Клиническая онкогематология. 2017;10(4):443–52

Clinical oncohematology. 2017;10(4):443–52

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

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)

Е.А. Демина[1], А.А. Леонтьева[1], Г.С. Тумян[1], Ю.Е. Рябухина[1], О.П. Трофимова[1], Н.В. Волкова[1], Ю.И. Прямикова[1], В.М. Сотников[2], В.Б. Ларионова[1], Е.Г. Медведовская[1], Е.В. Парамонова[1], Л.В. Манзюк[1], Н.А. Пробатова[1], Н.В. Кокосадзе[1], Е.А. Османов[1]

[1] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

[2] ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, ул. Профсоюзная, д. 86, Москва, Российская Федерация, 117997

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)

EA Demina[1], AA Leont'eva[1], GS Tumyan[1], YuE Ryabukhina[1], OP Trofimova[1], NV Volkova[1], Yul Pryamikova[1], VM Sotnikov[2], VB Larionova[1], EG Medvedovskaya[1], EV Paramonova[1], LV Manzyuk[1], NA Probatova[1], NV Kokosadze[1], EA Osmanov[1]

[1] NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

[2] Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine, 86 Profsoyuznaya str., Moscow, Russian Federation, 117997

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить эффективность и токсичность терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина (ЛХ) с использованием интенсивной программы 6 циклов EACOPP-14 ± лучевая терапия (ЛТ).

Материалы и методы. С ноября 2009 г. по февраль 2015 г. в протокол ЛХМосква1-3 включено 95 больных ЛХ с распространенными стадиями (IIX–IIE, III–IV) в возрасте 17–50 лет (медиана 29 лет), мужчин было 46,3 %, женщин — 53,7 %. Результаты лечения оценены у 91 больного, которым проведено более 2 циклов EACOPP-14. Срок наблюдения составил не менее 3 мес. после окончания терапии. Лучевая консолидация проводилась после окончания химиотерапии на зоны остаточных опухолевых поражений и/или исходно больших опухолевых масс в суммарной очаговой дозе 30 Гр.

Результаты. Полные ремиссии достигнуты у 82 (90,1 %) больных, частичные — у 2 (2,2 %), прогрессирование констатировано у 7 (7,7 %) пациентов. Общая 4-летняя выживаемость составила 90,8 %, а выживаемость без прогрессирования — 88,2 %. Непосредственная токсичность программы EACOPP-14 оказалась несколько ниже, чем у программы 8 циклов BEACOPP-эск, и была сопоставима с токсичностью других модификаций интенсифицированной схемы BEACOPP. Наиболее часто отмечалась гематологическая токсичность III–IV степени: лейкопения — после 64,9 % циклов, анемия — после 24 %, тромбоцитопения — после 3,8 %. Частота инфекционных осложнений не отличалась и составила 24 %. Несколько чаще отмечались мукозиты (21,1 %) и полинейропатия (11,7 %). Осложнения лечения привели к смене терапии лишь у 3 (3,01 %) боль-

ABSTRACT

Aim. To assess the efficacy and toxicity of intensive 6 courses EACOPP-14 treatment with or without radiotherapy (RT) for advanced stages of Hodgkin's lymphoma (HL).

Materials & Methods. From November 2009 to February 2015, 95 patients with advanced stages of HL (IIX–IIE, III–IV) aged between 17 and 50 years (median 29 years) were selected for the participation in the protocol ЛХМосква1-3. The study population consisted of 46.3 % men and 53.7 % women. The results of the treatment were assessed in 91 patients who have received more than 2 courses of EACOPP-14. The follow up period was at least 3 months after the receiving the therapy. Consolidation RT with a total dose of 30 Gy for residual tumor lesions and/or initially large tumors was performed after the chemotherapy.

Results. Complete remission was achieved in 82 (90.1 %) patients, partial remission in 2 (2.2 %), and the progression was observed in 7 (7.7 %) patients. The overall 4-year survival rate was 90.8 %, the progression-free survival was 88.2 %. The toxicity of the EACOPP-14 program was slightly lower than that of 8 courses of BEACOPPesc, and was comparable to the toxicity of other modifications of intensified BEACOPP scheme. Hematological toxicity grade 3 and 4 was most commonly observed: leukopenia was observed after 64.9 % of courses, anemia — after 24 % of courses, thrombocytopenia — after 3.8 % of courses. The rate of infections did not singificantly differ and accounted for 24 %. The most frequent non-infectious complications were mucositis (21.1 %) and polyneuropathy (11.7 %). Complications resulted in the change of treatment in only 3 (3.01 %) of patients. The exclusion of bleomycine from the EACOPP-14 program reduced

ных. Отсутствие блеомицина в программе EACOPP-14 позволило снизить частоту лучевых осложнений. Пульмонит III степени развился у 4,5 % больных, постлучевой фиброз при контрольной КТ — у 15,2 %. Программа 6 циклов EACOPP-14 ± ЛТ показала высокую эффективность, удовлетворительную переносимость и возможность выполнения в полном объеме у абсолютного большинства больных с распространенными стадиями ЛХ.

Заключение. В настоящем исследовании подтверждена правомерность обсуждения вопроса об отказе от ЛТ при распространенных стадиях ЛХ у больных с отрицательными результатами ПЭТ и небольшой (< 2,5 см) остаточной опухолью после проведения интенсивной программы химиотерапии EACOPP-14. Такая тактика позволяет избежать целого ряда поздних осложнений лечения.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, распространенные стадии, интенсивная терапия первой линии.

the frequency of RT complications. Grade 3 pulmonitis developed in 4.5 % of cases, while radiation-induce pulmonary fibrosis verified by CT developed in 15.2 % of cases. The EACOPP-14 6 courses program showed its high efficacy both with and without RT, high tolerance and the possibility of full administration for the majority of patients with the various stages of HL.

Conclusion. Current research showed the efficacy of treatment without RT for patients with advanced stages of HL with negative PET results and small (< 2.5 cm) residual tumors after intensive EACOPP-14 program. This approach allowed to avoid a number of late treatment complications.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, advanced stages, intensive first-line chemotherapy.

Получено: 10 марта 2017 г.
Принято в печать: 23 июня 2017 г.

Received: March 10, 2017
Accepted: June 23, 2017

Для переписки: Елена Андреевна Демина, д-р мед. наук, проф., Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-90-89; e-mail: drdemina@yandex.ru

Для цитирования: 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

For correspondence: Prof. Elena Andreevna Demina, MD, PhD, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(499)324-90-89; e-mail: drdemina@yandex.ru

For citation: 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).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-443-452

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей у молодых, а значит, социально активных людей. Пик заболеваемости приходится на возрастной интервал 15–35 лет [1, 2]. За последние полвека ЛХ стала потенциально излечимым заболеванием не только при ранних стадиях, но и у пациентов с распространенными стадиями. Эти успехи были достигнуты благодаря разработке многокомпонентной химиотерапии, которая резко изменила прогноз для жизни у этой категории больных. Разработанная германской группой по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin Lymphoma Study Group — GHSG) интенсифицированная схема BEACOPP-эскалированный (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин и преднизолон) показала принципиальную возможность излечения абсолютного большинства больных с распространенными стадиями ЛХ. При лечении по программе 8 циклов BEACOPP-эск 5-летние общая выживаемость (ОВ) и выживаемость, свободная от неудач лечения, достигли 91 и 87 %, 10-летние — 86 и 82 %, а 15-летние — 81 и 74 % соответственно [3–5]. Тем не менее продолжаются дискуссии об оптимальной стратегии лечения ЛХ, особенно острые споры возникают при обсуждении тактики первой линии терапии при распространенных стадиях. Вопрос заключается в том, чтобы найти наилучший баланс между риском рецидива и токсичностью как химиотерапии, так и лучевой терапии (ЛТ). Увеличение количества излеченных больных и продолжительности их жизни сделало более актуальной проблему качества жизни. Стремление к снижению частоты как ранних, так и поздних осложнений лечения служит обоснованием необходимости принимать во внимание не только эффективность терапии, но и вероятные осложнения [3–8].

