

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Лечение пациентов с локальными стадиями впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина: обзор литературы, современные подходы и собственные данные

Treatment of Patients with Local Stages of Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma: A Literature Review, Current Approaches, and Our Own Experience

Е.В. Парамонова¹, Ю.И. Ключагина¹, М.Ю. Кичигина¹, Д.Н. Тупицына¹, В.О. Шпирко¹, А.В. Аракелян^{1,2}, А.А. Семенова¹, Е.А. Демина³, О.П. Трофимова¹, А.С. Субботин¹, М.А. Сенченко¹, Г.С. Тумян¹

EV Paramonova¹, Yul Klyuchagina¹, MYu Kichigina¹, DN Tupitsyna¹, VO Shpirko¹, AV Arakelyan^{1,2}, AA Semenova¹, EA Demina³, OP Trofimova¹, AS Subbotin¹, MA Senchenko¹, GS Tumyan¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522

¹ NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, Российская Федерация, 119435

² IM Sechenov First Moscow State Medical University, 2 korp. 4 Bolshaya Pirogovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119435

³ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203

³ NI Pirogov National Medical and Surgical Center, 70 Nizhnaya Pervomaiskaya ul., Moscow, Russian Federation, 105203

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Определить оптимальный объем программной противоопухолевой терапии у пациентов с локальными (I–II) стадиями впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина (кЛХ), стратифицированных в прогностические группы с учетом различных факторов риска (ФР).

Aim. To determine an optimal amount of program therapy for patients with local (I/II) stages of newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma (cHL) who are stratified into prognostic groups by different risk factors (RF).

Материалы и методы. В основу настоящего исследования положены клинические данные 125 пациентов с локальными (I–II) стадиями впервые диагностированной кЛХ. Все пациенты получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2022 г. Больные были в возрасте 18–67 лет (медиана 29 лет), большинство из них составляли женщины ($n = 90$; 72 %). Пациенты стратифицированы в три прогностические группы с учетом следующих ФР: В-симптомы, уровень СОЭ, «bulky» в средостении, число зон поражения, стадия E. В 1-ю, прогностически благоприятную, группу (I–IIA стадия без ФР) включено 22 (18 %) пациента; во 2-ю, с промежуточным прогнозом (I–IIA/B стадия, ≥ 3 зон поражения и/или СОЭ ≥ 30 мм/ч при наличии В-симптомов либо СОЭ ≥ 50 мм/ч при отсутствии таковых), — 45 (36 %); в 3-ю, прогностически неблагоприятную (I–IIA стадия, «bulky» в средостении и/или экстранодальные поражения, т. е. стадия E), — 58 (46 %). В 1-й группе пациенты с В-симптомами отсутствовали, а в 3-й — больные с симптомами интоксикации были исключены из анализа. Программы химиотерапии в прогностических группах (группах риска) различались: в 1-й группе — 2–4 цикла ABVD, в 3-й — 6 циклов EACOPP-14. Во 2-й группе использовались обе схемы. Именно у этой категории пациентов с промежуточным прогнозом программа лекарственной

Materials & Methods. The present study is based on the clinical data from 125 patients with local (I/II) stages of newly diagnosed cHL. All of them were treated at the NN Blokhin National Medical Cancer Research Center from 2000 to 2022. The patients were aged 18–67 years (median 29 years), most of them were women ($n = 90$; 72 %). The patients were stratified into 3 prognostic groups with respect to the following RFs: B-symptoms, ESR level, bulky mediastinum, lesion number, and stage E. Group 1 regarded as prognostically favorable (stages I/IIA without RFs) included 22 (18 %) patients; group 2 with intermediate prognosis (stages I/IIA–B, ≥ 3 lesions and/or ESR ≥ 30 mm/h with B-symptoms or ESR ≥ 50 mm/h without them) consisted of 45 (36 %) patients; group 3 regarded as prognostically unfavorable (stages I/IIA, bulky mediastinum and/or extranodal lesions, i.e. stage E) included 58 (46 %) patients. In group 1, there were no patients with B-symptoms. In group 3, patients with intoxication symptoms were excluded from the analysis. Chemotherapy programs in prognostic groups (risk groups) differed: 2–4 ABVD cycles in group 1 and 6 EACOPP-14 cycles in group 3. Both regimens were used in group 2. This was the category of patients with intermediate prognosis which required modifications in the drug therapy program due to the interim PET2 results and continued in the form of de-escalated treatment: 2 EACOPP-14 cycles \rightarrow PET2-negative status \rightarrow 2 AVD cycles ($n = 20$). This model proved to be most effective by the present study and did not exclude the applicability of the programs either with 4 cycles of EACOPP-14 alone ($n = 12$) or

терапии претерпевала изменения с учетом результатов промежуточной ПЭТ2 и продолжалась в формате деэскалации: 2 цикла EACOPP-14 → ПЭТ2-отрицательный статус → 2 цикла AVD ($n = 20$). Эта наиболее эффективная в настоящем исследовании модель не исключала возможности применения в группе промежуточного прогноза программ, предусматривающих либо 4 цикла только EACOPP-14 ($n = 12$), либо 4–6 циклов только ABVD ($n = 13$). Лучевая терапия после завершения лекарственного этапа проведена у 113 (91 %) больных.

Результаты. Медиана наблюдения составила 46 мес. Лечение в целом оказалось высокоэффективным: 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 93 %, общая выживаемость — 99 %.

Заключение. Стратификация пациентов в три группы прогноза (благоприятного, промежуточного, неблагоприятного) позволяет определить наиболее оптимальную по объему, эффективности и профилю токсичности программу лекарственной противоопухолевой терапии у больных с локальными стадиями впервые диагностированной кЛХ. Дальнейшая разработка принципов эскалации и деэскалации в рамках программной химиотерапии у больных с I–IIA стадией впервые диагностированной кЛХ с наличием массивного опухолевого образования в средостении или без такового по результатам ПЭТ2 может способствовать улучшению прежде всего качества жизни пациентов, а также непосредственных и отдаленных результатов противоопухолевого лечения в целом. В этом контексте эскалация химиотерапии рассматривается при ПЭТ2-положительном статусе, а ее деэскалация — при ПЭТ2-отрицательном.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, прогностические группы, локальные стадии, ПЭТ, совмещенная с КТ, лечение.

Получено: 28 июля 2023 г.

Принято в печать: 23 ноября 2023 г.

