

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-28-39



Сравнительная оценка эффективности терапии первичных пациентов с классической лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза

А.М. Червонцева, М.А. Вернюк, Е.Е. Гущина, И.В. Черкашина, О.А. Павлова, Л.С. Хайруллина, А.А. Феденко

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Алевтина Михайловна Червонцева Alevtina_ch@mail.ru

Цель исследования – сравнить эффективность и профиль токсичности интенсифицированных программ химиотерапии BEACOPP-эскалированный (BEACOPP-эск.), BEACOPP-14 и EACOPP-14 у первичных больных классической лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы. В анализ включены 149 пациентов (84 (56 %) женщины и 65 (44 %) мужчин) с впервые установленным диагнозом классической лимфомы Ходжкина, которые проходили противоопухолевое лечение в отделении высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П. А. Герцена с 2006 по 2018 г. Медиана возраста составила 31 (17–69) год. У подавляющего большинства больных (88,6 %) был диагностирован вариант нодулярного склероза лимфомы Ходжкина.

Все пациенты относились к группе неблагоприятного прогноза, несмотря на то что более чем у трети из них были локальные стадии заболевания. Наиболее частыми неблагоприятными факторами, выявленными у большинства пациентов, являлись массивное поражение лимфатических узлов (bulky disease) – у 111 (74,5 %) пациентов, В-симптомы – у 84 (56,4 %), увеличение скорости оседания эритроцитов – у 55 (36,9 %), экстранодальное поражение – у 105 (70,5 %), в том числе костей и костного мозга – у 10 (6,7 %) и 14 (9,4 %) соответственно. Лекарственное противоопухолевое лечение проводили по программе BEACOPP в следующих модификациях: BEACOPP-14 – 94 (63,1 %) пациентам, EACOPP-14 – 32 (21,5 %), BEACOPP-эск. – 23 (15,4 %). Консолидирующая лучевая терапия была проведена большинству пациентов – 132 (88,6 %).

Результаты. После окончания лекарственного этапа лечения ремиссия заболевания была достигнута у 141 (94,6 %) пациента, из них полный ответ констатирован у 101 (67,8 %). Непосредственный противоопухолевый эффект был более выраженным при использовании программы BEACOPP-14 (у 72,3 % пациентов) по сравнению с EACOPP-14 и BEACOPP-эск. (у 59,4 и 60,9 % пациентов соответственно). Химиорезистентность отмечена у 8 (5,4 %) пациентов.

Улучшить результаты химиотерапии путем комбинации с лучевой терапией удалось у 40 (26,8 %) пациентов. После окончания химиолучевого лечения полная ремиссия была достигнута более чем у 93,6 % больных. Рецидивы развились у 8 больных: ранние – у 3 (2,1 %), поздние – у 5 (3,5 %). Умерли 4 (2,7 %) пациента: от прогрессирования заболевания – 1, от резистентного рецидива – 2, от других причин – 1.

При медиане наблюдения 46 мес 5-летняя общая выживаемость составила более 93,7 %, бессобытийная – более 83 %, безрецидивная – более 90,3 %. При оценке отдаленных результатов лечения в зависимости от индукционной программы химиотерапии показатели оказались лучше при использовании программы BEACOPP-эск. по сравнению с EACOPP-14 и BEACOPP-14.

Наиболее частым миелотоксическим осложнением (более чем в 90 % случаев) при использовании всех программ химиотерапии явилась выраженная лейкопения. Тромбоцитопения III–IV степени чаще развивалась на фоне режима BEACOPP-эск. (52,2 %), выраженная анемия – на фоне EACOPP-14 (44 %). В структуре инфекционных осложнений преобладали мукозиты и наиболее часто отмечались на фоне BEACOPP-эск. (у 74 %). Несколько реже развивались фебрильная нейтропения и герпетическая инфекция, преимущественно при режимах BEACOPP-эск. и EACOPP-14. Еще одним из серьезных осложнений была пневмония, чаще регистрировавшаяся при проведении BEACOPP-14 (18,1 %).

Вторичные опухоли как позднее осложнение реже всего были выявлены при лечении по программе BEACOPP-14 (1 %) по сравнению с BEACOPP-эск. и EACOPP-14 (4,3 и 3,1 % соответственно).

Заключение. Таким образом, все модификации программы BEACOPP показали хорошую непосредственную эффективность. Однако лучшие отдаленные результаты, несмотря на несколько более выраженную токсичность, отмечены при использовании программы BEACOPP-эск.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, распространенные стадии, интенсифицированная химиотерапия, BEACOPP-эск., BEACOPP-14, EACOPP-14

Для цитирования: Червонцева А.М., Вернюк М.А., Гушина Е.Е. и др. Сравнительная оценка эффективности терапии первичных пациентов с классической лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза. Онкогематология 2021;16(2):28–39. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-28-39.

Comparative evaluation of the effectiveness of primary treatment regimens in patients with classical Hodgkin's lymphoma from the group of unfavorable prognosis

A.M. Chervontseva, M.A. Verniuk, E.E. Gushchina, I.V. Cherkashina, O.A. Pavlova, L.S. Khayrullina, A.A. Fedenko

P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Alevtina Mikhaylovna Chervontseva Alevtina_ch@mail.ru

Objective. Comparative evaluation of the effectiveness and toxicity profile of intensified chemotherapy regimens BEACOPP escalated (esc.), BEACOPP-14 and EACOPP-14 in primary patients with classical Hodgkin's lymphoma of an unfavorable prognostic group.

Materials and methods. The study included 149 patients: 84 women (56 %) and 65 men (44 %) with a newly diagnosed classical Hodgkin's lymphoma, who received antitumor treatment in the Department of high-dose chemotherapy with a bone marrow transplantation unit at the P. A. Herten Moscow Oncology Research Institute from 2006 to 2018. The median age was 31 years (17–69). The majority of patients were diagnosed with Hodgkin's lymphoma nodular sclerosis (88.6 %).

All patients belonged to an unfavorable prognostic group, despite the fact that more than 1/3 of them had local stages of the disease. The most frequent adverse factors identified in the majority of patients were: massive lymph node lesion (bulky disease) – in 111 patients (74.5 %), B-symptoms – in 84 (56.4 %), increased erythrocyte sedimentation rate – in 55 (36.9 %), extranodal lesion – in 105 (70.5 %), including bones and bone marrow – in 10 (6.7 %) and 14 (9.4 %), respectively. Antitumor treatment was performed under the BEACOPP program in the following modifications: BEACOPP-14 – 94 (63.1 %), EACOPP-14 – 32 (21.5 %), BEACOPP-esc. – 23 patients (15.4 %). Consolidating radiotherapy was performed in the majority of patients – 132 (88.6 %).

