

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## LYMPHOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-172-179>

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-172-179>

### Эффективность и переносимость ПЭТ-адаптированной программы BrECADD при распространенных стадиях классической лимфомы Ходжкина: данные реальной клинической практики в России

### Efficacy and Tolerability of the PET-Guided Program BrECADD for Advanced Stages of Classical Hodgkin Lymphoma: Data from the Real-World Setting in Russia

*Е.А. Демина<sup>1</sup>, О.С. Самойлова<sup>2</sup>, А.В. Халтурин<sup>1</sup>, О.М. Мальчук<sup>2</sup>, В.О. Саржевский<sup>1</sup>, А.А. Самойлова<sup>1</sup>, Г.С. Тумян<sup>3</sup>, А.А. Семенова<sup>3</sup>, А.Ф. Сайдуллаева<sup>4</sup>, К.Д. Капланов<sup>5</sup>, Н.Е. Мочкин<sup>1</sup>, Н.С. Шорохов<sup>1</sup>, Ю.В. Протопопова<sup>1</sup>, В.Я. Мельниченко<sup>1</sup>*

*E.A. Demina<sup>1</sup>, O.S. Samoilova<sup>2</sup>, A.V. Halturin<sup>1</sup>, O.M. Malchuk<sup>2</sup>, V.O. Sarzhevskiy<sup>1</sup>, A.A. Samoylova<sup>1</sup>, G.S. Tumyan<sup>3</sup>, A.A. Semenova<sup>3</sup>, A.F. Saidullaeva<sup>4</sup>, K.D. Kaplanov<sup>5</sup>, N.E. Mochkin<sup>1</sup>, N.S. Shorokhov<sup>1</sup>, Yu.V. Protopopova<sup>1</sup>, V.Ya. Melnichenko<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203

<sup>1</sup> NI Pirogov National Medical and Surgical Center, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya ul., Moscow, Russian Federation, 105203

<sup>2</sup> ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», ул. Родионова, д. 190, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603093

<sup>2</sup> NA Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, 190 Rodionova ul., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603093

<sup>3</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522

<sup>3</sup> NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522

<sup>4</sup> ГБУЗ ТО «Тверской областной клинический онкологический диспансер», ул. 15 лет Октября, д. 57/37, Тверь, Российская Федерация, 170008

<sup>4</sup> Tver Regional Clinical Oncology Dispensary, 57/37 15 let Oktyabrya ul., Tver, Russian Federation, 170008

<sup>5</sup> ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

<sup>5</sup> SP Botkin Moscow Multispecialty Research Clinical Center, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

## РЕФЕРАТ

## ABSTRACT

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** Опубликованные в 2024 г. Германской группой по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG) результаты клинического исследования HD21 по применению ПЭТ-адаптированной программы BrECADD для лечения и пациентов с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) можно признать беспрецедентными и отражающими наиболее высокую возможность излечения при лучшей переносимости терапии.

**BACKGROUND.** In 2024, the German Hodgkin Study Group (GHSG) published the unprecedented results of the HD21 trial on PET-guided program BrECADD for patients with advanced stages of classical Hodgkin lymphoma (cHL) showing the highest cure probability with the best tolerability.

**ЦЕЛЬ.** Обобщить и проанализировать первый в РФ опыт по применению программы BrECADD для лечения пациентов с распространенными стадиями кЛХ в условиях реальной клинической практики.

**AIM.** To review and analyze the first experience in Russia with BrECADD administered to patients with advanced stages of cHL in a real-world setting.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Клинические данные 20 пациентов с распространенными стадиями впервые выявленной КЛХ, получавших лечение по схеме BrECADD, предоставлены 5 медицинскими учреждениями из 3 городов России. Медиана возраста составила 31,5 года (диапазон 19–43 года), женщин было 13 (65 %). ПЭТ-КТ после 2 циклов (ПЭТ-2) выполнена у 9 пациентов, из них полный метаболический ответ получен у 6 (66,6 %), что аналогично результатам исследования HD21 (64 %). ПЭТ-адаптированная терапия проводилась только у 5 (25 %) больных, у остальных число циклов BrECADD определялось лечащим врачом независимо от выполнения и результатов промежуточной ПЭТ-2: 16 пациентов получили 4 цикла BrECADD, 4 — 6 циклов. Консолидирующая лучевая терапия проведена 4 пациентам с КЛХ.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Полный метаболический ответ после окончания лекарственного этапа достигнут у 16 (84 %) из 19 пациентов (1 больной с клинической ремиссией отказался от ПЭТ-исследования по окончании химиотерапии), что сопоставимо с результатами исследования HD21 (82 %), у 1 больного установлена частичная ремиссия, у 2 — прогрессирование заболевания. При медиане наблюдения 17,5 мес. все пациенты живы, выживаемость без прогрессирования на этот срок составила 90 %. Сокращения числа циклов и снижения доз препаратов из-за нежелательных явлений не было ни в одном случае. Увеличение интервалов между циклами у  $\frac{1}{3}$  пациентов не повлияло на общие результаты терапии.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Анализ первых данных по применению режима BrECADD показал его высокую эффективность, умеренную токсичность и возможность выполнения в реальной клинической практике в России. Основной проблемой оказалось несоблюдение рекомендаций протокола HD21 у большинства пациентов, что требует от специалистов дальнейшей стандартизации в выполнении программы, накопления и обобщения опыта использования схемы BrECADD в рутинной практике лечения распространенных стадий КЛХ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** классическая лимфома Ходжкина, первая линия терапии, BrECADD, брентуксимаб ведотин.