Для переписки: Евгения Викторовна Парамонова, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522; тел.: +7(915)104-39-29; e-mail: param1983@yandex.ru

Для цитирования: Парамонова Е.В., Ключагина Ю.И., Кичигина М.Ю. и др. Лечение пациентов с локальными стадиями впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина: обзор литературы, современные подходы и собственные данные. Клиническая онкогематология. 2024;17(1):27–36.

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-27-36

4–6 cycles of ABVD alone ($n = 13$) in the group of intermediate prognosis. After completing the drug therapy phase, radiotherapy was performed in 113 (91 %) patients.

Results. The median follow-up was 46 months. Taken as a whole, the treatment showed high efficacy: the 5-year progression-free survival appeared to be 93 %, and the 5-year overall survival was 99 %.

Conclusion. The stratification of patients into 3 prognostic groups (favorable, intermediate, and unfavorable) provides the basis for determining a drug chemotherapy program which would be optimal in its amount, efficacy, and toxicity profile for patients with local stages of newly diagnosed cHL. Further study of escalation and de-escalation strategies in the program chemotherapy for patients with stages I/IIA of newly diagnosed cHL having or not having a bulky tumor mass in mediastinum, based on PET2 results, can help to improve, first of all, the quality of life of patients as well as short- and long-term chemotherapy outcomes in general. In this context, chemotherapy escalation is possible in the cases of PET2-positive status, whereas its de-escalation would be considered in the cases of PET2-negative status.

Keywords: classical Hodgkin lymphoma, prognostic groups, local stages, combined PET/CT, treatment.

Received: July 28, 2023

Accepted: November 23, 2023

For correspondence: Evgeniya Viktorovna Paramonova, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522; Tel.: +7(915)104-39-29; e-mail: param1983@yandex.ru

For citation: Paramonova EV, Klyuchagina Yul, Kichigina My, et al. Treatment of Patients with Local Stages of Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma: A Literature Review, Current Approaches, and Our Own Experience. Clinical oncohematology. 2024;17(1):27–36. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-27-36

ВВЕДЕНИЕ

Последние три десятилетия знаменуют значительный прогресс в лечении классической лимфомы Ходжкина (кЛХ), которая к настоящему времени признается потенциально излечимой злокачественной лимфоидной опухолью примерно у 80–85 % больных [1]. Эти успехи обусловлены в первую очередь дифференцированным подходом к терапии, основанным на наличии или отсутствии различных неблагоприятных прогностических факторов [2]. Их значение изучалось

в многочисленных клинических исследованиях, причем большинство из них проводилось еще в эру расширенного применения лучевой терапии (ЛТ). Внедрение новых методов визуализации опухоли и оценка ее метаболической активности принципиально изменили ситуацию. В настоящее время, в эпоху современных протоколов комбинированного лечения кЛХ, по-видимому, назрела настоятельная необходимость в пересмотре индивидуального веса и значения каждого конкретного прогностического фактора.

Это особенно важно при локальных (I–II) стадиях кЛХ, когда подходы к терапии формируются по ре-

Таблица 1. Факторы риска при локальных (I–II) стадиях КЛХ

Фактор риска	GHSB	EORTC	NCCN	РФ
Возраст	—	≥ 50 лет	—	—
СОЭ, мм/ч	≥ 50 при А; ≥ 30 при В	≥ 50 при А; ≥ 30 при В	≥ 50 при В	≥ 50 при А; ≥ 30 при В
В-симптомы	Наличие	Не учитываются	Наличие	Наличие
Массивное поражение медиастинальных лимфатических узлов	МТИ > 0,33	МТИ > 0,35	МТИ > 0,33	МТИ > 0,33
Число зон поражения	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 3
Стадия E	Любая	—	—	Любая
«Bulky»	—	—	> 10 см	—

В-симптомы — лихорадка, потеря массы тела, ночная потливость; «bulky» — массивные опухолевые поражения общим размером ≥ 10 см; EORTC — Европейская организация по изучению и лечению рака; GHSB — Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина; NCCN — Национальная всеобщая онкологическая сеть США; МТИ (медиастинально-торакальный индекс) — отношение максимального диаметра опухоли в средостении к диаметру грудной клетки на уровне Th_v–Th_{vii}; РФ — российские рекомендации; стадия E — изолированное экстранодальное поражение.

результатам стратификации больных в группы риска и они существенно различаются. Авторитетные международные исследовательские группы используют различные параметры в качестве прогностических признаков и по-разному формируют группы риска у этой категории больных (табл. 1). Все это создает определенные сложности в трактовке и сопоставлении результатов клинических исследований, в каждом из которых в качестве основы используется собственная платформа, позволяющая стратифицировать больных с I–II стадией КЛХ [3].

Следует особо подчеркнуть, что в российских клинических рекомендациях в сравнении с международными допускается более широкий подход к формированию группы больных с распространенными стадиями КЛХ. В нее кроме III–IV стадии входят все больные с массивным опухолевым образованием в средостении и/или экстранодальным поражением независимо от наличия или отсутствия симптомов интоксикации [4]. При таком подходе значительное число российских больных получают больший объем противоопухолевой терапии в сравнении с другими исследовательскими группами.

Следует отметить, что в американских и большинстве европейских клиник при ранних стадиях КЛХ в качестве «золотого стандарта» рассматривается лечение по схеме ABVD. Германская группа по изучению ЛХ (GHSB) и ведущие российские клиники предлагают более интенсифицированные режимы химиотерапии (ХТ) типа BEACOPP у больных с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом. Эффективность лечения по интенсифицированным программам превосходит результаты терапии по схеме ABVD [5]. Однако, учитывая молодой возраст больных, высокий шанс на долгосрочную выживаемость, на первый план выступают непосредственная токсичность и поздние осложнения ХТ, ухудшающие качество жизни пациентов. Основные проблемы при использовании интенсифицированных режимов ХТ связаны с развитием вторых злокачественных опухолей, бесплодием, кардиоваскулярными и легочными повреждениями [6, 7].

Определенным прорывом стало широкое внедрение в клиническую практику ПЭТ-адаптированного подхода к противоопухолевой терапии у больных с локальными стадиями КЛХ. В последние годы проведены многочисленные клинические исследования [8], направленные на деэскалацию противоопухолевой

лекарственной терапии при достижении раннего метаболического ответа по результатам промежуточной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной (ПЭТ-КТ), обычно после 2–3 циклов ХТ и, наоборот, эскалацию у пациентов с ПЭТ-положительным статусом на том же этапе лечения.