Results. After the chemotherapy, remission of the disease was achieved in 141 patients (94.6 %), a complete response was in 101 of them (67.8 %). The immediate antitumor effect was more expressed when using the program BEACOPP-14 (in 72.3 %), compared to EACOPP-14 and BEACOPP-esc. (in 59.4 % and 60.9 %, respectively). Chemotherapy resistance was observed in 8 patients (5.4 %).

Chemotherapy results were improved in combination with radiation therapy in 40 patients (26.8 %). After the end of chemoradiotherapy, complete remissions were achieved in more than 93.6 % of patients. Relapses occurred in 8 patients: early – in 3 (2.1 %) and late – in 5 (3.5 %). Four patients died (2.7 %): 1 – from disease progression, 2 – from resistant relapse, and 1 patient from other causes.

With a median follow-up of 46 months, the 5-year overall survival rate was more than 93.7 %, event-free more than 83 %, and relapse-free – 90.3 % or more. When evaluating long-term treatment results depending on the induction chemotherapy program, the outcome was better when using the BEACOPP-esc. in comparison with EACOPP-14 and BEACOPP-14.

The most frequent myelotoxic complication – more than 90 % – on all chemotherapy programs was deep leukopenia. Thrombocytopenia III–IV degree developed more often on the BEACOPP-esc. (in 52.2 %), severe anemia – on EACOPP-14 (in 44 %). Among infectious complications, mucositis prevailed and was most often observed on BEACOPP-esc. (in 74 %). Febrile neutropenia and herpetic infection developed less frequently, mainly in the BEACOPP-esc. and EACOPP-14 program. Another serious complication was pneumonia, which was more frequently reported during BEACOPP-14 (18.1 %).

Secondary tumors, as a later complication, were less likely to be detected in the treatment program BEACOPP-14 (1 %), compared to BEACOPP-esc. and EACOPP-14 (4.3 % and 3.1 %, respectively).

Conclusion. All modifications of the BEACOPP program showed good direct effectiveness. However, the best long-term results, despite slightly more expressed toxicity, were noted on the BEACOPP-esc. program.

Key words: Hodgkin's lymphoma, advanced stages, intensified chemotherapy, BEACOPP-esc., BEACOPP-14, EACOPP-14

For citation: Chervontseva A.M., Verniuk M.A., Gushchina E.E. et al. Comparative evaluation of the effectiveness of primary treatment regimens in patients with classical Hodgkin's lymphoma from the group of unfavorable prognosis. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(2):28–39. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-28-39.

Введение

Заболеемость лимфомой Ходжкина в России остается относительно стабильной на протяжении многих лет. В 2018 г. данный показатель составил 2,18 случая на 100 тыс. населения [1]. Благодаря применению комбинированных режимов химиотерапии (ХТ) в подавляющем большинстве случаев в сочетании с лучевой

терапией вероятность излечения от этой злокачественной опухоли достаточно высока. Одной из наиболее распространенных и общепризнанных по эффективности программ ХТ первичных больных классической лимфомой Ходжкина является ABVD. Так, в крупном немецком исследовании (GHSG HD10/11) было показано, что при лечении пациентов с локальными ста-

диями без неблагоприятных факторов риска 2–4 циклами ABVD с последующей лучевой терапией с дозой 20–30 Гр 8-летняя выживаемость без прогрессирования составляет 89 %, общая выживаемость — 95 % [2]. Однако при проведении данного режима ХТ при распространенных стадиях примерно у трети пациентов отмечается рефрактерность или рецидив заболевания [3, 4]. Улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения возможно при применении более интенсивных индукционных режимов. Так, по данным крупного рандомизированного контролируемого исследования с включением 9993 пациентов с продвинутой стадией лимфомы Ходжкина, было показано увеличение 5-летней общей выживаемости на 10 % на фоне терапии с применением программы BEACOPP-эскалированный (BEACOPP-эск.) по сравнению с программой ABVD, а выживаемости без прогрессирования — на 20 % [5, 6].

При использовании интенсифицированных режимов индукционной терапии (BEACOPP-эск., BEACOPP-14) у 90–94 % больных лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза возможно достижение полных ремиссий [7, 8]. По данным немецкого мультицентрового исследования (GSHG, HD 15 trial), при проведении 6 циклов BEACOPP-эск. или 8 курсов BEACOPP-14 у пациентов с распространенными стадиями существенно улучшались долгосрочные результаты лечения: 5-летняя свободная от неудач лечения выживаемость составила 89,3 и 85,4 %, общая выживаемость — 95,3 и 94,5 % соответственно [9]. Результаты 10-летней выживаемости также оптимистичны. Так, по данным A. Engert и соавт., при использовании программы BEACOPP-эск. этот показатель составляет более 80 % [7].

При этом интенсификация лечения сопровождается повышением гематологической токсичности, неизбежностью инфекционных осложнений, риском развития бесплодия, часто необратимого, и вторичных опухолей. Так, по данным различных исследований, на фоне терапии BEACOPP-14 частота развития лейкопении III–IV степени составляет 75 %, на фоне BEACOPP-эск. достигает 91 %. Выраженная анемия при использовании данных программ отмечается в среднем в 65 % случаев, а выраженная тромбоцитопения чаще развивается на фоне BEACOPP-эск. и регистрируется у 2/3 больных. Частота тяжелых инфекционных осложнений при проведении BEACOPP-14 и BEACOPP-эск. составляет 12 и 28 % соответственно [8, 10].

При анализе сохранения фертильности после окончания лечения по схемам BEACOPP-эск. или BEACOPP-14, по данным А.А. Винокурова и соавт., азооспермия отмечалась у 93 и 43 % пациентов соответственно, а среди пациентов с восстановившимся сперматогенезом у большинства была выявлена диспермия [11]. У женщин также отмечается нарушение репродуктивной функции. Так, в исследовании GHSg было показано, что, несмотря на проводимую оварио-

протекцию в процессе ХТ, в течение года после окончания BEACOPP-эск. у женщин не отмечалось восстановления уровня антимюллера гормона до нормальных значений [12, 13]. Поэтому в целях биологической страховки до начала лечения выполняется криоконсервация биоматериала.

Кроме токсических и инфекционных осложнений существует риск возникновения вторичных опухолей [9, 14, 15]. В исследовании GHSg HD9 было показано, что при сроке наблюдения 10 лет после окончания терапии по программе BEACOPP-эск. химиоиндуцированные опухоли были выявлены у 6,5 % пациентов, из них почти половину составили острые миелоидные лейкозы и миелодиспластические синдромы [7]. Развитие вторичных солидных опухолей часто ассоциировано с дополнительным лучевым повреждением.