**Получено:** 11 сентября 2025 г.

**Принято в печать:** 3 марта 2026 г.

*Для переписки:* Елена Андреевна Демина, д-р мед. наук, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203; e-mail: drdemina@yandex.ru

*Для цитирования:* Демина Е.А., Самойлова О.С., Халтурин А.В. и др. Эффективность и переносимость ПЭТ-адаптированной программы BrECADD при распространенных стадиях классической лимфомы Ходжкина: данные реальной клинической практики в России. Клиническая онкогематология. 2026;19(2):172–9. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-172-179.

**MATERIALS & METHODS.** Clinical data from 20 BrECADD recipients with advanced stages of newly diagnosed cHL were provided by 5 medical institutions from 3 cities in Russia. The median age was 31.5 years (range 19–43 years), there were 13 (65 %) female patients. PET/CT after 2 cycles (PET-2) was performed in 9 patients, 6 (66.6 %) of them showed complete metabolic response, which is similar to the results of the HD21 trial (64 %). PET-guided therapy was administered to only 5 patients (25 %), while in the rest of them the number of BrECADD cycles was determined by the attending physician regardless of whether an interim PET-2 was performed and irrespective of its results: 16 patients received 4 and 4 patients received 6 BrECADD cycles. Consolidating radiotherapy was administered to 4 cHL patients.

**RESULTS.** After the chemotherapy stage, complete metabolic response was achieved in 16 (84 %) out of 19 patients (1 patient in clinical remission refused PET after chemotherapy completion), which is similar to the results of the HD21 trial (82 %), partial remission was identified in 1 and disease progression was observed in 2 patients. With the follow-up of 17.5 months, all patients were alive, progression-free survival was 90 % by that time. There were no cases of cycle or dose reduction due to adverse events. Increasing the intervals between cycles in 1/3 patients did not affect general therapy outcomes.

**CONCLUSION.** The analysis of the first findings on BrECADD demonstrated its high efficacy, moderate toxicity, and feasibility in a real-world setting in Russia. The main issue appeared to be non-compliance with the HD21 recommendations in the majority of cases, that requires further standardization in the implementation of the program with a view to establishing best practices and identifying lessons learned with BrECADD administration in the routine practice of treating advanced cHL stages.

**KEYWORDS:** classical Hodgkin lymphoma, first-line therapy, BrECADD, brentuximab vedotin.

**Received:** September 11, 2025

**Accepted:** March 3, 2026

*For correspondence:* Elena Andreevna Demina, MD, PhD, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya ul., Moscow, Russian Federation, 105203; e-mail: drdemina@yandex.ru

*For citation:* Demina E.A., Samoilova O.S., Halturin A.V., et al. Efficacy and Tolerability of the PET-Guided BrECADD for Advanced Stages of Classical Hodgkin Lymphoma: Data from the Real-World Setting in Russia. Clinical oncohematology. 2026;19(2):172–9. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-172-179.

## ВВЕДЕНИЕ

Классическая лимфома Ходжкина (КЛХ) диагностируется преимущественно у молодых людей в социально активном и репродуктивном возрасте (пик

заболеваемости приходится на интервал 18–38 лет). Уже при первичном обращении более чем у половины из них констатируются распространенные стадии заболевания, что подчеркивает актуальность поиска эффективного лечения для этой категории пациентов [1, 2].

Таблица 1. Сравнение схем BEACOPPэск и BrECADD и обоснование основных изменений (цит. по [12–14])

Препарат	День введения	Путь введения	BEACOPPэск, мг/м <sup>2</sup>	BrECADD, мг/м <sup>2</sup>	Основание для модификации
Блеомицин	8	В/в	10	—	Уменьшение пульмональной токсичности
Этопозид	1–3	В/в	200	150	Уменьшение гематологической токсичности и необходимости в трансфузиях
Доксорубицин	1	В/в	35	40	—
Циклофосфамид	1	В/в	1250	1250	—
Винкристин	8	В/в	1,4	—	Уменьшение нейротоксичности
Брентуксимаб ведотин	0	В/в	—	1,8 мг/кг*	—
Прокарбазин	1–7	Внутрь	100	—	Уменьшение гонадной токсичности и количества вторых опухолей
Преднизолон	1–14	Внутрь	40	—	Снижение риска увеличения массы тела, остеопороза и инфекций
Дакарбазин	2–3	В/в	—	250	—
Дексаметазон	1–4	Внутрь	—	40	—

Начало каждого последующего цикла на 22-й день. Контроль показателей крови не реже 2 раз в неделю. Для обоих режимов поддержка гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) обязательна: для схемы BEACOPPэск с 4-го дня, для BrECADD — с 5-го (через 24–48 ч после введения миелосупрессивных препаратов). Г-КСФ назначается ежедневно до восстановления числа лейкоцитов (введение следует прекратить, когда количество лейкоцитов после достижения надиря превысит 1000/мкл в течение 3 последующих дней), для пегилированных форм Г-КСФ — однократное введение. Химиотерапию следует возобновить не ранее чем через 48 ч после прекращения введения Г-КСФ и при достижении числа лейкоцитов  $\geq 2500$ /мкл или нейтрофилов  $\geq 1500$ /мкл и тромбоцитов  $\geq 80\ 000$ /мкл.