Открытым остается вопрос о значении ЛТ при ранних стадиях КЛХ. В ряде исследовательских центров облучение проводится у всех больных с исходно массивными опухолевыми поражениями и/или наличием остаточных объемных образований после завершения этапа ХТ. С другой стороны, для снижения токсичности лечения предлагается учитывать результаты промежуточной ПЭТ-КТ с целью определить показания к ЛТ с возможным отказом от нее у ПЭТ-отрицательных больных [9, 10].

Таким образом, вполне очевидно, что до настоящего времени все же не существует общепринятого подхода к принципам стратификации больных и определению оптимальной по объему программы противоопухолевой терапии при локальных стадиях КЛХ. Эта проблема по-прежнему остается чрезвычайно актуальной, необходимость ее решения в значительной степени обусловлена потребностями клиники и требует дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования — определить оптимальный объем программной противоопухолевой терапии у пациентов с локальными (I–II) стадиями впервые диагностированной КЛХ, стратифицированных в прогностические группы с учетом различных факторов риска (ФР).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проводилось в отделении противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2022 г. Первоначально в основу исследования были положены клинические данные 165 больных с локальными стадиями впервые диагностированной КЛХ. Пациенты были в возрасте 18–67 лет (медиана 29 лет). Большинство составляли лица женского пола ($n = 120$; 73 %). У всех больных диагноз подтвержден иммуногистохимическим исследованием опухолевой ткани. Первичное комплексное обследование включало физикальный осмотр и весь

Таблица 2. Характеристика пациентов с локальными (I–II) стадиями кЛХ ($n = 125$)

Показатель	Число пациентов
Соотношение женщин/мужчин	90 (72 %)/35 (28 %)
Медиана (диапазон) возраста, лет	29,1 (18–67)
Наличие В-симптомов	8 (6 %)
Вовлечение ≥ 3 зон лимфатических узлов и/или повышение СОЭ	64 (51 %)
Массивное поражение медиастинальных лимфатических узлов	49 (39 %)
Размеры лимфатических узлов > 10 см	8 (6 %)
Стадия E	10 (8 %)
ПЭТ-КТ после 2 циклов химиотерапии	80 (64 %)
Прогностические группы (собственные данные)	
1. Благоприятный прогноз	22 (18 %)
2. Промежуточный прогноз	45 (36 %)
3. Неблагоприятный прогноз	58 (46 %)

Таблица 3. Схема EACOPP-14 (цикл возобновляется на 15-й день от даты начала предыдущего)

Препарат	Доза	Путь введения	День введения
Этопозид	100 мг/м ²	Внутривенно	1, 2, 3-й
Доксорубицин	50 мг/м ²	Внутривенно	1-й
Циклофосфамид	650 мг/м ²	Внутривенно	1-й
Дакарбазин	375 мг/м ²	Внутривенно	1-й
Винкристин	1,4 мг/м ² (≤ 2 мг)	Внутривенно струйно	8-й
Преднизолон	40 мг/м ²	Внутрь	1–8-й
Г-КСФ	2,5–5 мкг/кг	Подкожно	9–13-й

комплекс необходимых лабораторных и инструментальных исследований в соответствии с действующими в РФ клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [4].

Пациенты были стратифицированы в три прогностические группы: первая — прогностически благоприятная группа (I–IIA стадия без ФР, $n = 22$, 13 %), вторая — группа промежуточного прогноза (I–IIA/B стадия с ≥ 3 зон поражения и/или повышением СОЭ ≥ 30 мм/ч при наличии В-симптомов либо СОЭ ≥ 50 мм/ч при отсутствии таковых, $n = 45$, 27 %), третья — прогностически неблагоприятная группа (I–IIA/B стадия с «bulky» в средостении и/или экстранодальными поражениями, т. е. стадия E, $n = 98$, 60 %). Следует отметить, что в третью группу были включены в т. ч. 40 пациентов со IIB стадией кЛХ. Эту категорию пациентов, согласно российским и германским клиническим рекомендациям, следует анализировать в составе групп с распространенными стадиями кЛХ. Именно эти больные были в дальнейшем исключены из анализа с целью получить результаты, сопоставимые с данными из других международных протоколов. Таким образом, после исключения 40 пациентов со IIB стадией из третьей прогностической группы анализу подвергнуты данные только 58 больных. В итоге общее число пациентов, включенных в настоящее исследование, составило 125 (табл. 2).

Больные получали 2–6 циклов ХТ. Использовались только 2 схемы: ABVD и EACOPP-14. Схема EACOPP-14

применялась в рамках оригинального протокола «ЛХ-Москва 1–3», разработанного в отделении противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2009 г. (табл. 3). Основу протокола составляет модифицированная схема BEACOPP-14. С целью уменьшить легочную токсичность из схемы был исключен блеомицин. Высокая эффективность суммарной курсовой дозы антрациклиновых антибиотиков обеспечивалась путем увеличения разовой дозы доксорубицина до 50 мг/м², однако число циклов сокращено до 6. Снижение гонадотоксичности достигалось заменой прокарбазина на дакарбазин в дозе 375 мг/м² в/в в 1-й день цикла. Для уменьшения риска асептического некроза головок бедренных костей прием преднизолона сокращен до 8 дней. Лечение интенсифицировано за счет уменьшения интервалов между циклами до 7 дней, что достигалось плановым назначением колониестимулирующих факторов ежедневно с 9-го по 13-й день каждого цикла. За счет сокращения числа циклов до 6 достигнуто снижение суммарных курсовых доз дакарбазина, циклофосфамида и преднизолона. В свою очередь это обеспечивает снижение кумулятивной токсичности перечисленных препаратов.

Абсолютному большинству больных (91 %) с целью консолидации ремиссии не позднее 28 дней после завершения этапа лекарственного лечения проводилась ЛТ (разовая очаговая доза 2 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы [СОД] 30–36 Гр). Облучение выполнялось в радиологическом отделении на базе отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Для оценки эффективности лечения после 2 циклов и по завершении лекарственного этапа терапии в целом в последние годы всем больным выполнялась ПЭТ-КТ. Результаты ПЭТ считались отрицательными в случае отсутствия метаболической активности во всех зонах исходного поражения, выявленного при первичном обследовании пациента еще до начала лечения. Результаты с высоким уровнем накопления фтордезоксиглюкозы трактовались как ПЭТ-положительные.