Также одним из серьезных осложнений комбинированного химиолучевого лечения является легочная токсичность в результате сочетанного воздействия лучевой терапии и блеомицинсодержащих режимов ХТ [16]. В целях снижения легочной токсичности индукционного лечения распространенных стадий лимфомы Ходжкина в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2008 г. был инициирован исследовательский протокол «ЛХМосква1–3», предполагавший проведение 6 курсов EACOPP-14. За основу взят курс BEACOPP-14, из которого был исключен блеомицин и доза доксорубицина увеличена с 25 до 50 мг/м². Межкурсовой интервал остался прежним и составлял 7 дней. После 6 курсов EACOPP-14 пациентам с резидуальными массами 2,5 см и более проводили лучевую терапию. Эффективность протокола «ЛХМосква1–3» оказалась достаточно высокой. Из 95 пациентов, включенных в исследование, полная ремиссия была достигнута у 90,1 % больных. Поздние рецидивы развились у 2 (2,2 %) больных, прогрессирование заболевания отмечено у 7 (7,7 %); 4-летняя общая выживаемость составила 90,8 %, выживаемость без прогрессирования — 88,2 %. Исключение блеомицина из программы ХТ привело к меньшей частоте лучевых повреждений. При оценке частоты развития токсических осложнений на фоне программной терапии EACOPP-14 по сравнению с BEACOPP-14 и BEACOPP-эск. показано, что режим обладает менее выраженной миело- и гонадотоксичностью, характеризуется сравнительно низким риском развития вторичных опухолей, при этом частота возникновения тяжелых инфекционных осложнений была относительно одинаковой, с более высокой долей мукозитов [17].

Цель исследования — сравнительная оценка непосредственной и долгосрочной эффективности, а также профиля токсичности режимов BEACOPP-14, EACOPP-14 и BEACOPP-эск. при лечении пациентов с впервые установленным диагнозом классической лимфомы Ходжкина группы неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ историй болезни 149 пациентов (84 женщин, 65 мужчин) с классической лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза, получивших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена с 2006 по 2018 г. (табл. 1). Медиана возраста составила 31 (17–69) год. По данным гистологического исследования в подавляющем большинстве случаев был диагностирован вариант нодулярного склероза лимфомы Ходжкина (88,6 %), варианты смешанно-клеточный и с лимфоидным истощением – в 8 и 3,4 % случаев соответственно. По данным инструментального обследования (компьютерной томографии (КТ), позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), ультразвукового исследования) на момент начала лечения у 92 (61,7 %) пациентов были установлены III–IV стадии заболевания. У большинства пациентов имелись факторы неблагоприятного прогноза: массивные опухолевые конгломераты, экстранодальные поражения, вовлечение 3 и более лимфатических коллекторов. Жалобы на ночную потливость, снижение массы тела на 10 % за последние 6 мес, лихорадку выше 38 °С более 3 дней предъявляли более половины пациентов (56,4 %) (см. табл. 1).

В связи с неблагоприятным клиническим прогнозом индукционная ХТ была интенсифицирована и выполнялась по одной из модификаций режима BEACOPP: BEACOPP-14, EACOPP-14 и BEACOPP-эск. При проведении лечения по программе EACOPP-14 количество курсов составило 6, BEACOPP-14 или BEACOPP-эск. – 6–8.

Большинству пациентов было проведено лечение по программе BEACOPP-14 – 94 (63,1 %), EACOPP-14 – 32 (21,5 %) и BEACOPP-эск. – 23 (15,4 %) пациента.

Схемы химиотерапии

BEACOPP-14:

- этопозид 100 мг/м² внутривенно (в/в), дни 1–3-й;
- адриабластин 25 мг/м² в/в, день 1-й;
- циклофосфамид 650 мг/м² в/в, день 1-й;
- винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8-й;
- блеомицин 10 мг/м² в/в, день 8-й;
- прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1–7-й;
- преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1–7-й;
- начало следующего курса на 15-й день.

Таблица 1. Характеристика первичных больных лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза

Table 1. Characteristics of primary patients with Hodgkin's lymphoma from unfavorable prognostic group

Характеристика Characteristic	BEACOPP-14 (n = 94)	EACOPP-14 (n = 32)	BEACOPP-эск. (n = 23) BEACOPP-esc. (n = 23)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	36 (38,3) 58 (61,7)	15 (46,9) 17 (53,1)	11 (47,8) 12 (52,2)
Возраст (медиана), лет Age (median), years	17–69 (31)	18–58 (30)	20–50 (26)
Стадия, n (%): Stage, n (%): II III IV	40 (43,5) 19 (20,6) 33 (35,9)	11 (32,4) 12 (35,2) 11 (32,4)	6 (26) 8 (34,8) 9 (39,2)
Стадия E, n (%) Stage E, n (%)	64 (68)	23 (71,9)	18 (78)
Поражение, n (%): Involvement, n (%): костного мозга bone marrow костей bones X (bulky disease) IIx IIЕ	11 (11,7) 9 (9,6) 65 (69,1) 32 (80) 29 (72,5)	1 (3,1) — 30 (93,7) 11 (100) 8 (72,7)	2 (8,7) 1 (4,3) 16 (69,5) 3 (50) 5 (83,3)
В-симптомы, n (%) B-symptoms, n (%)	54 (57,4)	17 (53,1)	13 (56,5)
Повышение скорости оседания эритроцитов, n (%) Increased erythrocyte sedimentation rate, n (%)	36 (38,3)	9 (28,1)	10 (43,5)

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: BEACOPP-эск. – BEACOPP-эскалированный; bulky disease – массивное поражение лимфатических узлов.

Note. Here and in tables 2–4: BEACOPP-esc. – BEACOPP-escalated; bulky disease – massive lymph nodes involvement.

ЕАСОРР-14:

- этопозид 100 мг/м² в/в, дни 1–3-й;
- адриабластин 50 мг/м² в/в, день 1-й;
- циклофосфамид 650 мг/м² в/в, день 1-й;
- винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8-й;
- прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1–7-й;
- преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1–7-й;
- начало следующего курса на 15-й день.

ВЕАСОРР-эск.:

- этопозид 200 мг/м² в/в, дни 1–3-й;
- адриабластин 35 мг/м² в/в, день 1-й;
- циклофосфамид 1250 мг/м² в/в, день 1-й;
- винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8-й;
- блеомицин 10 мг/м² в/в, день 8-й;
- прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1–7-й;
- преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1–14-й;
- начало следующего курса на 22-й день.

Всем пациенткам репродуктивного возраста в целях овариопротекции до начала и в процессе ХТ вводили синтетический аналог природного гонадотропин-рилизинг-гормона. Части пациентов до начала лечения выполняли криоконсервацию биологического материала (овариальной ткани и спермы).

Для уменьшения длительности и глубины нейтропении, а также своевременного начала очередного курса ХТ всем пациентам планово вводили гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Оценка эффективности ХТ проводили каждые 2 курса и по завершении лечения. В виду малой доступности ПЭТ/КТ чаще контрольное обследование выполняли с помощью КТ и ультразвукового исследования (оценку эффективности проводили в соответствии с рекомендациями рабочей группы Национального института рака (NCI, 1999), в случае выполнения ПЭТ/КТ – на основании критериев классификации Lugano (2014)) [18, 19]. В рамках комбинированного лечения большинству пациентов была выполнена лучевая терапия на резидуальные образования и/или зоны массивного опухолевого поражения.

