

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени
Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Парамонова Евгения Викторовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНЫХ ПОДХОДОВ ПРИ ЛОКАЛЬНЫХ СТАДИЯХ
КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Тумян Гаяне Сепуговна

Москва - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Эпидемиология.....	13
1.2. История заболевания. Этология. Патогенез.....	14
1.3. Классификация, принципы стадирования, клинические проявления.....	18
1.4. Значение позитронно-эмиссионной томографии.....	20
1.5. Прогноз.....	23
1.6. Методы лечения больных с локальными стадиями кЛХ.....	26
1.7. Заключение.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	41
2.1. Иммуноморфологическая характеристика кЛХ.....	41
2.2. Определение распространенности кЛХ.....	44
2.3. Клиническая характеристика пациентов.....	46
2.4. Противоопухолевая терапия.....	47
2.5. Статистический анализ.....	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	50
3.1. Характеристика пациентов различных прогностических групп и их лечение.....	50
3.2. Результаты лечения больных с кЛХ.....	53
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	79
ВЫВОДЫ.....	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Концепция полной излечимости впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) была сформулирована еще в середине прошлого столетия. Сегодня шанс на полное излечение имеет 80-85% пациентов с этой впервые диагностированной В-клеточной лимфоидной злокачественной опухолью. Следует отметить, что полное излечение возможно как у пациентов с локальными, так и распространенными стадиями заболевания [1]. Несмотря на достижения, определяемые прежде всего излечимостью болезни по-прежнему интенсивно изучаются прогностическое значение исходных клинико-лабораторных параметров. Более того, стремление к созданию новых прогностических конструкций вовсе не ослабевают. Об актуальности вопроса свидетельствуют и попытки некоторых исследователей усовершенствовать (оптимизировать) существующие к настоящему времени прогностические шкалы. Необходимо отметить, что большинство прогностических систем создавались в эпоху, когда в лечении классической ЛХ доминировала лучевая терапия. К настоящему времени ситуация кардинально изменилась и продолжает изменяться к лучшему. Связано это с активным внедрением в клиническую практику, новых классов противоопухолевых препаратов (иммуноконъюгатов, ингибиторов иммунных контрольных точек) и появлением новых возможностей оценки метаболической активности опухоли методом ПЭТ-КТ. В сложившейся ситуации появились предпосылки для переосмысления некоторых прогностических параметров при классической ЛХ с определением «веса» каждого из них.

До настоящего времени потребность в стратификации больных классической ЛХ на группы риска с учетом исходных прогностических параметров сохраняет свою актуальность, поскольку такой подход позволяет в клинике оптимизировать выбор программы терапии у больных с ранними (I-II)

стадиями заболевания. Сложилась такая ситуация, когда в крупных исследовательских центрах для этой категории больных, стали формироваться группы риска с учетом коллективного опыта клиники.

В российской практике лечения классической лимфомы Ходжкина существует важное отличие от международных стандартов. Подход к определению распространенных стадий заболевания более широкий. Если за рубежом к ним относят только III и IV стадии, то в России в эту группу включают также пациентов с I и II стадиями, у которых выявлено массивное опухолевое образование в средостение и/или экстранодальные вовлечения. При этом наличие или отсутствие симптомов интоксикации не играет значения. Как следствие, значительная часть российских пациентов получает более интенсивное лечение, чем это принято в других странах.

В северной Америке и в ряде европейских стран лечение по схеме ABVD-«Золотой стандарт» для пациентов с локальными стадиями кЛХ. Однако в нашей стране, а также в Германии у больных с локальными стадиями и неблагоприятным прогнозом применяются более интенсивные режимы типа BEACOPP. В результате программа ABVD по своей эффективности уступает программе BEACOPP.

При классической лимфоме Ходжкина несмотря на внедрение в клиническую практику новых биологических препаратов, например, брентуксимаба ведотин из группы иммуноконъюгатов, ингибиторов иммунных контрольных точек (ниволумаба, пембролизумаба, пролголимаба), химиотерапия сегодня занимает прочные позиции и остается базовым методом лекарственного противоопухолевого воздействия. Это обстоятельство поддерживает проблемы, связанные с непосредственной токсичностью и поздними осложнениями химиотерапии, негативно влияющих на качество жизни пациентов с кЛХ, а это, как известно, наиболее социально активная когорта пациентов в возрасте 16-36 лет.

В настоящее время без позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) представить себе первичную диагностику и последующий мониторинг больных классической ЛХ невозможно. Внедрение в клиническую практику метода ПЭТ-КТ имело революционизирующее значение и привело к разработке «ПЭТ-адаптированного» подхода к лечению кЛХ [2]. Более того, такие характеристики как «эскалация» или «деэскалация» означающие усиление или снижение интенсивности химиотерапии по результатам промежуточной ПЭТ-КТ прочно закрепились в клинической практике [3,4].

До настоящего времени остается обсуждаемым вопрос о целесообразности проведения лучевой терапии у каждого больного с локальной стадией по завершении лекарственного этапа лечения. Привлекает внимание вполне разумный подход, когда предлагается с учетом результатов промежуточной ПЭТ-КТ2, уточнять показания к лучевой терапии. При условии достижения ПЭТ-негативного статуса уже после 2-ого/4-ого циклов химиотерапии возможно обсуждение вопроса об отмене лучевой терапии по завершении лекарственного этапа [5, 6, 7].

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

Цель исследования

Цель настоящего исследования заключается в определении оптимального объема программной противоопухолевой терапии при локальных I-II стадиях

впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина в разных по прогнозу группах пациентов, выделенных с учетом факторов риска.

Задачи исследования

1. Изучить непосредственные и отдаленные результаты программной противоопухолевой терапии при локальных I-II стадиях впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина в группах пациентов с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом.

2. Оценить эффективность различных по интенсивности режимов лекарственной терапии (ABVD, EACOPP-14, EACOPP-14+AVD) в группах пациентов с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом.

3. Изучить частоту, а также спектр ранних и поздних осложнений программной противоопухолевой терапии в трех прогностических группах пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина.

4. Определить прогностическое значение исходных клинических параметров у больных с локальными стадиями классической лимфомы Ходжкина.

5. Изучить прогностическую ценность позитронно-эмиссионной томографии, выполненной как на промежуточном этапе после 2 циклов химиотерапии, так и после завершения лекарственного лечения.

6. Оценить возможность и целесообразность отказа от лучевой терапии при локальных стадиях классической лимфомы Ходжкина.

7. Разработать оптимальный алгоритм противоопухолевой терапии у пациентов с локальными стадиями классической лимфомы Ходжкина с учетом факторов риска, программы химиотерапии, а также степени метаболической активности опухоли по результатам ПЭТ-КТ.

Научная новизна

Впервые на большом собственном материале показано, что стратификация пациентов в прогностические группы позволяет определить оптимальную по объему, эффективности и токсичности программу противоопухолевого лечения при локальных стадиях впервые диагностированной классической ЛХ. В группах больных с наличием факторов риска чрезвычайно важное значение имеет выбор первого режима химиотерапии. Опираясь на авторитетные данные исследований немецкой группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG), в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России была разработана и с успехом применяется более 10 лет новая оригинальная схема химиотерапии EACOPP-14 у больных с распространенными III-IV стадиями заболевания [8]. Этот режим использовался нами и для лечения пациентов с локальными стадиями при наличии неблагоприятных прогностических факторов. Результаты терапии 125 больных в целом оказалось высокоэффективным: 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 93%, 5-летняя общая выживаемость – 99% [9].

Было показано, что при наличии неблагоприятных факторов риска начало с более интенсивной программы EACOPP-14 с возможной «деэскалацией» лечения при достижении полного раннего метаболического ответа позволяет преодолеть неблагоприятное прогностическое значение ПЭТ2-позитивного статуса. В целом, в рамках настоящего исследования созданы предпосылки для формирования представлений о принципах «эскалации» либо «деэскалации» лечения у пациентов с локальными стадиями кЛХ по результатам ПЭТ-КТ после 2-х циклов лекарственной противоопухолевой терапии.

Теоретическая и практическая значимость

По результатам настоящей работы в реальную клиническую практику успешно внедрена схема комбинированной химиотерапии EACOPP-14 для

лечения пациентов с локальными стадиями впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина с исходными неблагоприятными факторами прогноза.

Программа, предполагающая 6 последовательных циклов EACOPP-14 с интервалом 14 дней от 1 дня предыдущего цикла с поддержкой колониестимулирующими факторами, продемонстрировала свою высокую эффективность и приемлемую токсичность. Преимущество программы заключается в ее высокой производительности в условиях рутинной клинической практики вне академических специализированных учреждений. Чрезвычайно важное значение имеет отчетливое снижение пульмональной токсичности химиолучевого лечения с использованием схемы EACOPP-14 в сравнении с режимом ABVD, включающим блеомицин.

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику отделения противоопухолевого лекарственного лечения и гематологии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ряда других специализированных гематологических/онкологических клиник. Применяемый режим включен в проект Клинических рекомендаций по лечению лимфопролиферативных заболеваний, который находится на утверждении Минздрава России.

Методология и методы исследования

Основу методологии составили отечественные и зарубежные работы по лечению пациентов с впервые выявленной классической лимфомой Ходжкина. Проведен анализ клинических данных 125 пациентов с локальными (I-II) стадиями впервые диагностированной классической ЛХ. Все пациенты получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2022 гг. Показатели долгосрочной выживаемости определялись путем построения кривых выживаемости с использованием метода Каплан-Мейра. Для

построения кривой общей выживаемости (ОВ) продолжительность жизни пациентов рассчитывалась от даты начала лечения до смерти по любой причине, либо до даты последнего обращения. При расчете показателей бессобытийной выживаемости (БСВ) учитывалась продолжительность жизни, рассчитанная от даты начала лечения до любого нежелательного события. В качестве события могут выступать: рецидивы, вторые опухоли, серьезные нежелательные явления, которые могут послужить причиной резкого ухудшения прогноза, либо летального исхода. Кроме того, важное значение, при построении кривой БСВ, имеет продолжительность жизни, рассчитанная от даты начала лечения до даты последней явки пациента к врачу. Показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) важный статистический параметр оценки долгосрочной выживаемости. Для построения кривой ВБП продолжительность жизни пациентов рассчитывалась от даты включения в исследования до появления первых признаков прогрессирования либо развития рецидивов, а также даты последней явки больного.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS на основе созданной базы данных. Достоверность между группами оценивалась по методу Log-rank, параметрические данные сравнивались с помощью критерия Стьюдента. Оценка включала корреляционный анализ, сравнение средних, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Построение кривых выживаемости осуществлялось по методике Kaplan-Mayer.

Положения, выносимые на защиту

1. Стратификация пациентов в прогностические группы позволяет определить оптимальную по объему, эффективности и токсичности программу

противоопухолевого лечения при локальных стадиях впервые диагностированной классической ЛХ.

2. В группах больных с локальными стадиями и факторами риска важное значение имеет выбор первого режима химиотерапии. Начало с более интенсивной программы EACOPP-14 способствует преодолению неблагоприятного прогностического значения ПЭТ2-позитивного статуса.

3. Выполнение промежуточного ПЭТ-КТ при локальных стадиях классической ЛХ с благоприятным и промежуточным прогнозом способствует осуществлению не только «деэскалации» лечения, а также может служить поводом для интенсификации терапии у ПЭТ2-позитивных больных.

4. Сохранение высокой метаболической активности опухоли после завершения лекарственного этапа программного лечения ассоциируется с худшими показателями отдаленной выживаемости.

5. Лучевая терапия имеет важное значение при локальных I-II стадиях впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина. У пациентов с ПЭТ2-негативным статусом отказ от лучевой терапии следует признать неоправданным в случае деэскалации или применения неинтенсивных режимов химиотерапии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («Медицинские науки») и направлению исследований п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования основана на достаточном размере выборки пациентов с классической лимфомой Ходжкина, включенных в анализ согласно спланированному дизайну с унификацией применяемых методов лечения и оценки их эффективности, длительном наблюдении и использовании современных методов обработки и статистического анализа данных.

Апробация диссертации состоялась на научной конференции с участием отделений противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии отдела гематологии и трансплантации костного мозга, отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга, отделения радиотерапии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, состоявшейся 25 июня 2024 года.

Основные положения диссертации представлены в виде устных докладов, тезисов и постерных докладов на российских и международных конференциях.

Публикации

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 6 публикациях, из них 4 статьи в научных журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 109 страницах машинописного текста

и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 18 отечественных и 124 иностранных источников. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 13 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – злокачественное новообразование кроветворной и лимфоидной тканей, которое возникает из В-клеток герминального центра лимфатического узла и далее распространяется путем преимущественного лимфогенного метастазирования. Ежегодно на долю ЛХ приходится 10% среди всех впервые диагностированных случаев лимфопролиферативных заболеваний взрослых. В России заболеваемость составляет 2,1 на 100.000 населения (примерно 3000 человек), смертность достигает 0,74 случая [1]. По оценкам американского онкологического общества, в 2022 г. в США ЛХ была диагностирована у 8540 человек, смертность составила 920 случаев (0,3% всех смертей от рака) [10]. По данным Национального института рака США, с 2010 г. по 2020 г. скорректированный по возрасту уровень заболеваемости ЛХ ежегодно снижался в среднем на 1,6%, смертность - примерно на 4,0% в год [11].

Классическая Лимфома Ходжкина чаще всего диагностируется в двух возрастных пиках. Первый, и наиболее частый, приходится на подростковый и молодой возраст, затрагивая людей в диапазоне от 15 до 35 лет. Затем, заболеваемость снова возрастает у людей старше 55 лет, формируя второй пик. Таким образом, лимфома Ходжкина характеризуется так называемым, бимодальным возрастным распределением [12]. Средний возраст при установлении диагноза составляет 39 лет [1,13,14]. ЛХ остается наиболее частым онкологическим заболеванием, диагностируемым у подростков от 15 до 19 лет [15]. С точки зрения половой предрасположенности, у взрослых заболевание лишь немного чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Однако, в педиатрической практике разница между полами значительно выше, поскольку 85% пациентов составляют мальчики [16].

1.2. История заболевания. Этиология. Патогенез

1832 год – выдающийся английский врач Томас Ходжкин впервые представил описание серии клинических наблюдений с фатальным исходом. У всех пациентов имело место увеличение лимфатических узлов и селезенки. Больные были с выраженной кахексией, отмечались подъемы температуры тела (лихорадка) [17, 18].

В 1890 году наш соотечественник С.Я. Березовский описал крупные многоядерные клетки в пораженных лимфатических узлах при болезни Ходжкина. Аналогичные находки в качестве субстрата болезни были описаны позднее в 1898г Карлом Штернебергом. В 1902 году Дороти Рид представила подробные иллюстрации, которые наглядно подтвердили результаты исследований С.Я. Березовского и немецкого ученого Карла Штернберга. Впоследствии крупные многоядерные опухолевые элементы получили название клеток Рид-Штернберга. В отечественной литературе стало употребляться название «клетки Березовского-Рид-Штернберга». В начале XX века проблемы, связанные с болезнью Ходжкина подробно обсуждались на VIII съезде патологов, который проходил в Вене (Австрия). Тогда было принято решение о переименовании болезни. Название болезни «Болезнь Ходжкина» было заменено на «Лимфогранулематоз». Таким образом, подчеркивалось, что термин «Лимфогранулематоз» более приемлемым, в связи с продолжающимися дискуссиями и сомнениями. Принятие термина «Лимфогранулематоз» для обозначения болезни, с первичным поражением лимфатических узлов и селезенки, впервые описанным Томасом Ходжкиным, по мнению участников конгресса должно было служить напоминанием клиницистам о возможной связи ее с инфекцией, например туберкулезом [19,20,21]. Дискуссии на тему «Опухоль или инфекция» при обсуждении болезни описанной Томасом Ходжкиным продолжались десятилетия, и только в эру интенсивного внедрения иммунобиологических методов исследований стало ясно, что болезнь Ходжкина или лимфогранулематоз имеет В-клеточное происхождение и относится к

злокачественным лимфопролиферативным заболеваниями. В 1998г в городе Кельне (Германия) проходил IV международный симпозиум. Он был целиком посвящен болезни Ходжкина. С учетом достижений иммунобиологии принимается окончательное решение о замене названия болезнь Ходжкина/Лимфогранулематоз на название «Лимфома Ходжкина».

Этиология заболевания остается до конца неясной. К факторам риска развития лимфомы Ходжкина можно отнести семейную предрасположенность и длительную иммуносупрессию. Многочисленные популяционные когортные исследования в европейских странах наглядно показали, что семейный анамнез является независимым фактором риска развития ЛХ у детей [22]. Скандинавские исследователи установили, что общий кумулятивный риск заболеть в течение жизни у ближайших родственников пациента с ЛХ был в три раза выше, чем в общей популяции [23]. Лица с вирусной инфекцией, в том числе вирусом иммунодефицита человека, а также с хронической иммуносупрессией в связи с трансплантацией паренхиматозных органов или костного мозга, имеют значительно более высокий риск развития ЛХ в сравнении с общей популяцией [24]. Однако необходимо отметить, что ЛХ не считается СПИД-индикаторным злокачественным новообразованием и у данной категории людей чаще речь идет о ВИЧ-ассоциированных неходжкинских лимфомах [25, 26].

С точки зрения этиологии и патогенеза классической лимфомы Ходжкина, по всей вероятности персистенция вируса Эпштейн-Барра (ВЭБ) все же имеет определенное значение [27]. ВЭБ поражает от 90% до 95% взрослого населения планеты и ассоциирован примерно с 1% всех случаев рака и одной третью всех случаев ЛХ [28,29]. По данным литературы при различных гистологических вариантах классической лимфомы Ходжкина результаты серологических реакций на вирус Эпштейн-Барра отличаются. Так, у 95% больных ЛХ, вариант с лимфоидным истощением, тестирование на вирус Эпштейн-Барра оказывается положительным. В то же время при смешанно-клеточном варианте позитивные результаты тестирования на ВЭБ обнаруживаются у 50-70% больных. Этот

показатель еще более уменьшается у самой многочисленной группы пациентов с нодулярным склерозом классической ЛХ и составляет всего 10-42%. Следует отметить, что при лимфоидном преобладании положительные результаты тестирований на вирус Эпштейн-Барра практически не встречаются. Необходимо особо подчеркнуть, по данным литературы прямая взаимозависимость между положительным серологическим результатом на исследования вирус Эпштейн-Барр и наличием или отсутствием компонентов самого вируса в опухолевой ткани не подтверждается.

