

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## LYMPHOID TUMORS

### Результаты российской многоцентровой кооперативной проспективно-ретроспективной наблюдательной программы лечения лимфомы Ходжкина RNWONG-HD1

### Results of the Russian Multi-Center Cooperative Prospective-Retrospective Observational Program for Hodgkin's Lymphoma Treatment RNWONG-HD1

*И.С. Моисеев<sup>1</sup>, С.М. Алексеев<sup>2,24</sup>, Н.Б. Михайлова<sup>1</sup>,  
К.Д. Капланов<sup>3,21</sup>, М.В. Демченкова<sup>4</sup>, Л.В. Анчукова<sup>5</sup>,  
В.В. Байков<sup>1</sup>, А.М. Беляев<sup>2</sup>, Ю.А. Васильева<sup>6</sup>,  
Н.П. Волков<sup>1</sup>, Ю.Н. Виноградова<sup>7</sup>, А.Ю. Зарицкий<sup>8</sup>,  
А.Е. Здоров<sup>9</sup>, Н.В. Ильин<sup>7</sup>, Л.О. Кашинцева<sup>10</sup>,  
Е.В. Кондакова<sup>1</sup>, П.В. Коцелябина<sup>1</sup>, В.А. Лапин<sup>11</sup>,  
К.В. Лепик<sup>1</sup>, И.В. Лесечко<sup>12</sup>, В.М. Моисеенко<sup>13</sup>,  
Г.М. Манихас<sup>14</sup>, Н.В. Медведева<sup>15</sup>, Ю.А. Олейник<sup>2</sup>,  
Е.С. Павлюченко<sup>16</sup>, К.С. Парфенова<sup>17</sup>, Е.В. Патракова<sup>18</sup>,  
А.В. Пройдаков<sup>19</sup>, Д.В. Сайдуллаева<sup>20</sup>, Е.В. Тарасова<sup>21</sup>,  
А.Л. Шипаева<sup>22</sup>, Т.В. Шнейдер<sup>23</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>1</sup>*

*IS Moiseev<sup>1</sup>, SM Alekseev<sup>2,24</sup>, NB Mikhailova<sup>1</sup>,  
KD Kaplanov<sup>3,21</sup>, MV Demchenkova<sup>4</sup>, LV Anchukova<sup>5</sup>,  
VV Baikov<sup>1</sup>, AM Belyaev<sup>2</sup>, YuA Vasil'eva<sup>6</sup>, NP Volkov<sup>1</sup>,  
YuN Vinogradova<sup>7</sup>, AYU Zaritskey<sup>8</sup>, AE Zdorov<sup>9</sup>, NV Il'in<sup>7</sup>,  
LO Kashintseva<sup>10</sup>, EV Kondakova<sup>1</sup>, PV Kotselyabina<sup>1</sup>,  
VA Lapin<sup>11</sup>, KV Lepik<sup>1</sup>, IV Lesechko<sup>12</sup>, VM Moiseenko<sup>13</sup>,  
GM Manikhas<sup>14</sup>, NV Medvedeva<sup>15</sup>, YuA Oleinik<sup>2</sup>,  
ES Pavlyuchenko<sup>16</sup>, KS Parfenova<sup>17</sup>, EV Patrakova<sup>18</sup>,  
AV Proidakov<sup>19</sup>, DV Saidullaeva<sup>20</sup>, EV Tarasova<sup>21</sup>,  
AL Shipaeva<sup>22</sup>, TV Shneider<sup>23</sup>, BV Afanasyev<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ул. Ленинградская, д. 68, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

<sup>4</sup> ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», ул. Фрунзе, д. 32, Иркутск, Российская Федерация, 664035

<sup>5</sup> БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», ул. Лечебная, д. 17, Вологда, Российская Федерация, 160002

<sup>6</sup> ГБУЗ «Псковский онкологический диспансер», ул. Вокзальная, д. 15а, Псков, Российская Федерация, 180004

<sup>7</sup> ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, ул. Ленинградская, д. 70, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

<sup>8</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

<sup>9</sup> ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова», ул. Пирогова (Перевалка р-н), д. 3, Петрозаводск, Республика Карелия, Российская Федерация, 185002

<sup>10</sup> ГУЗ «Тульская областная клиническая больница», ул. Яблочкова, д. 1а, Тула, Российская Федерация, 300053

<sup>11</sup> ГБУЗ «Ярославская областная клиническая больница», ул. Яковлевская, д. 7, Ярославль, Российская Федерация, 150062

<sup>12</sup> ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», ул. Октябрьская, д. 182а, Ставрополь, Российская Федерация, 355047

<sup>13</sup> ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», ул. Ленинградская, д. 68А, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758

<sup>1</sup> RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

<sup>2</sup> NN Petrov National Medical Cancer Research Center, 68 Leningradskaya str., Pesochnyi settlement, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

<sup>3</sup> SP Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

<sup>4</sup> Regional Oncology Dispensary, 32 Frunze str., Irkutsk, Russian Federation, 664035

<sup>5</sup> Vologda Regional Clinical Hospital, 17 Lechebnaya str., Vologda, Russian Federation, 160002

<sup>6</sup> Pskov Oncology Dispensary, 15a Vokzalnaya str., Pskov, Russian Federation, 180004

<sup>7</sup> AM Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies, 70 Leningradskaya str., Pesochnyi settlement, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

<sup>8</sup> VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

<sup>9</sup> VA Baranov Republican Hospital, 3 Pirogova str. (Perevalka district), Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russian Federation, 185002

<sup>10</sup> Tula Regional Clinical Hospital, 1a Yablochkova str., Tula, Russian Federation, 300053

<sup>11</sup> Yaroslavl Regional Clinical Hospital, 7 Yakovlevskaya str., Yaroslavl, Russian Federation, 150062

<sup>12</sup> Stavropol Krai Clinical Oncology Dispensary, 182a Oktyabrskaya str., Stavropol, Russian Federation, 355047

<sup>13</sup> Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), 68A Leningradskaya str., Pesochnyi settlement, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

<sup>14</sup> Municipal Clinical Oncology Dispensary, 3/5 2-ya Berezovaya alley, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

<sup>15</sup> Municipal Clinical Hospital No. 31, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110

<sup>14</sup> ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 2-я Березовая аллея, д. 3/5, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

<sup>15</sup> ГУЗ «Городская клиническая больница № 31», пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110

<sup>16</sup> Клиника им. Э.Э. Эйхвальда, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», ул. Кировская, д. 41, корп. 7, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191123

<sup>17</sup> ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», ул. Солнечная, д. 11, Сызрань, Российская Федерация, 446020

<sup>18</sup> БУЗ «Вологодская областная клиническая больница № 2», ул. Данилова, д. 15, Череповец, Вологодская обл., Российская Федерация, 162602

<sup>19</sup> ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер», Ньючмское ш., д. 46, ПГТ Краснозатонский, Сыктывкар, Республика Коми, Российская Федерация, 167904

<sup>20</sup> ГБУЗ «Тверской областной онкологический диспансер», ул. 15 лет Октября, д. 57/37, Тверь, Российская Федерация, 170008

<sup>21</sup> БУЗ «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава УР, Воткинское ш., д. 57, Ижевск, Российская Федерация, 426039