В исследовании в качестве основных оцениваемых результатов выступали показатель объективного ответа, число нежелательных явлений (НЯ), показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП), бессобытийной выживаемости (БСВ) и общей выживаемости (ОВ). У больных с выполненным ПЭТ-исследованием эффект оценивался в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по критериям ответа (IWG, 2014). У пациентов без ПЭТ-исследования для этой цели использовались рекомендации рабочего совещания (Cotswald, 1989). Анализ ответа на противоопухолевое лечение выполнялся по результатам обследования после 2 циклов ХТ и по окончании программы лекарственного этапа в целом. Безопасность и переносимость анализировали путем регистрации побочных явлений, тяжесть и тип которых определяли в соответствии с общими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE v.5.0). При расчете ОВ продолжительность жизни пациентов определяли как время от

Таблица 4. Общий профиль токсичности у больных КЛХ с различными режимами лекарственной терапии ($n = 125$)

Токсичность	ABVD ($n = 45$)	2 EACOPP + 2 AVD ($n = 20$)	EACOPP-14 ($n = 60$)	p
Гематологическая любой степени	17 (38 %)	15 (75 %)	40 (68 %)	
Гематологическая \geq III степени	5 (11 %)	3 (15 %)	10 (18 %)	< 0,001
Органная любой степени	3 (7 %)	2 (10 %)	9 (15 %)	0,400
Инфекции	3 (7 %)	6 (30 %)	14 (23 %)	< 0,003
Постлучевые повреждения	14 (31 %)	2 (10 %)	4 (7 %)	< 0,002

1-го дня терапии до дня смерти по любой причине и цензурировали датой последнего доступного наблюдения. Для расчета ВВП продолжительность жизни определяли как время от начала терапии до прогрессирования, развития рецидива или смерти по любой причине. При анализе БСВ кроме перечисленных параметров принимали во внимание развитие вторых опухолей.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS на основе собственной базы данных. Оценка включала корреляционный анализ, сравнение средних, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия χ^2 . Построение кривых выживаемости осуществлялось по методике Каплана—Мейера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Программы противоопухолевой терапии в трех выделенных нами прогностических группах различались. В группе с благоприятным прогнозом у всех 22 больных использовалась только схема ABVD (2–4 цикла) с последующей ЛТ на исходные зоны поражения. В группе промежуточного прогноза 13 (29 %) из 45 пациентов также получали лечение только по схеме ABVD. Интенсифицированный режим EACOPP-14 в качестве первой линии терапии в этой группе использовался у 32 (71 %) больных. Однако у 20 из них по достижении ПЭТ2-отрицательного статуса лечение было продолжено в формате «деэскалации» с назначением 2 циклов по схеме AVD (из комбинации ABVD исключен блеомицин). У остальных 12 из 32 пациентов режим ХТ не изменялся. В группе промежуточного прогноза больные получали 4–6 циклов ХТ, ЛТ выполнена у 41 (91 %) из них. И, наконец, в группе с неблагоприятным прогнозом у 48 (83 %) из 58 пациентов применялся интенсифицированный режим EACOPP-14 и только 10 (17 %) больных получали ABVD. Программа лекарственного лечения включала 6 циклов ХТ с последующей ЛТ у 51 (88 %) пациента.

Поскольку настоящая работа охватывает довольно длительный (> 20 лет) исторический период, ПЭТ-КТ перед началом лечения и после 2 циклов ХТ была выполнена только у 80 (64 %) из 125 пациентов. У 69 (86 %) из 80 больных после 2 циклов ХТ был констатирован ранний полный метаболический ответ, у 11 (14 %) зафиксирован ПЭТ2-положительный статус.

Результаты лечения в целом ($n = 125$) оказались впечатляющими. При медиане наблюдения 46 мес. 5-летняя ВВП составила 93 %, а 5-летняя ОВ — 99 %. В период длительного наблюдения у 3 пациентов диагностированы вторые злокачественные опухоли в зоне облучения (2 — рак молочной железы, 1 — рак щитовидной железы). С учетом вторых опухолей и других НЯ показатель 10-летней БСВ составил 67 %.

Наиболее частым осложнением при лечении больных КЛХ была гематологическая токсичность в виде нейтропении. В настоящем исследовании анализу подвергнуты НЯ в группах с различными режимами ХТ. Как и следовало ожидать, при интенсивных режимах частота гематологической токсичности, в т. ч. и III степени тяжести, была статистически значимо выше ($p = 0,001$). Скорее всего, именно это послужило причиной развития большего числа инфекционных осложнений у данной категории больных ($p = 0,03$). Инфекции привели к увеличению длительности межцикловых перерывов у 16 пациентов, у 4 из них программа была прервана более чем на 2 нед. Частота негематологической токсичности не зависела от режима ХТ. Обращает на себя внимание значительное число постлучевых осложнений у больных, получавших лечение по схеме ABVD ($p < 0,002$). Скорее всего, это связано с применением блеомицина в составе ABVD, который в сочетании с облучением области средостения ассоциируется с большим числом легочных повреждений. Частота и степень тяжести НЯ представлены в табл. 4.

Следует отметить, что три категории больных в табл. 4 обозначены исключительно с учетом метода лекарственной терапии с целью оценки ее токсичности, имеющей важное значение наряду с ПЭТ2-статусом при разработке принципов как эскалации, так и деэскалации противоопухолевого лечения.

В настоящей работе анализу подвергнута значительная часть различных факторов, их влияние на течение КЛХ и показатели ВВП. Оказалось, что пол, наличие симптомов интоксикации, массивное поражение лимфатических узлов средостения, стадия E, число зон поражения не связаны с ухудшением показателей ВВП у больных КЛХ.

При оценке влияния результатов промежуточной ПЭТ2 на продолжительность жизни больных без признаков активности опухоли получены заслуживающие внимания данные. Наибольшее число рецидивов диагностировано у пациентов ($n = 45$), которым ПЭТ2 не выполнялась. У больных с ПЭТ2-положительным и ПЭТ2-отрицательным статусом 5-летняя ВВП не различалась (рис. 1). При попытке ответить на вопрос, у какой категории пациентов чаще не выполнялась ПЭТ2, выявлены важные, на наш взгляд, закономер-