С другой стороны, лишь у небольшого процента лиц, инфицированных ВЭБ, действительно развивается лимфома [30]. Поэтому вполне вероятно, что другие биологические или эпидемиологические детерминанты, помимо самого вируса, играют решающую роль в развитии этого заболевания. Вопрос о признании вируса Эпштейн-Барр в качестве этиологического фактора при классической ЛХ по-прежнему остается в повестке дня и широко обсуждается и рассматривается различными исследователями под разным углом зрения [31]. В этом контексте практически остается открытым вопрос о повышенном риске заболеть лимфомой Ходжкина у лиц с инфекционным мононуклеозом в анамнезе. Кроме того, вероятно необходимо обратить внимание на ситуации, когда повышенный титр АТ к ВЭБ имел место еще до постановки диагноза классической лимфомы Ходжкина. По всей вероятности, у этой категории пациентов желательно исследовать фрагменты вируса в клетках опухолевой ткани классической ЛХ.

Хорошо известно, что клетки Рид—Штернберга (кРШ) происходят из преапоптотических В-клеток зародышевого центра (ЗЦ) [32]. Активированные соответствующим антигеном наивные В-клетки мигрируют в лимфоидные фолликулы, где происходит антигензависимый этап В-клеточной дифференцировки. В зародышевых центрах вторичных фолликулов гены V-области иммуноглобулинов В-лимфоцитов подвергаются соматическим гипермутациям, целью которых является создание В-клеточного рецептора с высокой аффинностью к антигену. Если мутации благоприятные, то далее В-

лимфоциты покидают зародышевый центр и превращаются в короткоживущие В-клетки памяти или плазматические клетки. Клетки, подвергшиеся неблагоприятным мутациям, удаляются с помощью Fas-регулируемого апоптоза. Именно на этом уровне происходит определенный «сбой программы смерти», причиной которого может явиться, в том числе, ВЭБ. Экспрессии вирусных белков LMP1 и LMP2A опухолевыми клетками классической лимфомы Ходжкина способствуют блокировке апоптоза, за счет имитации сигналов CD40 и BCR [33,34]. Белок LMP1 участвует в блокировке апоптоза в В-клетках путем активации различных сигнальных путей (NF-κB, активированной Янус-киназы, JAK/STAT) обеспечивающих их выживание [35].

Несмотря на то, что процесс трансформации преапоптотических В-клеток ЗЦ в опухолевые клетки при ЛХ остается не до конца изученным, отклонение от запрограммированной клеточной гибели, по-видимому, является наиболее важным ранним генетическим событием, часто связанным с ВЭБ. Подавление нормальной программы В-клеточной дифференцировки в кРШ связано со множеством факторов, в том числе с нарушением регуляции факторов транскрипции, отклонением от иммунного ответа и эпигенетическим молчанием ключевых генов-супрессоров. Примечательно, что при классической ЛХ отсутствует определяющее генетическое поражение, и именно комбинация генетических изменений обуславливает некую уникальность этого заболевания. Наиболее частые мутации, обнаруживаемые в опухолевых клетках, связаны с регуляцией сигнальных путей, включая фактор NF-κB REL, TNFAIP3, SOCS1 и STAT6 [36,37,38]. Многочисленные рецепторы, такие как CD30 и CD40, передают сигналы к выживанию и пролиферации через NF-κB, подчеркивая их потенциальное участие в патогенезе заболеваний [39]. Экспрессия антигена CD30 демонстрируют ключевое сходство кРШ с нормальными CD30+ В-клетками, включая мутированный статус IgV, переключение классов иммуноглобулинов и экспрессию MYC [40,41].

1.3. Классификация, принципы стадирования, клинические проявления

В 5-ой версии классификации гематолимфоидных опухолей всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) раздел, посвященный лимфоме Ходжкина, практически не изменился [42]. Выделяется два варианта лимфомы Ходжкина: нодулярная с лимфоидным преобладанием и классическая с четырьмя четко обозначенными гистологическими вариантами опухоли (с лимфоидным преобладанием, смешанно-клеточный, нодулярный склероз I и II типов и лимфоидное истощение). Нодулярная с лимфоидным преобладанием ЛХ встречается довольно редко (5%). Она отличается своеобразием иммуноморфологических, генетических характеристик и считается самостоятельным заболеванием [43]. При гистологическом исследовании биоптата опухолевой ткани классической ЛХ, крупные, многоядерные клетки Березовского-Рид-Штернбернга обнаруживаются среди многочисленных клеточных элементов, реактивного микроокружения и составляют лишь небольшую долю (около 10%). [44,45,46]. Очаги поражения в виде объемных образований при классической ЛХ в основном представлены разнообразными клетками реактивного микроокружения опухоли: макрофаги, эозинофилы, Т-лимфоциты, НК-клетки. При классической лимфоме Ходжкина четко обозначены 4 гистологических варианта (с лимфоидным преобладанием, смешанно-клеточный, нодулярный склероз I и II типов и лимфоидное истощение) [47].

Все варианты классической лимфомы Ходжкина характеризуются единым иммунофенотипом: CD30 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), CD15 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), PAX-5 (слабая ядерная реакция по сравнению с В-клетками реактивного микроокружения), слабая экспрессия или отсутствие антигена CD20 [46,48]. В дальнейшем в нашей работе речь будет идти только о классическом варианте заболевания (кЛХ).

Наиболее часто, при классической лимфоме Ходжкина, на этапе первичной диагностики отмечается увеличение лимфатических узлов различных групп. Первоисточником опухолевого роста при классической ЛХ обычно служат лимфатические узлы выше диафрагмы: шейно-надключичные, медиастинальные, реже подмышечные. Не исключается так же первичное поражение лимфатических узлов ниже диафрагмы (внутрибрюшные, забрюшинные, подвздошные, паховые и др.). А также различных органов и тканей (печень, селезенка, костная ткань, костный мозг и т.д.) [49;50]. При классической ЛХ вовлеченные в опухолевый процесс лимфатические узлы способны формировать объемные образования в виде конгломератов различных размеров. Массивное поражение лимфатических узлов в средостении встречается у 20-25% больных с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина. Массивное («bulky») поражение предполагает объемное образование, максимальные размеры которого превышают 10 см. При оценке объема опухоли в средостении учитывается медиастинально-торакальный индекс. С точки зрения осложнений самой опухоли синдром компрессии верхней полой вены именно при кЛХ с массивным объемным образованием в средостении практически не встречается. Помимо нодальных при кЛХ возможны экстранодальные поражения с вовлечением любых органов и тканей: легкие (20-30%), селезенка (15%), печень, кости, костный мозг (менее 10%) [51;52;53;54]. В системе стадирования классической лимфомы Ходжкина учитываются симптомы опухолевой интоксикации. К последним относятся: повышение температуры тела до 38.0 С и выше как минимум 3 дня подряд без видимой инфекционной причины; проливная ночная потливость; потеря массы тела более чем на 10% за последние полгода до обращения к врачу [55]. Следует отметить, что из симптомов интоксикации исключен кожный зуд. Однако необходимо иметь в виду, что при лимфоме Ходжкина кожный зуд иногда может носить мучительный генерализованный характер со следами расчесов и вторичной инфекцией по типу стрепто - или пиодермии. При классической ЛХ специфических изменений в клиническом анализе крови не существует. Тем не менее необходимо иметь в

виду, что возможен умеренный лейкоцитоз со сниженным числом лимфоцитов (лимфопения) в формуле крови [56]. У отдельных больных классической ЛХ обнаруживается высокая эозинофилия с повышением числа эозинофилов до 80%. Увеличение СОЭ хотя и не специфический лабораторный симптом, однако он всегда признается биологическим признаком активности болезни.

В 1971 г. Комитетом по классификации стадий болезни Ходжкина в городе Анн-Арбор (США) впервые предложена для широкого применения система стадирования заболевания, которая была принята повсеместно [57]. Первоначально она основывалась на анатомическом расположении пораженных лимфатических узлов и имела некоторое сходство с TNM классификацией солидных опухолей, разработанной Пьером Денуа. В 1988 году была разработана модификация исходной системы Анн-Арбор (Cotswolds-modified) с добавлением символов А, В, Е, Х к уже существующей стадии заболевания [58]. Именно этот принцип стадирования ЛХ был принят к использованию во всем мире. В 2011г. на международной конференции по злокачественным лимфомам в Лугано была предложена еще одна модификация системы стадирования, основной инновацией которой явилось интегрирование позитронно-эмиссионной томографии в инициальное обследование больных с кЛХ [59].

1.4. Значение позитронно-эмиссионной томографии

Последние 10-15 лет ознаменовались, активным внедрением в реальную клиническую практику нового метода радионуклидной визуализации злокачественных новообразований. Это метод позитронно-эмиссионной томографии, сокращенно ПЭТ. Позитронно-эмиссионная томография позволяет обеспечить высокий уровень доказательности как на этапах первичной диагностики классической лимфомы Ходжкина, так и на промежуточных этапах программного противоопухолевого лечения. Иными словами, оценить степень распространенности опухоли, то есть его стадию, результаты терапии, возможное

развитие рецидивов при классической ЛХ невозможно себе представить без ПЭТ. Позитронно-эмиссионная томография, как высокочувствительный метод радионуклидной визуализации представляет клиницисту целый комплекс данных отражающих анатомические и функциональные изменения в организме больного классической лимфомы Ходжкина [60;61;62;63]. Факт активного потребления глюкозы, клетками злокачественного новообразования в качестве источника энергии хорошо известен и изучен. Интенсивное потребление глюкозы поддерживает пролиферативный потенциал опухолевых клеток, на уровне достаточным, для обеспечения их активного роста [64;65].

Потребление глюкозы клетками напрямую коррелирует с уровнем интенсивности накопления радиофармпрепарата (РФП) 18F-ФДГ в опухоли и отражает степень их злокачественности [66;67]. Помимо опухоли РФП активно накапливается также в активно функционирующей мышечной ткани (например: миокард) и различных органах (головной мозг, желудок, кишечник, яичники и др.). Фтордезоксиглюкоза, меченная фтором выводится из организма почками [68;69]. Показано активное накопление РФП в очагах воспаления, что может ухудшать возможности дифференциальной диагностики с использованием метода ПЭТ [70]. Международной рабочей группой по изучению лимфом (ILSG) в 2007г впервые были опубликованы клинические рекомендации по применению радионуклидной диагностики ПЭТ в онкогематологии [71]. Следует особо подчеркнуть, что к этому времени ПЭТ-диагностика претерпела существенные изменения с точки зрения новых технических решений. Они заключались в создании совмещенных систем визуализации, когда, например, ПЭТ и КТ использовали в одном исследовании. Иными словами, ПЭТ, совмещенная с КТ, повысила диагностические возможности метода. Существует и другая комбинация совмещенного исследования: например, ПЭТ-МРТ [72;73;74].

Для стандартизации, воспроизводимости и возможности сравнения результатов ПЭТ-КТ, полученных в различных медицинских учреждениях, при

оценке эффективности лечения у больных лимфомами используется визуальный анализ ПЭТ-данных по 5-бальной шкале (Deauville, 2009) [75,76].

Она так и называется «шкала Deauville». Без этой шкалы объективно оценить результаты противоопухолевого лечения сложно и порой невозможно. На этапе первичной диагностики классической ЛХ она не применяется [67]. ПЭТ-КТ, выполненная после завершения лекарственного этапа программной противоопухолевой терапии имеет чрезвычайно важное значение, поскольку позволяет, оценить результаты лечения в целом, с констатацией достигнутого эффекта. Особую актуальность такой подход приобретает у пациентов с наличием остаточных масс в зонах исходного поражения по завершении лекарственного этапа. Сохраняющееся накопление радиофармпрепарата ^{18}F -ФДГ в остаточной опухолевой ткани расценивается как ПЭТ-позитивный результат. Резидуальное объемное образование при условии достижения полной регрессии опухоли РФП не накапливает, и такой результат квалифицируется как ПЭТ-негативный [77]. Эффективность лечения у больных лимфомами по результатам ПЭТ-КТ оценивается с использованием 5-ной шкалой Deauville. Результаты в 1,2 и 3 балла признаются как ПЭТ-негативные, что служит подтверждением полного метаболического ответа. Результаты в 4 и 5 баллов расцениваются как ПЭТ-позитивные, что свидетельствует о недостаточности эффективности противоопухолевой терапии. В любом случае интерпретация результатов ПЭТ по шкале Deauville проводится комплексно, с учетом клинических и исходных ПЭТ-данных, этапа лечения, а также других маркеров ответа на лечение [78].

При классической лимфоме Ходжкина в последние годы широко применяются новые противоопухолевые препараты. Один из них относится к классу иммуноконъюгатов, а другой из группы ингибиторов иммунных контрольных точек. Иммуноконъюгаты с помощью моноклонального антитела доставляют адресно в опухолевую клетку прикрепленный к нему с помощью линкера цитотоксический агент. Кроме того, при кЛХ широко стали использоваться ингибиторы иммунных контрольных точек. Здесь внимание

гематологов привлекли новые иммуноопосредованные нежелательные явления. Это «Отсроченный противоопухолевый эффект» и «Феномен иммуноопосредованного псевдопрогрессирования опухоли» [79]. В реальной клинической практике в отдельных случаях клиницисты сталкиваются с драматическим увеличением размеров опухолевых образований, более того, появляются новые очаги поражения. Требуют осмысления и новые понятия, которые появились при изучении иммуноопосредованных осложнений ингибиторов иммунных контрольных точек, например, «Эффект индуцированной иммунной вспышки», «Неопределенный ответ на лечение» и др. [80,81].

В литературе существует мнение о том, что иммуноопосредованные осложнения в виде «псевдопрогрессирования» расцениваются как системная реакция лимфоидной ткани, которая может служить предвестником удовлетворительного противоопухолевого ответа. Неопределенный ответ при использовании препаратов из группы ингибиторов иммунных контрольных точек может служить показанием биопсии и/или повторной ПЭТ-КТ. Для оценки результатов лечения у больных классической лимфомы Ходжкина получающих иммунотерапию препаратами из группы ингибиторов иммунных контрольных точек, используется новая система критериев LYRIC, 2016г [82]. При этом важное значение приобретают данные ПЭТ-КТ с заключением «неопределенный ответ на лечение».

1.5. Прогноз

Безусловно, наиболее важным прогностическим фактором при кЛХ, как и при любой опухоли, является степень распространения заболевания. При анализе результатов противоопухолевого лечения у больных классической ЛХ с локальными (I-II) и распространенными (III-IV) стадиями получены определенные закономерности.

Так, группа больных с I-II стадиями классической лимфомы Ходжкина по результатам противоопухолевого лечения оказалась чрезвычайно разнородной. Установлена прямая зависимость от наличия или отсутствия дополнительных клинических факторов, определяющих опухолевую нагрузку. Прежде всего, это относится к массивным («bulky») поражениям разных групп лимфатических узлов с формированием крупных конгломератов, а также вовлечению селезенки. Число зон вовлеченных лимфатических узлов (3 и более), а также обнаружение экстранодальных очагов поражений существенно ухудшает прогноз. Важное значение имеют клинико-лабораторные параметры, определяющие активность опухоли (B-симптомы, значение СОЭ).

Все перечисленные выше клинические и лабораторные параметры приобретают особое прогностическое значение именно у больных с локальными (I-II) стадиями классической ЛХ. Сложность ситуации заключается в том, что в различных специализированных медицинских учреждениях группы риска при классической лимфоме Ходжкина в определенном смысле формируются произвольно. Они различаются по набору параметров используемых в комплексе факторов, учитываемых в качестве прогностических [83,84]. Таким образом, создается впечатление, что игнорируются общепринятые стандарты оценки прогностического значения различных клинико-лабораторных параметров при классической ЛХ.

Рекомендации EORTC:

- I-IIA/B без ФР - локальные (limited) стадии
- I-IIA/B с ≥ 1 ФР - промежуточные (intermediate) стадии

Рекомендации NCCN:

- I-IIA без ФР - локальные, благоприятные (limited, favorable)
- I-IIA с ≥ 1 ФР – локальные, неблагоприятные (limited, unfavorable)
- I-IIВ независимо от ФР – локальные, неблагоприятные (limited, unfavorable)

Рекомендация GHSg:

- I-IIA без ФР – локальные, благоприятные (limited, favorable)
- I-IIA с ≥ 1 ФР - промежуточные (intermediate) стадии
- IIВ с массивным средостением и\или «Е» – распространенные стадии (advance stage)

Рекомендации РФ:

- I-IIA без ФР – локальные, благоприятные (limited, favorable)
- I-IIA/В с >3 зон поражения и\или повышение СОЭ - промежуточные (intermediate) стадии
- I-IIA/В стадия с массивным средостением и\или «Е» – распространенные стадии (advance stage)

В Российских клинических рекомендациях понятие распространенные стадии несколько шире, чем в международных рекомендательных документах (EORTC NCCN GH) (Таблица 1).

Таблица 1- Определение факторов риска при локальных I-II стадиях КЛХ

Факторы риска ФР	GHSg*	EORTC**	NCCN***	РФ****
Возраст	-	≥ 50 лет	-	-
Повышение СОЭ (мм\ч)	≥ 50 при «А»; ≥ 30 при «В»	≥ 50 при «А»; ≥ 30 при «В»	≥ 50 при «В»	>50 при «А»; >30 при «В»
«В»-симптомы	-	-	Наличие «В»	Наличие «В»
Массивное поражение средостения	МТИ $>0,33$	МТИ $>0,35$	МТИ $>0,33$	МТИ $>0,33$
Число зон вовлечения	≥ 3 зон	≥ 4 зон	≥ 4 зон	≥ 3 зон
«Е» стадия	Любая	-	-	Любая
Любые «bulky»	-	-	>10 см	-

*GHSg=German Hodgkin Study Group; **EORTC=European Organization for the Research and Treatment of Cancer; ***NCCN=National Comprehensive Cancer Network; РФ=Российские клинические рекомендации; МТИ – соотношение максимального диаметра опухоли к диаметру грудной клетки на уровне Th5-6; «Е» - изолированное

экстранодальное поражение; В-симптомы — лихорадка, потеря массы тела, ночная потливость; «bulky» - массивные опухолевые поражения общим размером ≥ 10 см

В группу больных с распространенными стадиями кЛХ включаются не только пациенты с достоверно установленными III-IV стадиями лимфомы Ходжкина, но и включаются лица с локальными (I-II) стадиями с массивным («bulky») опухолевым поражением и/или экстранодальными поражениями. В результате пациенты с локальными (I-II) стадиями и массивным опухолевым поражением получают больший объем противоопухолевого лечения. Это достигается применением интенсифицированной лекарственной терапии (BEACOPP-14, EACOPP-14 и др.). Такой подход не предусмотрен в европейских и северо-американских отдельных системах (EORTC, NCCN).