<sup>22</sup> ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», ул. им. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138

<sup>23</sup> ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», пр-т Луначарского, д. 45, корп. 2А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291

<sup>24</sup> ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л.Д. Романа», ул. Заозерная, д. 2, пос. Кузьмолковский, Всеволожский р-н, Ленинградская область, Российская Федерация, 188663

<sup>16</sup> EE Eikhvald Clinic, II Mechnikov North-Western State Medical University, 41 bld. 7 Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191123

<sup>17</sup> Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, 11 Solnechnaya str., Syzran, Russian Federation, 446020

<sup>18</sup> Vologda Regional Clinical Hospital No. 2, 15 Danilova str., Cherepovets, Vologda Region, Russian Federation, 162602

<sup>19</sup> Komi Republican Oncology Dispensary, 46 Nyuvchimsкое sh., Krasnozatonskii town settlement, Syktывkar, Republic of Komi, Russian Federation, 167904

<sup>20</sup> Tver Regional Oncology Dispensary, 57/37 15 let Oktyabrya str., Tver, Russian Federation, 170008

<sup>21</sup> First Republican Clinical Hospital, 57 Votkinsкое sh., Izhevsk, Russian Federation, 426039

<sup>22</sup> Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, 78 Zemlyachki str., Volgograd, Russian Federation, 400138

<sup>23</sup> Leningrad Regional Clinical Hospital, 45 bld. 2A Lunacharskogo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

<sup>24</sup> LD Roman Leningrad Regional Clinical Oncology Dispensary, 2 Zaozernaya str., Kuzmolovskii settlement, Vsevolozhskii district, Leningrad Region, Russian Federation, 188663

## РЕФЕРАТ

**Цель.** Наблюдательная программа была направлена на получение данных об особенностях распространения классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) в Российской Федерации, вариантах терапии и клинических исходах лечения. Цель проспективной части программы заключалась в стандартизации подходов к лечению и сравнении его результатов с терапией вне рамок протокола.

**Материалы и методы.** В проспективно-ретроспективной наблюдательной программе по лечению лимфомы Ходжкина участвовало 32 региональных и федеральных центра. Включено 218 пациентов, из них 21 в проспективную часть программы RNWOHG-HD1 (Russian North-West Oncology and Hematology Group — Hodgkin Disease Study 1). Медиана возраста составила 36 лет (диапазон 22–87 лет). I и II стадии кЛХ определены у 48 % пациентов, III–IV — у 52 %. В проспективной части программы использовался эскалационный протокол при I–IIA стадиях и отсутствии факторов риска, деэскалационный протокол — у пациентов с распространенными стадиями. В анализ общей (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) включено 160 и 152 пациента соответственно. ПЭТ-КТ использовалась для оценки ответа у 33 % пациентов.

**Результаты.** В исследовании применялись следующие схемы химиотерапии первой линии: ABVD в 42 % случаев, BEACOPPst — в 11 %, BEACOPP-14 — в 17 %, BEACOPPesc — в 25 %, EACOPP — в 1 %. После завершения первой линии терапии частота объективного ответа составила 91%, в т. ч. 61% полных ответов. Структура ответа статистически значимо не различалась в группах неинтенсивной химиотерапии (ABVD и BEACOPPst), интенсифицированных режимов (BEACOPP-14, BEACOPPesc, EACOPP) и лечения по протоколу RNWOHG-HD1 (91, 92

## ABSTRACT

**Aim.** The observational program was aimed at obtaining data on classical Hodgkin's lymphoma (cHL) incidence in the Russian Federation, therapy options, and clinical outcomes of treatment. The aim of the prospective part of the program was to standardize the approaches to therapy and to compare its outcomes with off-protocol treatment.

**Materials & Methods.** The prospective-retrospective observational program for Hodgkin's lymphoma treatment engaged 32 regional and federal centers. It included 218 patients, 21 out of them were included into the prospective part of the RNWOHG-HD1 (Russian North-West Oncology and Hematology Group — Hodgkin Disease Study 1) program. The median age was 36 years (range 22–87 years). cHL stages I/II were identified in 48 % of patients, III/IV stages were reported in 52 % of patients. The prospective part of the program used escalating protocol in patients with stages I/IIA and without risk factors and de-escalating protocol in patients with advanced stages. Overall (OS) and progression-free (PFS) survivals were analyzed in 160 and 152 patients, respectively. PET-CT was used to assess the response in 33 % of patients.

**Results.** The study used the following first-line chemotherapy regimens: ABVD in 42 %, BEACOPPst in 11 %, BEACOPP-14 in 17 %, BEACOPPesc in 25 %, and EACOPP in 1 % of cases. After the completion of first-line therapy objective response rate was 91 % including 61 % of complete responses. Response structure did not significantly differ in the groups of non-intensive therapy (ABVD and BEACOPPst), intensified regimens (BEACOPP-14, BEACOPPesc, and EACOPP), and treatment according to the RNWOHG-HD1 protocol (91 %, 92 %, and 96 %, respectively;  $p = 0.7226$ ). In the total cohort the 3-year OS was 97 % (95% confidence interval [95% CI] 94–99 %), PFS was 87 % (95% CI 80–92 %). The 3-year PFS did not differ in ABVD, BEACOPPst, BEACOPP-14, BEACOP-

и 96 % соответственно;  $p = 0,7226$ ). В общей группе пациентов 3-летней ОВ составила 97 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 94–99 %), ВБП — 87 % (95% ДИ 80–92 %). 3-летняя ВБП не различалась в группах пациентов, получавших ABVD, BEACOPPst, BEACOPP-14, BEACOPPesc и терапию по протоколу RNWONG-HD1 ( $p = 0,37$ ). Международный прогностический индекс (IPS) позволил получить статистически значимые результаты прогноза ВБП за счет пациентов с оценкой 5–6 баллов, но не 1–4 балла ( $p = 0,0028$ ).

**Заключение.** Наблюдательная программа продемонстрировала, что большинство участвовавших центров использует риск-адаптированный подход ABVD/BEACOPPesc, что определяет отсутствие различий в ВБП при этих вариантах химиотерапии. Исследование выявило необходимость использования ПЭТ-КТ для оценки ответа, т. к. одна КТ не позволяет дифференцировать полный и частичный ответы у значительного числа пациентов. В РФ вполне может быть реализована проспективная унифицированная программа лечения КЛХ.

**Ключевые слова:** классическая лимфома Ходжкина, многоцентровое исследование, ABVD, BEACOPP, позитронно-эмиссионная томография, риск-адаптированная терапия.

**Получено:** 25 мая 2021 г.

**Принято в печать:** 30 августа 2021 г.

*Для переписки:* Иван Сергеевич Моисеев, канд. мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: 8(812)338-62-65; e-mail: moisiv@mail.ru

*Для цитирования:* Моисеев И.С., Алексеев С.М., Михайлова Н.Б. и др. Результаты российской многоцентровой кооперативной проспективно-ретроспективной наблюдательной программы лечения лимфомы Ходжкина RNWONG-HD1. Клиническая онкогематология. 2021;14(4):455–65.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-455-465

Pesc, and RNWONG-HD1 recipients ( $p = 0.37$ ). International Prognostic Score (IPS) yielded significant results in PFS prediction for patients with IPS score of 5–6, but not for those with IPS score of 1–4 ( $p = 0.0028$ ).