Статистические расчеты проводили с использованием приложения Microsoft Excel и системы Statistica.

Результаты

После окончания лекарственного этапа лечения ремиссия заболевания была достигнута у 141 (94,6 %) пациента, из них полный ответ констатирован у 101 (67,8 %): при использовании программы ВЕАСОРР-14 – у 68 (72,3%), ЕАСОРР-14 – у 19 (59,4%), ВЕАСОРР-эск. – у 14 (60,9%).

Резистентность (стабилизация, прогрессирование) к проведенной индукционной ХТ отмечена у 8 (5,4 %) пациентов: на фоне режима ВЕАСОРР-14 – у 6 (6,4 %), ЕАСОРР-14 – у 1 (3,1 %), ВЕАСОРР-эск. – у 1 (4,3 %). У большинства больных в дебюте заболевания выявлялись массивные опухолевые образования, экстранодальные поражения, симптомы интоксикации, отмечались

вовлечение 3 и более лимфатических областей, увеличение скорости оседания эритроцитов, международный прогностический индекс составлял более 3 факторов.

Международный прогностический индекс (каждый фактор равен 1):

- уровень альбумина <40 г/л;
- уровень гемоглобина <105 г/л;
- мужской пол;
- возраст ≥45 лет;
- стадия IV;
- лейкоцитоз ≥15 × 10⁹/л;
- лимфопения <8 % при подсчете формулы крови или <0,6 × 10⁹/л.

Из 8 больных 1 пациент с абсолютной химиорезистентностью умер, несмотря на проведение нескольких линий интенсифицированной ХТ. У 7 пациентов удалось достигнуть полной ремиссии заболевания: у 3 – при использовании режимов ХТ 2-й линии, у 4 – после применения иммунотерапии. В дальнейшем у 4 из 7 пациентов в качестве консолидации проведена высокодозная ХТ с аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови.

Улучшить результаты ХТ путем проведения лучевой терапии с суммарной очаговой дозой 30–36 Гр удалось у 40 (26,8 %) пациентов. После окончания химиолучевого лечения полная ремиссия была зарегистрирована более чем у 93,6 % больных.

Из 141 пациента рецидивы развились у 8 (5,6 %): ранние (до 12 мес после окончания ХТ) – у 3 (2,1 %), поздние – у 5 (3,5 %) (табл. 2). Из 3 пациентов с ранними рецидивами у 2 больных они развились после проведения программы ВЕАСОРР-14, у 1 – после ЕАСОРР-14. Использование противорецидивного лечения по программе IGEV с последующей высокодозной ХТ и аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови позволило достичь 2-й полной ремиссии только у 1 пациентки. Второй пациентке после неудач 2 линий интенсифицированного лечения по программам IGEV и DHAP была начата иммунохимиотерапия брентуксимаб ведотином с бендамустином с последующим переходом (в связи с неэффективностью) на терапию ниволумабом с достижением частичного ответа по данным ПЭТ/КТ (по критериям оценки LYRIC). Третьей пациентке было проведено 3 линии противорецидивной ХТ по программам DHAP, IGEV и miniBEAM. Однако в связи с абсолютной химиорезистентностью опухолевого процесса пациентка скончалась на фоне быстрого прогрессирования заболевания и присоединения инфекционных осложнений.

Поздние рецидивы развились у 5 пациентов: после программы ВЕАСОРР-14 – у 4 (4,5 %), после ЕАСОРР-14 – у 1 (3,2 %). В целях достижения повторной ремиссии заболевания 4 из 5 пациентов было проведено противорецидивное лечение по различным интенсифицированным схемам (DHAP, IGEV, miniBEAM) и высокодозная ХТ с аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови. У 2 из 4 пациентов до на-

Таблица 2. Оценка эффективности терапии

Table 2. Evaluation of treatment efficacy

Показатель Parameter	BEACOPP-14 (n = 94), n (%)	ЕАСОРР-14 (n = 32), n (%)	BEACOPP-эск. (n = 23), n (%) BEACOPP-esc. (n = 23), n (%)
Химиотерапия <i>Chemotherapy</i>			
Полная ремиссия Complete remission	68 (72,3)	19 (59,4)	14 (60,9)
Частичная ремиссия Partial remission	20 (21,3)	12 (37,5)	8 (34,8)
Химиорезистентность Chemotherapy resistance	6 (6,4)	1 (3,1)	1 (4,3)
Комбинированное лечение (химио- и лучевая терапия) <i>Combined treatment (chemotherapy and radiation therapy)</i>			
Полная ремиссия Complete remission	88 (93,6)	31 (96,9)	22 (95,7)
Ранний рецидив Early relapse	2 (2,3)	1 (3,2)	—
Поздний рецидив Late relapse	4 (4,5)	1 (3,2)	—
Вторичные опухоли Second malignancies	1 (1,1)	1 (3,1)	1 (4,3)
Умерли Died	2 (2,1) 1 – от прогрессирования заболевания после высокодозной ХТ по поводу рецидива; 1 – от других причин 1 – from disease progression after high-dose chemotherapy for relapse; 1 – from other causes	2 (6,3) 1 – первичная химиоре- зистентность, прогрессирование на фоне терапии спасения; 1 – ранний рецидив, прогрессирование 1 – primary chemothera- py resistance, progression with salvage therapy; 1 – early relapse, progression	—
Живы при медиане наблюдения 46 (19–160) мес Alive with median follow-up of 46 (19–160) months	92 (97,9)	30 (93,7)	23 (100)

стоящего времени сохраняется полная ремиссия заболевания. У 2 пациентов развились повторные рецидивы. Применение иммунотерапии (брентуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб) у одной пациентки позволило добиться стабилизации заболевания, вторая пациентка скончалась от прогрессирования опухолевого процесса. Пятой пациентке, у которой поздний рецидив имел локальный характер IА степени (поражение подчелюстных лимфатических узлов слева) и развился через 2 года после индукционного лечения по схеме ЕАСОРР-14 и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), проведена ХТ по схеме BEACOPP-14 с последующим облучением зоны поражения в рецидиве; достигнута стойкая полная ремиссия.

При медиане наблюдения 46 (19–160) мес живы 145 (97,3 %) пациентов. Умерли 4 пациента: 3 – от резистентности опухолевого процесса, 1 – от других

причин (развитие легочного кровотечения в межкурсовом периоде).

При оценке отдаленных результатов лечения по всем модификациям программ BEACOPP достигнуты хорошие результаты: 5-летняя общая выживаемость составила более 93,7 %, бессобытийная – более 83 % и безрецидивная – более 90,3 % (рис. 1–3).