1.6. Методы лечения больных с локальными стадиями кЛХ

Долгое время основным методом лечения ЛХ была лучевая терапия [85-103]. В 1902 году в Чикаго был представлен медицинской общественности первый случай применения у 4-летнего мальчика облучения вовлеченных шейных лимфатических узлов. Буквально через год также в Чикаго описан второй случай успешного лечения пациента 43 лет с распространенной стадией лимфомы Ходжкина. Однако, вскоре появились публикации о неизбежном развитии рецидива после облучения у всех больных и следующие 40-50 лет лучевая терапия рассматривалась только как паллиативное лечение. Постепенно с развитием науки и усовершенствованием радиологических методик стало возможным увеличивать объемы и дозы лучевой терапии [85]. Абсолютной инновацией явилась методика, применяемая швейцарским лучевым терапевтом Rene Gilbert. Значительно увеличив суммарную очаговую дозу, ученый предложил одновременно расширить поля облучения, включив в зону радиологического воздействия не только пораженные лимфатические узлы, но и регионарные пути лимфооттока. Именно он впервые начал облучать забрюшинные лимфатические узлы, что значительно

улучшило общие результаты лечения у больных с распространенными стадиями ЛХ [92]. Однако эти прогрессивные взгляды в то время не могли быть реализованы в полной мере в связи с недостаточным техническим оснащением, отсутствием четких представлений о путях лимфогенного распространения опухоли и способах их выявления.

Современная эра лучевой терапии ЛХ началась с разработки линейного ускорителя в Стэнфорде, что позволило выдающемуся ученому Henry Kaplan в 1956 году проводить облучение высокими дозами (30-40 Гр) и широкими полями с включением всех основных лимфатических коллекторов [104]. В 1962 году он опубликовал свои первые результаты лечения больных с локальными стадиями лимфомы Ходжкина, демонстрирующие драматическое улучшение выживаемости по сравнению с пациентами, получавшими паллиативную лучевую терапию малыми дозами. Тотальное или субтотальное облучение лимфоидных коллекторов долгие годы повсеместно становится стандартом лечения ранних стадий лимфомы Ходжкина.

Позже было показано, что комбинированная химиолучевая терапия не только высокоэффективна, но и более безопасна по сравнению с тотальным облучением в контексте серьезных поздних осложнений, с которыми ассоциировалась лучевая терапия в больших терапевтических дозах и широкими полями [85]. Режим ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин и дакарбазина) с последующей лучевой терапией вовлеченных зон (IFRT) в дозе 36 Гр становятся новым признанным во всем мире стандартом лечения взрослых больных с ранними стадиями кЛХ [105,106,107,108].

Программа терапии локальных стадий классической ЛХ, включающая 4-6 циклов по схеме ABVD выглядит не столь безобидной с точки зрения токсических осложнений. Адриамицин – практически воспринимается как «синоним» кардиотоксических побочных эффектов, блеомицин известен своей легочной токсичностью, из-за которой этот препарат иногда вообще исключается из схемы ABVD, а гонадотоксичность дакарбазина резко ухудшает качество жизни

пациентов социально активного возраста. Например, в исследовании GISL (в него включено более 1500 пациентов с кЛХ) приводится обширный спектр непосредственных осложнений при использовании программы ABVD. Это и нейтропения (34%), алопеция (31%), тошнота/рвота (13%), анемия (5%), тромбоцитопения (3%), инфекции (2%), запор (2%) и мукозит (1%) [109]. В исследовании NCIC/ECOG в отличие от предыдущего подвергнуты анализу поздние осложнения программы ABVD при классической лимфоме Ходжкина. Оказалось, что легочные повреждения составили 8%, сердечно-сосудистые осложнения 3%, ну а вторичные злокачественные опухоли 4% [110].

Различными исследовательскими группами, в том числе немецкой (исследование HD13), предпринимались попытки исключения из схемы ABVD одного какого-либо препарата или сразу двух. Речь идет в первую очередь о дакарбазине и блеомицине [111]. В анализ были включены 1500 пациентов с локальными стадиями кЛХ без ФР. Все больные получали после завершения химиотерапии облучение исходных зон поражения до 30 Гр. Однако оказалось, что отказ от дакарбазина (ABV) коррелирует с высокой частотой негативных событий. На этом основании стало ясно, что препараты из группы триазинов исключать из режима противоопухолевой терапии ABVD не следует. В свою очередь, в группе AVD, то есть не получавших блеомицин, непосредственные и отдаленные результаты лечения не уступали таковым в группе ABVD. По этой причине у части пациентов (пожилые, лица с сопутствующими заболеваниями легких, почек и др.) вполне может проводиться лечение по схеме AVD (112). В Великобритании, у пациентов старше 60 лет блеомицин исключается из программы ABVD, либо сразу, либо после двух циклов терапии (113).

В исследовании HD10 (Германия) показано, что 2 цикла ABVD с последующим облучением исходных зон поражения (СОД 20Гр) позволяет достигнуть удовлетворительных результатов при локальных стадиях классической лимфомы Ходжкина без ФР. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) и 5-л выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) были 94% и 87%

соответственно. Кроме того, не было выявлено существенных различий между группами, которым проводилась 4 или 2 цикла АВVD (5-л ОБ составила 97,1% и 96,6% соответственно) [114].

Исследователей по-прежнему волнуют проблемы, связанные с дополнительным локальным воздействием на опухоль методом лучевой терапии (ЛТ) при ранних стадиях кЛХ. Связано это с существованием ранних и поздних постлучевых осложнений. В такой ситуации у клиницистов возникает вопрос о возможности отказа от ЛТ по завершении лекарственного этапа лечения при локальных стадиях классической лимфомы Ходжкина. В контексте обозначенных проблем привлекает внимание немецкое исследование HD6 с анализом данных 405 пациентов с I-II стадиями заболевания и факторами риска, без массивного объемного образования в средостении. Дизайн протокола предполагал рандомизацию на 4-6 циклов АВVD, либо субтотальную лучевую терапию с или без 2 дополнительных курсов АВVD. Выживаемость без прогрессирования оказалась хуже на срок 4 года в группе АВVD, в сравнении с группой АВVD + облучение (87% против 93%; $p=0,06$). Следует отметить, что при длительных сроках наблюдения преимущества по ВВП сохраняются, однако двенадцатилетняя общая выживаемость была достоверно лучше у пациентов без облучения - 94% и 87% соответственно ($p=0,04$). По всей вероятности, это связано с большим числом постлучевых осложнений [115].

Внимание клиницистов было также приковано к исследованию RAPID из Великобритании. Исследование построено на анализе данных пациентов с локальными стадиями классической лимфомы Ходжкина без факторов риска. Проводилось всего 3 цикла лечения по схеме АВVD и при условии констатации, по результатам ПЭТ-КТ, полного метаболического ответа, включался «стоп-сигнал», и дальнейшая противоопухолевая терапия прекращалась. Однако, у части больных, все же после 3-х циклов АВVD проводилось облучение зон исходного поражения. Как и следовало ожидать показатель 3-х летней ВВП в группе с лучевой терапией оказалась равным 97%, а без таковой 90% [116].

Необходимо признать, что при локальных стадиях классической ЛХ вопрос о целесообразности облучения по завершении лекарственного этапа с целью закрепления полученного эффекта следует признать скорее открытым, чем решенным! Практически во всех академических центрах как у нас в стране, так и за рубежом, решение об облучении исходных зон поражения при локальных стадиях кЛХ с целью закрепления полученного эффекта, принимается индивидуально с учетом коллективного опыта клиники. В литературе доминирует точка зрения, о нецелесообразности отмены ЛТ у этой категории больных с кЛХ. Появляются новые лекарственные препараты, одновременно внедряются новые диагностические технологии, например ПЭТ-КТ. Все это коренным образом изменяет судьбу пациентов с онкогематологическими заболеваниями к лучшему [117,118,119].

Среди новых подходов можно отметить стратегию «ПЭТ-адаптированной терапии» при классической лимфоме Ходжкина. Наше внимание привлекло исследование немецкой группы HD16, в котором анализу подвергнуты данные большой когорты пациентов ($n=1150$) с локальными стадиями и благоприятным прогнозом кЛХ [120]. Программа одной группы включала 2 цикла АВVD+ЛТ, а программа другой лишь 2 цикла АВVD без последующего облучения. Лучевая терапия проводилась только при условии получения недостаточного эффекта по данным ПЭТ-КТ, выполненной после 2-х циклов АВVD. Пятилетняя ВБП у пациентов, получивших только 2 цикла АВVD (без последующего облучения), составила 86,7%, а у больных получивших лечение по программе 2 АВVD+ЛТ – этот показатель оказался выше и составил 94,2% ($p=0,0072$). Непосредственные осложнения после химиолучевой терапии встречались редко. Не было обнаружено существенного увеличения риска развития вторых злокачественных опухолей или сердечно-легочных заболеваний. Однако, учитывая относительно короткий период наблюдения, нельзя исключить возможность появления отдаленных осложнений в будущем, через 20-30 лет. Тем не менее, полученные данные подтверждают, что химиолучевая терапия по-прежнему является стандартным методом лечения

пациентов с ранними стадиями классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) и благоприятным прогнозом.

ПЭТ-адаптированный подход предполагает не только дээскалацию лечения, а также может служить поводом для интенсификации терапии у ПЭТ2-позитивных больных. Этот постулат лег в основу дизайна исследования H10, в который с 2006 по 2011 гг. были включены 1925 пациентам с ранними стадиями кЛХ. Это исследование построено на анализе данных в 3-х группах пациентов. В так называемой стандартной группе, после ПЭТ-КТ2 независимо от его результата, проводился третий цикл ABVD с последующей лучевой терапией (то есть 3 ABVD+ЛТ). В исследовательской группе при подтверждении ПЭТ2 – негативного статуса проводилось еще 2 цикла ABVD и программа лечения завершалась (4 цикла ABVD - без последующей ЛТ). В третьей группе у пациентов с ПЭТ2 положительным статусом - принималось решение об эскалации терапии и назначалось еще 2 цикла более интенсифицированной терапии BEACOPPesc. По завершении лекарственного этапа при отсутствии противопоказаний проводилась ЛТ (2ABVD+2BEACOPP+ЛТ). По результатам проведенного исследования стало ясно, что у пациентов с ПЭТ2- негативным статусом в стандартной группе (3ABVD+ЛТ) – 3-х летний показатель ВБП – составил 99% в сравнении с 87% в группе 4 ABVD без последующего облучения. В данном исследовании авторы особо отметили позитивное влияние на долгосрочные результаты эскалации терапии у пациентов с ПЭТ2 положительным статусом [3]. По результатам обновленного анализа, представленного в 2023г, в благоприятной (ПЭТ2-негативной группе) 10-летние показатели ВБП составили 98,8% против 85,4% в пользу ABVD + ЛТ; в неблагоприятной (ПЭТ2-негативной группе) - 91,4% и 86,5%, соответственно ($p<0.0001$). У ПЭТ-позитивных пациентов разница в показателях ВБП между стандартным режимом ABVD и эскалацией до BEACOPPesc уже не была статистически значимой ($p=0.1777$).

Таким образом, настоящий долгосрочный анализ подтверждает, что отсутствие консолидирующей ЛТ у ПЭТ-негативных пациентов с локальными

стадиями как в группе благоприятного, так и неблагоприятного прогноза, ассоциируется с более низкими показателями 10-летней ВВП. Вместо с тем, у ПЭТ-позитивных пациентов не было выявлено существенной разницы между стандартной и исследовательскими группами, хотя интенсификация до BEACOPPesc была безопасной и не привела к увеличению числа поздних нежелательных явлений, а именно вторичных злокачественных новообразований [121]. Полученные данные позволяют в очередной раз склонить весы в пользу принципа «деэскалации», а не «эскалации» лечения, которым придерживаются больше немецкие исследователи.

Нужно признать, что пациенты с локальными стадиями классической лимфомы Ходжкина и ФР из группы промежуточного и неблагоприятного прогноза вызывают много вопросов с точки зрения планирования оптимальной стратегии программного лечения.

Программа 4 ABVD+ЛТ приводит к длительным срокам выживаемости без признаков болезни в 80% случаев, что значительно уступает результатам лечения пациентов с ранними стадиями без ФР. В исследование HD11 предпринята попытка улучшить представленные данные за счет включения режима BEACOPPbas не увенчалась успехом [122]. Тогда с учетом высокой эффективности BEACOPPesc при III и IV стадиях классической лимфомы Ходжкина была предложена химиолучевая программа, включающая последовательно 2BEACOPPesc+2ABVD+ЛТ. Исследование включало 1520 пациентов (больные со IIВ стадией и массивным образованием в средостении и/или экстранодальными поражениями исключались). В группе сравнения программа включала 4 ABVD+ЛТ. При медиане наблюдения 43 месяца, частота рецидивов/прогрессирования КЛХ составила 8.4% в программе ABVD+ЛТ, и 5.4% в программе 2BEACOPPesc+2ABVD+ЛТ ($p < 0,05$). Однако 5-летняя ОВ в группах не различалась. Из работы вытекает, что интенсивный режим 2BEACOPPesc+2ABVD+ЛТ (2+2+ЛТ) показал свое превосходство над 4 циклами ABVD по выживаемости без прогрессирования, но при этом оказался более

токсичным, вследствие чего не был широко внедрен в рутинную клиническую практику [123].

В литературе судьба ЛТ как метода консолидации полученного эффекта обсуждается, в том числе у пациентов с КЛХ с локальными стадиями и неблагоприятным прогнозом. Подтверждением тому служит крупная рандомизированная исследовательская работа, включающая 1100 пациентов с локальными стадиями классической лимфомы Ходжкина. В исследовании сформированы 2 группы пациентов. В одной из них программа включала 2ВЕАСОРР_{esc} + 2ABVD + ЛТ. В другой группе лекарственный этап терапии не отличался, однако ЛТ проводилась только при отсутствии полного метаболического ответа по данным ПЭТ-КТ после 4-х циклов ХТ. При медиане наблюдения 46,2 месяца, 5-л ВВП не различалась и составила 97,3% в стандартной и 95,1% в группе ПЭТ-адаптированной терапии.

Следует отметить, что в стандартной ветке, где все 646 пациентов получали ЛТ после 4-х циклов, были получены достоверные различия в сроках ВВП в зависимости от ПЭТ-статуса после завершения лекарственного лечения. Из работы вытекает 2 главных вывода: 1- исключение ЛТ допускается только у пациентов, у которых достигнут полный метаболический ответ после программы лечения включавшей интенсифицированные режимы; 2 - ПЭТ-2 позитивный статус после программы «2+2» является фактором риска развития рецидива, даже несмотря на проведенное облучение [118]. Безусловно, можно предположить, что проведение интенсивной химиотерапии может привести к развитию осложнений, которые превышают любые потенциальные преимущества отказа от лучевой терапии. Но важно отметить, что из 1100 пациентов, включенных в анализ, было сообщено о 10 случаях смерти в течение 4-х лет наблюдения. Также исследователи не выявили существенной разницы между частотой смертности пациентов в исследование HD17 и общей популяцией населения Германии, сопоставимой по возрасту и полу с исследуемой группой.

Одним из путей возможного снижения токсичности при сохранении сопоставимой эффективности является включение в режимы лекарственного лечения кЛХ новых таргетных препаратов. Антиген CD30 является универсальным поверхностным маркером, экспрессируемым на всех кРШ, а значит, является крайне привлекательной мишенью для создания моноклональных антител (МКА). Brentuximab vedotin представляет собой иммуноконъюгат, состоящий из моноклонального антитела (МКА) против CD30, конъюгированного расщепляемым протеазой линкером с цитотоксическим агентом монометилауристатином E, разрушающим микротрубочки и способствующем апоптозу опухолевой клетки [124,125]. Препарат первоначально продемонстрировал высокую эффективность в монотерапии при рецидивирующей/рефрактерной кЛХ [126,127]. В дальнейшем было проведено рандомизированное контролируемое исследование ECHELON-1, при котором изучалась эффективность комбинированной терапии BV-AVD по сравнению со стандартной схемой ABVD у пациентов с распространенными стадиями кЛХ [128]. Исследование показало, что ВВП была значимо выше в когорте BV-AVD по сравнению с ABVD (84,3% и 73,7% соответственно), причем при поздних сроках наблюдения более 5 лет отмечено также улучшение сроков общей выживаемости больных. Следует отметить, что режим BV-AVD ассоциировался с большей гематологической токсичностью, фебрильной нейтропенией и периферической нейропатии, но при этом отмечено снижение частоты легочной токсичности, связанное с исключением из режима химиотерапии потенциально токсичного препарата блеомицин.

На основании полученных результатов, в дальнейшем было инициировано рандомизированное исследование для оценки эффективности BV-AVD в первой линии лечения пациентов кЛХ с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом [129]. В протокол вошли 170 пациентов, которые были случайным образом распределены (2:1) в когорту с BV-AVD или ABVD. Далее всем больным с положительным ответом на лекарственное лечение, проводилась лучевая

терапия на зоны поражения в дозе 30 Гр. Введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на основании первых результатов исследования ECHELON 1 было обязательным в группе BV-AVD. По результатам ПЭТ после 2-х циклов BV-AVD у 93 (82,3%) из 113 пациентов был достигнут полный метаболический ответ, в стандартной ветке - у 43 (75,4%) из 57 пациентов. После медианы наблюдения 45 месяцев, у 8 пациентов отмечен рецидив заболевания (3 в группе BV-AVD и 5 в группе ABVD), 2-л ВВП была 97,3% и 92,6% соответственно. Важное прогностическое значение имели результаты ПЭТ, выполненной после 2-ух циклов химиотерапии. Выживаемость без прогрессирования на срок два года была статистически значима в группе пациентов с ПЭТ-негативным статусом и составила 97,8% и 84,4% соответственно. В группе пациентов с ПЭТ-позитивным результатом 2-х летняя выживаемость без прогрессирования составила 93,8% и 73,6% ($p=0,006$). Важно отметить, что отдаленные результаты лечения не различались у пациентов с полным метаболическим ответом, независимо от того, какой режим лекарственного лечения был применен.