**Conclusion.** The observational program showed that the majority of participating centers use the risk-adapted ABVD/BEACOPPesc approach which explains no difference in PFS being found with the use of these chemotherapy options. The study demonstrated the need for PET-CT to assess the response since the CT alone cannot distinguish between complete and partial responses in a considerable number of patients. The prospective unified program for cHL treatment may well be implemented in the Russian Federation.

**Keywords:** classical Hodgkin's lymphoma, multi-center study, ABVD, BEACOPP, positron emission tomography, risk-adapted therapy.

**Received:** May 25, 2021

**Accepted:** August 30, 2021

*For correspondence:* Ivan Sergeevich Moiseev, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: 8(812)338-62-65; e-mail: moisiv@mail.ru

*For citation:* Moiseev IS, Alekseev SM, Mikhailova NB, et al. Results of the Russian Multi-Center Cooperative Prospective-Retrospective Observational Program for Hodgkin's Lymphoma Treatment RNWONG-HD1. Clinical oncohematology. 2021;14(4):455–65. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-455-465

## ВВЕДЕНИЕ

Классическая лимфома Ходжкина (КЛХ) — опухоль лимфатической системы В-клеточного происхождения, морфологическим субстратом которой являются крупные многоядерные клетки Березовского—Рид—Штернберга и одноядерные клетки Ходжкина, лакунарные клетки, мумифицированные формы, обычно располагающиеся среди выраженного иммунного микроокружения [1]. ЛХ составляет до  $1/3$  в эпидемиологической структуре злокачественных лимфом. Заболеваемость КЛХ в Российской Федерации составляет около 2,1 случая на 100 000 населения (~3150 впервые выявленных больных в год), 2,2 и 2,8 случая на 100 000 населения в странах Европы и США соответственно [2–4]. В отличие от других злокачественных лимфом, заболеваемость которыми растет вместе с возрастом, частота данного заболевания имеет бимодальное распределение с пиками в 25–30 и 55 лет и старше [5, 6]. Высокая распростра-

ненность среди пациентов трудоспособного возраста подчеркивает особую социальную значимость этого заболевания.

ЛХ — одно из немногих онкологических заболеваний, при котором успехи химиотерапии были наиболее значимыми. С внедрением схем полихимиотерапии MOPP (мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин и преднизолон) в 1964 г. и ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин) в 1973 г. до 70 % пациентов получили возможность полного излечения после первой линии противоопухолевого воздействия [7, 8]. Схема ABVD до настоящего времени остается стандартом лечения ЛХ в ряде стран, в частности США [9]. Тем не менее проблема прогрессирования и рецидивов заболевания, развивающихся у  $1/3$  пациентов в течение 5 лет, сохраняет свою актуальность [9]. Дальнейшее улучшение результатов первой линии терапии КЛХ связано в первую очередь с программной химиотерапией BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин и преднизолон), а также эскалированным режимом BEACOPP

(BEACOPPesc), разработанным Германской группой по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG). В рандомизированном исследовании применение BEACOPPesc приводило к значимому улучшению выживаемости без прогрессирования (ВБП) как по сравнению со схемой терапии ABVD, так и стандартным BEACOPP (BEACOPPst) [10]. Эти результаты были в последующем подтверждены рядом работ [11–13]. Применение BEACOPPesc, по данным этих исследований, позволяет излечить до 87 % пациентов.

Несмотря на высокую эффективность программы BEACOPPesc, не все системы здравоохранения способны воспроизводить этот подход к лечению. Кроме того, применение BEACOPPesc в сочетании с лучевой терапией связано со значительной частотой вторичных опухолей, достигающей 25 % в течение последующих 20–30 лет, и значительной частотой нарушения фертильности [14, 15]. В связи с этим последующие исследования были сфокусированы на стратегиях, которые сводят к минимуму токсичность без снижения эффективности контроля над заболеванием. В первую очередь такие исследования оценивали возможность отказа от лучевой терапии [16]. Однако в последние годы важным подходом к оптимизации терапии первой линии стало внедрение риск-адаптированной стратегии лечения, основанной на промежуточном ответе после 2 курсов химиотерапии по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [16]. Такие исследования можно разделить на эскалационные, когда стартовая терапия основана на ABVD, а в случае неоптимального ответа на первые 2 курса осуществляется переход на цикл химиотерапии BEACOPPesc или BEACOPP-14 [18], и дезэскалационные, когда, наоборот, при полном ПЭТ-отрицательном ответе после 2 курсов BEACOPPesc осуществляется переход на менее токсичные программы ABVD и AVD [19]. Отсроченная токсичность таких протоколов в настоящее время неизвестна.

Несмотря на наличие большого количества эпидемиологических и клинических данных по лечению кЛХ в странах Западной Европы и Северной Америки, в Российской Федерации число популяционных исследований ограничено. Преимущественно опубликована статистика лечения кЛХ в крупных онкологических центрах. К таким публикациям можно отнести ранний опыт применения полихимиотерапии COPP/MOP с 25-летней ВБП около 50 % [20, 21], ABVD с 25-летней ВБП 73 % [21], различных вариантов протокола BEACOPP, включая BEACOPPst, EACOPP, BEACOPP с дакарбазином, BEACOPP-14 и BEACOPPesc, с 3-летней ВБП 81–96 % [21–23]. Тем не менее в РФ отсутствовали популяционные исследования особенностей клинических проявлений кЛХ и эффективности терапии, в связи с чем была инициирована проспективно-ретроспективная программа по лечению кЛХ в Северо-Западном федеральном округе РФ с возможностью присоединения центров из других регионов РФ.

тивной наблюдательной программы с элементом проспективного протокола лечения. Данное многоцентровое кооперативное проспективно-ретроспективное исследование посвящено анализу стратегии терапии первой линии у пациентов с впервые диагностированной кЛХ с ранними и распространенными стадиями заболевания. Ретроспективная часть программы не предусматривала вмешательство в обычный лечебный процесс, для достижения целей исследования проводился анализ медицинской документации пациентов. Хранение личной информации об участниках исследования обеспечивалось в соответствии с требованиями законодательства РФ об охране персональных данных.

В исследование включались взрослые пациенты мужского или женского пола в возрасте 18 лет и старше с гистологически подтвержденным диагнозом кЛХ I–IV стадии в соответствии с классификацией Ann Arbor, получавшие лечение в условиях существующей медицинской практики с мая 2017 г. по март 2018 г.

Дизайн проспективной части кооперативной программы представлен на рис. 1.