Сегодня в первой линии терапии у больных с распространенными стадиями ЛХ наиболее часто используется схема ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и интенсифицированный вариант схемы BEACOPP — BEACOPP-эск. Уже первое сравнение эффективности и токсичности этих двух схем в протоколе GHSG HD9 показало, что хотя схема ABVD дешевле, проще в применении, лучше переносится, чем BEACOPP-эск, она менее эффективна. Вероятность излечения при использовании схемы ABVD и ее аналогов составляет примерно 70 *vs* 90 % при назначении схемы BEACOPP-эск [1, 3, 4]. Проведенный в 2013 г. метаанализ 14 наиболее крупных рандомизированных исследований по сравнению эффективности программ ABVD и BEACOPP-эск (9993 больных с распространенными стадиями ЛХ) подтвердил преимущество в 10 % 6 циклов BEACOPP-эск перед программой ABVD по 5-летней

ОВ и явно выраженную тенденцию к нарастанию этого различия при более длительном наблюдении [9]. Таким образом, интенсивные программы лечения распространенных стадий ЛХ оказались более эффективными, однако они более токсичны [5–7]. Первые модификации программы 8 циклов BEACOPP-эск появились в начале 2000-х годов, вскоре после публикации результатов, и их целью было уменьшение токсичности при сохранении эффективности. GHSG предложила две модификации: программу, в которой после 4 циклов BEACOPP-эск проводилось 4 цикла BEACOPP со стандартными дозами препаратов (BEACOPP-базовый), и программу из 8 циклов BEACOPP-14, в которой используются стандартные дозы препаратов, но интенсификация достигается за счет сокращения до 7 дней интервалов между циклами путем планового применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) [10, 11].

В исследовании GHSG (протокол HD15) сравнивались эффективность и токсичность трех вариантов интенсивной программы BEACOPP: 8 циклов BEACOPP-эск, 6 циклов BEACOPP-эск и 8 циклов BEACOPP-14 [12]. В этом исследовании показано преимущество как по эффективности, так и токсичности 6 циклов BEACOPP-эск и 8 циклов BEACOPP-14 перед 8 циклами BEACOPP-эск, что также подтверждено в метаанализе 14 рандомизированных исследований, указанном выше. С учетом ОВ эффективность этих двух программ оказалась статистически значимо выше эффективности всех других программ первой линии, используемых при лечении ЛХ, включая 8 циклов BEACOPP-эск и 6–8 циклов ABVD [9, 12].

Еще одной серьезной проблемой при лечении больных с распространенными стадиями ЛХ является легочная токсичность, которая возникает чаще у пациентов, получающих консолидирующую ЛТ на область средостения после полихимиотерапии, включающей блеомицин [13, 14]. Сегодня активно обсуждается вопрос о возможности отказа от блеомицина без ущерба для эффективности терапии у больных ЛХ [15–17].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Повышенный риск развития тяжелых поздних осложнений дал импульс к поиску новых вариантов лечения, столь же эффективных, но менее токсичных.

С этой целью в 2009 г. в отделении химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России совместно с химиотерапевтическим отделением московской городской больницы № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы был разработан протокол по лечению распространенных стадий лимфомы Ходжкина — ЛХМосква1-3. В рамках протокола была модифицирована программа 8 циклов BEACOPP-14. С целью уменьшить легочную токсичность был исключен блеомицин. Для сохранения высокой эффективности суммарной курсовой дозы антрациклинов разовая доза доксорубицина была увеличена до 50 мг/м^2, но число циклов сокращено до 6. Таким образом, суммарная курсовая доза доксорубицина оказалась равной таковой в программе 6 циклов ABVD. Допускалась замена прокарбазина на дакарбазин в дозе 375 мг/м^2 в/в в 1-й день цикла, что способствовало сохранению фертильности. Для снижения риска асептического некроза головок бедренных костей длительность приема преднизолона сокращена до 8 дней. Лечение интенсифицировано за счет сокращения интервалов между циклами до 7 дней, что достигалось плановым применением Г-КСФ с 9-го по 13-й день каждого цикла. За счет сокращения числа циклов уменьшились суммарные курсовые дозы прокарбазина, циклофосфамида и преднизолона, что также предполагает снижение кумулятивной токсичности этих препаратов.

Схема EACOPP-14:

- этопозид — 100 мг/м^2 в/в в 1, 2 и 3-й дни;
- доксорубицин — 50 мг/м^2 в/в в 1-й день;
- циклофосфамид — 650 мг/м^2 в/в в 1-й день;
- прокарбазин — 100 мг/м^2 внутрь в 1–7-й день; или дакарбазин — 375 мг/м^2 в/в в 1-й день;
- преднизолон — 40 мг/м^2 внутрь в 1–7-й день;
- винкристин — 1,4 мг/м^2 (не более 2 мг) в/в на 8-й день;
- Г-КСФ — 2,5–5 мкг/кг п/к на 9–13-й день (независимо от числа лейкоцитов на 9-й день).

Цикл возобновлялся на 15-й день (счет от 1-го дня текущего цикла).

Максимально допустимая доза винкристина была ограничена 2 мг. Отмена преднизолона проводилась на 8-й день, сразу вся доза, за исключением больных, у которых быстрая отмена сопровождалась развитием синдрома отмены. Г-КСФ вводились подкожно в плановом порядке с 9-го по 13-й день каждого цикла под контролем общего анализа крови ежедневно или через день.

Замена прокарбазина на дакарбазин проведена у 18 пациентов: у 13 — на протяжении всего лечения, у 5 — в 4 циклах и у 3 — в отдельных циклах.

Всем мужчинам предлагалась криоконсервация спермы. Всем женщинам детородного возраста для защиты функции яичников назначался гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ) — гозерелин или бусерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней на протяжении всего этапа химиотерапии. Защиту яичников получали 38 (76 %) из 51 женщины.

С целью консолидации ремиссии проводилась ЛТ на зоны остаточных опухолевых масс размером более 2,5 см с разовой очаговой дозой 2 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 30–36 Гр.