\* Максимально 180 мг в абсолютном значении.

Первое сообщение об успешном применении полихимиотерапии при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина (ЛХ) относится к 1967 г. (схема MOPP: хлорметин, винкристин, прокарбазин, преднизолон). Однако число пациентов с длительной ремиссией после ее назначения не превышало 40 % [3, 4]. Более эффективная комбинация для лечения ЛХ — схема ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) была предложена G. Bonadonna в 1975 г. [5]. Эта программа позволила получать длительные полные ремиссии у 70 % пациентов с распространенными стадиями заболевания и в конце XX в. была признана «золотым стандартом» лечения ЛХ [4, 5].

В начале 90-х годов прошлого столетия Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin Study Group, GHSG) под руководством профессора V. Diehl разработала и предложила новую концепцию лечения ЛХ, предполагающую более эффективную эрадикацию резистентных злокачественных клонов [6, 7]. Результаты интенсивной программы BEACOPP-эскалированный (BEACOPPэск: блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон) превосходили режим ABVD как по выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и по общей выживаемости (ОВ), однако непосредственная и отдаленная токсичность новой схемы также оказалась существенно выше [8, 9].

Поиск оптимального соотношения риска и пользы в случае применения этих программ стал предметом длительных научных дебатов и послужил основанием для проведения большого числа контролируемых исследований [10]. Одновременно с этим арсенал лечебных возможностей при злокачественных лимфомах обогатился появлением таргетной терапии. Характерной особенностью опухолевых клеток Березовского—Рид—Штернберга при КЛХ является высокая экспрессия антигена CD30. Это стало удобной мишенью для таргетного использования брентук-

симаба ведотина — конъюгата антитела CD30 с цитостатическим агентом монометилауристатином E. Данный препарат хорошо зарекомендовал себя в монорежиме при рецидивах и резистентном течении КЛХ, показав благоприятное соотношение эффективности и токсичности, что послужило основанием для применения его в первой линии терапии [11].

Результаты этого исследования были использованы GHSG для модификации высокоэффективной схемы BEACOPPэск с целью снизить как острую (гематологическую), так и отдаленную (гонадная дисфункция, бесплодие, вторые опухоли) токсичность. Итогом стало создание новой программы BrECADD (брентуксимаб ведотин, этопозид, циклофосфамид, доксорубицин, дакарбазин, дексаметазон) (табл. 1) [12, 13].

В зависимости от наблюдаемой токсичности в дизайне протокола предусмотрена постепенная деэскалация доз препаратов при последующих циклах BEACOPPэск и BrECADD (табл. 2) [14].

Поскольку ранее по результатам протокола HD18 ПЭТ-адаптированный подход при проведении программы BEACOPPэск показал более высокую эффективность и меньшую токсичность, следующим этапом стало инициирование крупного многоцентрового клинического исследования HD21, в котором после рандомизации между схемами BEACOPPэск и BrECADD был применен тот же принцип выполнения программы лечения [15, 16].

В протокол включено 1482 пациента с распространенными стадиями КЛХ (III–IV и IIВ стадия с массивным опухолевым поражением средостения и/или изолированным экстранодальным вовлечением) в возрасте до 60 лет из 233 медицинских центров 9 разных стран. Цель — сравнить эффективность и токсичность ПЭТ-2-адаптированной терапии по программам BEACOPPэск ( $n = 740$ ) и BrECADD ( $n = 742$ ) у пациентов с распространенными стадиями КЛХ. До марта 2017 г. в протоколе выполнение ПЭТ после 2 циклов (ПЭТ-2) настоятельно

рекомендовалось, но в дальнейшем стало обязательным для всех пациентов [15, 16]. Дизайн исследования предполагал, что пациенты с ПЭТ-2-отрицательным статусом (оценка по шкале Deauville, DS 1–3) получали еще 2 дополнительных цикла (суммарно 4). Пациенты, не достигшие полного метаболического ответа (ПМО; ПЭТ-2-положительный статус, DS 4–5), продолжали лечение до 6 циклов [14, 15]. Консолидирующая лучевая терапия проводилась только на зоны с ПЭТ-положительными после завершения лекарственного этапа резидуальными опухолевыми массами [14, 15]. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, были хорошо сбалансированы между группами. Средний возраст составил 31 год, распределение по полу было примерно одинаковым (56 % мужчин). Медиана наблюдения составила 48 мес.

ПЭТ-2-адаптированная терапия проведена 1346 (91 %) пациентам. ПЭТ-2-отрицательный статус был достигнут у 430/669 пациентов (64 %) в группе BEACOPPЭск и у 430/677 (64 %) — в группе BrECADD. Таким образом, у этих 860 (64 %) пациентов лечение было завершено после 4 циклов, остальные продолжили терапию суммарно до 6 циклов. В целом запланированное по результатам ПЭТ-2 лечение было выполнено у 1415 (95 %) пациентов.

По окончании всей программы ПМО был достигнут в 80 (BEACOPPЭск) и 82 % (BrECADD) случаев соответственно. Консолидирующая лучевая терапия на ПЭТ-положительную резидуальную опухоль выполнена у 112 (15 %) и 104 (14 %) пациентов соответственно [14].