Критериями включения в проспективную часть исследования RNWONG-HD1 (Russian North-West Oncology and Hematology Group — Hodgkin Disease Study 1) в рамках наблюдательной программы служили:

- 1) пациенты мужского или женского пола в возрасте 18 лет и старше;
- 2) пациенты с ЛХ, ранее не получавшие лечения по данному показанию, с рецидивом или прогрессированием ЛХ после терапии первой линии, с первым рецидивом или прогрессированием после аутоТГСК;
- 3) гистологически и иммуногистохимически подтвержденный диагноз кЛХ согласно действующей классификации Всемирной организации здравоохранения (нодулярный склероз, смешанно-клеточный вариант, вариант, богатый лимфоцитами, лимфоидное истощение или же кЛХ без дополнительных уточнений);
- 4) общесоматический статус по шкале ECOG  $\leq 3$  баллов;
- 5) наличие измеряемых очагов, поддающихся двумерному измерению при регистрации рентгенологическим методом (предпочтительно спиральной КТ) в соответствии с пересмотренными критериями оценки ответа для злокачественных лимфом, изложенных в руководстве Международной рабочей группы (Cheson, 2007);
- 6) клинические лабораторные показатели, полученные в течение 7 дней до начала лечения:
  - абсолютное число нейтрофилов  $\geq 1500$ /мкл, за исключением известного поражения костного мозга при ЛХ;
  - абсолютное число тромбоцитов  $\geq 25\ 000$ /мкл, за исключением известного поражения костного мозга при ЛХ;
  - общий билирубин  $\leq 1,5 \times$  ВГН (верхняя граница нормы), за исключением случаев, когда известно, что повышение уровня связано с синдромом Жильбера;

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представляем результаты российской многоцентровой кооперативной проспективно-ретроспек-



**Таблица 1.** Характеристика пациентов (n = 218)

Показатель	Пациенты, n (%)
<b>Пол</b>	
Мужчины	104 (48)
Женщины	114 (52)
Медиана (диапазон) возраста, лет	36 (22–87)
<b>Гистологические варианты кЛХ</b>	
Нодулярный склероз	153 (71)
Смешанно-клеточный	53 (24)
Богатый лимфоцитами	7 (3)
Лимфоидное истощение	5 (2)
Наличие В-симптомов ко времени диагностики	112 (52)
<b>Клиническая стадия заболевания по Ann Arbor</b>	
I	14 (6)
II	91 (42)
III	58 (27)
IV	55 (25)

ответа на терапию проводилась в соответствии с критериями Lugano-2014 после 2, 4 циклов и по завершении терапии. Полный ответ (ПО) оценивался как ПЭТ-отрицательный статус (Deauville  $\leq$  3) даже при сохраняющихся резидуальных массах, частичный ответ (ЧО) определялся при регрессии 6 наиболее крупных опухолевых масс на минимум 50 % при отсутствии появления новых очагов поражения и одного или более ПЭТ-положительного опухолевого очага. Прогрессирование и рецидив — появление новых опухолевых очагов более 1,5 см, или увеличение на 50 % суммы диаметров по крайней мере одного из опухолевых очагов, или увеличение на 50 % в одном измерении ранее существовавшего очага более 1 см, или появление новых ПЭТ-положительных опухолевых очагов (Deauville  $>$  3) [24].

В качестве первичной конечной точки была выбрана ВБП. Вторичными конечными точками были

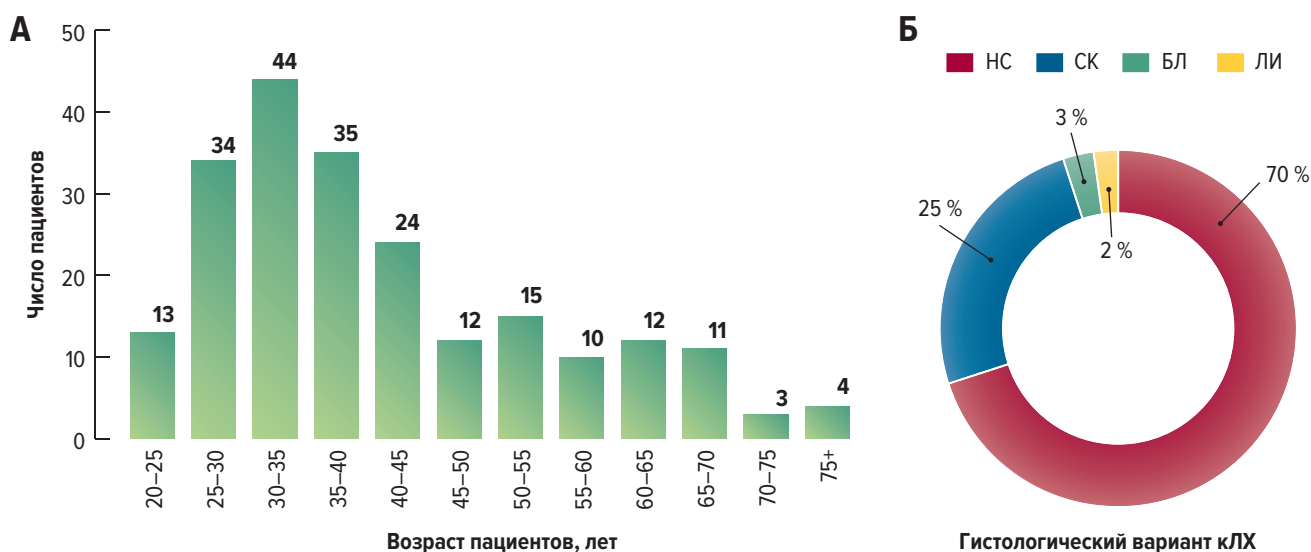
общая выживаемость (ОВ), частота ПО, рецидивов и прогрессирования заболевания, а также частота ПЭТ-отрицательного статуса после 2-го цикла химиотерапии.

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась путем анализа выживаемости методом Каплана—Мейера. Для построения кривых ОВ продолжительность жизни рассчитывалась от начала терапии до смерти по любой причине. Для построения кривых ВБП рассчитывалось время от начала терапии до прогрессирования опухоли, развития рецидива или смерти по любой причине. Сравнение показателей ВБП и ОВ между группами лечения проводилось с использованием лог-рангового теста, сравнение непараметрических величин между группами — с помощью теста Манна—Уитни. Статистическая значимость для всех тестов устанавливалась на уровне  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

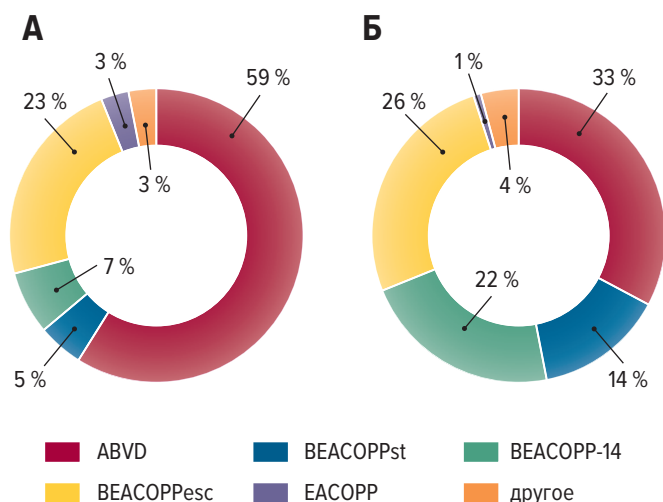
В программу было включено 218 пациентов (104 мужчины и 114 женщин) из 32 регионов РФ. При этом включение 77 % пациентов было осуществлено участниками исследования из Санкт-Петербурга, Иркутской, Волгоградской, Вологодской, Тверской и Ленинградской областей, Ставропольского края. Медиана возраста пациентов составила 36 лет (диапазон 22–87 лет). Среди гистологических вариантов кЛХ преобладал нодулярный склероз (70 %). Возрастное распределение и структура гистологических вариантов заболевания пациентов, включенных в наблюдательную программу, соответствуют опубликованным литературным и эпидемиологическим данным (рис. 2). В-симптомы наблюдались у 52 %



**Рис. 2.** (А) Возрастное распределение пациентов ко времени постановки диагноза кЛХ. (Б) Структура гистологических вариантов кЛХ в исследуемой популяции

БЛ — богатый лимфоцитами; кЛХ — классическая лимфома Ходжкина; ЛИ — лимфоидное истощение; НС — нодулярный склероз; СК — смешанно-клеточный.