В данном исследовании также изучалась прогностическая значимость общего метаболического объема опухоли (TMTV), который измерялся при исходной ПЭТ путем суммирования метаболических объемов всех зон поражений с визуальной оценкой для исключения зон физиологического накопления радиофармпрепарата. Было установлено пороговое значение TMTV в 147 см³ (ранее подтвержденное в исследовании HD10), которое позволяло идентифицировать пациентов с высоким риском рецидива. Исходно TMTV был оценен у 157 (92%) из 170 пациентов. Медиана TMTV на исходном уровне во всей когорте составила 92 см³ (диапазон 54-173). У 47 пациентов (30%) из 157 пациентов был выявлен высокий метаболический объем опухоли более 147см³. Эта цифра была полностью сбалансирована в двух лечебных группах. Далее была выявлена достоверно значимая корреляция между уровнем TMTV и сроками выживаемости без прогрессирования: 2-л ВВП составила 100% и 84,9%

соответственно ($p < 0,001$). Среди восьми пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания, у семи исходно был высокий ТМТВ более 147 см³. Интересным является тот факт, 2-л ВБП у пациентов с высоким ТМТВ составила 90,9% в случае лечения по схеме BV-AVD и только 70,7% в группе с стандартной схемой ABVD. Анализируя результаты данного исследования, можно предположить, что комбинация BV-AVD в первой линии терапии кЛХ с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом может улучшить контроль над болезнью, особенно в когорте пациентов с высоким ТМТВ.

Применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб) составило основу нового подхода к иммунотерапии классической лимфомы Ходжкина. Решающая роль отводится взаимодействию белка запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-1) на Т-лимфоцитах с лигандом PD-L1 и PD-L2 на опухолевых клетках [130]. Генетические изменения приводят к значительному увеличению экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках. PD-L1 и PD-L2 на опухолевых клетках классической ЛХ через молекулу PD-1 передают сигнал, подавляющий функциональную активность Т-клеток. Ниволумаб, пембролизумаб в качестве анти PD-1 моноклональных антител блокируют сигнал PD-1, что предотвращает снижение функциональной активности Т-клеток и их истощение [131].

Большой интерес у клиницистов вызывают клинические наблюдения с рецидивами классической лимфомы Ходжкина после высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Исследователями допускалось применение брентуксимаб ведотина на предшествующих этапах лечения [132;133;134;135]. Эта группа пациентов с рецидивами после аутоТГСК и возможным предшествующим лечением брентуксимаб ведотином составила основу клинического исследования 2-ой фазы CheckMate 205. В качестве ингибиторов иммунных контрольных точек применялся ниволумаб. Пембролизумаб использовался в аналогичном клиническом исследовании KEYNOTE-087 у этой же категории больных с

рецидивами классической ЛХ после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. По результатам обоих исследований продемонстрирован приблизительно одинаковый высокий уровень эффективности блокаторов PD-1.

По данным клинических исследований CheckMate 205 и KEYNOTE-087 - общий ответ составил 63,7% и 69% соответственно. Частота полных ремиссий оказалась равной 16% при использовании ниволумаба и 22,4% - пембролизумаба. В исследовании Checkmate медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) при медиане наблюдения 33 месяца, в целом по группе составила 15,1 мес., а у больных с полной ремиссией – 34,1 мес. Медиана общей выживаемости не достигнута, в том числе в группе пациентов с прогрессированием заболевания. У больных с полной ремиссией показатели общей выживаемости на срок 45 месяцев составил 92%. В исследовании KEYNOTE-087 медиана выживаемости без прогрессирования составила 13,6 мес., при медиане наблюдения 39,5 мес. Медиана общей выживаемости на срок 45 месяцев наблюдения не достигнута. Трехлетняя общая выживаемость по группе в целом оказалась равной 84,6%.

Впечатляющие результаты, достигнуты у больных с рецидивами классической лимфомы Ходжкина, безусловно, подтолкнули исследователей к тестированию препарата в первой линии терапии кЛХ. Было инициировано рандомизированное исследование 2 фазы для пациентов с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом, которые получали либо комбинированную терапию 4 цикла N-AVD, либо последовательно 4 дозы ниволумаба, далее 2 цикла N-AVD и 2 цикла AVD. После завершения лекарственного лечения всем проводилась ЛТ на исходные зоны поражения. Оказалось, что у 46 из 51 (90%) в комбинированной группе и у 47 из 50 (94%) больных в группе с последовательной терапией был достигнут полный метаболический ответ. При медиане наблюдения 13 месяцев, 12-мес ВБП была 100% и 98% соответственно [136]. Таким образом, авторы делают выводы, что обе стратегии лечения имеют одинаково высокую эффективность и крайне благоприятный профиль токсичности, что требует

дальнейшего тестирования в рамках крупного рандомизированного исследования для больных с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом.

На ежегодном конгрессе ASH в 2023г были представлены результаты многоцентрового нерандомизированного американского исследования. В данную работу включены 154 пациента с I и II стадиями кЛХ (больные с массивным поражением исключены из данного исследования). Медиана возраста составила 31 год (18-77), 55% (n=84) были лица женского пола, симптомы интоксикации присутствовали у 23% (n=35), экстранодальное поражение выявлено у 10% (n=15). Пациенты получили 4 цикла противоопухолевой терапии по схеме AN+AD (Ниволумаб 240 мг, Brentuxимаб Ведотина в дозе 1,2 мг/кг, доксорубин 25мг/м², дакарбазин 375мг/м²). Полные ремиссии получены у 98% больных (n=153), при медиане наблюдения 16,5 месяцев, 18-мес ВБП составила 97%. Наиболее распространенные побочные эффекты, связанные с лечением, включали в себя тошноту (65%), периферическую нейропатию (47%) и усталость (44%). Частота периферической сенсорной нейропатии 3 степени или выше составила 3%. Фебрильной нейтропении не было зарегистрировано ни у одного пациента.

Тем не менее, включение таргетной терапии в программы лечения первичных больных с ранними стадиями кЛХ не входит в клинические рекомендации ни в России, ни за рубежом, но является очень перспективной опцией будущих исследований.

В 1994г на страницах журнала Blood, опубликован «европейско-американский консенсус» с аббревиатурой REAL, в котором представлены основы систематизации лимфоидных опухолей. REAL легла в основу классификации опухолей кроветворной и лимфоидных тканей всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), увидевшей свет в виде «Синей книги» в 2001 году, которая в последующем неоднократно переиздавалась по мере накопления новых данных. Консенсус, поддерживаемый гематологами, с точки зрения понимания иммуноморфологии лимфоидных гематологических опухолей, к сожалению, не

подкрепляется клиническим консенсусом, заключающимся в разных подходах при выборе I линии терапии у пациентов с впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина. В США и Канаде, а также в большинстве Европейских стран в качестве «Золотого стандарта» при локальных (ранних) стадиях классической лимфомы Ходжкина используется схема ABVD. Однако немецкие группы при локальных стадиях КЛХ используют интенсифицированные режимы в первой линии терапии по схемам типа BEACOPP. Такой подход превосходит результаты терапии по схеме ABVD и поддерживается исследовательскими группами России [137].

Особую актуальность у этой категории пациентов приобретают проблемы, связанные как с ранней, так и поздней токсичностью химиотерапии, отражающейся на качестве жизни пациентов. Использование интенсивных программ типа BEACOPP в первой линии терапии актуализируют такие осложнения ХТ как вторые злокачественные опухоли, бесплодие, сердечно-сосудистые и легочные нарушения [138].

В крупном многоцентровом исследовании, опубликованном в 2021г., представлены данные долгосрочного наблюдения за 4919 пациентами с ЛХ, которые получали лечение в возрасте до 51 года в период с 1965 по 2000 год. Средний срок наблюдения составил 20,2 года. Противоопухолевая терапия включала только облучение у 24%, химиотерапию – у 14%, 62% пациентов получали комбинированную химиолучевую терапию. Оказалось, что риск смерти от причин, отличных от ЛХ, был повышен в 5,1 раз в сравнении с популяционным и оставался таким даже спустя 40 лет. В общей сложности в исследуемой когорте 706 пациентов (32%) умерли от ЛХ; 712 (32%) - от вторых опухолей, 393 (18%) - от болезней системы кровообращения, 69 (3%) - от инфекционных заболеваний и 38 (1,7%) - от респираторных заболеваний. Как было показано и в других исследованиях, кумулятивная смертность от ЛХ резко возрастает в течение первых 5 лет наблюдения и после этого выходит на плато. В данном исследовании через 10 лет наблюдения смертность непосредственно от ЛХ

составила 14%. В то же время, смертность от солидных опухолей начинает увеличиваться спустя 10 лет, через 20 лет она составляла 5%, а через 40 лет наблюдения - 21% [139].

Следует отметить, что лечение ЛХ со временем значительно изменилось, особенно в контексте уменьшения суммарной дозы и полей облучения. Так, при стратификации по периоду лечения наблюдалось снижение кумулятивной 10-летней смертности от ЛХ с 26,7% в 1965-1976 годах до 6,4% в 1989-2000 годах, а вот смертность от солидных опухолей существенно не изменилась за эти отрезки времени.

1.7. Заключение

Анализируя все вышеизложенные данные литературы, можно заключить, что основная тенденция в настоящее время в лечении ЛХ связана с стратификацией больных на группы риска с попыткой подобрать оптимальную по эффективности и токсичности программу терапии. Важным инструментом для определения прогноза заболевания могут служить данные промежуточного ПЭТ-КТ после 2-х циклов химиотерапии. Вместе с тем, до настоящего времени нет единого подхода по составлению лечебных групп разными исследовательскими центрами при локальных I-II стадиях кЛХ, не определена приоритетность «эскалации» или «деэскалации» лечения, нет отработанных показаний к отмене лучевой терапии. Учитывая молодой возраст больных и хорошие перспективы долгосрочной выживаемости, оптимизация лечебных подходов с созданием алгоритма стратификации и лечения больных с локальными стадиями кЛХ представляется важной и интересной научной проблемой.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Иммуноморфологическая характеристика кЛХ

В основу настоящего исследования положены клинические данные 125 пациентов с локальными (I-II) стадиями впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина. Все пациенты получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2022 гг. Больные были в возрасте от 18 до 67 лет (медиана - 29 лет), большинство из них составляли лица женского пола (n=90; 75%).

С целью верификации диагноза всем больным проводились стандартные методы исследования опухолевой ткани. При заборе образцов необходимо тщательно избегать любых повреждений: механического (сдавливания, деформации), температурного (перегрева или переохлаждения) и химического воздействия. Биопсийный материал, предназначенный для гистологического исследования, сразу же фиксируют в 10% нейтральном формалине. После фиксации образец подвергается проводке и материал заливается в парафин и изготавливаются парафиновые блоки. Проводка необходима для полной остановки биохимических процессов в ткани. Это достигается путем постепенного замещения воды, основного компонента ткани, сначала спиртами (обезвоживание), а затем неполярными растворителями (просветление). В этих средах химические реакции практически не происходят. Замена жидкого растворителя на твердый парафин позволяет уплотнить ткань, что необходимо для получения тонких срезов, пригодных для микроскопии. Для нарезки парафиновых блоков используют микротомы (ротационные или санные). Стандартная толщина среза составляет 4-6 мкм, что соответствует среднему размеру клеток млекопитающих. Полученные срезы аккуратно переносят в теплую дистиллированную воду (около 40°C) для расправления. Для этого удобно использовать водяную баню с контролем температуры. Важно, чтобы срезы были

ровными, без складок, деформаций, разрывов и пузырьков воздуха, так как эти дефекты могут привести к отклеиванию среза от стекла на последующих этапах. Расправленные срезы осторожно переносят на предметные стекла и высушивают в вертикальном положении на специальных штативах в течение 12-24 часов при температуре 37-56°C. Гистологическое окрашивание необходимо для того, чтобы четко визуализировать различные структуры клеток и тканей под микроскопом. Существует несколько основных типов окрашивания:

1. **Простые гистологические окрашивания:** Эти методы основаны на физико-химических процессах, таких как диффузия и абсорбция. Они обычно не нацелены на конкретные химические вещества, но позволяют различать различные микроструктуры или ткани, например, ядра, цитоплазму или соединительную ткань. Это классические, эмпирически разработанные методы, такие как окрашивание гематоксилином и эозином, а также трихромы по Вайгерту и Маллори.

2. **Гистохимические окрашивания:** Эти методы используют специфические химические реакции для выявления определенных веществ, ионов, радикалов или химически активных групп в ткани. Например, ШИК-реакция используется для обнаружения гликогена, а гистохимические реакции - для выявления АТФазы.

3. **Иммуногистологические окрашивания:** Этот метод сочетает в себе иммунологический подход с гистологическим. Он включает в себя нанесение антител, специально разработанных для связывания с определенным белком, на гистологический срез. Затем образовавшиеся комплексы "антиген-антитело" выявляются с помощью ферментной или флуоресцентной метки, присоединенной к антителу.

Морфологическое исследование предполагает оценку характера роста опухоли, клеточный состав опухолевой ткани, наличие или отсутствие колагенового или альвеолярного фиброза, а также некротических изменений. По степени выраженности фибротических изменений, числу опухолевых клеток с

атипией, а также клеточности нодулей, выделяют 2 подтипа в пределах варианта с нодулярным склерозом (Grade I/Grade II или HC1/HC2) согласно повсеместно принятым рекомендациям Британской группы по изучению лимфом (BNLI). Случаи с HC2 отличаются формированием обширных полей с синцитиальным характером роста крупных многоядерных опухолевых клеток, образующих субстрат классической ЛХ. Отмечается наличие очагов некроза и отчетливая гистиомакрофагальная инфильтрация, выраженный полиморфизм клеток, часть из которых с анапластическими чертами. Подтип HC1 устанавливался при отсутствии признаков характерных для HC2. Прогностическое значение подтипов HC1 и HC2 при кЛХ в последнее время подвергается некоторому сомнению.

В таблице 2 представлено число больных в группах с различными гистологическими вариантами классической лимфомы Ходжкина. Доминирующим был гистологический вариант с нодулярным склерозом (НСкЛХ): у 94 (75%) определялся HC1, у 13 (10%) - неблагоприятный второй тип, смешанно-клеточный вариант (СКкЛХ) был у 15 (12%), богатая лимфоцитами кЛХ у 2 (2%) и лимфоидное истощение у 1 больного.

Таблица 2 – Распределение пациентов с впервые диагностированной кЛХ на группы с учетом гистологического варианта

Варианты ЛХ	Абсолютное число	Проценты
НСкЛХ I тип	94	75
НСкЛХ II тип	13	10
СКкЛХ	15	12
БЛкЛХ	2	2
ЛИкЛХ	1	1
Всего	125	100

В настоящей работе иммуногистохимическое исследование проводилось всем больным с использованием широкой панели моноклональных антител, включающих CD3, CD10, CD11c, CD15, CD20, CD23, CD30, PAX5, CD45, MuM.1,

HLA-DR Представленная рабочая панель использовалась на этапе первичной диагностики классической ЛХ и оказалась вполне достаточной в сложных клинических ситуациях, когда возникает необходимость в проведении дифференциальной диагностики с другими крупноклеточными лимфоидными опухолями.

В нашем исследовании у всех 125 больных присутствовали иммуногистохимические критерии, соответствующие классической лимфоме Ходжкина. Опухолевый субстрат с установленным диагнозом лимфома Ходжкина имел следующие иммуногистохимические характеристики:

- реакция с CD3 была отрицательна в опухолевых клетках в 100% исследованных биопсий. Данный пан Т-клеточный антиген экспрессировали Т-клетки, формирующие розеткоподобные структуры вокруг опухолевых клеток

- во всех случаях крупные опухолевые клетки экспрессировали CD15 (мембранная, цитоплазматическая, dot-like-реакция в зоне аппарата Гольджи) и CD30 (мембранная, цитоплазматическая, dot-like-реакция в зоне аппарата Гольджи)

- опухолевые клетки слабо экспрессировали В-клеточный транскрипционный фактор PAX5 (по сравнению с В-клетками реактивного микроокружения – интенсивная ядерная экспрессия).

- примерно у трети больных определялась слабая или гетерогенная экспрессия антигена CD20.

2.2 Определение распространенности кЛХ

Степень распространенности кЛХ, то есть стадия заболевания определялась по системе, принятой в Ann Arbour [140]. Кроме того, учтены дополнения 1989 года (Cotsvud) [141].

Стадия I. Поражение одной лимфатической зоны (I), или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани (I E).

Стадия II. Поражение двух или более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани и их регионарных лимфатических узлов(а) в сочетании или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы (III E).

При стадировании КЛХ используются буквенные символы, обозначающие наличие (B) или отсутствие (A) симптомов опухолевой интоксикации. Для обозначения очага экстранодального поражения используется буквенный символ E. К B-симптомам (симптомы опухолевой интоксикации) относятся: лихорадка, ночная потливость, похудание [142].

Для определения тактики лечения, наряду с стадией заболевания и симптомами интоксикации, при ЛХ важное значение имеют факторы риска (ФР), которые позволяют стратифицировать больных на разные по прогнозу лечебные группы. К ним относятся: массивное («bulky») вовлечение медиастинальных лимфоузлов; конгломераты периферических лимфоузлов с максимальным размером более 10 сантиметров; поражение трех и более групп лимфатических узлов; ускорение СОЭ > более 30мм при любой стадии с символом «B» и СОЭ более >50мм/час, при любой стадии с символом «A»; одиночный экстранодальный очаг поражения (E). Поражение медиастинальных лимфатических узлов оценивалось по результатам КТ и/или ПЭТ-КТ. Новообразование в средостении считалось массивным (балки) при превышении его максимальных размеров более 7 сантиметров. Учитываются также значения медиастинально-торакального индекса (МТИ).

План обследования у всех пациентов с классической лимфомой Ходжкина, включенных в настоящее исследование, был составлен с учетом национальных клинических рекомендаций РФ [85]. Всем больным проводилось общеклиническое обследование, включавшее: общий клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением СОЭ, биохимическое исследование крови, КТ+АГ органов грудной клетки, брюшной полости и малого

таза, ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ, эзофагогастродуоденоскопия, ЭКГ/эхокардиография, УЗИ вен нижних конечностей.