Несмотря на абсолютно идентичные результаты в двух исследуемых группах, нежелательные явления были статистически значимо ( $p < 0,0001$ ) реже у пациентов, получавших программу BrECADD (42 %) в сравнении с BEACOPPЭск (59 %): гематологические осложнения — 31 vs 52 %, необходимость в переливании эритроцитов — 24 vs 34 %, тромбоцитов — 17 vs 34 % соответственно. Органная токсичность, связанная с лечением, в двух лечебных группах не различалась.

Сенсорная периферическая нейропатия, в основном I степени, отмечалась у 49 и 39 % пациентов в группах BEACOPPЭск и BrECADD соответственно. Через 1 год после окончания лечения проявления токсичности не регистрировались совсем или достигали I степени у 93 и 96 % пациентов соответственно. При 12-месячном наблюдении периферическая сенсорная нейропатия I степени сохранялась у 11 (BEACOPPЭск) и 10 % (BrECADD) пациентов соответственно, II степени — в 2 % случаев в каждой группе.

Первичной конечной точкой в данном исследовании была выбрана выживаемость без прогрессирования (ВБП) [14, 17]. Оказалось, что показатели 4-летней ВБП составили 94,3 % в группе BrECADD и 90,9 % у пациентов, получавших BEACOPPЭск ( $p = 0,035$ ). Это различие в пользу BrECADD было более очевидным у больных с высоким риском и ПЭТ-2-положительным статусом.

Авторы подчеркивают, что коррекция доз противоопухолевых препаратов может влиять на отдаленные результаты лечения, особенно при условии уменьшения количества циклов по результатам ПЭТ-2. В частности, более высокая частота тяжелой

**Таблица 2.** Деэскалация доз противоопухолевых препаратов в зависимости от проявлений токсичности (цит. по [14])

Степень снижения	BEACOPPЭск		BrECADD	
	Доза, мг/м <sup>2</sup>	Дни	Доза, мг/м <sup>2</sup>	Дни
Уровень 4 (терапевтический)				
Этопозид	200	1–3	150	1–3
Циклофосфамид	1250	1	1250	1
Доксорубин	35	1	40	1
Уровень 3				
Этопозид	175	1–3	125	1–3
Циклофосфамид	1100	1	1100	1
Доксорубин	35	1	40	1
Уровень 2				
Этопозид	150	1–3	125	1–3
Циклофосфамид	950	1	950	1
Доксорубин	35	1	40	1
Уровень 1				
Этопозид	125	1–3	100	1–3
Циклофосфамид	800	1	800	1
Доксорубин	35	1	40	1
Уровень базовый				
Этопозид	100	1–3	100	1–3
Циклофосфамид	650	1	650	1
Доксорубин	25	1	35	1

миелотоксичности в случае применения BEACOPPЭск в сравнении с режимом BrECADD чаще служила основанием для снижения дозы основных цитостатических препаратов. Показатели 4-летней ОБ в группах BrECADD и BEACOPPЭск (98,6 и 98,2 %), так же как и число летальных исходов (по 12 пациентов в каждой группе), не различались.

Вторые злокачественные новообразования диагностировались редко и составили 2 и 3 % в группах BEACOPPЭск и BrECADD соответственно. Крайне важным выводом исследования было существенное снижение гонадотоксичности при использовании схемы BrECADD, что связано с коррекцией дозы этопозиды, заменой прокарбазина на дакарбазин и использованием ПЭТ-адаптированной стратегии. Восстановление фертильности, определенное по уровню фолликулолестимулирующего гормона через 4 года, отмечалось чаще после режима BrECADD в сравнении с BEACOPPЭск как у женщин (95,3 vs 72,5 %), так и у мужчин (86,0 vs 39,2 %). За период наблюдения зарегистрировано 46 родов у 40 пациенток или партнерш пациентов-мужчин в группе BEACOPPЭск и 62 родов у 59 пациенток или партнерш пациентов-мужчин в группе BrECADD.

Таким образом, авторы этого масштабного исследования приходят к заключению, что результат, достигнутый у пациентов с распространенными стадиями кЛХ, получавших лечение по ПЭТ-2-адаптированной программе BrECADD, является беспрецедентным и отражает высокую вероятность излечения при лучшей переносимости, превосходящей программу BEACOPPЭск.

На основании этих данных схема BrECADD была внесена в рекомендации Национального института рака США (NCCN, версия 2.2025) и в апреле 2025 г. за-

регистрирована в странах Евросоюза [18, 19]. В настоящее время в России схему BrECADD получали только единичные пациенты в отдельных клиниках страны.

**Цель настоящей публикации** — обобщить первый опыт в РФ по применению программы BrECADD для лечения распространенных стадий КЛХ в условиях реальной клинической практики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные 20 пациентов из 5 медицинских учреждений 3 городов России с впервые диагностированной КЛХ, которые получали в первой линии терапию по программе BrECADD. Диагноз у всех был поставлен на основании иммуноморфологического исследования опухолевой ткани. Медиана возраста составила 31,5 года (диапазон 19–43 года), мужчин было 7, женщин — 13. Согласно критериям GHSg, все 20 пациентов имели распространенные стадии КЛХ: IIb с массивным поражением средостения ( $n = 2$ ), III ( $n = 3$ ) и IV ( $n = 15$ ) стадии. Симптомы интоксикации присутствовали у 14 пациентов, у большинства ( $n = 14$ ) статус по ECOG соответствовал 2 баллам, у 6 — 1 баллу. Высокий международный прогностический индекс (IPS) более 3 баллов констатирован только у 1 пациента, 2–3 балла — у 7 и 0–1 балл — у 12. Медиана длительности наблюдения составила 17,5 мес. (диапазон 7–25 мес.).