**Fig. 2.** (A) Age distribution of patients at the time of cHL diagnosis. (B) The structure of histological variants of cHL in the studied population  
БЛ — lymphocyte-rich; кЛХ — classical Hodgkin's lymphoma; ЛИ — lymphocyte-depleted; НС — nodular sclerosis; СК — mixed cellularity.



**Рис. 3.** Распределение пациентов с (А) ранними и (Б) распространенными стадиями КЛХ в соответствии с вариантом химиотерапии первой линии

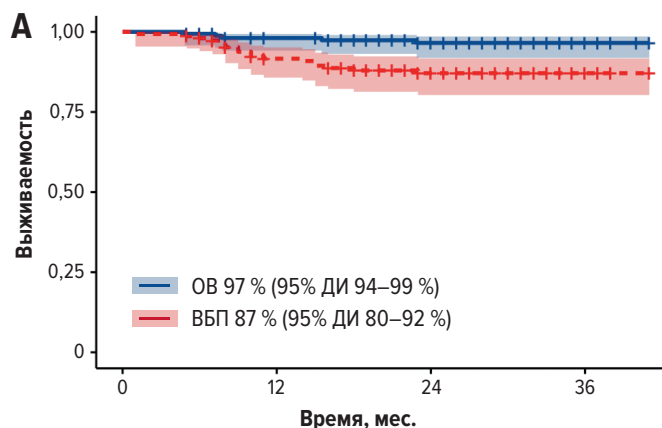
**Fig. 3.** Distribution of patients with (A) early and (B) advanced stages in accordance with first-line chemotherapy regimen

пациентов. Наиболее распространенной оказалась II клиническая стадия заболевания (42 %). Терапию в соответствии с проспективной частью программы получили 37 (17 %) из 218 больных. Детальные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Структура химиотерапии первой линии в исследуемой группе пациентов включала применение режима ABVD в 42 % случаев, BEACOPPst — в 11 %, BEACOPP-14 — в 17 %, BEACOPPesc — в 25 %, EACOPP — в 1 % и других вариантов терапии — в 3 %. Клиники, включившие в исследование более 10 пациентов, статистически значимо чаще использовали схемы BEACOPPesc и BEACOPP-14 (56 vs 34 %;  $p = 0,003$ ). При ранних стадиях КЛХ терапию ABVD получало 59 % пациентов, BEACOPPst — 5 %, режимы BEACOPP-14 и BEACOPPesc — 30 % и EACOPP — 3 % (рис. 3, А). В группе с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом интенсифицированные режимы терапии были назначены 34 % больных. При распространенных стадиях терапию ABVD получало 33 % пациентов, BEACOPPst — 14 %, режимы BEACOPP-14 и BEACOPPesc — 48 % и EACOPP — 1 % (рис. 3, Б).

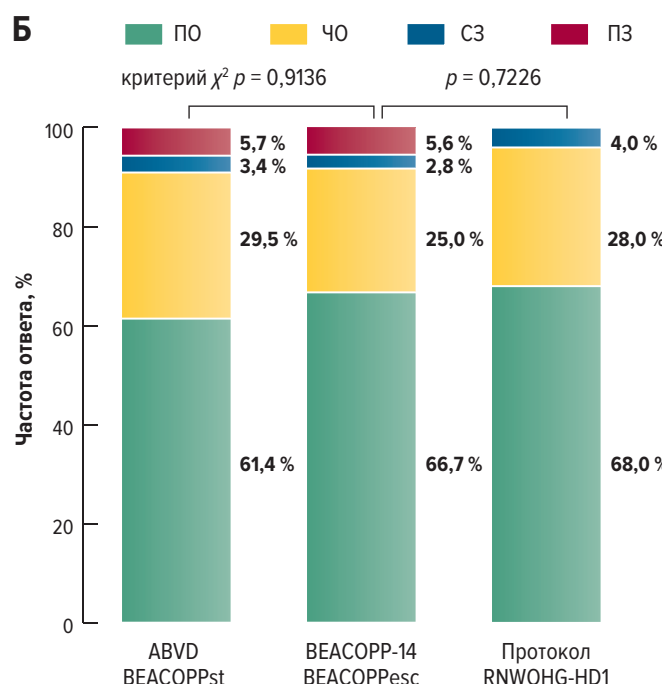
ПЭТ-КТ в качестве метода оценки ответа на терапию использовалась в 33 % случаев. Промежуточная оценка ответа после 2 циклов терапии продемонстрировала 92 % объективных ответов (ОО), в т. ч. 28 % ПО. Частота ОО после завершения первой линии терапии в исследовании составила 91 %, в т. ч. 61 % ПО. Обращает на себя внимание высокая частота ЧО — 28 % в общей группе. При сравнительном анализе структуры ответа в группах неинтенсивной химиотерапии (ABVD, BEACOPPst), интенсифицированных режимов (BEACOPP-14, BEACOPPesc, EACOPP) и лечения по протоколу RNWONG-HD1 статистически значимых различий не выявлено (частота ОО — 91, 92 и 96 % соответственно;  $p = 0,7226$ ) (рис. 4, Б).

Из 218 пациентов наблюдательной программы в анализ ОВ было включено 165, в анализ структуры ответа — 160, ВБП — 152, промежуточного ответа — 130. Медиана наблюдения в исследуемой группе