Современное лечение классической лимфомы Ходжкина с использованием многокомпонентной ХТ немислимо без активного мониторинга его результатов. Подход простой: ПЭТ-КТ в период первичной диагностики, ПЭТ-КТ после первых 2-х или 3-х циклов химиотерапии и ПЭТ-КТ по завершении лекарственного этапа противоопухолевого воздействия. Важное значение, имеет трактовка данных получаемых при ПЭТ-КТ. Результаты ПЭТ считались негативными в случае отсутствия метаболической активности во всех зонах исходного поражения, выявленного при первичном обследовании пациентов еще до начала лечения (соответствие DC1-3). Результаты с высоким уровнем накопления радиофармпрепарата FDG (DC 4-5) трактовались как ПЭТ позитивные.

2.3. Клиническая характеристика пациентов

В настоящем исследовании выделены 3 группы пациентов с учетом исходных прогностических факторов. Это группы с благоприятным прогнозом (первая), промежуточным (вторая), и, наконец, с неблагоприятным прогнозом (третья). Выделенные нами группы риска в детализированном (расширенном) формате выглядят следующим образом: стадия I-IIA без ФР (n=22, 18%), стадия I-IIA/B с ≥ 3 зонами поражения и/или повышением СОЭ ≥ 30 мм/час при наличии В-симптомов, либо СОЭ ≥ 50 мм/час при отсутствии таковых (n=45, 36%), стадия I-IIA с массивными поражениями лимфатических узлов и/или экстранодальными поражениями (стадия «Е») (n=58, 46%). Из третьей группы исключены пациенты со IIВ стадией классической лимфомы Ходжкина, они рассматриваются в составе групп с распространенными стадиями, что выходит за рамки настоящего исследования. Клиническая характеристика 125 больных представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Характеристика пациентов с локальными I-II стадиями впервые диагностированной кЛХ

Показатели	Число больных, абс (%), n=125 (100%)
Женщины / мужчины	90 (72%)/35 (28%)
Возраст, медиана, лет (диапазон)	29,1 лет (18-67лет)
Наличие «В»-симптомов	8 (6%)
Вовлечение ≥ 3 зон лимфатических узлов и/или повышение СОЭ, мм/час	64 (51%)
Массивное поражение медиастинальных лимфатических узлов	49 (39%)
Размеры л/у более 10 см	8 (6%)
Стадия «Е»	10 (8%)
Прогностические группы:	
Благоприятный прогноз	22 (18%)
Промежуточный прогноз	45 (36%)
Неблагоприятный прогноз	58 (46%)

2.4. Противоопухолевая терапия

Подходы к программному лечению лимфомы Ходжкина традиционные. Программа лекарственного этапа включала от 2-х до 6 циклов многокомпонентной химиотерапии (ХТ). Использовались 2 режима ХТ: АВВД, либо ЕАСОРР-14 (Таблица 4). Схема ЕАСОРР-14 применялась в рамках оригинального Протокола «ЛХ-Москва 1-3», разработанного в отделении противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2009 году. Основу протокола составляет модифицированная схема ВЕАСОРР-14. С целью уменьшения легочной токсичности из схемы был исключен блеомицин. Программы ЕАСОРР-14, предусматривающая не более 6 циклов, позволила оптимизировать суммарные курсовые дозы дакарбазина, циклофосфана, преднизолонa. Подобная оптимизация

увенчалась успехом и привела к снижению кумулятивной токсичности перечисленных базовых препаратов схемы.

Таблица 4- Схема EACOPP-14 (цикл возобновляется на 15-й день от даты начала предыдущего)

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

На 28 день по завершении лекарственного программного противоопухолевого лечения с целью закрепления полученного эффекта у 91% пациентов проводилась ЛТ на зоны исходного поражения в разовой дозе 2 Гр^{ея} 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 30-36 Гр. Облучение выполнялось в радиологическом отделении на базе отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В настоящем исследовании общий ответ (ОО), число НЯ (нежелательные явления), а также показатель ВБП (выживаемость без прогрессирования), БСВ (бессобытийная выживаемость), ОВ (общая выживаемость) – выступали в качестве непосредственных и отдаленных оценочных точек.

Эффективность лечения оценивалась в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по критериям ответа (The International Working group response criteria – IWG, 2014г.) у больных, которым выполнялась ПЭТ-КТ. В тех случаях, когда ПЭТ-КТ не выполнялась, использовались другие методы визуализации (КТ, МРТ). У пациентов без ПЭТ-КТ для оценки результатов использовались в соответствии с критериями Cotswold, 1989г. Анализ ответа на

противоопухолевое лечение выполнялся по результатам обследования после 2 циклов химиотерапии и по окончании программы лекарственного этапа в целом. Безопасность и переносимость анализировали путем регистрации побочных явлений, тяжесть и тип которых определяли в соответствии с общими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE), версия 5. При расчете ОВ продолжительность жизни пациентов определяли как время от 1-го дня терапии до дня смерти по любой причине и цензурировали датой последнего доступного наблюдения. Для расчета ВВП продолжительность жизни определяли как время от начала терапии до прогрессирования, развития рецидива или смерти по любой причине. При анализе БСВ принимали во внимание кроме перечисленных параметров, развитие вторых опухолей.

2.5. Статистический анализ

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Характеристика пациентов различных прогностических групп и их лечение

Основу настоящей работы составляют данные 125 пациентов с впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина и локальными (I-II) стадиями.

Как было изложено ранее, пациенты были стратифицированы в 3 прогностические группы:

- 1) благоприятная группа (стадия I-IIA без ФР) – 22 больных (18%),
- 2) промежуточная по прогнозу группа (далее обозначаемая как промежуточная) (стадия I-IIA/B с ≥ 3 зонами поражения и/или повышением СОЭ ≥ 30 мм/час при наличии В-симптомов, либо СОЭ ≥ 50 мм/час при отсутствии таковых) – 45 больных (36%)
- 3) неблагоприятная группа (стадия I-IIA с массивным поражением лимфатических узлов и/или изолированными экстранодальными поражениями (стадия «E»)) – 58 больных (46%).

В благоприятной группе было 17 (77%) женщин, медиана возраста пациентов составила 22 года (16-67 лет). У 21 (95%) больного установлена IIA стадия заболевания и только у 1 определялось поражение лимфатических узлов в одной анатомической зоне (IA стадия). У 14 из 22 (64%) пациентов определялось поражение медиастинальных узлов менее 7 см. В группе с благоприятным прогнозом у всех больных использовалась только схема ABVD (20 из 22 получили 4 цикла, 2 пациента – 3 цикла) с последующей лучевой терапией на исходные зоны поражения. Следует сказать, что это наиболее малочисленная группа пациентов, которая аккумулировалась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в течении длительного исторического периода около 20 лет.

В промежуточной группе (n=45) было 31 (69%) женщина, медиана возраста больных 31 лет (16-52 года). Все больные имели II стадию классической ЛХ, симптомы интоксикации были у 8 (18%) пациентов. У 37 (82%) определялось поражение 3 и более зон лимфатических коллекторов и/или повышение СОЭ, 42 (93%) имели вовлечение медиастинальных лимфоузлов менее 7 см.

Данная группа больных получала три разные программы лекарственного лечения. В частности, 13 (29%) из 45 пациентов получали лечение только по схеме АВVD. Интенсифицированный режим ЕАСОРР-14 в качестве первой линии терапии использовался у 32 (71%) больных. Однако, в последние несколько лет мы стали применять в данной группе больных ПЭТ-адаптированный подход. Так, у 20 из 32 пациентов по достижении ПЭТ2-негативного статуса лечение было продолжено в формате «деэскалации» с назначением 2-х циклов по схеме AVD (из комбинации АВVD исключен блеомицин для уменьшения легочной токсичности, так называемый режим «2+2» – 2ЕАСОРР-14 +2 AVD). У остальных 12 из 32 пациентов сохранялся режим ЕАСОРР-14. В группе промежуточного прогноза больные получали от 4 (82%) до 6 циклов ХТ. Лучевая терапия выполнена у 41 (91%) больного после завершения лекарственного лечения. Выбор той или иной программы не зависел от клинической характеристики больных, а скорее был отражением эволюции наших подходов на определенном историческом промежутке времени.

Наиболее многочисленной в нашем исследовании была группа больных с неблагоприятным прогнозом (n=58). В данную группу вошли 42 женщины (72%), медиана возраста 26 лет (17-46 лет). Массивное поражение медиастинальных лимфатических узлов определялось у 49 (85%), причем у 16 из них опухолевые узлы превышали 10 см в своем максимальном диаметре. У 8 (14%) пациентов отмечались конгломераты периферических л/узлов более 10 см., у 27 (47%) диагностировано вовлечение 3 и более зон и/или повышение СОЭ.

В группе с неблагоприятным прогнозом у 48 (83%) из 58 пациентов применялся интенсифицированный режим ЕАСОРР-14 и только 10 (17%)

больных получали АВVD. Программа лекарственного лечения включала 6 циклов ХТ с последующей лучевой терапией у 51 (88%) пациента. Подробная характеристика больных КЛХ, стратифицированных на три прогностические группы, представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Клиническая характеристика 125 пациентов с впервые диагностированной КЛХ стратифицированных на три прогностические группы

Показатели	Благоприятная группа, n=22, (18%)	Промежуточная группа, n=45, (36%)	Неблагоприятная группа, n=58, (46%)
Женщины / мужчины	17(77%)/5(22%)	31(69%)/14(31%)	42(72%)/16(28%)
Возраст, медиана лет (диапазон)	29(16-67)	31(16-52)	26(17-48)
Наличие «В»-симптомов	-	8(18%)	-
Вовлечение ≥ 3 зон л/у и/или повышение СОЭ, мм/час	-	37(82%)	27(46%)
Массивное поражение медиастинальных л/у	-	-	49(84%)
Размеры л/у более 10 см	-	-	24(41%)
Режимы ХТ: АВVD 2ЕАСОРР-14+2АVD ЕАСОРР-14	22(100%)	13(29%) 20(44%) 12(27%)	10(17%) 48(83%)
Лучевая терапия	22(100%)	41(91%)	51(88%)

3.2 Результаты лечения больных с кЛХ

Отдаленные результаты лечения по всей группе больных (n=125) с локальными стадиями впервые диагностированной кЛХ оказались вполне удовлетворительными. Так, при медиане наблюдения 46 месяцев пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 93% (Рисунок 1), а пятилетняя общая выживаемость 99% (Рисунок 2).

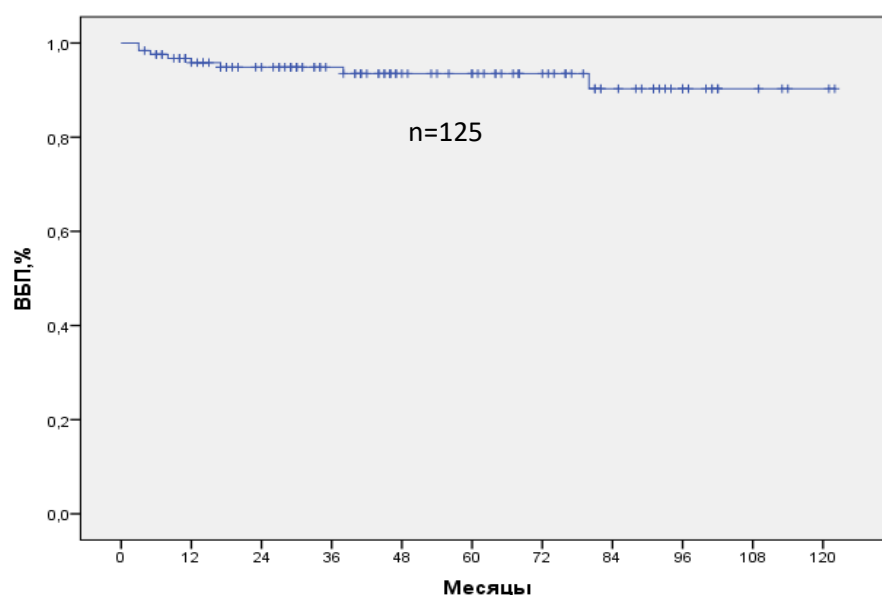


Рисунок 1 – Выживаемость без прогрессирования 125 пациентов с впервые диагностированной кЛХ

За период длительного наблюдения у 3-х пациентов диагностированы вторые злокачественные опухоли в зоне облучения (2 - рак молочной железы, 1-рак щитовидной железы). С учетом этих данных, показатель 10-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) составил 67% (Рисунок 3).

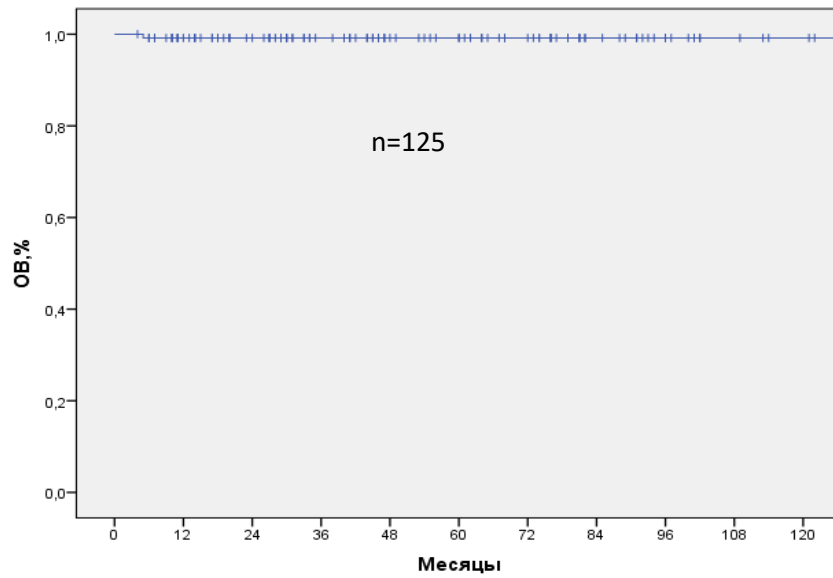


Рисунок 2 – Общая выживаемость 125 пациентов с впервые диагностированной кЛХ

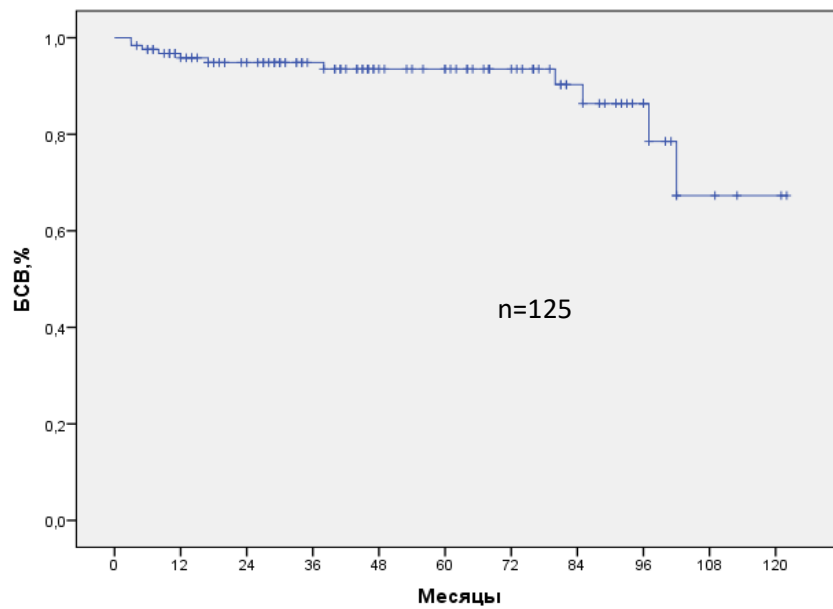


Рисунок 3 – Бессобытийная выживаемость 125 пациентов с впервые диагностированной кЛХ

В настоящей работе подвергнуты подробному анализу значение различных факторов и их влияние на течение классической лимфомы Ходжкина и показатели отдаленной выживаемости. Оказалось, что 5-л ВБП и ОВ больных не различались в зависимости от пола (Рисунок 4, $p=0,6$), возраста, гистологического варианта заболевания и наличия или отсутствия симптомов интоксикации.

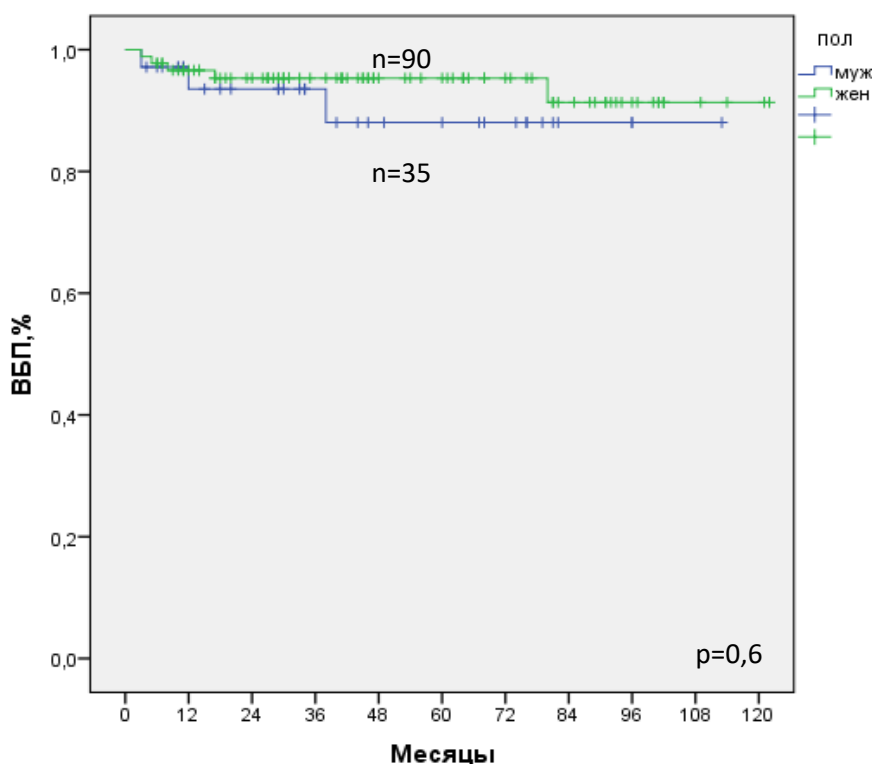


Рисунок 4 – Выживаемость без прогрессирования пациентов с впервые диагностированной кЛХ в зависимости от пола (мужской - $n=35$, женский - $n=90$)

Массивное поражение внутригрудных и/или конгломераты периферических лимфатических узлов более 10 см также не оказывали влияния на показатели ВБП. Так, 5-л ВБП при наличии массивного опухолевого поражения составила 91%, а при его отсутствии – 93% (Рисунок 5, $p=0,1$).