С ноября 2009 г. по февраль 2015 г. начали лечение по протоколу ЛХМосква1-3 в отделении химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и наблюдались не менее 3 мес. после окончания всей программы терапии 95 больных с распространенными стадиями ЛХ (IIX–IIE, III–IV). Медиана наблюдения составила 33 мес. (диапазон 4–63 мес.). Диагноз во всех случаях верифицирован гистологически и/или иммуногистохимически. Медиана возраста больных составила 29 лет (диапазон 17–50 лет), мужчин было 44 (46,3 %), женщин — 51 (53,7 %). Наиболее часто присутствовал вариант с нодулярным склерозом (n = 87; 91,6 %). Нодулярный склероз I типа встречался в 2 раза чаще по сравнению со II типом. В-симптомы отмечались у 55 (57,9 %) больных. Локализованные (I–IIX и/или IIE) стадии

были у 36 (38,9 %) больных, III–IV стадия — у 59 (61,2 %). Стадия X (массивные конгломераты лимфатических узлов) установлена у 36 (37,9 %) больных. У 27 из них выявлено массивное поражение средостения. Стадия E констатирована у 11 (11,6 %) пациентов.

Всего 95 больным проведен 551 цикл химиотерапии по схеме EACOPP-14. Токсичность лечения оценена у всех 95 больных. Эффективность программы оценена у 91 больного, получившего более 2 циклов EACOPP-14. Из протокола исключено 4 (4,2 %) пациента: 2 — после 1 цикла в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями (инфаркт миокарда и кардиомиопатия) и 2 — после 2 циклов из-за неконтролируемой гипергликемии (n = 1) и несоблюдения режима лечения (n = 1). Общее число циклов, проведенное у 91 больного, составило 545.

Химиотерапевтический этап лечения в полном объеме выполнен у 82 (90,4 %) больных. Из них 6 циклов EACOPP-14 прошло 77 больных. По 7 циклов получило 2 пациента в связи с проблемами при направлении на ЛТ. 3 больных с распространенными стадиями и большой резидуальной массой получили 2 дополнительных цикла с целью консолидации ремиссии (суммарно 8 циклов).

Пять циклов химиотерапии получило 9 (9,9 %) больных. У 6 (7,2 %) из них с полной или частичной ремиссией и перерывом после 5-го цикла более 3 нед. из-за инфекционных осложнений химиотерапия не возобновлялась и начата ЛТ. У 3 (2,7 %) больных после 5-го цикла констатировано прогрессирование ЛХ и начата химиотерапия второй линии.

ЛТ на зоны остаточных опухолевых узлов и/или исходно больших опухолевых масс после окончания химиотерапии получило 66 (69,5 %) больных. Разовая очаговая доза составляла 2 Гр, режим проведения — 5 дней в неделю. СОД достигала 24–40 Гр. Интервал между окончанием химиотерапии и началом ЛТ не превышал 3–4 нед. СОД 30 Гр получило большинство больных (n = 45; 68,2 %). У $^1/_3$ пациентов (n = 18; 27,2 %) с большой резидуальной массой опухоли СОД составила 32–36 Гр, 2 пациента получили СОД 24 Гр. У 1 больного, получившего лечение по месту жительства, СОД составила 40 Гр.

Консолидирующая ЛТ не проводилась всего 15 больным. У 14 из них либо была констатирована полная ремиссия по критериям Cotswold, либо при небольшой остаточной опухоли достигнут полный метаболический ответ, а проведение ЛТ признано нецелесообразным из-за большой исходной распространенности опухоли или высокого риска лучевых повреждений окружающих тканей. Один больной с частичной ремиссией после 6-го цикла химиотерапии отказался от продолжения лечения и оценен только на момент окончания химиотерапии.

Окончательно непосредственный эффект терапии оценивался при первом контрольном обследовании через 3 мес. после завершения всей программы лечения или при констатации прогрессирования в процессе лечения. У больных, проходивших позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), оценка эффекта проводилась в соответствии с критериями Международной рабочей группы (The International Working Group — IWG, 2014) [18], а у больных без ПЭТ-исследования — в соответствии с рекомендациями рабочего совещания в Cotswold (1989).

Эпизодическая отмена одного или нескольких препаратов, входящих в схему, имела место у 55 (60,4 %) пациентов. Чаще всего отменялся винкристин (n = 53; 55,7 %), но лишь в 18,7 % (102 из 545) циклов, преимущественно после 2-го и последующих циклов. В большинстве случаев (n = 38; 70,7 %) причиной отмены винкристина была нейтропения IV степени в день введения. Другими причинами отмены винкристина были периферическая полинейропатия (n = 7; 12,7 %), парез кишечника (n = 3; 5,4 %), инфекционные осложнения (n = 2; 3,6 %). У 2 (3,6 %) пациентов преднизолон был отменен в связи со стойким повышением уровня глюкозы в сыворотке. Из-за развития осложнений на 2–3-й день цикла (токсический гепатит, аллергия и паротит) лечение прервано лишь в 0,55 % случаев — в 3 циклах у 3 больных.

Редукция доз химиопрепаратов более чем на 25 % в следующем цикле после купирования токсических явлений проводилась у 13 (14,3 %) пациентов. Чаще всего снижалась доза винкристина — у 9 больных. Причины: периферическая полинейропатия (n = 4), парез кишечника (n = 2), нейтропения IV степени (n = 3). У 2 больных снижали дозу доксорубицина в связи с развитием нейтропении IV степени и присоединением инфекции.

У большинства больных (n = 71; 78 %) лечение проведено без существенного (> 5 дней) увеличения интервала между циклами или с однократным его удлинением. Без увеличения интервала между циклами полихимиотерапии более чем на 5 дней лечение получило 37 (40,7 %) больных. Интервалы между циклами увеличивали у 54 (59,3 %) больных: от 5 до 14 дней — у 38 (41,7 %), более чем на 14 дней — у 16 (17,6 %). Однократно интервалы удлинялись у 34 (37,4 %) пациентов, дважды — у 13,3 %, а 3 раза и более — лишь у 6,6 %. Только у 2 (2,2 %) больных были увеличены все 5 интервалов, причем дважды более чем на 14 дней. Наиболее частыми причинами удлинения интервала были нейтропения и инфекция.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего полные ремиссии (полная и неуверенная полная) после завершения всей программы лечения достигнуты у 82 (90,1 %) больных. Частичная ремиссия и прогрессирование констатированы лишь у 2 (2,2 %) и 7 (7,7 %) больных соответственно. Рецидивы развились у 2 (2,2 %) больных через 13 мес. и 4 года соответственно (табл. 1).

Таблица 1. Непосредственные результаты лечения по программе 6 циклов EACOPP-14 ± лучевая терапия у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина

Эффект	Число больных	
	абс.	%
Полные ремиссии	62	68,1
Неуверенные полные ремиссии	20	22,0
Частичные ремиссии	2	2,2
Прогрессирование	7	7,7
Всего	91	100