Пациенты с риском

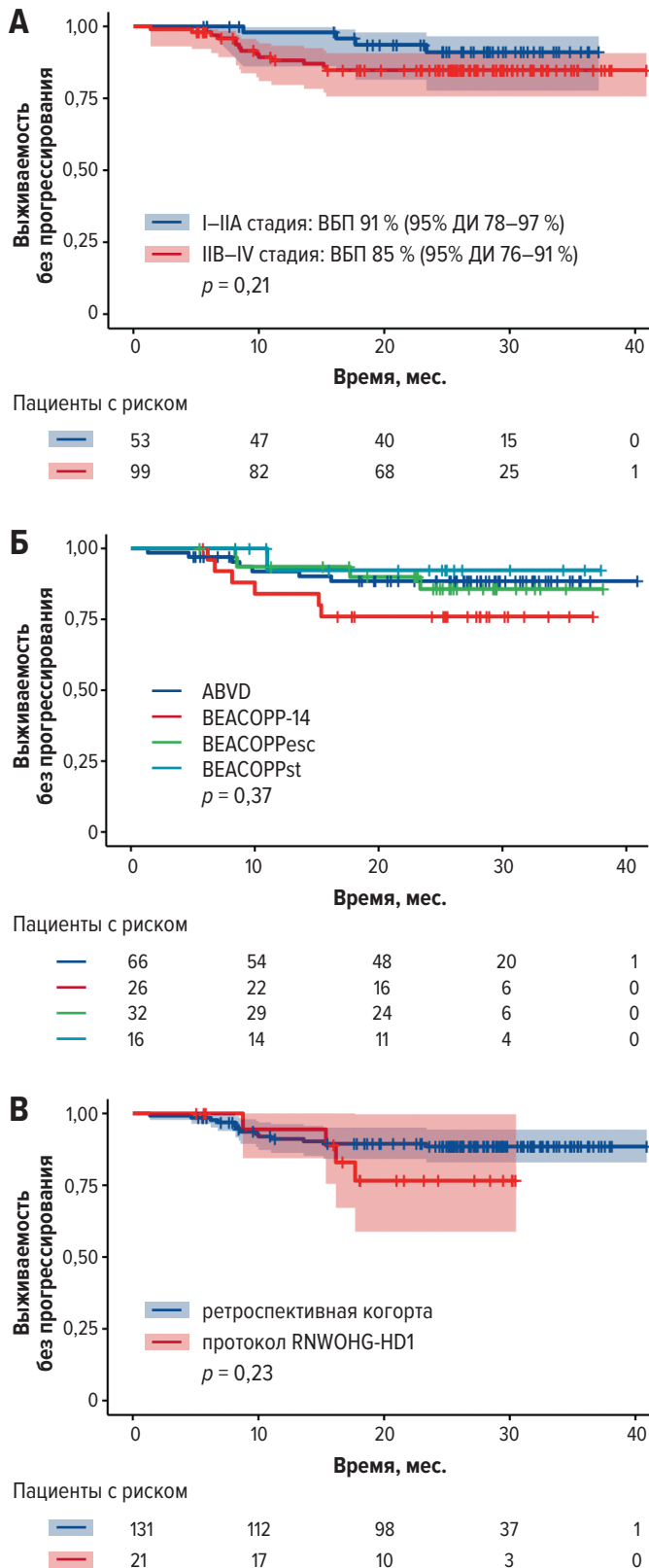
ОВ	165	141	112	12
ВБП	152	125	98	11



**Рис. 4.** (А) 3-летняя общая и выживаемость без прогрессирования в исследуемой популяции. (Б) Структура ответа на терапию 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ПО — полный ответ; ПЗ — прогрессирование заболевания; СЗ — стабилизация заболевания; ЧО — частичный ответ.

**Fig. 4.** (A) The 3-year overall and progression-free survivals in the studied population. (B) The structure of therapy response 95% ДИ — 95% confidence interval; ВБП — progression-free survival; ОВ — overall survival; ПО — complete response; ПЗ — disease progression; СЗ — stable disease; ЧО — partial response.

составила 26 мес. (диапазон 5–41 мес.). В общей группе пациентов 3-летняя ОВ была 97 % (95% ДИ 94–99 %), 3-летняя ВБП — 87 % (95% ДИ 80–92 %) (рис. 4, А). Медианы ОВ и ВБП не достигнуты. У пациентов с ранними стадиями заболевания 2-летняя ОВ составила 100 %, у пациентов с распространенными стадиями заболевания 3-летняя ОВ — 95 % (95% ДИ 88–98 %). ВБП у пациентов с ранними стадиями составила 91 % (95% ДИ 78–97 %), с распространенными стадиями — 85 % (95% ДИ 76–91 %) ( $p = 0,21$ ) (рис. 5, А).



**Рис. 5.** 3-летняя выживаемость без прогрессирования в группах с (А) различными стадиями заболевания, (Б) вариантами химиотерапии первой линии и (В) лечением по протоколу RNWONG-HD1

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ВБП — выживаемость без прогрессирования.

**Fig. 5.** The 3-year progression-free survival depending on (A) stage of disease, (Б) first-line chemotherapy regimen, and (В) treatment under the RNWONG-HD1 protocol

95% ДИ — 95% confidence interval; ВБП — progression-free survival.

При анализе влияния выбора терапии на ВБП в исследуемой популяции пациентов значимых различий не выявлено ( $p = 0,37$ ). 3-летняя ВБП составила 88 % (95% ДИ 77–94 %) после курсов химиотерапии ABVD, 76 % (95% ДИ 54–88 %) после BEACOPP-14, 86 % (95% ДИ 66–94 %) после BEACOPPesc и 92 % (95% ДИ 57–99 %) после BEACOPPst (рис. 5, Б). Значимых различий в ВБП в группах пациентов, получавших стандартную химиотерапию и химиотерапию по протоколу RNWONG-HD1, не обнаружено ( $p = 0,23$ ) (рис. 5, В). Не было также различий в ВБП между центрами, которые включили более и менее 10 пациентов (88 vs 86 %;  $p = 0,73$ ).

В рамках исследования оценена эффективность электронной системы поддержки медицинских решений, осуществлявшей автоматический расчет стадии заболевания и риска по введенным данным. Полные данные для авторасчета стадии были доступны у 143 пациентов. У этих пациентов частота расхождения стадий по данным электронной системы и оценки лечащим врачом составила 7,7 %. Наиболее частыми случаями расхождения оказалось установление IV стадии при наличии признаков местнораспространенного опухолевого процесса (2,8 %) или II стадии при поражении только одного региона лимфатических узлов при наличии массивной опухоли (2,8 %). Показатель IPS в исследуемой группе позволял статистически значимо предсказывать ВБП ( $p = 0,0028$ ), причем различия наблюдались в первую очередь в группах пациентов с IPS 1–4 балла (3-летняя ВБП 86,4 %; 95% ДИ 79,3–91,2 %) и IPS 5–6 баллов (3-летняя ВБП 43,8 %; 95% ДИ 10,1–74,2 %) ( $p < 0,0001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование — первая попытка провести популяционный анализ КЛХ в РФ. Тем не менее необходимо признать, что большая часть пациентов была включена центрами с высокой клинической и исследовательской нагрузкой в отношении КЛХ. Хотя фактор исследовательского центра и не был значимым в отношении ВБП, именно пациенты из региональных клиник в первую очередь определяли показатели ВБП, которые оказались на уровне применения риск-адаптированной стратегии ABVD/BEACOPPesc Германской группы GHSG [25, 26]. Более того, структура назначаемых схем терапии во многом воспроизводит эту стратегию. Пациенты с ранними стадиями преимущественно получали химиотерапию ABVD, а пациенты с распространенными — варианты терапии BEACOPP. Необходимо отметить, что каждый 7-й пациент в программе получал схему химиотерапии BEACOPPst, которая используется исторически, несмотря на отсутствие преимуществ в эффективности по сравнению с протоколом ABVD [10] и более сложное выполнение этого протокола в клинике. Полученные результаты по эффективности лечения КЛХ практически идентичны таковым с применением протоколов BEACOPPesc и EACOPP в национальных медицинских исследовательских центрах нашей страны [21, 22]. Это свидетельствует о воспроизводимости подходов к лечению КЛХ и возможности проведения кооперативных протоколов вне рамок образова-



тельных и научных организаций. Для сравнения: по статистике онкологических заболеваний в РФ за тот же период, опубликованной под редакцией А.Д. Каприна, отношение количества умерших от ЛХ к числу выявленных случаев составило 844/3207, т. е. 26 % [3]. Пожалуй, возможность создания рабочей группы по лечению ЛХ в РФ является наиболее важным выводом этого исследования.