В процессе проведения всех программ ХТ наиболее часто регистрировалась гематологическая токсичность III–IV степени, выраженность которой напрямую коррелировала с увеличением количества курсов до 8 циклов BEACOPP-14 и BEACOPP-эск. Самым частым миелотоксическим осложнением (более чем в 90 % случаев) на фоне всех программ ХТ была выраженная лейкопения, что в сочетании с развитием других осложнений послужило причиной увеличения межкурсовых интервалов.

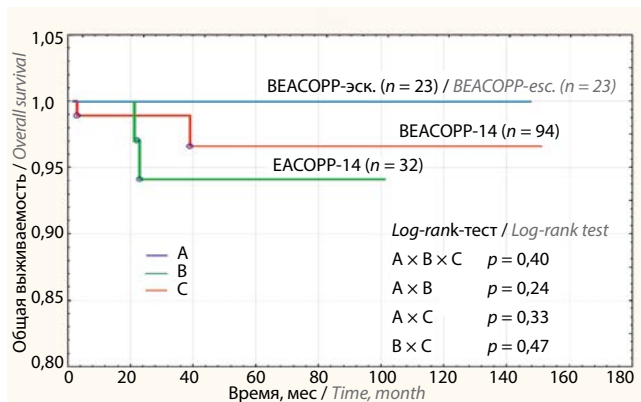


Рис. 1. Общая выживаемость в группах пациентов, получавших терапию по программам BEACOPP-эскалированный (BEACOPP-эск.), BEACOPP-14 и EACOPP-14 ± дистанционная лучевая терапия
Fig. 1. Overall survival in groups of patients treated with BEACOPP-escalated (BEACOPP-esc.), BEACOPP-14 and EACOPP-14 ± radiation therapy

Выраженная анемия, обусловленная токсичностью лечения и требующая коррекции, развивалась, и частота ее нарастала после 5-го цикла ХТ. В большинстве случаев выраженная анемия отмечалась на фоне программы EACOPP-14 – у 44 % пациентов, при использовании программ BEACOPP-14 и BEACOPP-эск. она развивалась у 36 % ($p = 0,43$) и 26 % ($p = 0,17$) пациентов соответственно. В целях коррекции данного осложнения применяли препараты эритропоэтина. Переливание эритроцитарной взвеси потребовалось при использовании программы EACOPP-14 в 21,8 % случаев vs 14,9 % при BEACOPP-14 ($p = 0,40$) и 8,7 % при BEACOPP-эск. ($p = 0,17$).

Тромбоцитопения III–IV степени чаще развивалась на фоне режима BEACOPP-эск. – у 52,2 % пациентов, реже всего при использовании BEACOPP-14 – у 13 % ($p = 0,0006$). Трансфузии тромбоконцентрата осуществляли при применении программы BEACOPP-эск. почти у 1/3 (30,4 %) пациентов, большинству из них потребовались переливания более 1 раза. При использовании программ BEACOPP-14 и EACOPP-14 трансфузии проводили в 14,9 % ($p = 0,142$) и 12,5 % ($p = 0,124$) случаев соответственно, и только 2,1–3,1 % больных – повторно.

Периферическая полинейропатия во всех группах определялась примерно в одинаковом количестве случаев – в среднем у 20 % пациентов, и ее развитие не повлияло на объем запланированного лечения и исключение из программ винкристина.

Печеночная токсичность (повышение уровней аминотрансфераз, реже гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы в 2 раза и более) на фоне программы BEACOPP-эск. отмечена в 34,8 % случаев и была несколько выше по сравнению с таковой при программах BEACOPP-14 и EACOPP-14 – в 23,4 % ($p = 0,31$) и 21,9 % ($p = 0,19$) случаев соответственно (табл. 3).

Кардиотоксичность отмечалась чаще всего после 3-го курса ХТ и в сравнительно одинаковом коли-

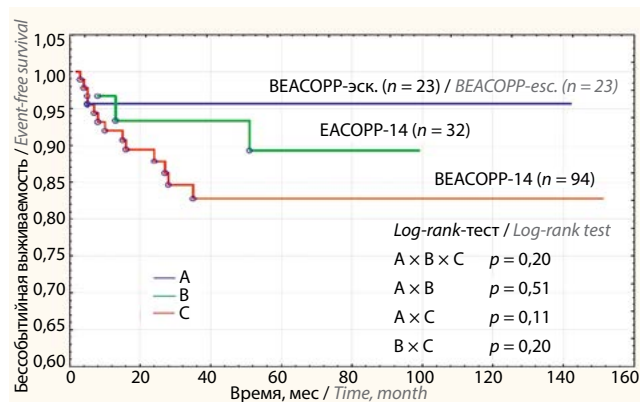


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость в группах пациентов, получавших терапию по программам BEACOPP-эскалированный (BEACOPP-эск.), BEACOPP-14 и EACOPP-14 ± дистанционная лучевая терапия
Fig. 2. Event-free survival in groups of patients treated with BEACOPP-escalated (BEACOPP-esc.), BEACOPP-14 and EACOPP-14 ± radiation therapy

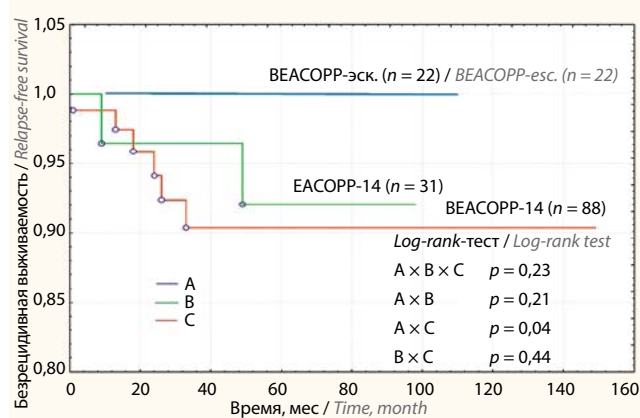


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в группах пациентов, получавших терапию по программам BEACOPP-эскалированный (BEACOPP-эск.), BEACOPP-14 и EACOPP-14 ± дистанционная лучевая терапия
Fig. 3. Relapse-free survival in groups of patients treated with BEACOPP-escalated (BEACOPP-esc.), BEACOPP-14 and EACOPP-14 ± radiation therapy

честве случаев: на фоне программы EACOPP-14 – у 6,3 % больных, BEACOPP-эск. и BEACOPP-14 – у 4,3 % в каждой группе ($p = 0,75$ и $p = 0,68$). У больных преимущественно регистрировалась синусовая тахикардия, брадиаритмия, эпизоды дискомфорта за грудной с признаками ухудшения реполяризации миокарда. Назначение кардиотропных препаратов позволило продолжить ХТ без изменений. Только у 1 больной, у которой развился приступ мерцательной тахикардии, доза доксорубина была уменьшена на 50 % с 4-го цикла BEACOPP-14, в связи с чем ей проведена кардиоверсия кордароном в дозе 900 мг с восстановлением сердечного ритма. В дальнейшем пациентке продолжена ХТ на фоне постоянного приема кордарона в дозе 200 мг.