Лечение по схеме BrECADD начиналось с полных доз (уровень 4) у 7 из 20 пациентов (см. табл. 1 и 2). У 8 больных лечение проводилось со сниженными дозами с 1-го цикла BrECADD по решению лечащего врача, оставалось на выбранном уровне на всех последующих циклах и не зависело от глубины индуцированной миелосупрессии, у 5 — данные о фактических дозах не представлены.

В оригинальном протоколе GHSg HD21 применялся принцип ПЭТ-2-адаптированной терапии, что предусматривало 3-кратное выполнение ПЭТ: до начала лечения, после 2-го цикла BrECADD (ПЭТ-2) и после окончания всей программы лекарственной терапии. В настоящем исследовании инициальная ПЭТ выполнена у 18 из 20 пациентов, у 2 пациентов со IIb стадией и массивным поражением средостения проводилась только КТ с контрастированием всех четырех областей. Промежуточная ПЭТ выполнена у 9 из 20 пациентов, ПЭТ после завершения программы — у 19; 1 пациент отказался от обследования по окончании химиотерапии.

Согласно оригинальному дизайну протокола HD21, для пациентов с ПМО по данным ПЭТ-2 предусматривалась деэскалация программы до 4 циклов, в случае отсутствия ПМО проводились все 6 циклов BrECADD. Выполнение консолидирующей лучевой терапии предполагалось только в отдельных редких случаях на остаточные метаболически активные зоны после 6-го цикла BrECADD [14].

Эффективность лечения, как и в протоколе HD21, оценивалась по частоте полного ответа, показателям ВБП и ОВ. ВБП определялась как время от начала лечения до прогрессирования, рецидива или смерти по любой причине либо цензурировалась на дату последней информации о состоянии пациента.

ОВ рассчитывалась как время от начала лечения до смерти по любой причине или на цензурируемую дату последней информации о пациенте [14].

Кроме того, рассчитывался такой показатель, как заболеваемость, связанная с лечением, который учитывал возникновение любого из следующих событий с начала противоопухолевой терапии и до 30-го дня после ее окончания: 1) острая негематологическая органная токсичность III–IV степени (по общим терминологическим критериям нежелательных явлений, СТСАЕ), включая нарушения сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта (исключая рвоту, тошноту и мукозит), гепатобилиарной системы, нервной системы, почек и мочевыделительной системы, дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения; 2) острая гематологическая токсичность IV степени, включая анемию, тромбоцитопению и инфекции как клинически значимый исход нейтропении [14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика терапии

Из 20 пациентов представленной группы большинство ( $n = 16$ ) получили только 4 цикла BrECADD, 4 больных — 6 циклов. Всего проведено 88 циклов. Консолидирующая лучевая терапия выполнена у 4 пациентов: у 3 — после 4 циклов, у 1 — после 6. По завершении лекарственной терапии ПМО констатирован у 16/19 больных (84%), частичный — у 1; у 2 пациентов отмечалось прогрессирование заболевания (табл. 3).

Эффективность по данным промежуточной ПЭТ оценена у 9 из 20 пациентов, причем ПМО (DS 1–3) был достигнут в 6 (66,6%) случаях. Тем не менее деэскалация лечения до 4 циклов в соответствии с протоколом HD21 была выполнена только у 3 пациентов, у остальных 3 лечение продолжено до 6 циклов BrECADD (1 пациентке дополнительно проведена лучевая консолидация в дозе 30 Гр). У 3 больных, у которых не

**Таблица 3.** Объем проведенной терапии и ее результаты у пациентов с распространенными стадиями КЛХ ( $n = 20$ )

Показатель	Число пациентов
<b>Объем терапии</b>	
Число циклов BrECADD	
4	16
6	4
Лучевая терапия проведена	4
Терапия в соответствии с протоколом HD21 [14]	
По числу циклов BrECADD	5
По лучевой терапии	1
Условия протокола HD21 не соблюдены	
По числу циклов BrECADD	15
По лучевой терапии	3
<b>Результат по окончании терапии по данным ПЭТ-КТ</b>	
Полный метаболический ответ	16*
Частичный метаболический ответ	1
Прогрессирование	2

КЛХ — классическая лимфома Ходжкина; ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией.

\* 1 пациент отказался от обследования.

был достигнут ПМО после 2 циклов BrECADD, лечение было продолжено: у 1 со стабилизацией болезни после 4 циклов проведена лучевая терапия с достижением частичного ответа, у 2 пациентов на фоне терапии по схеме BrECADD констатировано прогрессирование заболевания после 4-го и 6-го циклов соответственно.

У 11 пациентов ПЭТ после 2-го цикла BrECADD не проводилась. У 10 больных исследование, выполненное после 4-го цикла BrECADD, позволило констатировать ПМО (DS 1-3), 1 пациент отказался от обследования, но оставался под наблюдением без признаков рецидива. На этом этапе у 9 пациентов по решению лечащего врача лечение было завершено, у 2 — дополнительно проведена консолидирующая лучевая терапия в СОД 36 Гр. При медиане наблюдения 17,5 мес. (диапазон 7–25 мес.) все 20 пациентов живы, ВВП составила 90 % (рис. 1).

