörnig-Franz I., Schwarze E.W., Pötter R., Wannenmacher M. Hodgkin's disease in children: combined modality treatment for stages IA, IB and IIA. *Ann. Oncol.* 1994; 5 (2): 113–5.
 14. Specht L. Tumor burden as the main indicator of prognostic in Hodgkin's disease. *Eur. J. Cancer.* 1992; 28: 1982–5.
 15. Specht L., Nissen N.I. Hodgkin's disease and stage. *Eur. J. Haematol.* 1989; 43: 127–35.
 16. Specht L., Nissen N.I. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage III with special reference to tumour burden. *Eur. J. Haematol.* 1988; 41: 80–7.
 17. Specht L., Nissen N.I. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage IV. *Eur. J. Haematol.* 1988; 41: 359–67.
 18. Specht L., Nissen N.I. Prognostic significance of tumour burden in Hodgkin's disease PS I and II. *Scand. J. Haematol.* 1986; 36: 367–75.
 19. Specht L., Nordentoft A.M., Cold S. et al. Tumor burden as the most important prognostic factor in early stage Hodgkin's disease. Relations to other prognostic factors and implications for choice of treatment. *Cancer.* 1988; 61: 1719–27.
 20. Specht L., Lauritzen A.F., Nordentoft A.M. et al. Tumor cell concentration and tumor burden in relation to histopathologic subtype and other prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. The Danish National Hodgkin Study Group. *Cancer.* 1990; 65: 2594–601.
 21. Straus D.J., Gaynor J.J., Myers J. et al. Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially non-cross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy. *J. Clin. Oncol.* 1990; 7: 1173–86.
 22. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin. Chemistry.* 1993; 39: 561–77.

REFERENCES

1. Kolygin B.A., Kulyova S.A. Diagnostika i lechenie limfomy Khodzhkina. [Diagnostics and treatment for Hodgkin's lymphoma]. SPb.: Gippokrat, 2009. (in Russian).
2. Baker K.S., Gordon B.G., Gross T.G., Abromowitch M.A., Lyden E.R., Lynch J.C., et al. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease in children and adolescents. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 825–31.
3. Gobbi P.G., Bergonzi M., Bassi E., Merli F., Coriani C., Stelitano K., et al. Tumor burden in Hodgkin's lymphoma can be reliably estimated from a few staging parameters. *Oncology reports.* 2012; 28: 815–20.
4. Gobbi P.G., Broglia C., Giulio G. et al. The clinical value of tumor burden at diagnosis in Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2000; 101: 1824–34.
5. Gobbi P.G., Comelli M., Grignani G.E. et al. Estimate of expected survival at diagnosis in Hodgkin's disease: a means of weighting prognostic factors and a tool for treatment choice and clinical research. A report from the International Database on Hodg-

- kin's Disease (IDHD). *Haematologica*. 1994; 79: 241–55.
6. Gobbi P.G., Ghirardelli M.L., Solcia M. et al. Image-aided estimate of tumor burden in Hodgkin's disease: evidence of its primary prognostic importance. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1388–94.
 7. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score to predict tumor control in advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1506–14.
 8. Horning S.J. Risk, cure and complications in advanced Hodgkin disease. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2007: 197–203.
 9. Kulyova S.A., Kochurova N.V., Kolygin B.A. DAL-HD as a risk-adapted treatment of children with Hodgkin's lymphoma. *HAEMA*. 2006; 8 (1): 98–104.
 10. Kulyova S.A., Kochurova N.V., Kolygin B.A. VBVP (Viblastine, Bleomycin, VP-16 and Prednisolone) in treatment for childhood Hodgkin's lymphoma. *HAEMA*. 2005; 8 (1): 78–82.
 11. Kulyova S.A., Kolygin B.A. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: a Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study. *J. Oncol.* 2011. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/958435>.
 12. Schellong G., Pötter R., Brämswig J., Wagner W., Prott F.J., Dörffel W. et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17 (12): 3736–44.
 13. Schellong G., Brämswig J.H., Hörnig-Franz I., Schwarze E.W., Pötter R., Wannenmacher M. Hodgkin's disease in children: combined modality treatment for stages IA, IB and IIA. *Ann. Oncol.* 1994; 5 (2): 113–5.
 14. Specht L. Tumor burden as the main indicator of prognostic in Hodgkin's disease. *Eur. J. Cancer*. 1992; 28: 1982–5.
 15. Specht L., Nissen N.I. Hodgkin's disease and stage. *Eur. J. Haematol.* 1989; 43: 127–35.
 16. Specht L., Nissen N.I. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage III with special reference to tumour burden. *Eur. J. Haematol.* 1988; 41: 80–7.
 17. Specht L., Nissen N.I. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage IV. *Eur. J. Haematol.* 1988; 41: 359–67.
 18. Specht L., Nissen N.I. Prognostic significance of tumour burden in Hodgkin's disease PS I and II. *Scand. J. Haematol.* 1986; 36: 367–75.
 19. Specht L., Nordentoft A.M., Cold S. et al. Tumor burden as the most important prognostic factor in early stage Hodgkin's disease. Relations to other prognostic factors and implications for choice of treatment. *Cancer*. 1988; 61: 1719–27.
 20. Specht L., Lauritzen A.F., Nordentoft A.M. et al. Tumor cell concentration and tumor burden in relation to histopathologic subtype and other prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. The Danish National Hodgkin Study Group. *Cancer*. 1990; 65: 2594–601.
 21. Straus D.J., Gaynor J.J., Myers J. et al. Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially non-cross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy. *J. Clin. Oncol.* 1990; 7: 1173–86.
 22. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin. Chemistry*. 1993; 39: 561–77.

◆ Информация об авторах

Кулева Светлана Александровна — д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Карицкий Андрей Петрович — канд. мед. наук, главный врач ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Иванова Светлана Вячеславовна — детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Kulyova Svetlana Aleksandrovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Karitsky Andrei Petrovich — MD, PhD, Head. Hospital. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Ivanova Svetlana Viacheslavovna — Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.