В структуре инфекционных осложнений преобладали мукозиты, в том числе язвенно-некротического характера, которые наиболее часто (у 74 % больных) отмечались на фоне BEACOPP-эск. В большинстве случаев во всех группах поражение слизистых оболочек

Таблица 3. Токсичность интенсифицированных программ лечения

Table 3. Toxicity of intensified treatment programs

Осложнение Complication	BEACOPP-14 (n = 94), n (%)	EACOPP-14 (n = 32), n (%)	BEACOPP-эск. (n = 23), n (%) BEACOPP-esc. (n = 23), n (%)
Лейкопения III–IV степени Grade III–IV leukopenia	85,5 (91)	31 (97)	23 (100)
Анемия III–IV степени Grade III–IV anemia	33,8 (36)	14 (44)	6 (26)
Тромбоцитопения III–IV степени Grade III–IV thrombocytopenia	12 (13)	8,3 (26)	12 (52,2)
Периферическая полинейропатия Peripheral polyneuropathy	18,8 (20)	7,4 (23)	4,8 (21)
Токсический гепатит Toxic hepatitis	22 (23,4)	7 (21,9)	8 (34,8)

было ассоциировано с грибковой инфекцией (*Candida albicans*) и потребовало назначения противогрибковой терапии. Несколько реже развивались фебрильная нейтропения и герпетическая инфекция (простой герпес 1-го, 2-го типов) преимущественно при режимах BEACOPP-эск. и EACOPP-14. Еще одним из серьезных осложнений была пневмония, чаще регистрировавшаяся при проведении программы BEACOPP-14 (18,1 %) по сравнению с BEACOPP-эск. (8,7 %; $p = 0,19$) и EACOPP-14 (12,5 %; $p = 0,48$) (табл. 4). У 2 (8,7 %) больных, которым в целях формирования адекватного сосудистого доступа перед началом ХТ был установлен центральный венозный катетер, на фоне программы BEACOPP-эск. отмечали инфекции кровотока. У 1 (3,1 %) больной период миелотоксического агранулоцитоза после 2-го курса EACOPP-14 осложнился септическим эндокардитом, который регрессировал на фоне терапии даптомицином.

У 3 пациентов после комбинированного лечения лимфомы Ходжкина развились вторичные опухоли: рак молочной железы (у пациентки через 2 года после окончания лечения по схеме BEACOPP-14 + ДЛТ на остаточную зону в средостении), миело дисплас-

тический синдром (через 6 лет после ХТ по схеме EACOPP-14 + ДЛТ), рак щитовидной железы (через 8 лет после ХТ по схеме BEACOPP-эск. + ДЛТ).

Обсуждение

Мы провели сравнительную оценку 3 интенсифицированных программ ХТ, рекомендованных для лечения первичных больных лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза (Российские клинические рекомендации, рекомендации Национальной сети по борьбе с раком (NCCN)). Анализ полученных результатов лечения по программам BEACOPP-эск., BEACOPP-14 и EACOPP-14 показал высокую их непосредственную эффективность, как было представлено в ряде российских и зарубежных исследований [5, 9, 17, 20]. Частота полных ремиссий была несколько выше после проведения режима BEACOPP-14 (72,3 %) по сравнению с EACOPP-14 и BEACOPP-эск. — 59,4 % ($p = 0,198$) и 60,9 % ($p = 0,32$) соответственно. Применение консолидирующей лучевой терапии позволило улучшить непосредственные результаты лечения: общая частота полных ответов увеличилась на 21,0–37,5 %.

Таблица 4. Инфекционные осложнения

Table 4. Infectious complications

Инфекционное осложнение Infectious complication	BEACOPP-14 (n = 94), n (%)	EACOPP-14 (n = 32), n (%)	BEACOPP-эск. (n = 23), n (%) BEACOPP-esc. (n = 23), n (%)
Мукозит Mucositis	37 (39,3)	18 (56,2)	17 (73,9)
Пневмония Pneumonia	17 (18,1)	4 (12,5)	2 (8,7)
Простой герпес 1-го, 2-го типов Herpes simplex of the 1 st , 2 nd types	16 (17)	10 (31,3)	7 (30,4)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	20 (21,3)	12 (37,5)	9 (39,1)

Частота возникновения рецидивов и прогрессирования заболевания у пациентов после проведения курсов ХТ по программе BEACOPP-14 была выше (12,7 %) по сравнению с режимами EACOPP-14 и BEACOPP-эск. — 9,4 % ($p = 0,59$) и 4,3 % ($p = 0,132$) соответственно. При этом количество циклов (6–8) не влияло на вероятность их развития. Проведение 8 курсов в подавляющем большинстве случаев было сопряжено с развитием как гематологических, так и инфекционных осложнений. Относительно высокая доля неблагоприятных событий после проведения лечения по программе BEACOPP-14, вероятно, обусловлена большим числом пациентов, пролеченных по этой схеме по сравнению с другими программами, а также значительным преобладанием пациентов с поражением костей и костного мозга (см. табл. 1).

У большинства больных с первичной химиорезистентностью (у 7 из 8) и рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина (ранний рецидив у 2 из 3 и поздний рецидив у 4 из 5) удалось достичь контроля над заболеванием благодаря применению ХТ 2-й линии, высокодозной ХТ с аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови в сочетании с иммунотерапией (брентуксимаб ведотин, ниволумаб, пембролизумаб) или без нее.

При медиане наблюдения 46 мес 5-летняя общая выживаемость составила более 93,7 % и на фоне программы BEACOPP-эск. достигла 100 %. Остальные долгосрочные результаты — безрецидивная и бессобытийная выживаемость — на фоне всех программ также были высокие: при BEACOPP-эск. — 100 и 95,5 %, при EACOPP-14 — 92 и 89,2 %, при BEACOPP-14 — 90,3 и 83 % соответственно. Однако статистически значимых различий между показателями не получено, за исключением увеличения безрецидивной выживаемости при применении программы BEACOPP-эск. по сравнению с BEACOPP-14 ($p = 0,04$).

При выполнении интенсивных программ BEACOPP-14, EACOPP-14 и BEACOPP-эск. в 47,5; 68,7 и 47,8 % случаев соответственно потребовалось увеличение интервалов между циклами (в среднем 10 дней), связанное с развитием выраженной лейкопении и инфекционными осложнениями. Однако у большинства пациентов это не повлияло на объем запланированного количества циклов.

Частота развития лейкопении III–IV степени была высокой на фоне всех модификаций программы BEACOPP (90 %), несколько чаще после программ BEACOPP-эск. и EACOPP-14 и увеличивалась при проведении последних циклов, что потребовало более длительного введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. После первых курсов ХТ продолжительная выраженная лейкопения отмечалась преимущественно у пациентов с большим объемом опухолевой массы, поражением костного мозга.