### Токсичность терапии

Хотя бы одно нежелательное явление любой степени согласно критериям СТСАЕ возникло у  $2/3$  пациентов (табл. 4). Наиболее часто определялась гематологическая токсичность. Анемия констатирована у 15 (75 %) из 20 пациентов, но III–IV степень тяжести встречалась в 2 раза реже ( $n = 8$ ; 40 %). Необходимость в трансфузиях эритроцитов возникла у 4 пациентов при проведении только 6 из 88 циклов BrECADD. Лейкопения III–IV степени отмечалась у 40 % больных, однако фебрильная нейтропения (только после 1-го и 2-го циклов) и инфекционные осложнения, так же как и тромбоцитопения, развивались редко — лишь у 10 % пациентов по каждому показателю. Органная токсичность констатирована у отдельных больных и не достигала значений, требующих снижения доз препаратов относительно 1-го цикла или отмены специфической терапии, ни в одном случае. У 1 больного отмечалось снижение фракции выброса левого желудочка после 3-го и 4-го циклов, у 2 — повышение уровня трансаминаз до 3 норм. Описанная органная токсичность не потребовала снижения доз препаратов и/или сокращения программы лечения.

### Выполнение режима BrECADD

Подробная информация о дозах препаратов, используемых при проведении режима BrECADD на всех циклах, была предоставлена только для 15 из 20 пациентов. Ни у одного из этих 15 пациентов снижения доз наиболее миелотоксичных противоопухолевых препаратов (циклофосфида, этопозида, доксорубина) относительно предыдущих циклов в связи с развившимися осложнениями не было. Лечение в полных дозах 4-го уровня, как рекомендовано в протоколе HD21, выполнено у 7 (46,6 %) из 15 больных. У 8 (53,4 %) больных лечение проводилось в сниженных с 1-го цикла по усмотрению лечащего врача дозах и фиксированных на этом уровне на всем продолжении лечения (7 пациентов получили 4 цикла BrECADD и 1 — 6 циклов). Наиболее часто (у 7 из 8 пациентов) снижались дозы брентуксимаба ведотина: до 85 % от расчетного уровня — у 2, до 75 % — у 2, до 65 % — у 2, ниже 50 % — у 1. Все эти 7 больных получили по 4 цикла BrECADD. У 1 из 8 пациентов, получивших 6 циклов BrECADD, дозы брентуксимаба ведотина на

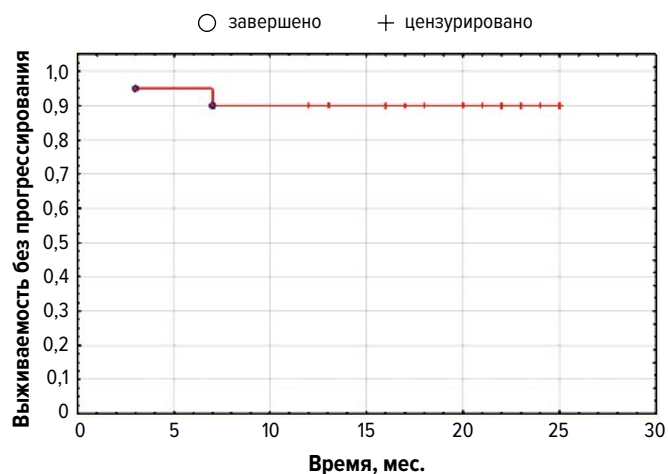


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациентов с распространенными стадиями кЛХ ( $n = 20$ )

Fig. 1. Progression-free survival of patients with advanced stages of cHL ( $n = 20$ )

Таблица 4. Частота нежелательных явлений по критериям СТСАЕ у пациентов с распространенными стадиями кЛХ, получавших терапию по схеме BrECADD

Нежелательное явление	Число пациентов ( $n = 20$ )	Число циклов ( $n = 88$ )
Анемия		
Любой степени	15 (75 %)	24 (27,3 %)
$\geq$ III степени	8 (40 %)	12 (13,6 %)
Гемотрансфузии	4 (20 %)	6 (6,8 %)
Лейкопения		
Любой степени	11 (55 %)	18 (20,5 %)
$\geq$ III степени	8 (40 %)	12 (13,6 %)
Фебрильная нейтропения	2 (10 %)	2 (2,3 %)
Инфекции		
Любой степени	2 (10 %)	2 (2,3 %)
$\geq$ III степени	1 (5 %)	1 (1,13 %)
Тромбоцитопения		
Любой степени	2 (10 %)	2 (2,3 %)
$\geq$ III степени	1 (5 %)	1 (1,13 %)
Гепатотоксичность II степени	2 (10 %)	5 (5,7 %)
Кардиотоксичность (снижение ФВЛЖ)	1 (5 %)	2 (2,3 %)

СТСАЕ — общие терминологические критерии нежелательных явлений; кЛХ — классическая лимфома Ходжкина; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

всех циклах соответствовали рекомендованным, но дозы циклофосфида, этопозида и доксорубина были снижены до базового уровня. Отмены одного или нескольких препаратов в связи с токсичностью не было ни в одном случае. Увеличение интервалов более чем на 3 дня имело место у 7 пациентов. Это не коррелировало с эффективностью лечения (у всех был достигнут ПМО), у обеих пациенток с прогрессированием заболевания нарушения режима проведения программы BrECADD не отмечено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Первый опыт применения схемы BrECADD при лечении распространенных стадий кЛХ в общей

клинической практике России подтвердил высокую непосредственную эффективность программы: частота ПМО после окончания всей программы лечения составила 84 %, что соответствует результатам протокола GHSG HD21 (82 %) [14]. При медиане наблюдения 17,5 мес. показатели ВБП оказались высокими и составили 90 %. Следует отметить, что сравнение этого параметра с результатами протокола HD21 некорректно из-за несопоставимой численности групп и слишком короткого срока наблюдения.