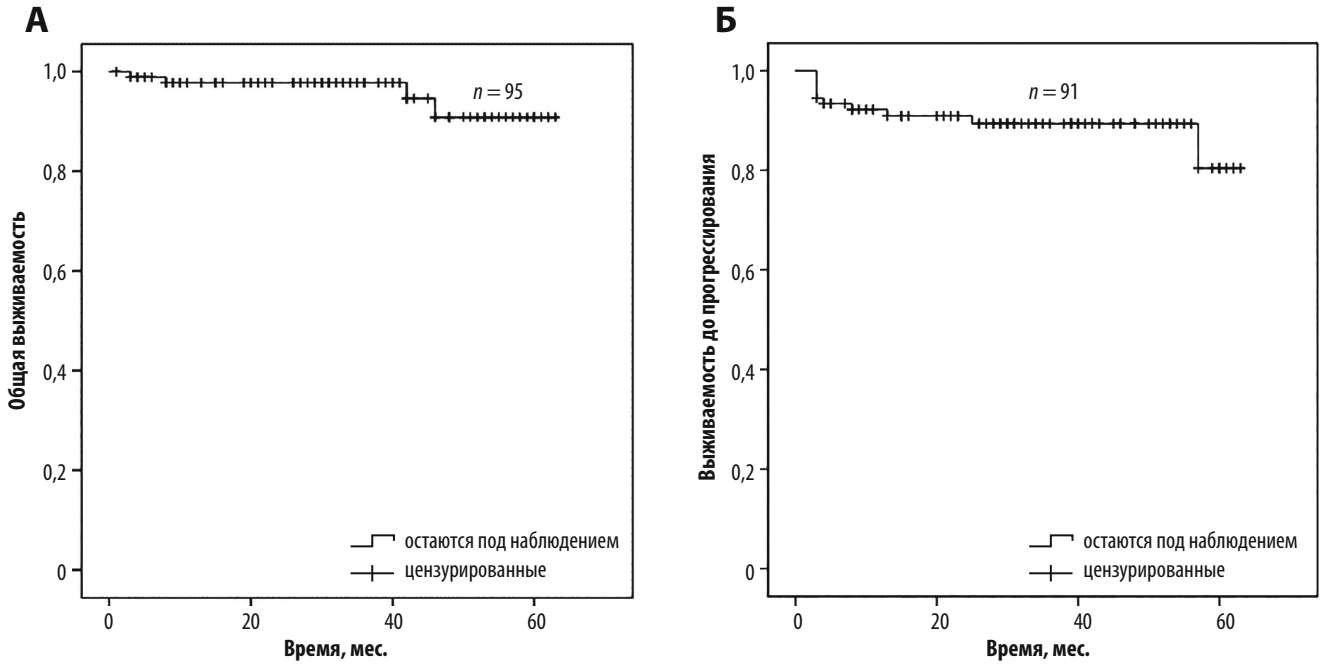

Рис. 1. Общая выживаемость (*А*) и выживаемость без прогрессирования (*Б*) больных лимфомой Ходжкина, получавших лечение по протоколу ЛХМосква1-3 (EACOPP-14)

Fig. 1. Overall survival (*A*) and progression-free survival (*Б*) in patients with Hodgkin's lymphoma, receiving treatment by ЛХМосква1-3 protocol (EACOPP-14)

Умерло 4 из 95 пациентов, начавших лечение: 1 (с достигнутой полной ремиссией) — от пневмонии в течение месяца после окончания химиотерапии, 3 — от прогрессирования заболевания.

При медиане наблюдения 33 мес. 4-летняя ОВ составила 90,8 %, а выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 88,2 % (рис. 1).

Выраженность эозинофильной инфильтрации опухолевой ткани и тип нодулярного склероза не оказывали влияния на непосредственный результат лечения и ВБП при проведении терапии по программе 6 циклов EACOPP-14 ± ЛТ. Негативное прогностическое влияние на ОВ оказал только 2-й тип нодулярного склероза ($p = 0,032$).

Не повлиял на отдаленные результаты и международный прогностический индекс (International Prognostic Score — IPS): статистически значимых различий в ВБП (90,4 *vs* 80,4 %; $p = 0,62$) и ОВ (92,9 *vs* 83,1 %; $p = 0,63$) в группах больных с IPS 0–II и IPS III–V не выявлено.

Не отмечено влияния увеличения интервала между циклами на частоту прогрессирования и ВБП. В группе без удлинения интервалов прогрессирование или рецидив констатированы у 4 (10,8 %) из 37 больных, с однократным удлинением интервала — у 3 (8,8 %) из 34, с многократным удлинением интервала — у 2 (10 %) из 20. ВБП в группах больных без увеличения ($n = 37$) и с увеличением интервала в лечении ($n = 54$) не различалась ($p = 0,087$) (рис. 2).

Были оценены отдаленные результаты лечения в группе из 14 больных, не получавших консолидирующей (лучевой или лекарственной) терапии в связи с достижением полной ремиссии по критериям Cotswold или подтвержденной негативными результатами ПЭТ. Полная ремиссия сохраняется у 92,9 % из этих больных, 4-летняя ВБП составила 90,9 %, а ОВ — 100 %. Рецидив через 1 год после окончания лечения развился у 1 больного с ПЭТ-подтвержденной полной ремиссией.

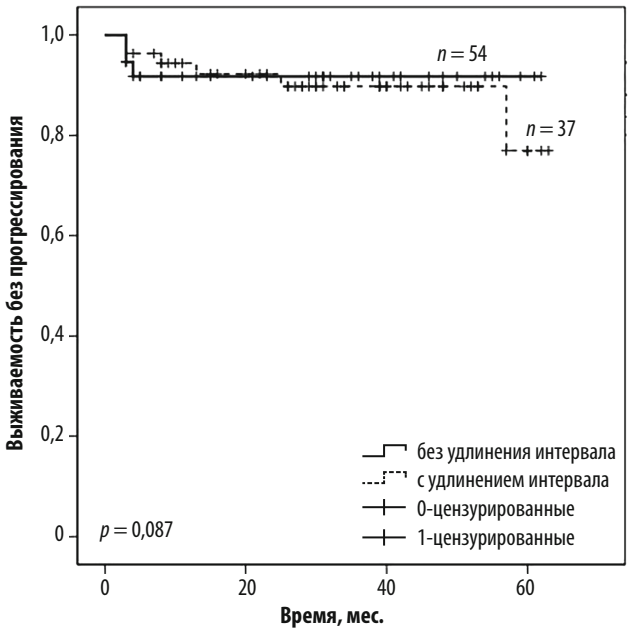

Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в группах больных с удлинением и без удлинения интервала между циклами EACOPP-14

Fig. 2. Progression-free survival in patients with and without extension of the interval between EACOPP-14 courses

Осложнения терапии

Наиболее частым осложнением лечения при проведении 6 циклов EACOPP-14 была гематологическая токсичность.

Лейкопения III–IV степени развивалась у 82 (86,3 %) из 95 больных во время 354 (64,9 %) из 545 циклов. Частота лейкопении III–IV степени нарастала от 1-го к 6-му циклу с 35,8 до 83,1 %. Аналогичная тенденция отмечена и при оценке нейтропении III–IV степени.

Нейтропения III–IV степени отмечена у 93 (97,9 %) из 95 больных в 480 (88 %) из 545 циклов с нарастанием от 65 до 97,8 %, но была кратковременной. У большинства больных (n = 71; 78 %) лечение проведено без существенного (> 5 дней) увеличения интервала между циклами или с однократным его увеличением (рис. 4).

Анемия оказалась вторым по частоте гематологическим осложнением. Следует отметить, что у $^1/_3$ больных (n = 35) до начала лечения отмечалась анемия: в большинстве случаев I–II степени (n = 33; 33,8 %) и только у 2 (2,2 %) — III и IV степени. Анемия III–IV степени во время химиотерапии развилась более чем у половины больных: 62,7 % (n = 57) на 131 (24 %) из 545 циклов и частота ее нарастала от 1-го к 6-му циклу с 4,3 до 47,3 %. Переливание эритроцитной массы за все время лечения потребовалось 39 (41 %) больным, преимущественно однократное (n = 24; 26,4 %). Только 15 (16,5 %) больным трансфузии эритроцитов осуществлялись 2 раза и более. Всего переливание эритроцитной массы потребовалось в 74 (13,6 %) из 545 циклов.