Следующим значимым гематологическим осложнением ХТ явилась выраженная анемия, которую отмечали в основном к 5–6-му циклу. Несколько чаще в про-

центном соотношении анемия III–IV степени наблюдалась при проведении программы EACOPP-14 — у 44 % больных (показатели статистически незначимы), что связано со сравнительно более высокой дозой доксорубицина и сокращенным интервалом между курсами. В 21,8 % случаев после циклов EACOPP-14 потребовалось переливание эритроцитосодержащих компонентов крови (1–2 раза) по сравнению с 14,9 % после BEACOPP-14 ($p = 0,46$) и 8,7 % после BEACOPP-эск. ($p = 0,2$). Всем пациентам с химиоиндуцированной анемией III–IV степени, а также с выраженным снижением уровня гемоглобина до начала лечения в целях коррекции назначали эритропоэтин (аранесп 500 мкг 1 раз в 3 нед) до достижения целевых значений уровня гемоглобина (100–120 г/л).

Тромбоцитопению III–IV степени значительно чаще отмечали при проведении программы BEACOPP-эск. по сравнению с другими интенсифицированными программами (BEACOPP-эск. vs BEACOPP-14, $p = 0,0006$, и BEACOPP-эск. vs EACOPP-14, $p = 0,05$), что согласуется с результатами аналогичных исследований [8, 10, 17]. Примерно трети больных в посткурсовом периоде потребовалось 1–2-кратное переливание тромбоконцентрата. В большинстве случаев при отсутствии инфекционных осложнений перед очередным циклом ХТ отмечалось постепенное восстановление уровня тромбоцитов, что позволяло своевременно продолжить лечение при соблюдении запланированного количества курсов.

Анализ непосредственных побочных эффектов противоопухолевой терапии показал, что на фоне программы BEACOPP-эск. несколько чаще в процентном соотношении, по сравнению с другими программами, отмечалось токсическое поражение печени, обусловленное сочетанным действием более высоких доз гепатотоксичных препаратов (особенно циклофосфана и этопозиды), а также приемом аллопуринола в целях профилактики развития уратной нефропатии. В основном проявления гепатотоксичности наблюдались после проведения первых 2 циклов ХТ. Вероятно, генез этого осложнения обусловлен достаточно быстрым ответом на лечение с повреждением большого числа опухолевых клеток и развитием системной воспалительной реакции. Полагаем, что данный факт требует дополнительных подтверждений с динамической оценкой уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 6, 8, фактора некроза опухоли α и др.), С-реактивного белка в крови пациентов в процессе лечения. Однако у ряда больных повышение печеночных показателей определялось на более поздних сроках лечения и было обусловлено приемом различных антибактериальных и противогрибковых препаратов по поводу инфекционных осложнений. Применение гепатопротекторов позволило в подавляющем большинстве случаев улучшить биохимические показатели функции печени, тем самым нивелируя токсичность лечения, и продолжить ХТ по протоколу.

Частота развития периферической полинейропатии (преимущественно I–II степени) отмечалась в одинаковом числе случаев на фоне всех анализируемых интенсифицированных режимов (20–23 %). Пациентам с начальными признаками периферической нейропатии назначали нейротропные препараты на весь оставшийся период ХТ и в течение нескольких месяцев после ее окончания в зависимости от клинических проявлений.

Явления кардиотоксичности на фоне всех интенсифицированных программ наблюдались в небольшом количестве случаев, несколько чаще при использовании схемы EACOPP-14 (6,3 %). В основном у больных определялись нарушения частоты сердечного ритма без явлений острой ишемии миокарда. Во всех случаях, кроме 1 пациентки с мерцательной аритмией, доза антрациклинового антибиотика была оставлена прежней и лечение продолжалось в соответствии с протоколом.

Среди инфекционных осложнений на фоне программ BEACOPP-эск. и EACOPP-14 наиболее часто отмечали мукозиты, герпетическую инфекцию, фебрильную нейтропению. Однако среди пациентов, которым проводили лечение по схеме BEACOPP-14, в большем числе случаев наблюдалось развитие пневмоний, что, возможно, обусловлено сочетанием факторов: сокращенным межкурсовым интервалом в соответствии с протоколом ХТ и применением блеомицина, характеризующегося легочной токсичностью.

Вторичные опухоли как позднее осложнение развивались достаточно редко, сравнительно чаще в процентном содержании в группе больных, которым проводили лечение по программе BEACOPP-эск. (4,5 %), что согласуется с результатами других работ [7, 17].

После окончания комбинированного лечения ни у одного больного не отмечено клинически значимых признаков лучевых повреждений, что, скорее всего, обусловлено более совершенными возможностями современной лучевой аппаратуры.

Анализ результатов нашего исследования показал высокую противоопухолевую эффективность интенсифицированных программ ХТ у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. Однако данное лечение сопровождается развитием широкого спектра различных по тяжести осложнений. Таким образом, в настоящее время с учетом достигнутых успехов противоопухолевого лечения основными целями являются сохранение уровня эффективности терапии и снижение частоты побочных эффектов и вторичных опухолей. Успешно создаются подходы, которые помогут предсказать, каким пациентам будет достаточен менее агрессивный подход, соответственно, с минимальным количеством токсических осложнений, а каким необходима интенсивная ХТ уже на ранних этапах лечения. Кроме этого, главным условием создания современных программ лечения по-прежнему остаются разработка эффективных

селективно действующих противоопухолевых препаратов и их внедрение в существующие схемы ХТ. При этом важными аспектами являются снижение токсичности лечения и, следовательно, улучшение его переносимости.

По данным многочисленных исследований, именно промежуточная ПЭТ — важный определяющий фактор, позволяющий скорректировать (интенсифицировать или деэскалировать) лечение у больных с распространенными стадиями при сохранении его эффективности. В рандомизированном европейском исследовании AHL2011 показана значимость проведенной ПЭТ-2 после 2 циклов индукции по схеме BEACOPP-эск., что позволило выделить группу больных лимфомой Ходжкина с ранним ответом на лечение, у которых переход на схему ABVD не ухудшил контроль над заболеванием при снижении токсичности по сравнению с контрольной группой (BEACOPP-эск., 6 циклов). В обоих случаях 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила более 85 % [21].

A. Gallamini и соавт. в своем исследовании у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина после 2 циклов ABVD при отрицательном результате по данным ПЭТ-2 продолжали лечение по этой программе, при положительном результате по данным ПЭТ-2 выполняли интенсификацию лечения по схеме BEACOPP-эск. (4 цикла). В группах 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 87 и 60 % соответственно. При этом проведение консолидирующей лучевой терапии у пациентов с отрицательным результатом по данным ПЭТ-2 не влияло на увеличение выживаемости [22]. Несмотря на такую оправданную успешную стратегию эскалации терапии, в 15–20 % случаев могут развиваться рецидивы заболевания в первую очередь у пациентов с исходно распространенными стадиями и неблагоприятными факторами риска. Использование исходно в этой группе пациентов интенсивного подхода может сократить частоту возврата заболевания примерно до 10 % и менее [23].