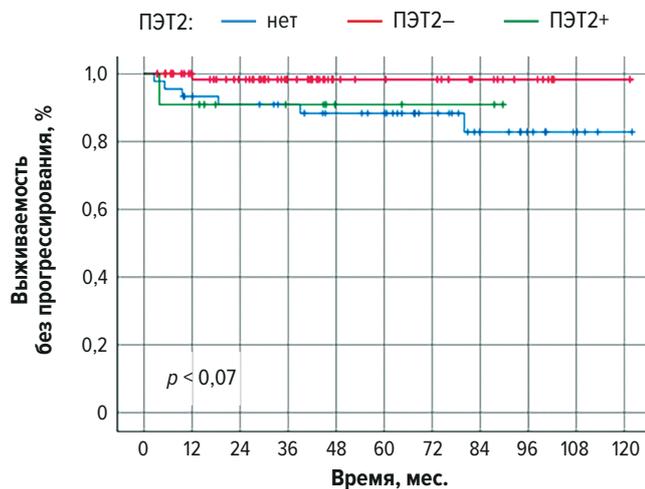


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования у больных КЛХ по результатам промежуточной ПЭТ-КТ после 2 циклов химиотерапии: ПЭТ2 не выполнялась ($n = 45$), ПЭТ2-отрицательный статус ($n = 69$), ПЭТ2-положительный статус ($n = 11$)

Fig. 1. Progression-free survival of cHL patients reported by interim PET-CT after 2 chemotherapy cycles: PET2 was not performed ($n = 45$), PET2-negative status ($n = 69$), PET2-positive status ($n = 11$)

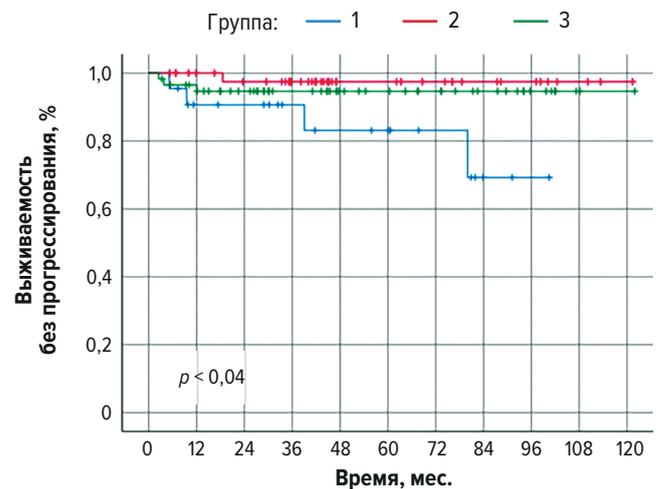


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования у больных КЛХ из разных прогностических групп: 1 — благоприятный прогноз ($n = 22$), 2 — промежуточный прогноз ($n = 45$), 3 — неблагоприятный прогноз ($n = 58$)

Fig. 2. Progression-free survival of cHL patients belonging to different prognostic groups: 1 — favorable prognosis ($n = 22$), 2 — intermediate prognosis ($n = 45$), 3 — unfavorable prognosis ($n = 58$)

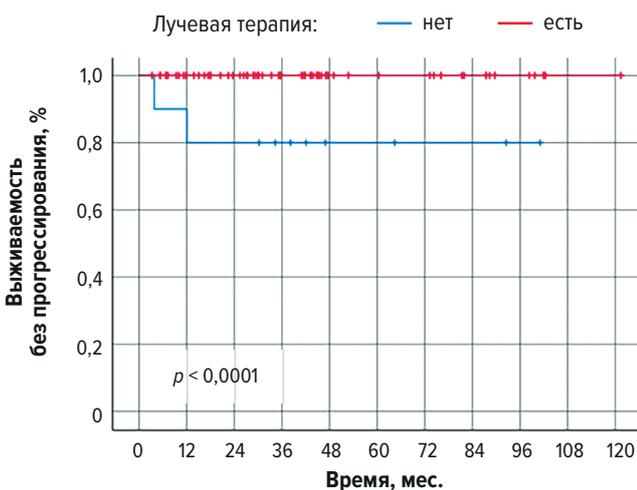


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования у больных КЛХ, получавших программное противоопухолевое лечение, в группах с лучевой терапией ($n = 70$) и без таковой ($n = 10$)

Fig. 3. Progression-free survival of cHL patients who received the program chemotherapy with ($n = 70$) or without radiotherapy ($n = 10$)

ности. Оказалось, что у 16 (73 %) из 22 пациентов из группы с благоприятным прогнозом, получавших лечение по схеме ABVD, ПЭТ2 не проводилась. В то же время в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза ПЭТ2-исследование не выполнялась у 27 и 29 % пациентов соответственно. При оценке ВБП в выделенных нами трех прогностических группах обнаружены удивительные закономерности. Показатель 5-летней ВБП оказался значимо ниже у больных с благоприятным прогнозом в сравнении с группами промежуточного и неблагоприятного прогноза (69, 97 и 94 % соответственно; $p < 0,04$) (рис. 2).

Полученные в настоящем исследовании результаты позволили сделать ряд заключений. В группе с благоприятным прогнозом программа ХТ включала

обычно 2–4 цикла ABVD. Здесь особенно важно выполнение ПЭТ2 для раннего выявления пациентов с возможным более агрессивным течением КЛХ. В подобных клинических ситуациях при отсутствии полного метаболического ответа после 2 циклов ABVD необходимо рассмотреть вопрос о ранней эскалации терапии с переходом на интенсифицированные BEACOPP-подобные режимы. Такой подход в целом заслуживает внимания и может способствовать дальнейшему улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения.

В группах больных с промежуточным и неблагоприятным прогнозом чрезвычайно важное значение имеет выбор первого режима ХТ. Именно у этой категории пациентов начало с более интенсивной программы EACOPP-14 с допущением деэскалации лечения по показаниям позволяет преодолеть неблагоприятное прогностическое значение ПЭТ2-положительного статуса.

У пациентов, получавших лечение с деэскалацией по программе 2 EACOPP-14 + 2 AVD, рецидивов не зарегистрировано. Следует особо подчеркнуть, что все эти больные ($n = 20$) были из группы с промежуточным прогнозом. Таким образом, в рамках настоящего исследования создаются предпосылки для формирования представлений о возможности деэскалации лечения у пациентов не только из группы промежуточного прогноза, но и из группы с неблагоприятным прогнозом при условии достижения раннего метаболического ответа по результатам ПЭТ2.

Иная клиническая ситуация имеет место при сохранении высокой метаболической активности опухоли после завершения лекарственного этапа программного лечения. В нашем исследовании ПЭТ6 выполнена у 77 больных: у 71 (92 %) был ПЭТ6-отрицательный статус, у 6 (8 %) сохранялся ПЭТ-положительный статус. 5-летняя ВБП у пациентов с ПЭТ6-отрицательным статусом составила 98 %. У 2 из

6 больных с ПЭТ-положительным статусом развились рецидивы.