У больных с исходным низким уровнем гемоглобина анемия III–IV степени развивалась уже в первых циклах в отличие от больных без анемии до начала противоопухолевой терапии (рис. 3). Переливание эритроцитной массы также проводилось чаще пациентам с анемией в дебюте заболевания (51,5 %) по сравнению с пациентами без исходной анемии (29,9 %). У абсолютного большинства больных анемия компенсировалась 1–2-кратной трансфузией эритроцитов. Только у отдельных пациентов анемия стала причиной существенного увеличения интервалов и коррекции доз цитостатических препаратов.

Тромбоцитопения III–IV степени наблюдалась редко — у 8 (8,5 %) больных в 21 (3,8 %) из 545 циклов. Кроме того, она несколько чаще отмечалась при проведении последних циклов, была кратковременной, не имела клинических проявлений и ни разу не потребовала трансфузии тромбоконцентрата.

Помимо цитопении другими частыми осложнениями лечения были различные **инфекции**. Развитие инфекции на разных этапах лечения констатировано у 80 (84,2 %) больных. При проведении 545 циклов имел место 131 инфекционный эпизод (24 %). Однако осложнения III–IV степени, потребовавшие госпитализации, наблюдались лишь у 26 (27,4 %) больных. Наиболее серьезным инфекционным осложнением была пневмония, которая диагностирована у 26 (27,4 %) больных. Фебрильная нейтропения имела место у 32 (33,7 %) пациентов, ОРВИ — у 32 (33,7 %), герпетическая инфекция — у 12 (12,6 %), инфекционный паротит — у 1 (1,05 %).

Из других осложнений следует отметить **мукозит** (n = 20; 21,1 %). **Диарея** была у 9 (9,5 %) больных.

Периферическая полинейропатия III–IV степени развилась у 11 (11,7 %) больных, у 7 из них винкристин был отменен, у 4 — доза винкристина была снижена на 50 %. У 3 (5,4 %) больных развился парез кишечника. Неврологические осложнения ни у одного больного не послужили причиной прерывания противоопухолевого лечения и были купированы назначением стандартной нейропротективной терапии.

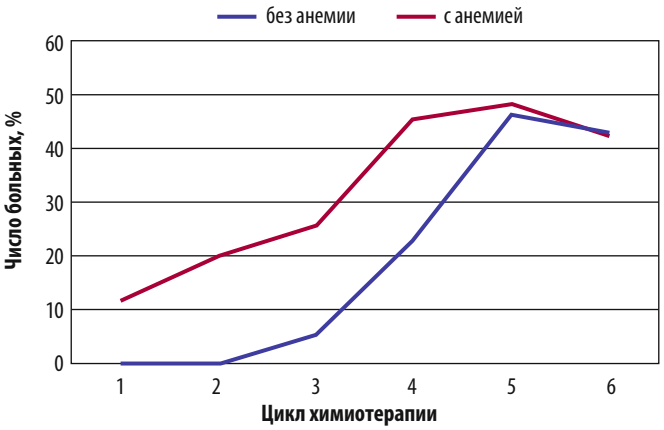

Рис. 3. Динамика частоты развития анемии III–IV степени у больных с или без анемии до начала противоопухолевого лечения

Fig. 3. Incidence of grade 3–4 anemia in patients with and without anemia prior to the antitumor treatment

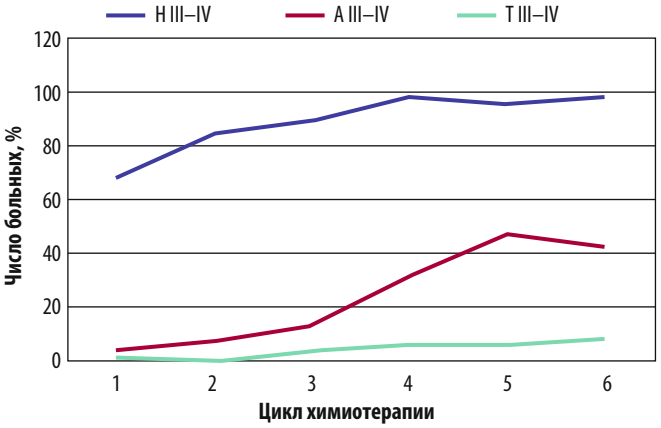

Рис. 4. Динамика частоты развития нейтропении (H), анемии (A) и тромбоцитопении (T) III–IV степени у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина при лечении по программе 6 циклов EACOPP-14

Fig. 4. Incidence of grade 3–4 of neutropenia (H), anemia (A) and thrombocytopenia (T) in patients with advanced Hodgkin's lymphoma receiving 6 courses of EACOPP-14 program

Токсический гепатит с повышением уровня аминотрансфераз до 2–4 норм без билирубинемии развился у 6 (6,3 %) больных. Явления гепатотоксичности были купированы у всех пациентов назначением стандартной гепатопротективной терапии и ни в одном случае не послужили причиной полного прекращения лечения.

У 2 пациентов развилась острая **кардиотоксичность** после 1-го цикла, в связи с чем они были исключены из исследования. У 1 больного развился острый инфаркт миокарда на 10-е сутки 1-го цикла (2-й день перерыва) в зоне врожденного сужения правой коронарной артерии. У второго больного в перерыве после 1-го цикла химиотерапии развилась острая

кардиомиопатия. У 5 пациентов в 1-й день 1-го цикла во время введения комплекса химиопрепаратов или в течение 1–2 дней после их введения наблюдались тахикардия, достигающая 130–150 уд./мин (n = 3), боль в области сердца, потеря сознания, гипотензия (n = 2). Все пациенты продолжили лечение по протоколу, и в последующих циклах указанные выше симптомы и состояния не повторялись. Поздняя бессимптомная кардиотоксичность развилась у 2 (2,2 %) больных. Проявлялась она диастолической дисфункцией левого желудочка со снижением фракции выброса на 2–3 %. Данные изменения выявлены при контрольном обследовании в течение года после окончания лечения.

Неконтролируемая гипергликемия развилась у 1 (1,05 %) больной.

После купирования осложнений лечение продолжили все больные, кроме 3: 2 — с острой кардиотоксичностью и 1 — с неконтролируемой гипергликемией.

Через 1 год после окончания лечения у 2 больных выявлена **вторая опухоль:** рак почки и острый лимфобластный лейкоз.

Все 38 женщин детородного возраста на этапе химиотерапии с целью защиты функции яичников получали ГнРГ. После окончания лечения в различные сроки у 8 пациенток наступила беременность: 4 из них родили здоровых детей, 3 женщины беременны в настоящее время, у 1 пациентки проведен искусственный аборт по желанию женщины. В связи с яичниковой недостаточностью менструальный цикл не восстановился у 6 пациенток в возрасте 27–44 лет.