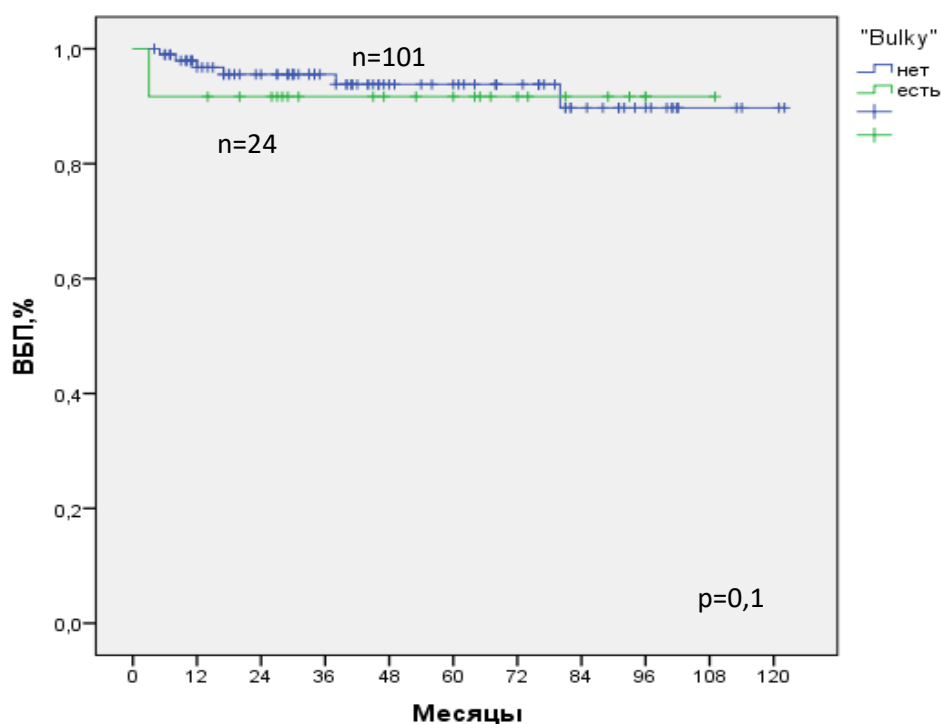


Рисунок 5 – Выживаемость без прогрессирования пациентов с впервые диагностированной кЛХ в зависимости от наличия массивного поражения (Bulky) (есть - n=24, нет - n=101)

Скорее всего, это можно объяснить тем фактом, что при наличии больших опухолевых конгломератов больным назначались интенсивные режимы химиотерапии. Так, среди 24 пациентов с «bulky» 21 (87%) получали 4-6 циклов ЕАСОРР-14, в то время как при отсутствии массивного поражения средостения и/или периферических лимфатических узлов такой объем терапии применялась только у 39 (38,6%) из 101 пациента (Таблица 6). Таким образом, интенсивные режимы химиотерапии нивелируют неблагоприятное прогностическое значение такого весомого фактора риска, как массивное опухолевое поражение лимфатических узлов более 10 см.

Таблица 6 – Распределение пациентов с впервые диагностированной кЛХ в зависимости от режимов лекарственной терапии и наличия массивного поражения

Массивное поражение	Режим лекарственной терапии			
	ABVD	2EACOPP14+2ABVD	EACOPP14	Всего
Да	3 (12.5%)	0 (0%)	21(87.5%)	24 (100%)
Нет	42 (41.6%)	20 (19.8%)	39(38.6%)	101(100%)

Такая же картина наблюдается и в отношении других факторов, признанных ранее как неблагоприятные. В частности, большое число зон поражения, наличие изолированного экстранодального вовлечения, обозначаемые символом E-стадия, не ассоциируются с ухудшением показателей ВБП у больных с кЛХ, соответственно (Рисунок 6 ($p=0,5$) и Рисунок 7 ($p=0,1$)).

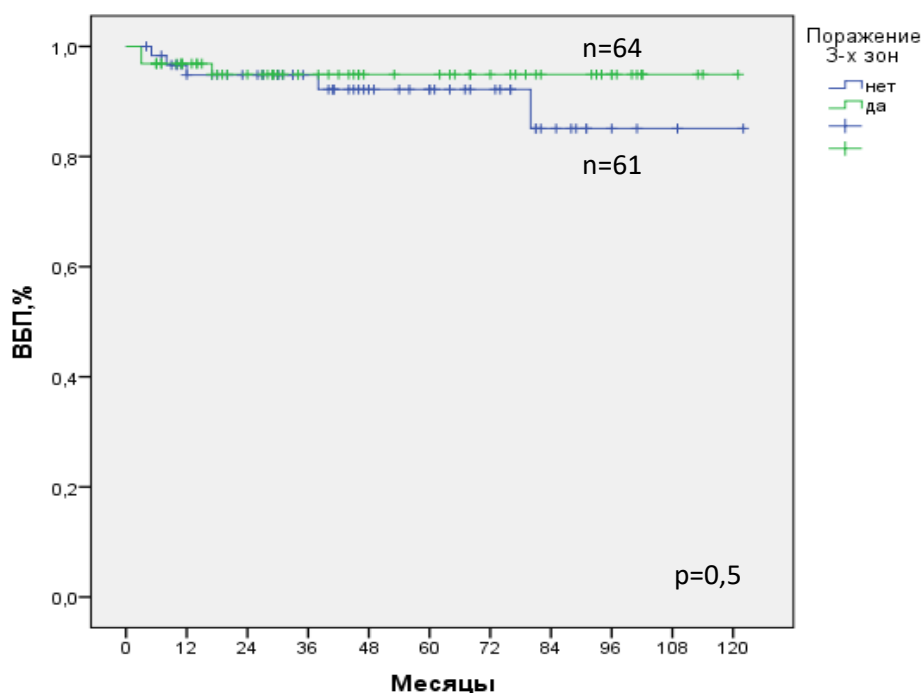


Рисунок 6 – Выживаемость без прогрессирования пациентов с впервые диагностированной кЛХ в зависимости от наличия поражения 3-х зон и более (нет - n=61, да - n=64)

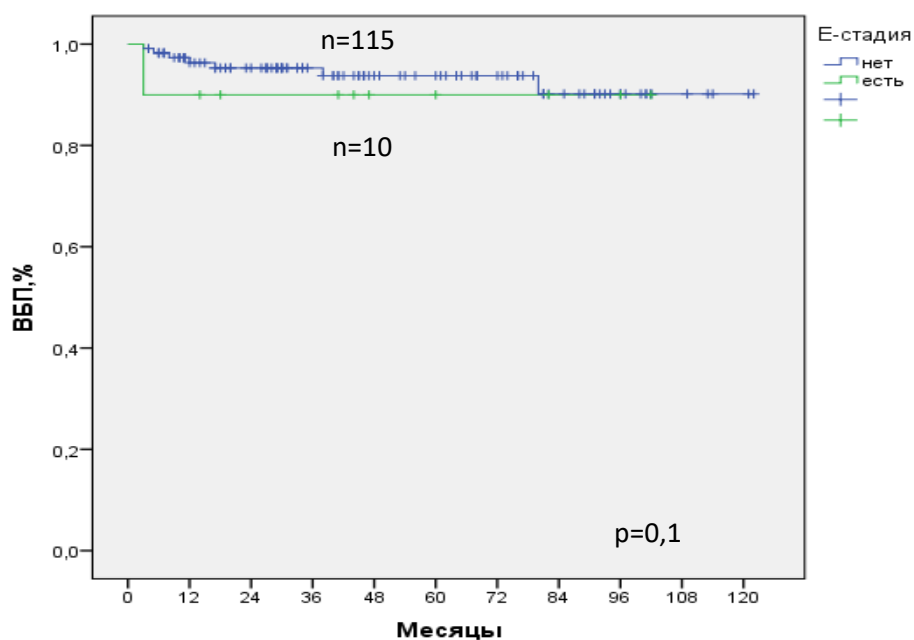
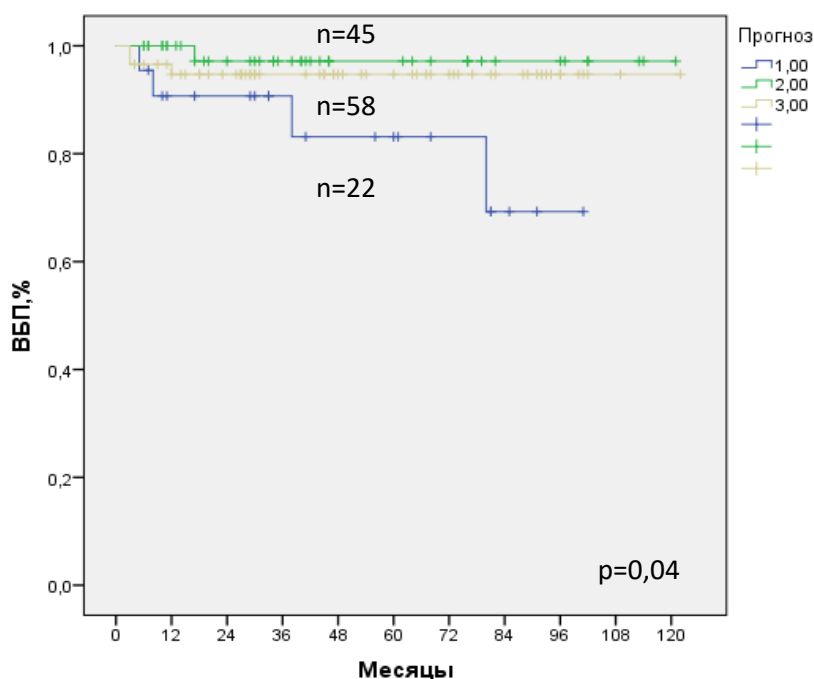


Рисунок 7 – Выживаемость без прогрессирования пациентов с впервые диагностированной кЛХ в зависимости от наличия экстранодального поражения (есть - n=10, нет - n=115)

Следующим этапом в нашей работе были сопоставлены результаты лечения больных классической ЛХ в трех прогностических группах. При оценке ВБП в выделенных группах получены неожиданные закономерности. Показатель 5-летней ВБП оказался значимо ниже у больных с благоприятным прогнозом в сравнении с группами промежуточного и неблагоприятного прогноза (69%, 97%, 94%, соответственно, $p = 0,04$) (Рисунок 8).



группа 1 – благоприятный прогноз (n=22); группа 2 – промежуточный прогноз (n=45); группа 3- неблагоприятный прогноз (n=58)

Рисунок 8 - Выживаемость без прогрессирования пациентов с впервые диагностированной кЛХ в трех прогностических групп

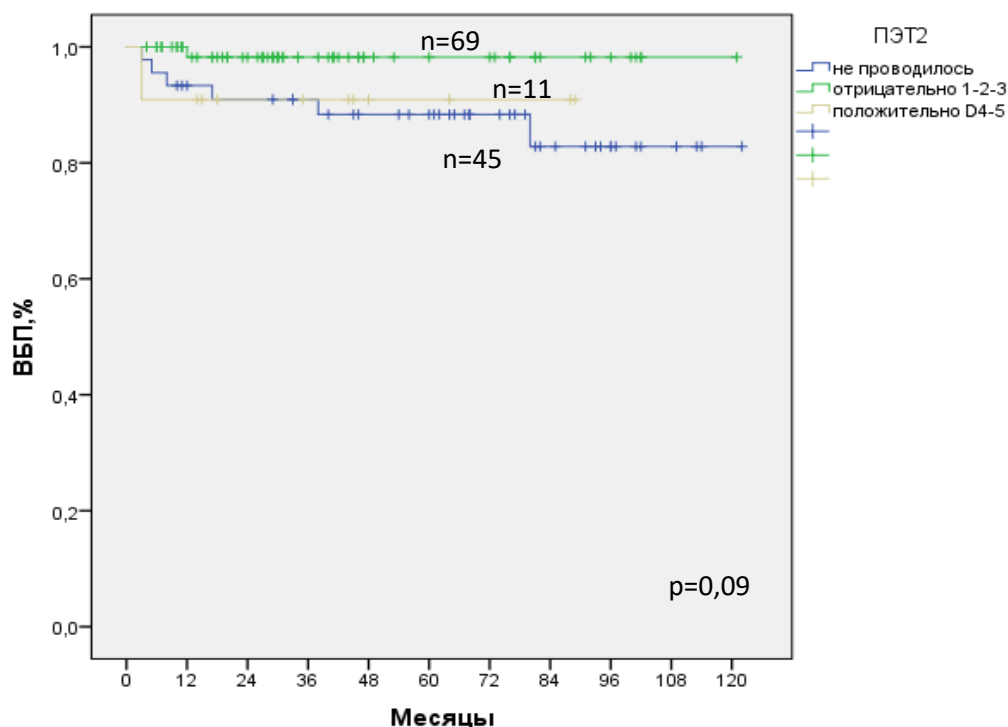
Действительно, в группе больных с благоприятным прогнозом частота рецидивов составила 18% по сравнению с 2% в промежуточной и 5% - в неблагоприятной группе (Таблица 7, $p=0,03$).

Таблица 7 - Распределение пациентов с впервые диагностированной кЛХ с учетом группы прогноза, наличия или отсутствия рецидивов/прогрессирования

Рецидив/ прогрессир ование	Прогноз			Всего n=125 (100%)
	Благоприятны й прогноз, n=22 (100%)	Промежуточ- ный прогноз, n=45 (100%)	Неблагоприят- ный прогноз, n=58 (100%)	
ДА	4 (18)	1 (2)	3 (5)	8 (6)
НЕТ	18 (82)	44 (98)	55 (95)	117 (94)

На первый взгляд напрашивается вывод, что либо группы составлены неправильно, либо программа терапии выбрана неадекватно и не соответствует общему объему опухоли. Для того, чтобы ответить на эти вопросы и понять причину неудовлетворительных результатов, полученных в наиболее благоприятной группе больных, мы обратились к такому важному диагностическому и прогностическому инструменту, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Необходимо отметить, что ПЭТ выполнялась пациентам не только в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, но и в других ПЭТ-центрах страны. ПЭТ-негативными считались все наблюдения с отсутствием метаболической активности опухоли во всех зонах исходного поражения. При отсутствии метаболической активности опухоли в зонах поражения результаты ПЭТ-КТ по шкале Deauville оценивались в 1-3 балла (DC1-3). Результаты ПЭТ-КТ по шкале Deauville в 4-5 баллов (DC 4-5) квалифицировались как ПЭТ-позитивные. В таких ситуациях отмечался повышенный уровень накопления РФП.

В нашем исследовании ПЭТ после 2 циклов химиотерапии (ПЭТ2) проведена 80 (64%) пациентам, 45 (36%) оценка эффективности лечения проводилась только по КТ. Оказалось, что ПЭТ2-негативными были 69 из 80 больных (86%) больных, 11 (14%) имели ПЭТ2-позитивный статус. При оценке влияния результатов промежуточной ПЭТ2 на сроки жизни больных без признаков активности опухоли получены заслуживающие внимания данные. Наибольшее число рецидивов диагностировано у пациентов (n=45), которым ПЭТ2 не выполнялась (Рисунок 9). В то же время, если рассматривать только группу из 80 больных, у которых есть данные ПЭТ2, то различий в частоте рецидивов и в сроках 5-летней ВВП у ПЭТ2-позитивных и ПЭТ2-негативных пациентов нет (Таблица 8).



ПЭТ2 - не выполнялась (n=45), ПЭТ2-негативный статус (n=69), ПЭТ2-положительный статус (n=11)

Рисунок 9 - Выживаемость без прогрессирования пациентов с впервые диагностированной кЛХ по результатам промежуточной ПЭТ-КТ после 2-х циклов химиотерапии

Таблица 8 – Распределение пациентов в зависимости от результатов ПЭТ2 и наличия или отсутствия рецидива/прогрессирования

Рецидив/прогрессирование	Результаты ПЭТ 2		
	ПЭТ положительные, n=11 (%)	ПЭТ негативные, n=69 (%)	Всего n=80, (%)
Да	1(50)	1 (50)	2 (100)
Нет	10 (13)	68 (87)	78 (100)

Далее мы анализировали, у какой категории пациентов чаще не выполнялась ПЭТ2. Оказалось, что ПЭТ2 не выполнялась у 16 (72%) из 22

пациентов из группы с благоприятным прогнозом (I-IIA без ФР), получавших лечение только по схеме ABVD.

В группе с промежуточным и неблагоприятным прогнозом ПЭТ2 не выполнялось у 27% (n=12) и 29% (n=17), соответственно (Таблица 9).

Дело в том, что 16 из 22 пациентов из группы с благоприятным прогнозом, которым ПЭТ-КТ2 не выполнялась, получали программу противоопухолевого лечения на более раннем историческом этапе, когда этот метод визуализации еще практически не использовался.

Таблица 9 – Распределение пациентов в зависимости от группы прогноза и статуса ПЭТ2

Статус ПЭТ 2	Прогноз		
	Благоприятный прогноз, n=22(%)	Промежуточный прогноз, n=45(%)	Неблагоприятный прогноз, n=58(%)
Не выполнен	16 (72)	12 (27)	17 (29)
ПЭТ негативные	6 (28)	32 (71)	31 (54)
ПЭТ позитивные	0	1 (2)	10 (17)
Всего, n=125 (100%)	22 (100)	45 (100)	58 (100)

Таким образом, в нашей работе четко было подтверждено значение и необходимость выполнения ПЭТ при локальных стадиях классической ЛХ. С одной стороны, этот метод позволяет абсолютно достоверно определить степень распространенности заболевания, с другой стороны – выявить неблагоприятную по прогнозу группу пациентов, у которых после 2-х циклов ХТ сохраняется высокая метаболическая активность опухоли. Как было сказано, из 22 больных в благоприятной группе ПЭТ2 было выполнено только у 6, все пациенты достигли ПЭТ-негативного статуса и сохраняли его к моменту оценки наших данных. В благоприятной группе все пациенты получали 2-4 цикла ABVD. Именно в этой группе особенно важно выполнение ПЭТ2 с целью раннего выявления пациентов

с возможным более агрессивным течением кЛХ. В подобных клинических ситуациях при отсутствии полного метаболического ответа после 2-х циклов ABVD, необходимо рассмотрение вопроса о ранней «эскалации» терапии с переходом на интенсифицированные режимы химиотерапии. Такой подход в целом заслуживает внимания и может способствовать дальнейшему улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения.