Безусловно, важным и открытым до настоящего времени остается вопрос отказа от ЛТ у больных с локальными стадиями КЛХ. В общей группе ($n = 125$) показатели ВБП статистически значимо различались у больных с ЛТ и без таковой: 5-летняя ВБП составила 92 и 72 % соответственно ($p < 0,005$). В работе изучалось значение ЛТ в группе пациентов, которым выполняли ПЭТ2. Оказалось, что даже у больных с ПЭТ2-отрицательным статусом отказ от облучения также следует признать неоправданным: 5-летняя ВБП составила 80 и 100 % соответственно ($p < 0,0001$) (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Классическая ЛХ является, пожалуй, первым опухолевым заболеванием, которое было признано потенциально излечимым уже в середине прошлого века. Применение современных программ комбинированного химиолучевого лечения позволило увеличить 5-летнюю ОВ при любых стадиях заболевания до 90 % [11]. Однако интенсивные режимы терапии, улучшающие контроль над болезнью, сопровождаются повышением риска серьезных ранних и поздних осложнений. Так, при длительном наблюдении за примерно 5000 больных отмечалась следующая закономерность: кумулятивная смертность от КЛХ возрастает в течение 5 лет и выходит на плато к 10 годам, составляя в целом 14 %. В то же время смертность от вторых солидных злокачественных новообразований начинает увеличиваться спустя 10 лет, достигая к 25 годам наблюдения 7,9 %. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 13 %, от легочных повреждений — 10 % [12].

Все вышеизложенное диктует необходимость дифференцированного подхода к противоопухолевой терапии КЛХ с возможной ее дэскалацией без потери долгосрочной эффективности. Для реализации этой цели проводится стратификация пациентов на группы риска с определением оптимального объема терапии. Однако, если III и IV стадии КЛХ все исследовательские группы характеризуют как «advanced stages» — распространенные стадии, то при локальных стадиях подходы к формированию прогностических групп различаются. Согласно российским клиническим рекомендациям, все больные с I–II стадией и массивным опухолевым образованием в средостении и/или экстранодальными поражениями независимо от наличия или отсутствия В-симптомов должны рассматриваться в группе пациентов с распространенными стадиями болезни. По этой причине данная когорта пациентов получает значительно больший объем противоопухолевой терапии в сравнении с международными исследовательскими протоколами [4].

Под нашим наблюдением находились 165 больных с I–II стадией впервые диагностированной КЛХ. Мы намеренно исключили из настоящего анализа 40 пациентов со IIВ стадией и ФР, которые, согласно российским и германским рекомендациям, распределяются в группы больных с распространенными

стадиями КЛХ и, соответственно, требуют большего объема противоопухолевой терапии. Таким образом, в настоящем исследовании анализу подвергнуты данные 125 пациентов с КЛХ.

Наиболее часто при локальных стадиях КЛХ применяется схема АВВД. В крупном проспективном рандомизированном исследовании германской группы (HD10) показано, что 2 цикла АВВД с последующей ЛТ на исходные зоны поражения (СОД 20 Гр) позволяют достичь высоких результатов у больных с I–IIА стадией КЛХ без ФР [13]. Необходимо отметить, что эта группа пациентов малочисленная и, по данным различных исследователей, составляет в среднем 15–20 %. В настоящей работе КЛХ диагностирована на ранних стадиях и без ФР только у 22 пациентов. Однако именно у этой категории больных в нашем исследовании эффективность химиолучевого лечения оказалась неудовлетворительной: у 4 (18 %) из 22 пациентов развились рецидивы заболевания. Это связано, по-видимому, с погрешностями в обследовании пациентов на разных исторических этапах. Все 4 рецидива были диагностированы у больных, которым не проводили стадирование и оценку эффективности лечения по результатам ПЭТ-КТ.

Следует отметить, что схема АВВД также отличается определенной токсичностью, особенно в случае проведения 4–6 циклов у пациентов с локальными стадиями и наличием ФР. Так, в итальянском исследовании GISL демонстрируются наиболее распространенные непосредственные осложнения III–IV степени при использовании данного режима: нейтропения (34 %), алопеция (31 %), тошнота/рвота (13 %), анемия (5 %), тромбоцитопения (3 %), инфекции (2 %), запор (2 %) и мукозит (1 %) [14]. Они отражают кумулятивное действие различных противоопухолевых препаратов, которые несут определенный риск тяжелых осложнений. Долгосрочная токсичность АВВД отслежена при длительном наблюдении в исследовании NCIC/ECOG и включала в себя легочные повреждения (8 %), сердечную дисфункцию (3 %) и вторичные злокачественные новообразования (4 %) [15]. В нашей работе обращает на себя внимание высокий риск постлучевых повреждений (31 %) именно в группе пациентов, получавших АВВД, что связано с хорошо известной блеомицин-индуцированной легочной токсичностью.

Этим вопросом озадачились многие международные исследовательские группы. В частности, в протоколе HD13 была предпринята попытка в рамках рандомизированного исследования исключить из режима АВВД дакарбазин (ABV) либо блеомицин (AVD), а также оба этих препарата (AV) [16]. В анализ включено 1500 пациентов с локальными стадиями КЛХ без ФР. Всем больным после завершения ХТ проводилось облучение исходных зон поражения до СОД 30 Гр. Вскоре в исследовании были преждевременно закрыты две подгруппы (AV и ABV), поскольку оказалось, что исключение дакарбазина коррелирует с высокой частотой негативных событий, что еще раз подчеркнуло важность и ценность этого противоопухолевого препарата при КЛХ. У пациентов, не получавших блеомицин (AVD), контроль над опухолью был сопоставим с группой АВВД, за исключением большей

частоты поздних рецидивов (6 и 4 % соответственно), но без влияния на показатели ОВ. Этот вывод имеет важное практическое значение, поскольку у определенной категории пациентов с высоким риском легочной токсичности (пожилой возраст, длительный анамнез курения, нарушение функции почек, кумулятивная доза блеомицина в комбинации с облучением средостения) допускается лечение по схеме AVD [17]. В настоящее время в Великобритании общепринятой практикой считается отказ от блеомицина либо с самого начала, либо после 2 циклов ABVD у пациентов старше 60 лет [18]. В настоящем исследовании также применялась схема AVD у ПЭТ2-отрицательных пациентов после 2 циклов EACOPP-14. Несмотря на небольшое число наблюдений ($n = 20$), результаты лечения представляются вполне оптимистичными: рецидивов за время наблюдения не зарегистрировано, а профиль токсичности оказался вполне приемлемым.