С целью консолидации ремиссии ЛТ после окончания химиотерапии получило 66 больных на зоны остаточной болезни или исходно больших опухолевых масс. Постлучевые изменения в легочной ткани констатированы у 13 (19,7 %) пациентов. Клинические проявления пульмонита в первые 3 мес. после окончания лечения отмечены лишь у 3 (4,5 %) больных: у одного СОД составила 40 Гр, у двух — 30 Гр. У остальных 10 (15,2 %) пациентов, получивших ЛТ с СОД 30–36 Гр, постлучевой фиброз в зоне полей облучения зарегистрирован в более поздние сроки только по данным контрольных КТ. Во время проведения ЛТ эзофагит I степени развился у 5 (7,6 %) пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Программы лечения, разработанные за последние 20 лет, показали возможность излечения абсолютного большинства больных ЛХ, но в то же время обозначили круг новых проблем. Большинство больных ЛХ — молодые люди: медиана возраста заболевших около 30 лет. Излечение от заболевания предполагает для них при современной средней продолжительности жизни возможность прожить еще 30–40 лет. Однако токсичность терапии, как ранняя, так и поздняя, сокращает продолжительность жизни больных, излеченных от ЛХ. Кроме того, осложнения проведенного лечения снижают качество дальнейшей жизни. В связи с этим наряду с повышением эффективности лечения все более актуальным становится снижение его токсичности и улучшение качества жизни. В первую очередь это относится к пациентам с распространенными стадиями заболевания, когда увеличение возможности излечения достигается интенсификацией терапии.

Дискуссия о преимуществах и недостатках «золотого стандарта» — схемы ABVD и интенсифицированных вариантов схемы BEACOPP (8 циклов BEACOPP-эск, 6 циклов BEACOPP-эск, 8 циклов BEACOPP-14) — инициирует дальнейший поиск оптимального баланса между эффективностью и токсичностью программ терапии распространенных стадий ЛХ. Оценка 5-летней ВБП в 4 рандомизированных исследованиях показала статистически значимое преимущество на 12–18 % для интенсифицированных программ (p = 0,003, p = 0,004, p = 0,008 и p = 0,038 соответственно) и на 4–7 % при оценке 5-летней ОВ [4, 19–21]. Эти данные подтверждены и в обобщающем метаанализе 14 рандомизированных исследований по лечению распространенных стадий ЛХ (ABVD *vs* BEACOPP) [9]. Авторы пришли к выводу, что при медиане наблюдения 5,9 года 5-летняя ОВ на 10 % выше в группе больных, получавших интенсифицированные программы BEACOPP, по сравнению с пациентами, получавшими лечение по программе ABVD. Это различие имеет тенденцию к росту по мере увеличения длительности наблюдения, несмотря на повышение эффективности второй линии терапии.

В настоящее время продолжается поиск возможностей по снижению токсичности интенсифицированных программ BEACOPP при сохранении их высокой эффективности.

Разработанная в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ интенсивная программа лечения распространенных стадий ЛХ 6 циклов EACOPP-14 ± ЛТ в дозе 30 Гр на зоны исходно больших массивов и остаточных опухолевых образований показала свою высокую эффективность. Полные ремиссии достигнуты у 90,1 % больных. Эти результаты оказались сопоставимыми с таковыми интенсивной программы BEACOPP-14 (92,4 % полных ремиссий), послужившей основой для создания схемы EACOPP-14, а также программ 8 циклов BEACOPP-эск (90,1 % полных ремиссий) и 6 циклов BEACOPP-эск (94,2 % полных ремиссий) [12]. При выполнении 6 циклов EACOPP-14 недостаточный непосредственный эффект отмечен лишь у 9,9 % больных: частичные ремиссии — 2,2 %, прогрессирование заболевания — 7,7 %. Кроме того, оказались сопоставимыми и отдаленные результаты лечения. При медиане наблюдения 33 мес. 4-летняя ОВ оказалась высокой и составила 90,8 % (для 8 BEACOPP-14 — 94,5 %, 8 BEACOPP-эск — 91,9 %, 6 BEACOPP-эск — 95,3 %). Высокой оказалась и 4-летняя ВБП, которая достигла 88,2 % для EACOPP-14 (для BEACOPP-14 — 85,8 %, 8 BEACOPP-эск — 85,6 %, 6 BEACOPP-эск — 90,3 %) (табл. 2).

В группе больных, получавших лечение по программе 6 циклов EACOPP-14, наблюдалась низкая частота поздних рецидивов. Абсолютное большинство неудач лечения выявлено в течение 1-го года наблюдения: прогрессирование — у 7 больных, а у одного через 11 мес. развился ранний рецидив. Эти данные подтверждают тезис проф. V. Diehl о преимуществе ранней интенсификации лечения.

Таблица 2. Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина при использовании различных модификаций интенсифицированной программы BEACOPP

Показатель	EACOPP-14 6 циклов	BEACOPP-14 8 циклов [12]	BEACOPP-эск 8 циклов [12]	BEACOPP-эск 6 циклов [12]
Полные ремиссии	90,1 %	92,4 %	90,1 %	94,2 %
Медиана наблюдения	33 мес.	48 мес.	48 мес.	48 мес.
Общая выживаемость	4-летняя 90,8 %	5-летняя 94,5 %	5-летняя 91,9 %	5-летняя 95,3 %
Выживаемость без прогрессирования	4-летняя 88,2 %	5-летняя 85,8 %	5-летняя 85,6 %	5-летняя 90,3 %
Вторые опухоли	2,1 %	3,1 %	4,7 %	2,4 %
Умерло	4,2 %	5,2 %	7,5 %	4,6 %
Умерло от острой токсичности терапии	1,05 %*	0,8 %	2,1 %	0,8 %

* 1 больной умер от пневмонии в полной ремиссии ЛХ.

Таблица 3. Осложнения III–IV степени при лечении больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина с использованием различных модификаций интенсифицированной программы BEACOPP

Показатель	EACOPP-14 6 циклов	BEACOPP-14 8 циклов [12]	BEACOPP-эск 8 циклов [12]	BEACOPP-эск 6 циклов [12]
Лейкопения	64,9 %	72,7 %	89,6 %	88,9 %
Анемия	24 %	55,6 %	62,1 %	53,2 %
Тромбоцитопения	3,8 %	19,2 %	62,7 %	53,4 %
Инфекции	24 %	20,6 %	24,7 %	22,3 %
Мукозиты	21,1 %	7,9 %	12,1 %	10,5 %
Полинейропатия	11,7 %	12,7 %	7,6 %	5,0 %

За период наблюдения в группе больных, получивших подлежащий оценке объем лечения (n = 91), умерло трое: 2 — от прогрессирования ЛХ после второй линии терапии, 1 — в полной ремиссии от пневмонии в период нейтропении. Общая смертность составила 4,2 % и оказалась аналогичной таковой при программах 8 BEACOPP-14 (5,2 %) и 6 BEACOPP-эск (4,6 %), но ниже, чем при программе 8 BEACOPP-эск (7,5 %). Такая же тенденция наблюдалась и при сравнении летальной токсичности (см. табл. 2).

При существующей медиане наблюдения из поздних осложнений терапии можно было оценить только частоту вторых опухолей. Она также была ниже, чем при программе 8 циклов BEACOPP-эск (см. табл. 2).