Хотелось обратить внимание еще на один важный момент. Поскольку данная группа набиралась особенно медленно, медиана наблюдения в ней была наибольшей и составила 56 месяцев. Из 22 пациентов у 4 развились рецидивы, причем в 2-х случаях это были поздние рецидивы через 38 и 81 месяц. Еще у одной больной в полной ремиссии кЛХ через 85 месяцев после завершения противоопухолевого лечения был диагностирован радиоиндуцированный рак щитовидной железы. Эти данные вновь подчеркивают необходимость длительного наблюдения за пациентами, особенно, для анализа поздних осложнений.

Подчеркнув важность выполнения ПЭТ2, мы сосредоточили наше внимание на 80 пациентах классической лимфомы Ходжкина, которым проводилось данное исследование после 2-х циклов ХТ. Оказалось, что если анализировать эффективность лечения в разных прогностических группах на примере этих 80 пациентов, то различия в показателях 5-л ВВП, выявленные ранее у всей группы из 125 больных, полностью нивелируются ($p=0,4$).

Следующим этапом мы попытались разобраться в отсутствии ассоциации между ПЭТ2-статусом и дальнейшим течением заболевания. Как говорилось ранее, из 80 пациентов 11 (14%) сохраняли высокую метаболическую активность опухоли после 2-х циклов ХТ, тем не менее, частота рецидивов у ПЭТ2-позитивных (9%) и ПЭТ2-негативных (1%) больных достоверно не различались (Таблица 10).

Таблица 10 – Распределение пациентов в зависимости от результатов ПЭТ2 и наличия или отсутствия рецидива/прогрессирования

Наличие прогрессирования/рецидива	ПЭТ2 отрицательный, n=69 (%)	ПЭТ2 положительный, n=11 (%)
Да	1 (1)	1 (9)
Нет	68 (99)	10 (91)
Всего	69 (100)	11 (100)

Важно отметить, что 10 из 11 ПЭТ2-положительных пациентов в качестве химиотерапии получали с самого начала режим ЕАСОРР-14. Эти данные легли в основу заключения о том, что выбор первой схемы ХТ имеет важное значение. Начало лечения с интенсивной схемы ЕАСОРР-14 с возможной последующей деэскалацией позволяет нивелировать неблагоприятное прогностическое значение ПЭТ-КТ2 положительного статуса.

Иная клиническая ситуация создается при сохранении высокой метаболической активности опухоли после завершения лекарственного этапа программного лечения. В нашем исследовании ПЭТ на этом этапе выполнена у 78 больных: 72 (92%) имели ПЭТ-негативный статус, у 6 сохранялся ПЭТ-положительный статус. У 2 из 6 больных с ПЭТ-положительным статусом вскоре развились рецидивы (Таблица 11, $p=0,001$).

Таблица 11 – Распределение пациентов с впервые диагностированной кЛХ в зависимости от результатов ПЭТ6 и наличия или отсутствия рецидива/прогрессирования

Статус прогрессирования	ПЭТ6 негативные, n=72 (92%)	ПЭТ6 положительные, n=6 (8%)	Всего, n=78 (100%)
Есть	1 (33)	2 (67)	3 (100)
Нет	71 (94)	4 (6)	75 (100)

Полученные нами данные позволили заключить, что ПЭТ2 как современный инструмент мониторинга промежуточных результатов лечения, можно признать незаменимым и безальтернативным. Высокая чувствительность и специфичность ПЭТ позволяют аргументированно и разумно влиять на программу лекарственного этапа с целью ее оптимизации (эскалация/деэскалация).

В определенном смысле выглядит застарелой необходимостью ЛТ у каждого пациента с впервые диагностированной КЛХ. Определенно, у части больных при строгом мониторинге с помощью промежуточной ПЭТ, вполне доступно более персонализированное обсуждение вопроса о целесообразности лучевой терапии в каждом конкретном наблюдении.

Решая вопрос об отказе от ЛТ следует понимать, что непосредственные и отдаленные результаты лечения лучше в группе с лучевой консолидацией. Так, в общей группе пациентов (n=125) показатели ВБП значительно различались у больных с лучевой терапией и без таковой: 5-летняя ВБП составила 92% и 72%, соответственно (Рисунок 10, p=0,002).

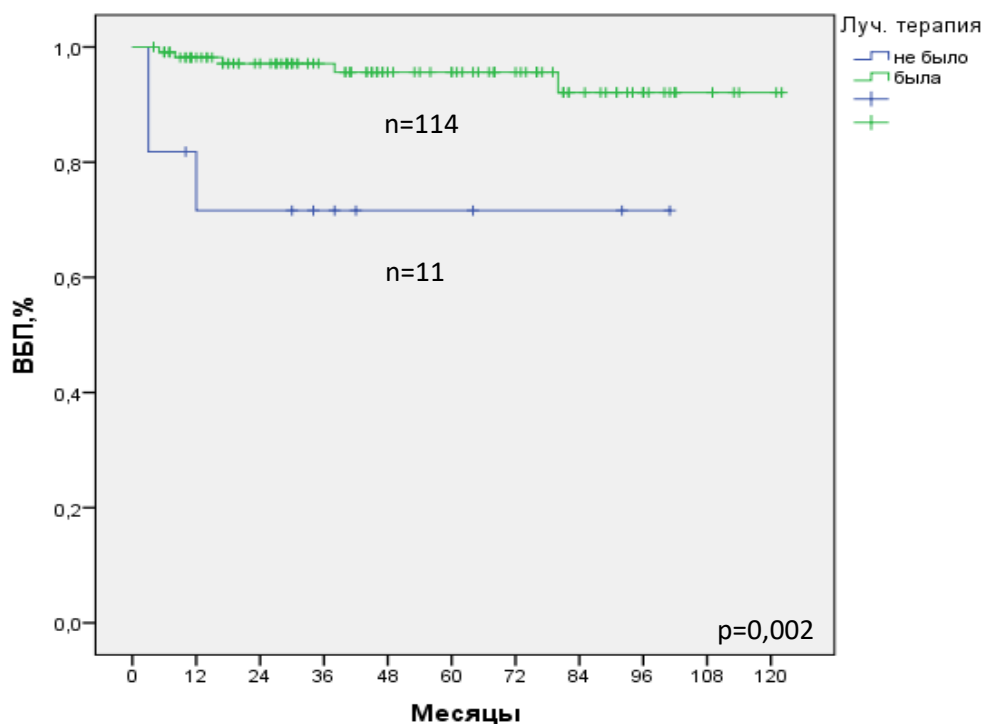


Рисунок 10 – Выживаемость без прогрессирования пациентов с локальными стадиями классической лимфомы Ходжкина в группах с лучевой терапией (n=114) и без таковой (n=11)

В работе изучалось значение лучевой терапии в группе пациентов, которым выполнялось ПЭТ2. Оказалось, что у больных с ПЭТ2-негативным статусом отказ от облучения также следует признать неоправданным: 5-летняя ВБП составила 80% и 100%, соответственно, $p=0,008$ (Рисунок 11).

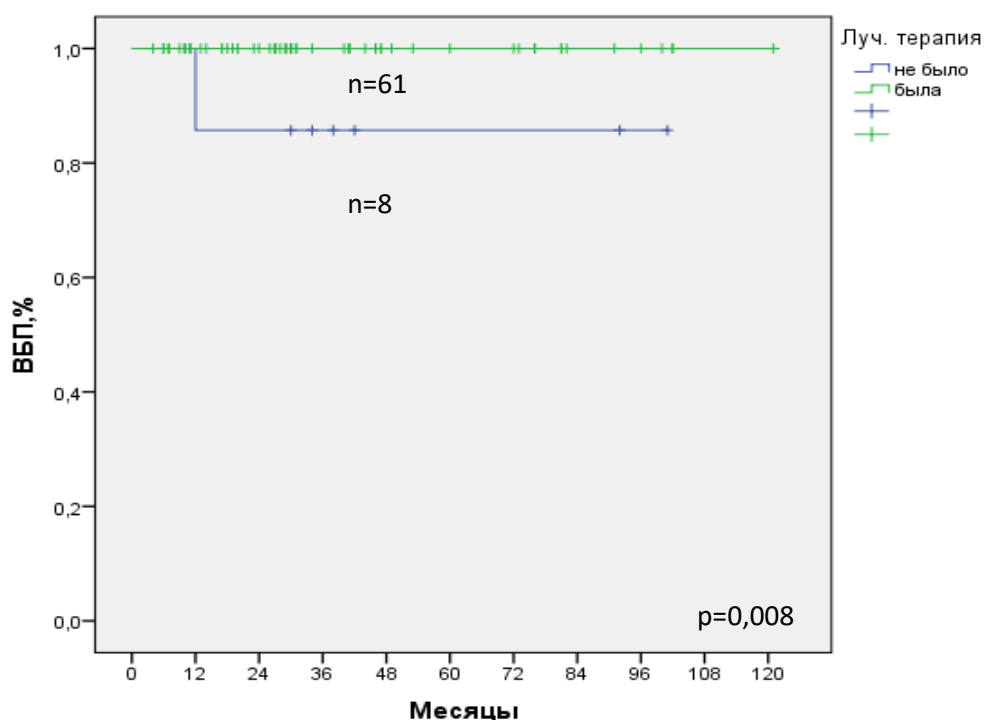


Рисунок 11 - Выживаемость без прогрессирования у пациентов с локальными стадиями классической ЛХ и ПЭТ2-негативным статусом в группах с лучевой терапией (n=61) и без таковой (n=8).

Абсолютно похожие данные получены при анализе значения лучевой терапии у тех пациентов, которые имели ПЭТ-негативный статус после завершения лекарственного лечения. Облучение было выполнено у 66 из 72 больных с ПЭТ и только 1 рецидив заболевания был диагностирован у пациента, который в ПЭТ-негативной ремиссии не получил лучевую терапию (Таблица 12, p=0,001).

Таблица 12 - Распределение пациентов в зависимости от наличия лучевой терапии и наличия или отсутствия рецидива/прогрессирования

Наличие рецидива/прогрессирования	Лучевая терапия		Всего
	Была	Не было	
Да	0	1 (100%)	1 (100%)
Нет	66 (93%)	5 (7%)	71 (100%)

Нам показалось важным подробно изучить профиль 8 из 125 пациентов, первичное лечение которых оказалось неудачным. Среди них было 5 (62,5%) женщин, медиана возраста составила 28,5 лет (25-46 лет). Все имели ПА стадию кЛХ, у 3 пациентов определялись массивные опухолевые поражения, у 2 из них размеры конгломератов превышали 10 см. Вовлечение 3 и более зон определялось в 37,5% случаев, «Е» стадия была у 1 пациента. Больные входили соответственно в благоприятную (n=4), промежуточную (n=1) и неблагоприятную (n=3) по прогнозу группу. Следует отметить, что 5 (63%) пациентов получали лечение по схеме АВVD, 3 - ЕАСОРР-14. Среди 8 пациентов ПЭТ2 была выполнена только у 2, причем 1 из них имел ПЭТ2-позитивный статус. После завершения лекарственного лечения ПЭТ проведена 3 больным, у 2 был ПЭТ-позитивный статус. Рецидивы заболевания развились в сроки от 3 до 80 месяцев (медиана длительности ремиссии 20 месяцев). Одна больная умерла через 5 месяцев после начала противоопухолевой терапии от инфекционных осложнений. Подробная характеристика 8 больных в таблице 13.

Таблица 13 – Клиническая характеристика пациентов (n=8)

Показатели	Пациенты с прогрессированием/ рецидивами n=8(100%)
Женщины/мужчины	5(62%)/3(38%)
Возраст, медиана лет (диапазон)	29(25-46)
Наличие «В»-симптомов	0
Вовлечение ≥ 3 зон л/у и/или повышение СОЭ, мм/час	3(38%)
Массивное поражение медиастинальных л/у	3(38%)
Размеры л/у более 10 см	2(25%)
Экстранодальное поражение	1(13)
Режимы ХТ:	
АВVD	5(62%)
ЕАСОРР-14	3(38%)

Продолжение таблицы 13

Группы прогноза:	
БП	4(50%)
ПП	1(12%)
НП	3(38%)
ПЭТ2:	
Не выполнен	6(75%)
ПЭТ позитивный	1(12.5%)
ПЭТ негативный	1(12,5%)
ПЭТ6:	
Не выполнен	5(65,5%)
ПЭТ позитивный	2(25%)
ПЭТ негативный	1(12,5%)

В нашем исследовании рассматривались нежелательные явления, которые развились в период проведения противоопухолевого лечения. В первую очередь мы анализировали гематологическую токсичность, которая абсолютно в большинстве случаев проявлялась нейтропенией различной степени. Так, из 125 пациентов гематологическая токсичность была у 90 (72%), но только у 18 (14%) ее можно отнести к 3 и более степени. Если рассмотреть гематологическую токсичность в разных по прогнозу группах, то как и следовало ожидать, нейтропении значительно чаще встречались в неблагоприятной группе больных. Так, частота нейтропении 3 степени составила 11%, 28% и 61% соответственно 3 различным прогностическим группам (Таблица 14).

Таблица 14 – Распределение пациентов в зависимости от группы прогноза и гематологической токсичности на фоне проводимого лекарственного лечения

Гематологическая токсичность	Прогноз			
	1	2	3	Всего
Нет	10 (29%)	11 (31%)	14 (40%)	35 (100%)
1,2 степень	10 (14%)	29 (40%)	33 (46%)	72(100%)
3 степень	2 (11%)	5 (28%)	11 (61%)	18 (100%)

Это связано с тем, что в неблагоприятной группе больные получали 6 циклов интенсивной химиотерапии. Если мы рассмотрим частоту нейтропений в зависимости от режима ХТ, то получим этому подтверждение – частота нейтропений 3 степени и выше составляет 28% при лечении по схеме АВVD, 17% при использовании программы 2ЕАСОРР-14+2АВД и соответственно 56% при лечении по схеме ЕАСОРР-14 (Таблица 15, $p=0,001$).

Таблица 15 – Распределение пациентов в зависимости от режима лекарственной терапии и гематологической токсичности

Гематологическая токсичность	Режимы лекарственной терапии			
	АВVD	2 ЕАСОРР14 +2 АВД	ЕАСОРР14	Всего
Нет	23 (66%)	2 (5%)	10 (29%)	35 (100%)
1,2 степень	17 (24%)	15 (21%)	40 (55%)	72 (100%)
3 степень	5 (28%)	3 (17%)	10 (55%)	18 (100%)

Как и следовало ожидать, нейтропения послужила причиной развития большего числа инфекционных осложнений у данной категории больных ($p=0,03$). Так, инфекционные осложнения констатированы у 23 (18%) из 125 пациентов, причем 14 (61%) из них были диагностированы при лечении по схеме ЕАСОРР-14 (Таблица 16). Инфекции привели к увеличению длительности межцикловых перерывов у 16 пациентов, у 4 из них программа была прервана более чем на 2 недели.

Таблица 16 – Распределение пациентов в зависимости от режима лекарственной терапии и наличия инфекционных осложнений

Инфекционные осложнения	Режимы лекарственной терапии			
	АВVD	2 ЕАСОРР14 +2 АВД	ЕАСОРР14	Всего
Есть	3 (13%)	6 (26%)	14 (61%)	23 (100%)
Нет	42 (41%)	14 (14%)	46 (45%)	102 (100%)

Вместе с тем, негематологическая, органная токсичность 1-2 степени была только у 14 (11%) пациентов и достоверно не зависела от режима ХТ, хотя абсолютно четко прослеживается тенденция большего числа осложнений при использовании 6 циклов ЕАСОРР-14 (22%, 14% и 64% соответственно режиму ХТ, Таблица 17).

Таблица 17 – Распределение пациентов в зависимости от режима лекарственной терапии и наличия негематологической токсичности (n=125)

Негематологическая токсичность	Режимы лекарственной терапии			
	ABVD	2 ЕАСОРР14 +2 AVD	ЕАСОРР14	Всего
Да	3 (22%)	2 (14%)	9 (64%)	14 (11%)
нет	42 (38%)	18 (16%)	51 (46%)	111 (89%)

Поскольку в нашей работе большинство больных получали лучевую терапию, нам показалось особенно важно анализировать число постлучевых осложнений. С этой целью анализу подвергнуты как ранние, так и поздние нежелательные явления, свидетельствующие о возможном повреждении легочной ткани. В нашей работе лучевые повреждения были отмечены у 19 (17%) из 114 пациентов. Сразу бросается в глаза, что 14 из 19 пациентов (74%), у которых были отмечены постлучевые повреждения, получали режим ABVD (Таблица 18, $p=0,002$). Скорее всего, это связано с применением блеомицина в составе ABVD, который в сочетании с облучением области средостения ассоциируется с большим числом легочных повреждений. Этот факт вновь подчеркивает обоснованность исключения блеомицина из оригинальной схемы ЕАСОРР-14.

Таблица 18 – Распределение пациентов в зависимости от режима лекарственной терапии и наличия пульмонита (n=114)

Пульмонит	Режимы лекарственной терапии			
	ABVD	2 EACOPP + 2 AVD	EACOPP-14	Всего
Да	14(74%)	2(10%)	3(16%)	19(100%)
Нет	29(31%)	16(17%)	50(52%)	95(100%)

Общая частота и степень тяжести НЯ с учетом метода лекарственной терапии в группе в целом представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Общий профиль токсичности у пациентов КЛХ с различными режимами лекарственной терапии (n=125)

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

Таким образом, профиль токсичности того или иного режима химиотерапии имеет важное значение и наряду с данными промежуточного ПЭТ2 может лечь в основу разработки принципов как «эскалации», так и «деэскалации» противоопухолевого лечения у больных с локальными стадиями КЛХ.