Доля пациентов, получавших терапию в рамках риск-адаптированной проспективной части протокола, оказалась недостаточной для оценки эффективности и ВБП, однако ПЭТ-адаптированные протоколы и после завершения исследования не теряют своей актуальности. Хотя и появляются первые сообщения об эффективности иммунотерапии в первой линии лечения ЛХ, например, с применением брентуксимаба ведотина [27], ниволумаба при ранних стадиях заболевания [28] и пембролизумаба при всех (в т. ч. распространенных) стадиях [28], большинство пациентов получают режимы химиотерапии. Последние результаты ПЭТ-адаптированных протоколов свидетельствуют о том, что раннее достижение ПЭТ-отрицательной ремиссии позволяет без потери эффективности избежать проведения лучевой терапии при начальных неблагоприятных стадиях [28], снизить интенсивность химиотерапии после 2 циклов при распространенных стадиях [31] и обеспечить ранний переход на вторую линию терапии с эффективностью, сопоставимой с лечением кЛХ в первой линии [32]. Таким образом, ПЭТ-ориентированные подходы в настоящее время стали основой рациональной химиотерапии при кЛХ. Однако выбор того или иного ПЭТ-ориентированного подхода лучше всего осуществлять не в рамках рутинной клинической практики, а в проспективных кооперативных исследованиях. Дальнейшее изучение методов иммунотерапии в первой линии покажет, насколько такие подходы окажутся оправданными в долгосрочной перспективе и смогут ли они потеснить ПЭТ-ориентированные химиотерапевтические стратегии.

Второй важный результат проведенного исследования — это эпидемиологические особенности кЛХ в РФ. Во-первых, по сравнению с международными эпидемиологическими данными отмечены различия в возрастной структуре заболевания. По международным данным, второй пик заболеваемости приходится на возраст старше 60 лет, при этом в настоящем исследовании такого пика не наблюдалось. Частота зарегистрированных случаев у пациентов старше 45 лет была относительно стабильной. Такие наблюдения, вероятно, в первую очередь связаны с продолжительностью жизни в РФ, которая составляет 65 лет для мужчин и 74 — для женщин [34], хотя могут быть и этнические различия в возрастной структуре кЛХ, которые не являются исключением по данным международных исследований [33]. Кроме того, несмотря на представления о поздней диагностике злокачественных лимфопролиферативных заболеваний в РФ, доля пациентов с III–IV стадией кЛХ составила 52 %, что сопоставимо с частотой распространенных стадий в многоцентровых исследованиях в других странах [18]. Тем не менее отличительной чертой была высокая частота поражения нелимфоидных органов. Частота экстранодальных поражений соста-

вила 34 % в общей группе пациентов. Этот факт может свидетельствовать о поздней постановке диагноза и отражает характер прогрессирования кЛХ без лечения, при котором наблюдается не появление новых очагов, а рост первичного очага поражения [35].

Третий важный результат исследования — это выявление подходов для проведения будущих кооперативных программ в РФ. Во-первых, отмечен положительный эффект интеллектуальной системы поддержки медицинских решений, которая позволила уточнять стадию заболевания и лучше определять тактику лечения. Следует отметить, что в нескольких случаях различия в стадировании влияли на выбор лечебной тактики. Для сравнения: применение другой системы, Watson for Oncology, позволяет уточнять стадию при солидных опухолях в сходном числе случаев, с частотой около 8 % [36]. Помимо стадирования интеллектуальная система в рамках настоящего исследования позволила в условиях стратификации пациентов по стадиями оценить значение IPS для выбора более или менее интенсивной химиотерапии ABVD/BEACOPP. Хотя и российский опыт свидетельствует о том, что применение интенсивных программ BEACOPPesc во многом нивелирует значимость IPS [37], в исследуемой группе пациентов мы обнаружили, что 5–6 баллов IPS коррелируют с крайне неблагоприятным прогнозом и у этой категории пациентов должны использоваться интенсивные режимы с ранней ПЭТ-оценкой и переходом на вторую линию либо исследовательские подходы. К счастью, доля таких пациентов, как по нашим, так и литературным данным, составляет около 5–10 % [38]. Кроме того, в исследовании показана значимость ПЭТ-диагностики для оценки ответа. До 20 % пациентов имели остаточные опухолевые массы, которые при условии одной КТ-диагностики не могли быть расценены как ПО. Только отсутствие прогрессирования у этих пациентов после 3-летнего наблюдения позволило говорить о ПО. Хотя ряд национальных рекомендаций не предусматривает обязательное стадирование кЛХ с помощью ПЭТ после противоопухолевого лечения [39], тем не менее для правильной интерпретации результатов проспективных исследований оценка с помощью ПЭТ является обязательной.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многоцентровая кооперативная северо-западная проспективно-ретроспективная наблюдательная программа лечения кЛХ (RNWONG-HD1) показала возможность и клиническую эффективность проведения кооперативных программ по терапии кЛХ в РФ и определила необходимость включения следующих элементов в будущие проекты:

- возможность всех центров воспроизводить протоколы лечения;
- необходимость использования интеллектуальных систем поддержки медицинских решений;
- необходимость ПЭТ-диагностики;
- возможность проведения референсной гистологической диагностики.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Многоцентровая кооперативная проспективно-ретроспективная наблюдательная программа по оценке методов диагностики и лечения лимфомы Ходжкина в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации осуществлялась за счет гранта без ограничений от компании «Такеда Фармасьютикалс» и при технической поддержке Aston Health.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Б.В. Афанасьев, С.М. Алексеев, Н.Б. Михайлова, И.С. Моисеев.

**Сбор и обработка данных:** Н.П. Волков, П.В. Коцелябина, К.В. Лепик, И.С. Моисеев.

**Предоставление материалов исследования:** К.Д. Капланов, М.В. Демченкова, Л.В. Анчукова, В.В. Байков, Ю.А. Васильева, Ю.Н. Виноградова, А.Е. Здоров, Л.О. Кашинцева, Е.В. Кондакова, И.В. Лесечко, Н.В. Медведева, Ю.А. Олейник, Е.С. Павлюченко, К.С. Парфенова, Е.В. Патракова, А.В. Пройдаков, Д.В. Сайдуллаева, Е.В. Тарасова, А.Ю. Зарицкий, А.Л. Шипаева, Т.В. Шнейдер.