ПЭТ-адаптированная терапия по схеме BrECADD с деэскалацией программы в полном соответствии с рекомендациями протокола GHSG HD21 в анализируемой нами группе была выполнена лишь у 5 (25 %) из 20 пациентов (см. табл. 3). У остальных 15 пациентов условия протокола HD21 не были соблюдены. В этой связи необходимо еще раз подчеркнуть целесообразность четкого следования дизайну протокола. Основной идеей ПЭТ-адаптированного исследования HD21 является деэскалация лечения до 4 циклов BrECADD у пациентов с ПМО по результатам промежуточной ПЭТ-2 и полный отказ от консолидирующей лучевой терапии у абсолютного большинства больных КЛХ с целью снизить как раннюю, так и позднюю токсичность при условии сохранения высокой эффективности программы [14].

Несоблюдение условий протокола у 15 пациентов, с одной стороны, увеличило потенциальный риск развития поздних осложнений (в ряде случаев, несмотря на ПМО, лечение было продолжено до 6 циклов ± лучевая терапия). С другой стороны, невыполнение ПЭТ после 2 циклов и при этом сокращение объема терапии до 4 циклов BrECADD могут повысить число рецидивов заболевания.

Важно подчеркнуть, что непосредственная токсичность всей программы была умеренной и не потребовала сокращения запланированного лечащим врачом объема терапии ни у одного пациента. Лейкопения III–IV степени отмечалась у 40 % пациентов, фебрильная нейтропения и пневмония — у 10 %. Анемия III–IV степени констатирована также у 40 % больных, но необходимость в трансфузии эритроцитов возникла лишь у 6 (6,8 %) из 88 циклов BrECADD. Органная токсичность встречалась редко.

Несмотря на то что ПЭТ-адаптированная терапия в соответствии с рекомендациями протокола HD21 GHSG была проведена только у 25 % пациентов, выполняемость режима BrECADD была высокой: все пациенты получили запланированный ранее лечащим врачом объем терапии. Однако следует прислушаться к мнению авторов протокола HD21, которые подчеркивают, что коррекция доз противоопухолевых препаратов в сторону снижения может значительно влиять на показатели ВБП и обоснована только в случае развития тяжелых побочных эффектов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ первого опыта применения режима BrECADD в общей клинической практике в России у небольшой группы пациентов с распространенными стадиями КЛХ показал высокую эффективность, уме-

ренную токсичность и возможность выполнения программы в специализированных отделениях. Однако следует подчеркнуть основные пункты несоблюдения принципа ПЭТ-адаптированной терапии в реальной практике в России, а именно сложность выполнения ПЭТ после 2-го цикла BrECADD, необоснованное сокращение или увеличение количества циклов, использование лучевой терапии без достаточных оснований, а также необоснованное снижение доз базовых препаратов, в первую очередь брентуксимаба ведотина. В связи с вышеперечисленным представляется целесообразным сопоставление результатов терапии по схеме BrECADD в условиях общей клинической практики в России с данными протокола GHSG HD21. Хочется надеяться, что представленный в настоящей публикации анализ поможет специалистам у нас в стране более взвешенно подходить к составлению всей программы лечения, а дальнейшее накопление и обобщение опыта по применению режима BrECADD в общей клинической практике позволят определить место этого режима в первой линии терапии распространенных стадий КЛХ.

## УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Е.А. Демина, Г.С. Тумян, А.А. Семенова, члены редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», в рецензировании рукописи не участвовали. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**DISCLOSURE.** E.A. Demina, G.S. Tumyan, A.A. Semenova, members of the Editorial Board of *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*, did not participate in reviewing the manuscript. Other authors declare no conflicts of interest.

**ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**FUNDING.** This study received no external financial support.

**ВКЛАД АВТОРОВ.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

**Концепция и дизайн:** Е.А. Демина, О.С. Самойлова, В.О. Саржевский, Г.С. Тумян, В.Я. Мельниченко.

**Сбор и обработка данных:** А.В. Халтурин, Е.А. Демина, О.М. Мальчук, А.А. Семенова, А.А. Самойлова, А.Ф. Сайдуллаева, К.Д. Капланов, Н.Е. Мочкин, Н.С. Шорохов, Ю.В. Протопопова.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** Е.А. Демина, В.О. Саржевский, Н.Е. Мочкин, В.Я. Мельниченко.