По-прежнему актуальной остается проблема выделения группы больных, нуждающихся в более интенсивной терапии. Разработанный с этой целью в конце 1990-х годов IPS был основан на результатах химиотерапии по схемам MOPP и ABVD [22]. В дальнейшем было показано, что при использовании интенсивной химиотерапии BEACOPP-эск IPS не влияет на выживаемость больных ЛХ [3]. Проведенное в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ исследование подтвердило, что прогностическое значение факторов риска, используемых в IPS, и эозинофильная инфильтрация опухолевой ткани нивелировались при использовании интенсивной программы EACOPP-14. Негативное прогностическое влияние на ОВ оказал только 2-й тип нодулярного склероза, что следует учитывать при выборе интенсивности лечения у небольшой группы больных с распространенными стадиям ЛХ с этим гистологическим типом.

Непосредственная токсичность программы EACOPP-14 оказалась несколько ниже, чем у программы 8 циклов BEACOPPэск, и была сопоставима с другими модификациями интенсифицированной программы BEACOPP. Как и при других интенсифицированных программах, наиболее часто отмечалась гематологическая токсичность. Лейкопения III–IV степени развивалась почти одинаково часто, несколько реже — анемия и значительно реже — тромбоцитопения III–IV степени: в 3,8 % случаев при проведении программы EACOPP-14 *vs* в 19,2, 62,7 и 53,4 % случаев при лечении по программам 8 BEACOPP-14, 6 BEACOPP-эск и 8 BEACOPP-эск соответственно (табл. 3).

Анемия III–IV степени развивалась более чем у 40 % больных к 5–6 циклам одинаково часто и независимо от ее выраженности перед началом лечения. Однако у больных с нормальным уровнем гемоглобина до начала лечения анемия развивалась позже, поэтому им реже требовалось переливание эритроцитной массы. У абсолютного большинства больных анемия компенсировалась 1–2-кратной трансфузией эритроцитов, и лишь в отдельных наблюдениях она была причиной существенного удлинения интервалов и коррекции доз цитостатических препаратов.

Оценить адекватно действие эритропоэтина с целью коррекции анемии на данном материале не представляется возможным, т. к. планового назначения эритропоэтина не предусматривалось. Препарат назначался небольшому числу больных в качестве симптоматического лечения. Однако в рандомизированном исследовании GHSG, проведенном в рамках протокола HD15 (включено 930 больных), показано, что плановое назначение эритропоэтина больным с распространенными стадиями ЛХ не повлияло на ОВ и ВБП, но вдвое сократило число переливаний эритроцитной массы на 1 больного (с 4 до 2; $p < 0{,}001$). Кроме того, уменьшилось количество больных, нуждающихся в трансфузиях эритроцитов, с 36,7 до 27,4 % ($p < 0{,}001$) [23]. Эти факты указывают на необходимость раннего планового назначения эритропоэтинов больным с распространенными

стадиями ЛХ и исходной анемией, получающим интенсивные программы лечения с целью уменьшить частоту гемотрансфузий.

Инфекционные осложнения III–IV степени, требовавшие госпитализации, встречались так же часто, как и при других интенсифицированных вариантах программы BEACOPP, и были связаны с частотой развития фебрильной нейтропении. Несколько чаще, чем при других вариантах BEACOPP, отмечались мукозиты, обусловленные, вероятно, большей дозой доксорубицина.

Частота развития периферической полинейропатии III степени была аналогична таковой при лечении по схеме BEACOPP-14 и несколько выше, чем при программах 6 BEACOPP-эск и 8 BEACOPP-эск, что связано с меньшими интервалами между введениями винкристина в схемах EACOPP-14 и BEACOPP-14.

Анализ частоты рецидивов и выживаемости (ОВ и ВБП) в зависимости от удлинения интервалов и редукции доз показал следующее. При выполнении интенсивной программы EACOPP-14 эпизодические удлинения интервалов, вызванные инфекцией или длительной нейтропенией, а также связанная с цитопенией стандартная коррекция доз цитостатических препаратов не оказывали влияния на непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Схема BEACOPP-эск в режиме 8 или 6 циклов обладает высокой гонадной токсичностью как у мужчин, так и у женщин. Как было показано в исследовании GHSG (протокол HD14), защита яичников комбинированными пероральными контрацептивами и ГнРГ при использовании высоких доз алкилирующих препаратов неэффективна. Антимюллеровский гормон не восстановился в течение 12 мес. после окончания лечения ни у одной из женщин, получивших 6–8 циклов BEACOPP-эск [24]. Однако при использовании программ с меньшими суммарными дозами алкилирующих препаратов (2 цикла BEACOPP-эск + 2 цикла ABVD) эффект защиты яичников возможен. Число беременностей оказалось выше в группе женщин, которым проводилась защита яичников во время химиотерапии [25]. Аналогичные результаты получены Ю.В. Лариной и соавт. [26].

Беременность наступила у 8 из 38 женщин детородного возраста, получавших защиту яичников ГнРГ при проведении 6 циклов EACOPP-14. На этом основании можно заключить, что программа EACOPP-14 обладает меньшей гонадной токсичностью по сравнению с другими интенсифицированными вариантами программы BEACOPP. У женщин молодого возраста, получавших интенсивную программу лечения EACOPP-14, при использовании с целью защиты функции яичников ГнРГ возможно сохранение детородной функции, вынашивание беременности и рождение здоровых детей.

Исключение блеомицина в EACOPP-14 привело к меньшей частоте лучевых осложнений: лучевой пульмонит III степени (с клиническими проявлениями) развивался редко — 4,5 % случаев. Только у 15,2 % больных зарегистрирован постлучевой фиброз в зоне полей облучения при выполнении контрольной КТ или рентгенографии грудной клетки в период динамического наблюдения. При оценке предшествующих программ лечения, использовавшихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, частота лучевых повреждений достигала 34,2 %, из них лечение пульмонита потребовалось в 19,2 % случаев [2]. Аналогичные данные представлены ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» МЗ РФ (Обнинск) [13] и в литературе [27–29].

Таким образом, наиболее частыми осложнениями лечения по программе 6 циклов EACOPP-14 ± ЛТ оказались гематологические (преимущественно, нейтропения и анемия) и инфекционные. Причиной удлинения интервала между циклами чаще всего были инфекционные осложнения, что характерно для группы больных с распространенными стадиями ЛХ независимо от программы лечения [30]. Инфекционные осложнения привели к сокращению объема лечения на 1 цикл лишь у 6 (7,2 %) больных и не стали причиной полного прекращения лечения или снижения его эффективности. Другие осложнения лечения встречались значительно реже и привели к смене терапии лишь у 3 (3,01 %) больных. Осложнения редко приводили к снижению доз или отмене препаратов и не повлияли на выполнение программы в целом и результаты лечения, как непосредственные, так и отдаленные. Необходимость в редукции доз или отмене цитостатических препаратов (чаще всего винкристина) более чем на 25 % в следующем цикле после купирования токсических явлений возникла только у 13 (14,3 %) пациентов и лишь в 102 (18,7 %) из 545 циклов. Запланированное лечение в полном объеме выполнено у 85 больных, что составило 92,8 %. Отмечена возможность сохранения фертильности у молодых женщин при защите функции яичников с помощью ГнРГ и низкая частота лучевых осложнений, что отличает программу EACOPP-14 от программы BEACOPP-эск.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Программа 6 циклов EACOPP-14 ± ЛТ показала свою высокую эффективность, удовлетворительную переносимость и возможность выполнения в полном объеме у абсолютного большинства больных с распространенными стадиями ЛХ. Для подтверждения полученных результатов и выявления отдаленных осложнений необходима оценка большей популяции больных в более длительные сроки наблюдения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Е.А. Демина, Г.С. Тумян, В.Б. Ларионова, члены редакционной коллегии, и Е.А. Османов, главный редактор журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не принимали участия в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.А. Демина, Г.С. Тумян, О.П. Трофимова, Е.А. Османов, А.А. Леонтьева.
Сбор и обработка данных: Е.А. Демина, А.А. Леонтьева, Г.С. Тумян, Ю.Е. Рябухина, Е.Г. Медведовская.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: Е.А. Демина, А.А. Леонтьева, Г.С. Тумян.
Подготовка рукописи: Е.А. Демина, А.А. Леонтьева, Г.С. Тумян.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hodgkin lymphoma. In: Engert A, Jounes A, eds. Hematologic malignancies, 2nd edition. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015. pp. 3–437. doi: 10.1007/978-3-319-12505-3.