**Анализ и интерпретация данных:** Н.П. Волков, П.В. Коцелябина, К.В. Лепик, Н.Б. Михайлова, И.С. Моисеев.

**Подготовка рукописи:** К.В. Лепик, Н.Б. Михайлова, И.С. Моисеев.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

**Административная поддержка:** Б.В. Афанасьев, А.М. Беляев, В.М. Моисеенко, Г.М. Манихас, Н.В. Ильин.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаем особую благодарность Д.А. Косову за подготовку электронной интеллектуальной системы для проведения исследования.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Савченко В.Г. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 39–57.  
[Savchenko VG. Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolovaniy sistemy krovi. (Diagnostic algorithms and treatment protocols in hematological diseases.) Moscow: Praktika Publ.; 2018. Vol. 2. pp. 39–57. (In Russ)]
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
3. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (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.  
[Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, eds. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). (Malignant neoplasms in Russia in 2018 (incidence and mortality.) Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITs radiologii" Publ.; 2019. 250 p. (In Russ)]
4. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018.

[Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolovaniy. (Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders.) Moscow: Buki Vedi Publ.; 2018. (In Russ)]

5. Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathology.* 2011;58(1):4–14. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03696.x.
6. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней. *Клиническая онкогематология.* 2008;1(2):114–8.  
[Demina EA. Hodgkin's lymphoma: from Thomas Hodgkin till present days. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2008;1(2):114–8. (In Russ)]
7. DeVita VT Jr, Carbone PP. Treatment of Hodgkin's disease. *Med Ann Dist Columbia.* 1967;36(4):232–4.
8. Bonadonna G, Viviani S, Bonfante V, et al. Survival in Hodgkin's disease patients—report of 25 years of experience at the Milan Cancer Institute. *Eur J Cancer.* 2005;41(7):998–1006. doi: 10.1016/j.ejca.2005.01.006.
9. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992;327(21):1478–84. doi: 10.1056/NEJM199211193272102.
10. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al.; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2386–95. doi: 10.1056/NEJMoa022473.
11. Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):805–11. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0910.
12. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score  $\geq 3$ , High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(17):2028–36. doi: 10.1200/JCO.2015.64.5648.
13. Bauer K, Skoetz N, Monsef I, et al. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;8:CD007941. doi: 10.1002/14651858.CD007941.pub2.
14. De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, et al. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2008;111(1):101–8. doi: 10.1182/blood-2007-05-090225.
15. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1489–97. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0936.
16. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, 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.
17. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006;107(1):52–9. doi: 10.1182/blood-2005-06-2252.
18. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2419–29. doi: 10.1056/NEJMoa1510093.
19. Casasnovas O, Brice P, Bouabdallah R, et al. Randomized Phase III Study Comparing an Early PET Driven Treatment De-Escalation to a Not PET-Monitored Strategy in Patients with Advanced Stages Hodgkin Lymphoma: Interim Analysis of the AHL2011 Lysa Study. *Blood.* 2015;126(23):577. doi: 10.1182/blood.V126.23.577.577.
20. Шахтарина С.В., Павлов В.В., Даниленко А.А., Афанасова Н.В. Лечение больных лимфомой Ходжкина с локальными стадиями I, II, IE, IIE; опыт медицинского радиологического научного центра. *Онкогематология.* 2007;2(4):36–46.  
[Shakhtarina SV, Pavlov VV, Danilenko AA, Afanasova NV. Management of patients with Hodgkin's lymphoma with local stages I, II, IE, IIE: experience of the Medical radiological scientific center. *Onkogematologiya.* 2007;2(4):36–46. (In Russ)]
21. Филатова Л.В. Особенности клинического течения и эффективность различных программ комбинированной химиотерапии у больных лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями: Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2015. 325 с.  
[Filatova LV. Osobennosti klinicheskogo techeniya i effektivnost' razlichnykh programm kombinirovannoi khimioterapii u bol'nykh limfomoi Khodzhhkina s ekstranodal'nymi porazheniyami. (Clinical features and efficacy of different combined chemotherapy programs in patients with Hodgkin's lymphoma with extranodal lesions.) [dissertation] Saint-Petersburg; 2015. 325 p. (In Russ)]
22. 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 EA, Leont'eva AA, Tumyan GS, et al. First-Line Therapy for Patients with Advanced Hodgkin's Lymphoma: Efficacy and Toxicity of Intensive EACOPP-14 Program (NN Blokhin National Medical Cancer Research Center Data). *Clinical oncohematology.* 2017;10(4):443–52. (In Russ)]

- 23.** Ларина Ю.В., Миненко С.В., Биячурев Э.Р. и др. Лечение распространенных форм лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых. Проблема эффективности и токсичности. Онкогематология. 2014;9(1):11–8. doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-1-11-18.  
[Larina YuV, Minenko SV, Biyachuev ER, et al. Treatment of advanced Hodgkin lymphomas in adolescents and young adults: efficacy and toxicity issues. *Oncohematology*. 2014;9(1):11–8. doi: 10.17650/1818-8346-2014-9-1-11-18. (In Russ)]
- 24.** Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, 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):3059–67. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- 25.** Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al.; German Hodgkin Study Group; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie. 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.
- 26.** Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363(7):640–52. doi: 10.1056/NEJMoa1000067.
- 27.** Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al.; ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331–44. doi: 10.1056/NEJMoa1708984.
- 28.** Brockelmann PJ, Goergen H, Keller U, et al. Efficacy of Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Classic Hodgkin Lymphoma: The Randomized Phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAH1 Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(6):872–80. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0750.
- 29.** Allen PB, Savas H, Evens AM, et al. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2021;137(10):1318–26. doi: 10.1182/blood.2020007400.
- 30.** Borchmann P, Plutschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):223–34. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30601-X.
- 31.** Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. 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.
- 32.** Carras S, Dubois B, Senecal D, et al. Interim PET Response-adapted Strategy in Untreated Advanced Stage Hodgkin Lymphoma: Results of GOELAMS LH 2007 Phase 2 Multicentric Trial. *Clin Lymphoma Myel Leuk*. 2018;18(3):191–8. doi: 10.1016/j.clml.2018.01.003.
- 33.** World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx) (accessed 25.05.2021).
- ЕМИСС. Государственная статистика [электронный документ]. Доступно по: <https://www.fedstat.ru/indicator/31293>. Ссылка активна на 25.05.2021.
- [Unified Interdepartmental Statistical Information System. Governmental statistics. [Internet] Available from <https://www.fedstat.ru/indicator/31293> (accessed 25.05.2021). (In Russ)]
- 34.** Guermazi A, Brice P, de Kerviler EE, et al. Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease. *Radiographics*. 2001;21(1):161–79. doi: 10.1148/radiographics.21.1.g01ja02161.
- 35.** Kim MS, Park HY, Kho BG, et al. Artificial intelligence and lung cancer treatment decision: agreement with recommendation of multidisciplinary tumor board. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(3):507–14. doi: 10.21037/tlcr.2020.04.11.
- 36.** Капланов К.Д., Шипаева А.Л., Васильева В.А. и др. Международный прогностический индекс при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина в условиях современной терапии. *Клиническая онкогематология*. 2013;6(3):294–302.  
[Kaplanov KD, Shipaeva AL, Vasil'eva VA, et al. International prognostic score in advanced Hodgkin's lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013;6(3):294–302. (In Russ)]
- 37.** Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A, et al. Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. *Blood*. 2007;109(3):905–9. doi: 10.1182/blood-2006-04-019901.
- 38.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Hodgkin Lymphoma. Version 4.2021. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1439> (accessed 25.05.2021).