**Подготовка рукописи:** Е.А. Демина, В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

**AUTHOR CONTRIBUTION.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

**Concept and design:** E.A. Demina, O.S. Samoilo, V.O. Sarzhevskiy, G.S. Tumyan, V.Ya. Melnichenko.

**Data collection and processing:** A.V. Halturin, E.A. Demina, O.M. Malchuk, A.A. Semenova, A.A. Samoylova, A.F. Saidullaeva, K.D. Kaplanov, N.E. Mochkin, N.S. Shorokhov, Yu.V. Protopopova.

**Research materials provision:** all authors.

**Data analysis and interpretation:** E.A. Demina, V.O. Sarzhevskiy, N.E. Mochkin, V.Ya. Melnichenko.

**Manuscript writing:** E.A. Demina, V.O. Sarzhevskiy, V.Ya. Melnichenko.

**Final approval of manuscript:** all authors.

**СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ.** От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

**CONSENT FOR PUBLICATION.** Written informed consent for publication was obtained from all patients.

**ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ.** Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ 16.03.2022 г. (протокол № 3).

**ETHICS APPROVAL.** This study was approved by the local Ethics Committee of the NI Pirogov National Medical and Surgical Center 16.03.2022 (protocol #3).

## ORCID

Е.А. Демина — <https://orcid.org/0000-0002-0318-9051>

А.В. Халтурин — <https://orcid.org/0009-0005-9399-9590>

В.О. Саржевский — <https://orcid.org/0000-0001-7164-6595>

А.А. Самойлова — <https://orcid.org/0000-0002-3876-3869>

Г.С. Тумян — <https://orcid.org/0000-0002-5771-4413>

А.А. Семенова — <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>

К.Д. Капланов — <https://orcid.org/0000-0001-6574-0518>

Н.Е. Мочкин — <https://orcid.org/0000-0001-5622-0828>

Н.С. Шорохов — <https://orcid.org/0000-0003-4442-289X>

Ю.В. Протопопова — <https://orcid.org/0000-0001-8960-6241>

В.Я. Мельниченко — <https://orcid.org/0000-0002-6728-6264>

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O.,

eds. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). (Malignant neoplasms in Russia in 2019: incidence and mortality.) Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITs radiologii" Publ.; 2020. 252 p. (In Russ)]

2. Демина Е.А., Тумян Г.С., Унукова Е.Н. и др. Современные возможности лечения первичных больных лимфомой Ходжкина и причины неудач лечения. Онкогематология. 2007;2:24–30. doi: 10.17650/1818-8346-2007-0-2-24-30. [Demina E.A., Tumyan G.S., Unukova E.N., et al. Modern treatment programs for primary Hodgkin's lymphoma and reasons of treatment failure. Oncohematology. 2007;2:24–30. doi: 10.17650/1818-8346-2007-0-2-24-30. (In Russ)]

3. DeVita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann Intern Med. 1970;73(6):881–95. doi: 10.7326/0003-4819-73-6-881.

4. DeVita VT, Simon RM, Hubbard SM, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. Ann Intern Med. 1980;92(5):587–95. doi: 10.7326/0003-4819-92-5-587.

5. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. Cancer. 1975;36(1):252–9. doi: 10.1002/1097-0142(197507)36:1<252::AID-CNCR2820360128>3.0.CO;2-7.

6. Loeffler M, Hasenclever D, Diehl V. Model based development of the BEACOPP regimen for advanced stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Ann Oncol. 1998;9(Suppl 5):S73–8. doi: 10.1093/annonc/9.suppl\_5.s73.

7. Diehl V. Dose-escalation study for the treatment of Hodgkin's disease. The German Hodgkin Study Group (GHSG). Ann Hematol. 1993;66(3):139–40. doi: 10.1007/BF01697624.

8. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, et al. BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Interim report from a trial of the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 1998;16(12):3810–21. doi: 10.1200/jco.1998.16.12.3810.

9. Kreissl S, Müller H, Goergen H, et al. Health-related quality of life in patients with Hodgkin lymphoma: a longitudinal analysis of the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2020;38(25):2839–48. doi: 10.1200/jco.19.03160.

10. Connors JM. Hodgkin's lymphoma — the great teacher. N Engl J Med. 2011;365(3):264–5. doi: 10.1056/nejme1104576.

11. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30(18):2183–9. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410.

12. Eichenauer DA, Plütschow A, Kreissl S, et al. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet Oncol. 2017;18(12):1680–7. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30696-4.

13. Damaschun C, Goergen H, Kreissl S, et al. Brentuximab vedotin-containing escalated BEACOPP variants for newly diagnosed advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: follow-up analysis of a randomized phase II study from the German Hodgkin Study Group. Leukemia. 2022;36(2):580–2. doi: 10.1038/s41375-021-01386-z.

14. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2024;404(10450):341–52. doi: 10.1016/s0140-6736(24)01315-1.

15. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet. 2017;390(10114):2790–802. doi: 10.1016/s0140-6736(17)32134-7.

16. 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):3059–68. doi: 10.1200/jco.2013.54.8800.

17. Kreissl S, Goergen H, Müller H, et al. Survivors' perspectives on risks and benefits of Hodgkin lymphoma treatment: results of a survey by the German Hodgkin Study Group. Leuk Lymphoma. 2019;60(5):1389–98. doi: 10.1080/10428194.2018.1540781.

18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma Version 2.2025. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1439> (accessed 01.12.2025).

19. European Medicines Agency. Adcetris — opinion on variation to marketing authorisation. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/adcetris-0> (accessed 01.12.2025).