В целях снижения токсичности и улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов индукционных режимов терапии первичных больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина разрабатываются и широко внедряются в клиническую практику протоколы с включением новых препаратов в первую очередь иммунной направленности, которые оказались высокоэффективны при лечении рецидивов и резистентных форм, — брентуксимаб ведотин, ниволумаб (схемы A-AVD, BrECADD, BrECAPP, Nivo-AVD) [24–26].

Заключение

Программы терапии BEACOPP-14, EACOPP-14 и BEACOPP-эск. показали высокую эффективность у большинства пациентов с впервые выявленной классической лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного

прогноза. Применение консолидирующей лучевой терапии позволило улучшить непосредственные результаты всех программ ХТ и увеличить долгосрочную выживаемость. Лучшие отдаленные результаты отмечены на фоне программы BEACOPP-эск. Однако это может быть следствием большой разницы в числе пациентов

в анализируемых группах, что требует дополнительных подтверждений. Все модификации программы BEACOPP характеризуются достаточно хорошей переносимостью, несмотря на несколько более выраженную токсичность программы BEACOPP-эск., и выполнимы в полном объеме у большинства больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. Hay A.E., Klimm B., Chen B.E. et al. Treatment of stage I–II a non-bulky Hodgkin's lymphoma (HL): an individual patient-data comparison of German Hodgkin study group (GHSG) HD10 and HD11 combined-modality therapy (CMT) and NCIC clinical trials group (NCIC CTG) HD.6 ABVD Alone. *Blood* 2015;120:548.
3. Horning S., Chao N., Negrin R. et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the stanford university results and prognostic indices. *Blood* 1997;89(3):801–13.
4. Josting A., Franklin J., May M. et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002;20(1):221–30. DOI:10.1200/JCO.20.1.221.
5. Skoetz N., Trelle S., Rancea M. et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(10):943–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70341-3.
6. Borchmann P. Early intensification treatment approach in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(1):65–74. DOI: 10.1016/j.hoc.2013.10.002.
7. Engert A., Diehl V., Franklin J. et al. Escalated dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4548–54. DOI: 10.1200/jco.2008.19.8820.
8. Sieber M., Bredenfeld H., Josting A. et al. 14-day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(9):1734–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.028.
9. Engert A., Haverkamp H., Kobe C. et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379(9828):1791–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5.
10. Borchmann P., Haverkamp H., Diehl D. et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4234–42. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.9549.
11. Винокуров А.А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И., Моисеева Т.Н. Оценка гонадотоксичности терапии по схеме BEACOPP-14 у молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина Клиническая онкогематология 2011;4(3): 235–9. [Vinokurov A.A., Varfolomeeva S.R., Tarusin D.I., Moiseeva T.N. Gonadotoxicity evaluation of BEACOPP-14 therapy in young men cured of Hodgkin's lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2011;4(3):235–9. (In Russ.)].
12. Behringer K., Mueller H., Goergen H. et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol* 2013;31(2):231–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.3721.
13. Behringer K., Wildt L., Mueller H. et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol* 2010;21(10):2052–60. DOI: 10.1093/annonc/mdq066.
14. Eichenauer D.A., Thielen I., Haverkamp H. et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2014;123(11):1658–64. DOI: 10.1182/blood-2013-07-512657.
15. Skoetz N., Will A., Monsef I. et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database of Syst Rev* 2017;5(5):CD007941. DOI: 10.1002/14651858.CD007941.pub3.
16. Martin W.G., Ristow K.M., Habermann T.M. et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 005;23(30): 7614–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.7243.
17. Демина Е.А., Леонтьева А.А., Тумян Г.С. и др. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность интенсивной схемы EACOPP-14 (опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). *Клиническая онкогематология* 2017;10(4):443–52. [Demina E.A., Leontieva A.A., Tumyan G.S. et al. First-line therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma: efficacy and toxicity of intensive EACOPP-14 program (N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Center data). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(4): 443–52. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-443-452.
18. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1244–53. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244.
19. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin Lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059–68. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
20. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клитченко Т.Ю. и др. Лимфома Ходжкина: результаты анализа данных

- регионального регистра (Волгоград). Клиническая онкогематология 2019;12(4):363–76. [Kaplanov K.D., Volkov N.P., Klitochenko T.Yu. et al. Hodgkin's Lymphoma: Analysis Results of Volgograd Regional Registry. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2019;12(4):363–76. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-363-376.
21. Casasnovas R.O., Bouabdallah R., Brice P. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(2):202–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30784-8.
 22. Gallamini A., Tarella C., Viviani S. et al. Early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission tomography/computed tomography scan after two ABVD cycles: long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 trial. *J Clin Oncol* 2018;36(5):454–62. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.2543.
 23. Vassilakopoulos T.P., Johnson W.M. Treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol* 2016;53(3):171–9. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2016.05.006.
 24. Straus D.J., Długosz-Danecka M., Alekseev S. et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood* 2020;135(10):735–42. DOI: 10.1182/blood.2019003127.
 25. Eichenauer D.A., Plütschow A., Kreissl S. et al. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol* 2017;18(12):1680–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30696-4.
 26. Ramchandren R., Domingo-Domènech E., Rueda A. et al. Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: safety and efficacy in the phase II CheckMate 205 study. *J Clin Oncol* 2019;37(23):1997–2007. DOI: 10.1200/JCO.19.00315.

Вклад авторов

А.М. Червонцева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи;
 М.А. Вернюк: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;
 Е.Е. Гушина, И.В. Черкашина, О.А. Павлова, Л.С. Хайруллина: предоставление материалов исследования;
 А.А. Феденко: окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

A.M. Chervontseva: concept and design development, data collection and analysis, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing;
 M.A. Verniuk: provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final approval of the article;
 E.E. Gushchina, I.V. Cherkashina, O.A. Pavlova, L.S. Khayrullina: provision of research materials;
 A.A. Fedenko: final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Червонцева / A.M. Chervontseva: <https://orcid.org/0000-0002-8498-6289>
 М.А. Вернюк / M.A. Verniuk: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>
 Е.Е. Гушина / E.E. Gushchina: <https://orcid.org/0000-0002-5625-3635>
 И.В. Черкашина / I.V. Cherkashina: <https://orcid.org/0000-0001-7096-4700>
 Л.С. Хайруллина / L.S. Khayrullina: <https://orcid.org/0000-0001-8520-0711>
 А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 12.02.2021. **Принята к публикации:** 13.04.2021.

Article submitted: 12.02.2021. **Accepted for publication:** 13.04.2021.