Именно отказ от применения блеомицина оказался отправной точкой для создания нами оригинального протокола EACOPP-14, целью которого было снижение кумулятивной токсичности в сравнении с BEACOPPэск. при условии сохранения сопоставимой эффективности у больных с распространенными стадиями КЛХ [19]. Согласно данным Е.А. Деминой [19], 4-летняя ОВ пациентов, включенных в это исследование, составила 90,8 %, ВБП — 88,2 %. Непосредственная токсичность схемы EACOPP-14 оказалась несколько ниже, чем у BEACOPPэск., и была сопоставима с токсичностью других модификаций интенсифицированной схемы BEACOPP. Отсутствие блеомицина в программе EACOPP-14 позволило снизить частоту лучевых осложнений: пневмониты развились у 4,5 % пациентов, а постлучевой фиброз по результатам контрольной КТ — у 15,2 %. В нашем исследовании частота постлучевых повреждений снизилась с 31 % после ABVD до 7 % после EACOPP-14 ($p < 0,002$).

В контексте постлучевых осложнений вполне обоснованным представляется обсуждение возможности отказа от ЛТ при локальных стадиях КЛХ. Пожалуй, одним из первых крупных проспективных исследований в этом направлении был протокол HD6 [20]. В анализ включено 405 пациентов с I–II стадией КЛХ с наличием ФР, за исключением больных с массивным поражением лимфатических узлов в средостении. В соответствии с дизайном протокола предполагалась рандомизация пациентов в группы 4–6 циклов ABVD либо субтотальной ЛТ с или без 2 дополнительных циклов ABVD. Согласно результатам промежуточного анализа к 4 годам наблюдения, ВБП была статистически значимо хуже в группе ABVD по сравнению с пациентами, получавшими ЛТ (87 vs 93 %; $p = 0,006$). Интересным представляется тот факт, что при длительном наблюдении преимущества по ВБП сохранялись, однако 12-летняя ОВ была статистически значимо лучше у пациентов без ЛТ — 94 и 87 % соответственно ($p = 0,04$). Это связано с развитием на поздних сроках значительного числа постлучевых осложнений, в отдельных случаях — с летальным исходом.

В нашей работе большинство больных получали ЛТ. Однако в группе пациентов, которым она не проводилась, показатели ВБП оказались статистически

значимо хуже — 72 и 92 % соответственно ($p < 0,002$). Необходимо отметить, что эти различия сохраняли свое значение даже в случае выполнения ПЭТ после 2 циклов лекарственного лечения. Наши данные совпадают с результатами крупного исследования RAPID Национального института рака Великобритании (NCRI). Лечение у пациентов с ранними стадиями КЛХ без ФР начиналось с 3 циклов ABVD, и в случае достижения полного метаболического ответа по результатам ПЭТ программа либо завершалась (стоп-терапия), либо проводилось облучение исходных зон поражения. Оказалось, что показатели 3-летней ВБП были ниже у пациентов без ЛТ (90,8 vs 97,1 % соответственно; $p = 0,02$) [21]. Таким образом, несмотря на значительное уменьшение дозы и полей облучения, возможность повреждения органов-мишеней после ЛТ не теряет своей актуальности. Однако полностью отказаться от ЛТ при локальных стадиях КЛХ пока считается нецелесообразным. По-видимому, следует оценивать общий объем как лекарственного, так и лучевого лечения для обеспечения оптимального контроля над болезнью.

Определенным прорывом при КЛХ стало широкое внедрение ПЭТ-КТ в клиническую практику, что привело к появлению большого числа ПЭТ-адаптированных протоколов [22, 23]. В них обсуждается не только возможность отказа от ЛТ, но и принципы эскалации лечения у тех пациентов, которые сохраняют ПЭТ2-положительный статус. Именно такой дизайн исследования H10 [10]. Всем пациентам после 2 циклов ABVD выполняется ПЭТ2. Далее в группе стандартной терапии независимо от полученных результатов больным проводится еще 1 цикл ABVD + ЛТ. В исследуемой группе ПЭТ-отрицательные пациенты получают еще 2 цикла ABVD без ЛТ, при сохранении ПЭТ-положительного статуса — 2 BEACOPPэск. с последующей ЛТ. Показано, что консолидация ЛТ улучшает показатели ВБП при сроке наблюдения 5 лет у пациентов с ПЭТ-отрицательной ремиссией с 87 (4 цикла ABVD без ЛТ) до 99 % (3 ABVD + ЛТ). С другой стороны, у ПЭТ-положительных больных эскалация лечения (2 BEACOPPэск. + ЛТ) имеет статистически значимое преимущество ($p = 0,002$) перед группой стандартной терапии (3 ABVD + ЛТ). Это важное исследование вновь подчеркивает особую необходимость выполнения промежуточной ПЭТ именно при локальных стадиях КЛХ с благоприятным и промежуточным прогнозом.

Много открытых вопросов остается в сфере лечения при локальных стадиях КЛХ с ФР. Эти больные могут составить либо промежуточную, либо неблагоприятную по прогнозу группу. Комбинированная химиолучевая терапия (4 ABVD с последующей ЛТ) приводит к длительным срокам выживаемости без признаков болезни в 80 % случаев, что значительно уступает результатам лечения пациентов с ранними стадиями без ФР. В германском исследовании HD11 попытка улучшить эти данные включением режима BEACOPP-базовый не увенчалась успехом [24]. Тогда, опираясь на высокую эффективность BEACOPPэск. при распространенных стадиях, была предложена следующая программа: 2 BEACOPPэск. + 2 ABVD с последующей ЛТ (подгруппа В) [5]. В это многоцентровое исследование включено 1528 пациентов

(больные со IIВ стадией и массивными и/или экстранодальными поражениями были исключены). Для сравнения использовалась программа 4 АВВД + ЛТ (подгруппа А). При медиане наблюдения 43 мес. частота прогрессирования или рецидива заболевания составила 8,4 % в стандартной группе и 5,4 % — в исследуемой ($p < 0,05$). При этом показатель 5-летней ОВ не различался. Вместе с тем в подгруппе В было значительно больше непосредственных осложнений III–IV степени — 87 vs 50 % в группе сравнения. Таким образом, интенсивный режим «2+2» показал свое преимущество перед 4 циклами АВВД по показателям ВВП, но при этом оказался более токсичным, вследствие чего не получил широкого распространения в рутинной клинической практике [25].