2. Демина Е.А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006.

[Demina EA. Sovremennaya terapiya pervichnykh bol'nykh limfomoi Khodzhkina. (Contemporary therapy of primary patients with Hodgkin's lymphoma.) [dissertation] Moscow; 2006. (In Russ)]

3. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. 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.

4. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol. 2009;27(27):4548–54. doi: 10.1200/jco.2008.19.8820.

5. Von Treschkow B, Kreissl S, Haverkamp H, et al. BEACOPP-escalated followed by radiotherapy of initial bulk or residual disease in advanced-stage Hodgkin lymphoma: long term follow-up of the GHSG HD9 and HD12 trials. Haematologica. 2016;101(Suppl 5): Abstract T001.

6. Hoppe RT. Hodgkin's disease: Second cancer after treatment Hodgkin's disease: Complications of therapy and excess mortality. Ann Oncol. 1997;8(1):S115–8. doi: 10.1093/annonc/8.suppl_1.s115.

7. Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Павлов В.В. Злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина после лучевой терапии по радикальной программе и комбинированной химиолучевой терапии. Клиническая онкогематология. 2008;3(1):246–51.

[Shakhtarina SV, Danilenko AA, Pavlov VV. Malignant neoplasms in patients with Hodgkin's lymphoma after radiotherapy on radical program and combined chemoradiotherapy. Klinicheskaya onkogematologiya. 2008;3(1):246–51. (In Russ)]

8. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина. Практическая онкология. 2007;8(2):96–101.

[Il'in NV, Vinogradova YuN. Late complications of therapy of patients with Hodgkin's lymphoma. Prakticheskaya onkologiya. 2007;8(2):96–101. (In Russ)]

9. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol. 2013;14(10):943–52. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70341-3.

10. Diehl V, Haverkamp H, Peter R, et al. Eight Cycles of BEACOPP Escalated Compared with 4 Cycles of BEACOPP Escalated Followed by 4 Cycles of BEACOPP Baseline with or without Radiotherapy in Patients in Advanced Stage Hodgkin Lymphoma (HL): Final Analysis of the Randomised HD12 Trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG). Blood. 2008;112: Abstract 1558.

11. Sieber M, Bredenfeld H, Josting A, et al. 14-Day Variant of the Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, and Prednisone Regimen in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Results of a Pilot Study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 2003;21(9):1734–9. doi: 10.1200/jco.2003.06.028.

12. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2012;379(9828):1791–9. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61940-5.

13. Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Афанасова Н.В. и др. Изменения в легких у больных лимфомой Ходжкина после химиотерапии по схемам COPP, ABVD, BEACOPP и облучения средостения в суммарной очаговой дозе 20–30 Гр. Клиническая онкогематология. 2010;3(4):354–8.

[Danilenko AA, Shakhtarina SV, Afanasova NV, et al. Changes in lungs in patients with Hodgkin's lymphoma after COPP, ABVD, BEACOPP chemotherapies and mediastinal exposure in overall basic dose of 20–30 Gy. Klinicheskaya onkogematologiya. 2010;3(4):354–8. (In Russ)]

14. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, et al. Bleomycin Pulmonary Toxicity Has a Negative Impact on the Outcome of Patients With Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23(30):7614–20. doi: 10.1200/JCO.2005.02.7243.

15. 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.

16. 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.

17. Johnson PW, Frederico M, Fossa A, et al. Response-adapted therapy based on interim FDG-PET scans in advanced Hodgkin Lymphoma: first analysis of the safety of deescalation and efficacy of escalation in the international RATHL study (CRUK/07/033) [ICML abstract 008]. Hematol Oncol. 2015;33(Suppl 1):102.

18. 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.

19. Carde P, Mounier N. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles => 4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): First results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial. ASCO Meeting Abstracts. 2012;30: Abstract 8002.

20. Mounier N, Brice P, Bologna S, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles ≥ 4 baseline): final results in stage III–IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0–2) of the LYSA H34 randomized trial. Ann Oncol. 2014;25(8):1622–8. doi: 10.1093/annonc/mdu189.

21. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. N Engl J Med. 2011;365(3):203–12. doi: 10.1056/nejmoa1100340.

22. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998;339(21):1506–14. doi: 10.1056/NEJM199811193392104.

23. Engert A, Josting A, Haverkamp H, et al. Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. J Clin Oncol. 2010;28(13):2239–45. doi: 10.1200/jco.2009.25.1835.

24. Behringer K, Wildt L, Mueller H, et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. Ann Oncol. 2010;21(10):2052–60. doi: 10.1093/annonc/mdq066.

25. 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.

26. Ларина Ю.В., Миненко С.В., Биячуев Э.Р. и др. Лечение распространенных форм лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых. Проблема эффективности и токсичности. Онкогематология. 2014;1:11–8.

[Larina YuV, Minenko SV, Biyachuev ER, et al. Advanced Hodgkin's lymphoma treatment in teenagers and young adults. Efficiency and toxicity. Onkogematologiya. 2014;1:11–8. (In Russ)]

27. Brice P, Tredaniel J, Monsuez JJ, et al. Cardiopulmonary toxicity after three courses of ABVD and mediastinal irradiation in favorable Hodgkin's disease. Ann Oncol. 1991;2(2):73–6. doi: 10.1093/annonc/2.suppl_2.73.

28. Cosset JM, Hoppe RT. Pulmonary late effects after treatment of Hodgkin's disease. In: PM Mauch, JO Armitage, et al., eds. Hodgkin's Disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. 633 p.

29. Koh ES, Sun A, Tran TH, et al. Clinical dose-volume histogram analysis in predicting radiation pneumonitis in Hodgkin's lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66(1):223–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.063.

30. Рябухина Ю.Е., Демина Е.А., Ларионова В.Б. Проблема инфекционных осложнений у больных лимфомой Ходжкина неблагоприятной прогностической группы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008;19(2):50–63.

[Ryabukhina YuE, Demina EA, Larionova VB. Problem of infectious complications in patients with Hodgkin's lymphoma of poor prognostic group. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN. 2008;19(2):50–63. (In Russ)]