Мы в своей работе использовали схему 2 ЕАСОРР-14 + 2 АВД с последующей ЛТ у 20 пациентов. Программа оказалась высокоэффективной и менее токсичной (миелотоксичность III–IV степени имела место у 15 % больных). Следует отметить, что в нашем исследовании применялся ПЭТ-адаптированный режим. Пациенты с ПЭТ-положительным статусом после 2 циклов ЕАСОРР-14 продолжали лечение по той же схеме. При медиане наблюдения 46 мес. рецидивов не зарегистрировано ни в группе 2 ЕАСОРР-14 + 2 АВД + ЛТ, ни в группе 4 ЕАСОРР-14 + ЛТ.

У пациентов с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом также обсуждалась возможность отказа от ЛТ. Так, был инициирован протокол, который включал 1100 пациентов, рандомизированных в две группы: 2 ВЕАСОРРэск. + 2 АВВД + ЛТ и 2 ВЕАСОРРэск. + 2 АВВД с последующей ЛТ только у тех пациентов, у которых не достигнут полный метаболический ответ после 4 циклов ХТ [9]. При медиане наблюдения 46,2 мес. 5-летняя ВВП не различалась и составила 97,3 % в группе стандартной терапии и 95,1 % — в ПЭТ-адаптированной. Следует отметить, что в группе стандартной терапии с ЛТ ($n = 646$) после 4 циклов были получены статистически значимые различия в сроках ВВП в зависимости от ПЭТ-статуса по завершении лекарственного этапа лечения. В итоге исследователи сформулировали два основных вывода:

- 1) ЛТ может быть исключена из стандартного комбинированного лечения без клинически значимой потери контроля над опухолью у пациентов, у которых достигнут полный метаболический ответ в случае применения интенсивного режима ХТ;
- 2) положительный результат ПЭТ после режима «2+2» является фактором риска развития рецидива.

В нашем исследовании ПЭТ-положительный статус после завершения лекарственного лечения зарегистрирован у 6 из 77 больных. У 2 из 6 больных вскоре были диагностированы рецидивы, несмотря на проведенную ЛТ. В этой связи еще раз следует подчеркнуть важность выполнения промежуточной ПЭТ2, поскольку именно при таком подходе у больных сохраняется шанс на изменение программы лечения и, как следствие, снижение риска рецидива или прогрессирования заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратификация пациентов в прогностические группы позволяет определить оптимальную по объему, эффективности и токсичности программу противоопухолевого лечения при локальных стадиях впервые диагностированной КЛХ. В группах больных с локальными стадиями и ФР чрезвычайно важное значение имеет выбор первого режима ХТ. Именно у этой категории пациентов начало с более интенсивной программы типа ЕАСОРР-14 с возможной деэскалацией лечения по показаниям позволяет преодолеть неблагоприятное прогностическое значение ПЭТ2-положительного статуса. В целом в рамках настоящего исследования созданы предпосылки для формирования представлений о принципах эскалации либо деэскалации лечения у пациентов с локальными стадиями КЛХ по результатам ПЭТ-КТ после 2 циклов лекарственной противоопухолевой терапии.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Е.А. Демина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.В. Парамонова.

Сбор и обработка данных: Е.В. Парамонова, Е.А. Демина, Д.Н. Тупицина, М.Ю. Кичигина.

Предоставление материалов исследования: Е.В. Парамонова.

Анализ и интерпретация данных: Е.В. Парамонова.

Подготовка рукописи: Е.В. Парамонова, Г.С. Тумян.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1916–27. doi: 10.1056/NEJMoa064601.
2. Diehl V, Stein H, Hummel M, et al. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003;225–47. doi: 10.1182/asheducation-2003.1.225.
3. Klimm B, Goergen H, Fuchs M, et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. *Ann Oncol.* 2013;24(12):3070–6. doi: 10.1093/annonc/mdt413.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018. 324 с.
[Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zaboлевaniy. (Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders.) Moscow: Buki Vedi Publ.; 2018. 324 p. (In Russ)]
5. Von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):907–13. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5807.

6. Behringer K, Thielen I, Mueller H, et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1818–25. doi: 10.1093/annonc/mdr575.
7. Swerdlow AJ, Higgins I, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4096–104. doi: 10.1200/JCO.2011.34.8268.
8. Lang N, Crump M. PET-adapted approaches to primary therapy for advanced Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620720914490. doi: 10.1177/2040620720914490.
9. Borchmann P, Plutschow A, Kobe C, et al. PET-Guided Omission of Radiotherapy in Early-Stage Unfavourable Hodgkin Lymphoma (GHSG HD17): A Multi-centre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):223–34. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30601-X.
10. Andre MP, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1786–94. doi: 10.1200/JCO.2016.68.6394.
11. Follows AM, Santarsieri A. Minimising the Toxicities of First Line Hodgkin Lymphoma Treatment in the Modern Era. *Cancers (Basel).* 2022;14(21):5390. doi: 10.3390/cancers14215390.
12. De Vries S, Schaapveld M, Janus CPM, et al. Long-Term Cause-Specific Mortality in Hodgkin Lymphoma Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(6):760–9. doi: 10.1093/jnci/djaa194.
13. 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.
14. 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.
15. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, et al. Randomized Comparison of ABVD and MOPP/ABV Hybrid for the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease: Report of an Intergroup Trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(4):607–14. doi: 10.1200/JCO.2003.12.086.
16. Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): An open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;385(9976):1418–27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61469-0.
17. Boll B, Goergen H, Behringer K, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood.* 2016;127(18):2189–92. doi: 10.1182/blood-2015-11-681064.
18. Follows GA, Barrington SF, Bhuller KS, et al. Guideline for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma—A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2022;197(5):558–72. doi: 10.1111/bjh.18083.
19. 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. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-443-452. [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. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-443-452. (In Russ)]
20. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;366(5):399–408. doi: 10.1056/NEJMoa1111961.
21. Radford J, Barrington S, Counsell N, et al. Involved field radiotherapy vs no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma and a 'negative' PET scan after 3 cycles ABVD: results of the UK NCRI RAPID trial. *Blood.* 2012;120(21):547.
22. 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.
23. Chohan K, Young J, Lester S. End-of-treatment PET in early-stage Hodgkin lymphoma: valuable in addition to interim PET. *Haematologica.* 2023;108(6):1697–701. doi: 10.3324/haematol.2022.282115.
24. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4199–206. doi: 10.1200/JCO.2010.29.8018.
25. Gillessen S, Plutschow A, Fuchs M, et al. Intensified treatment of patients with early stage, unfavourable Hodgkin lymphoma: Long-term follow-up of a randomised, international phase 3 trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG HD14). *Lancet Haematol.* 2021;8(4):e278–e288. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00029-6.