В рамках настоящего исследования мы отдельно анализировали результаты лечения 80 больных с локальными стадиями КЛХ, которым было выполнено ПЭТ2. Основная задача, которую мы ставили перед собой, это возможность

«деэскалации» лечения в промежуточной (n=33) и неблагоприятной (n=41) по прогнозу группах пациентов. Необходимо сразу отметить, благоприятная по прогнозу группа представлена 6 пациентами, которые в ПЭТ2-негативном статусе получили 4 цикла АВВД с последующей лучевой терапией на исходные зоны поражения. У всех 6 больных ко времени анализа данных сохранялась полная ремиссия. Несмотря на малое число наблюдений, выявленная тенденция предоставляется заслуживающим внимания.

Первый наш опыт «деэскалации» лечения касается группы с промежуточным прогнозом. Из 33 больных 8 (24%) имели симптомы интоксикации, 25 (76%) - вовлечение 3-х и более зон и\или повышение СОЭ. У 29 пациентов лекарственное лечение начиналось с режима ЕАСОРР-14, у 4 (12%) – с АВВД. После 2-х циклов химиотерапии высокая метаболическая активность опухоли по ПЭТ2 (DC4-5) сохранялась только у одного пациента после 2 ЕАСОРР-14. Поскольку в этой группе рецидивов не было, мы можем обсуждать только уменьшение общего объема терапии без потери 100% эффективности лечения. Анализируя данные литературы и результаты контролируемых исследований, мы убедились в высокой эффективности лучевой терапии при локальных стадиях кЛХ. В связи с этим «деэскалацию» лечения мы начали с уменьшения объема лекарственного лечения. В частности, у 20 из 32 (62,5%) больных с ПЭТ2-негативным статусом программа лечения включала 2 цикла ЕАСОРР-14 и 2 цикла АВД (2ЕАСОРР-14 + 2АВД). У 4 пациентов (12%) из программы противоопухолевого лечения была исключена лучевая терапия. За период наблюдения все 33 больные живы без признаков болезни. Медиана длительность ремиссии составила 37 месяцев. Следует отметить, что отсутствие блеомицина в этой программе ассоциировано со снижением легочной токсичности – постлучевые осложнения были отмечены у 2 из 20 больных. Клиническая характеристика 33 больных представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Характеристика пациентов группы промежуточного прогноза выполнивших ПЭТ2 (n=33)

Показатели	Пациенты с промежуточным прогнозом n=33(100%)
Женщины/мужчины	23(70)/10(30)
Возраст, медиана лет (диапазон)	31(18-52)
Наличие «В»-симптомов:	
Да	8(24)
Нет	25(76)
Вовлечение ≥ 3 зон л/у и/или повышение СОЭ, мм/час	25(76)
Режимы ХТ:	
ABVD	4(12)
2EACOPP14+2AVD	20(61)
EACOPP-14	9(27)
ПЭТ2:	
ПЭТ позитивный	1(3)
ПЭТ негативный	32(97)
Лучевая терапия:	
Да	29(88)
Нет	4(12)
Статус прогрессирования:	
Да	0
Нет	33(100)

Полученные крайне обнадеживающие результаты создают предпосылки для формирования представлений о возможности «деэскалации» лечения у пациентов не только из группы промежуточного прогноза, но и из группы с неблагоприятным прогнозом при условии достижения раннего метаболического ответа по результатам ПЭТ2. В нашем исследовании эта группа более многочисленна и представлена 41 пациентом, из которых только 10 (24%) были мужчины. Все больные имели неблагоприятные прогностические факторы в виде массивного поражения лимфатических узлов и/или «Е»-стадии. Большой объем опухоли, по-видимому, является причиной большего числа пациентов, у которых

после 2 циклов терапии не удалось достичь полного метаболического ответа. Так, в промежуточной группе ПЭТ2-позитивный статус определялся у 1 (3%), а в неблагоприятной группе – у 10 (24%) пациентов (Таблица 21, $p=0,01$).

Таблица 21 – Распределение пациентов в зависимости от группы прогноза и результатов ПЭТ2 (n=74)

Прогноз	Результаты ПЭТ 2		Всего, n(%)
	ПЭТ позитивные	ПЭТ негативные	
2	1 (3)	32 (97)	33 (100)
3	10 (24,4)	31 (75,6)	41 (100)

Абсолютное большинство больных (37 из 41 – 90%) в неблагоприятной группе получили лечение по программе EACOPP-14, лучевая терапия была проведена 35 (85%) пациентам. Подробная характеристика больных представлена в таблице 22.

Таблица 22 – Характеристика пациентов с локальными стадиями КЛХ из группы неблагоприятного прогноза, выполнивших ПЭТ2

Показатели	Пациенты с неблагоприятным прогнозом n=41(100%)
Женщины/мужчины	31(76)/10(24)
Возраст, медиана лет (диапазон)	26(18-45)
Наличие «В»-симптомов	-
Вовлечение ≥ 3 зон л/у и/или повышение СОЭ, мм/час	19(46)
Массивное поражение медиастинальных л/у	35(85)
Размеры л/у более 10 см	5(12)
Экстранодальное поражение	8(19)
Режимы ХТ:	
ABVD	4(9)
EACOPP-14	37(91)

Продолжение таблицы 22

ПЭТ2:	
ПЭТ позитивный	10(24)
ПЭТ негативный	31(76)
ПЭТ6:	
Не выполнен	10(25)
ПЭТ позитивный	2(5)
ПЭТ негативный	29(70)
Лучевая терапия:	
Да	35(85)
Нет	6(15)
Статус прогрессирования:	
Да	2(5)
Нет	39(95)

Следует отметить, что все 10 пациентов с ПЭТ2-позитивным статусом продолжили лечение по схеме EACOPP-14, и только у 1 больного был в дальнейшем диагностирован рецидив заболевания. Показатели 5-л ВВП не различались в ПЭТ2-негативной и ПЭТ2-позитивной группе и составили 96% и 90% соответственно (Рисунок 12).

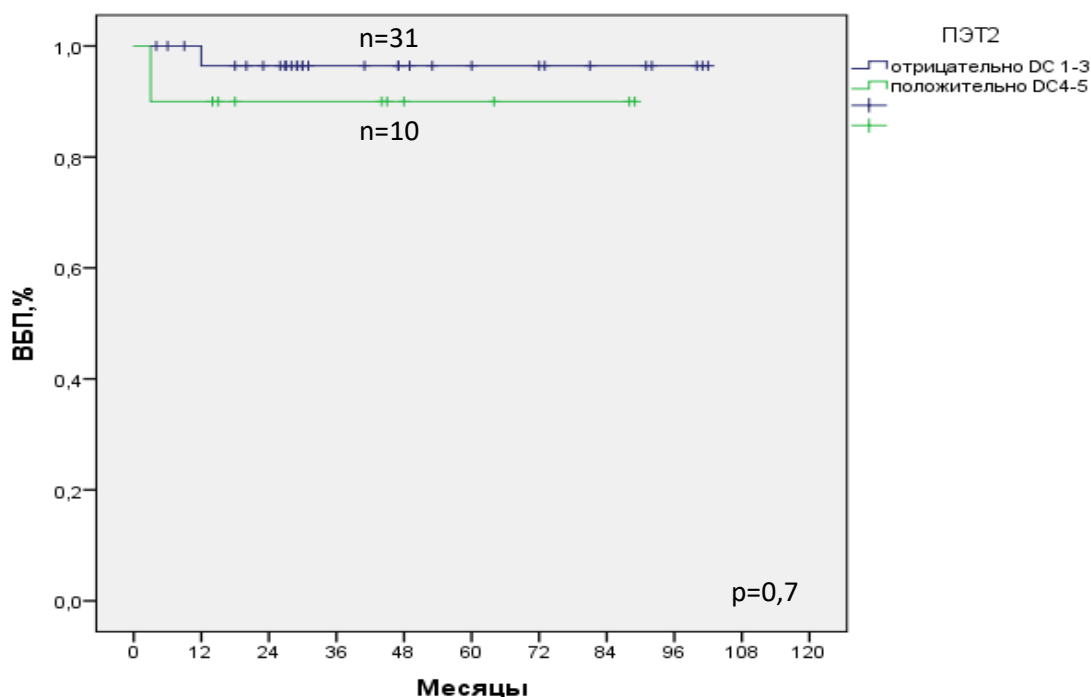


Рисунок 12 – Выживаемость без прогрессирования у пациентов с локальными стадиями классической ЛХ и неблагоприятным прогнозом в группах с ПЭТ2-негативным (n=31) и ПЭТ2 позитивным (n=10) статусом

Таким образом, в группе больных кЛХ с локальными стадиями и неблагоприятным прогнозом лечение начиналось с интенсифицированных режимов химиотерапии. В случае констатации ПЭТ2-позитивного статуса, интенсифицированное лечение с использованием того же режима химиотерапии продолжалось. Тем не менее, такой подход позволил нивелировать неблагоприятное прогностическое значение ПЭТ2-позитивного статуса. В перспективе у больных с локальными стадиями и неблагоприятным прогнозом при условии достижения ПЭТ2-негативного статуса возможно обсуждение вопроса о снижении числа циклов программной химиотерапии с 6 до 4.

Мы анализировали данные ПЭТ после завершения лекарственного этапа у всех 80 больных кЛХ, у которых были доступны результаты ПЭТ2. В этой подгруппе 18 (22,5%) пациентов не выполняли повторного ПЭТ, 60 имели ПЭТ-

негативный статус и у 2 больных оставалось высокое накопление радиофармпрепарата, соответствующего 4-5 баллам по шкале Довиль. За период наблюдения были диагностированы 2 рецидива кЛХ, причем 1 из них в ПЭТ-негативной группе. Медиана длительности полной ремиссии составила 44 месяца, 5-л ВВП – 94%.

Таким образом, стратификация пациентов в прогностические группы позволяет определить оптимальную по объему, эффективности и токсичности программу противоопухолевого лечения при локальных стадиях впервые диагностированной кЛХ. В группах больных с локальными стадиями и факторами риска чрезвычайно важное значение имеет выбор первого режима химиотерапии. Именно у этой категории пациентов начало с более интенсивной программы типа EASOPP-14 с возможной «деэскалацией» лечения по показаниям позволяет преодолеть неблагоприятное прогностическое значение ПЭТ2-позитивного статуса. Те единичные больные, которые сохраняют ПЭТ-позитивный статус после промежуточного исследования и после завершения лекарственного лечения, по-видимому, относятся к крайне неблагоприятной категории пациентов с первично-рефрактерной опухолью.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 30 лет в лечении классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) достигнуты значительные успехи, и теперь у большинства пациентов (80-85%) эта болезнь считается излечимой. Ключевым фактором успеха стал индивидуальный подход к терапии, когда учитывается наличие неблагоприятных прогностических факторов. Развитие методов визуализации и оценки метаболической активности опухоли привело к переоценке значимости исходных прогностических факторов. Это особенно важно при лечении ранних стадий (I-II) кЛХ, где выбор терапии зависит от результатов стратификации пациентов на группы риска. Важно отметить, что российские клинические рекомендации, в отличие от международных, включают в группы пациентов с распространенными стадиями кЛХ не только III-IV стадии, но и больных с массивным вовлечением медиастинальных лимфатических узлов и/или экстранодальными поражениями, независимо от наличия или отсутствия симптомов интоксикации. Это приводит к тому, что в России больше пациентов получают более интенсивную терапию за счет лиц с I-II стадиями и «Bulky» средостения.

В то время как в США и большинстве европейских стран при ранних стадиях классической лимфомы Ходжкина часто используется схема ABVD, немецкие и российские клиники для пациентов с неблагоприятным прогнозом на ранних стадиях предлагают более интенсивные режимы противоопухолевого лечения, такие как BEACOPP.

В значительной степени прогресс в лечение классической ЛХ связан с признанием и внедрением в клиническую практику ПЭТ- адаптированного подхода к терапии. В многочисленных исследованиях последних лет изучалась возможность изменения интенсивности режимов химиотерапии (ХТ) в зависимости от результатов промежуточной ПЭТ-КТ, выполнявшейся обычно после 2-3 циклов ХТ. При достижении раннего метаболического ответа (после 2-3

циклов) предлагается снижать интенсивность лечения ("деэскалация"), а при сохранении ПЭТ-позитивного статуса – наоборот, усиливать ("эскалация").

Вопрос о необходимости лучевой терапии при ранних стадиях классической ЛХ остается спорным. Некоторые центры проводят облучение всем пациентам с изначально большими опухолями и/или остаточными образованиями после химиотерапии. Другие же, стремясь уменьшить токсичность лечения, предлагают ориентироваться на результаты промежуточной ПЭТ-КТ, отказываясь от лучевой терапии у ПЭТ-негативных пациентов.

Таким образом, к настоящему времени, не существует единого мнения о том, как правильно стратифицировать пациентов и выбирать оптимальную программу лечения при локализованных стадиях классической ЛХ. Эта проблема остается актуальной и требует дальнейшего изучения для улучшения результатов лечения.

Настоящее исследование основано на анализе данных 125 пациентов с I-II стадиями впервые выявленной классической ЛХ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 года по 2022 год. Возраст пациентов варьировал от 18 до 67 лет (медиана 29 лет), большинство из них – женщины (75%). Пациенты были разделены на три прогностические группы: первая с благоприятным прогнозом (I-IIA/B без факторов риска, n=22, 18%), вторая с промежуточным прогнозом (I-IIA/B с ≥ 3 зонами поражения и/или повышением СОЭ ≥ 30 мм/час при наличии В-симптомов, либо СОЭ ≥ 50 мм/час при отсутствии таковых, n=45, 36%), и, наконец, третья с неблагоприятным прогнозом (стадии I-IIA/B с массивным поражением средостения и/или экстранодальным вовлечением, стадия "E", n=58, 46%). Важно отметить, что из третьей, прогностически неблагоприятной группы, были исключены пациенты со IIВ стадией и «Bulky» средостения классической лимфомы Ходжкина (кЛХ). В соответствии с российскими и немецкими клиническими рекомендациями, эта категория пациентов была включена в группы с распространенными (III-IV) стадиями заболевания. Такой подход позволил нам

получить результаты, сравнимые с данными других международных исследований.

Особенности лечения впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина в группах пациентов с различным прогнозом (благоприятным, промежуточным, неблагоприятным).

- **Группа с благоприятным прогнозом.** Все 22 пациента получали только схему АВВД (2-4 цикла) с последующей лучевой терапией на зоны исходного поражения.

- **Группа с промежуточным прогнозом.** В этой группе схема АВВД использовалась только у 13 (29%) из 45 пациентов. У 32 (71%) в качестве первой линии терапии использовался интенсифицированный режим ЕАСОРР-14. Однако, у 20 из этих 32 пациентов, после достижения ПЭТ2-негативного статуса, лечение было "деэскалировано" до 2 циклов АВД (АВВД без блеомицина). Оставшиеся 12 из 32 пациентов продолжали получать ЕАСОРР-14. В группе с промежуточным прогнозом пациенты получали от 4 до 6 циклов химиотерапии, а лучевая терапия была проведена у 41 пациента (91%).

- **Группа с неблагоприятным прогнозом.** У 48 (83%) из 58 пациентов применялся интенсифицированный режим ЕАСОРР-14, и только 10 (17%) получали АВВД. Программа лечения включала 6 циклов химиотерапии с последующей лучевой терапией у 51 пациента (88%).

Поскольку исследование охватывает длительный период (более 20 лет), ПЭТ-КТ перед началом лечения и после 2 циклов химиотерапии была выполнена только у 80 (64%) из 125 пациентов. После двух циклов химиотерапии (ХТ) у 69 (86%) из 80 пациентов зафиксирован, по данным ПЭТ-КТ ранний полный метаболический ответ. Однако у 11 (14%) человек ПЭТ-сканирование после второго цикла ХТ подтвердило ПЭТ2-позитивный статус больных.

В целом, результаты лечения 125 пациентов оказались удовлетворительными. При медиане наблюдения 46 месяцев, 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 93%, а 5-летняя общая

выживаемость (ОВ) – 99%. В течение длительного периода наблюдения у трех пациентов были диагностированы вторые злокачественные опухоли в области, подвергавшейся облучению (2 наблюдения рака молочной железы и 1- рака щитовидной железы). С учетом вторых опухолей и других нежелательных явлений, 10-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 67%.

Наиболее распространенным побочным эффектом лечения классической лимфомы Ходжкина была гематологическая токсичность, проявлявшаяся в виде нейтропении. В данном исследовании были проанализированы нежелательные явления (НЯ) в группах пациентов, получавших различные режимы ХТ. Как и ожидалось, более интенсивные режимы ХТ приводили к значительно более высокой частоте гематологической токсичности, включая токсичность 3 степени тяжести ($p=0,001$). Вероятно, это стало причиной большего числа инфекционных осложнений в этой группе пациентов ($p=0,03$). Инфекции привели к увеличению интервалов между циклами ХТ у 16 пациентов, а у 4 из них лечение было прервано более чем на 2 недели. Частота негематологической токсичности не зависела от выбранного режима ХТ. Было отмечено значительное количество постлучевых осложнений у пациентов, получавших лечение по схеме ABVD ($p<0,002$). Предположительно, это связано с использованием блеомицина в составе ABVD, который в сочетании с облучением средостения увеличивает риск повреждения легких. Именно отказ от блеомицина послужил основанием для разработки оригинального протокола EACOPP-14, целью которого было снижение общей токсичности по сравнению с эскалированным BEACOPP при сохранении сопоставимой эффективности у пациентов с распространенными стадиями КЛХ. По данным Е.А. Деминой, 4-летняя ОВ у пациентов, участвовавших в этом исследовании, составила 90,8%, а ВВП – 88,2%. Исключение блеомицина из схемы EACOPP-14 привело к снижению частоты лучевых осложнений: лучевой пневмонит наблюдался у 4,5% пациентов, а постлучевой фиброз, выявленный при контрольной КТ – у 15,2%.

В данной работе нами проанализированы различные исходные параметры и их влияние на течение классической лимфомы Ходжкина, а также и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Анализ показал, что пол пациентов, наличие симптомов интоксикации, массивное («Bulky») поражение лимфатических узлов средостения, стадия "E" и число пораженных зон не оказывают влияния на показатели ВБП у пациентов с кЛХ.

Оценка влияния результатов промежуточной ПЭТ2 на ВБП у пациентов без признаков активной опухоли выявила интересные данные. Наибольшее количество рецидивов было зафиксировано у пациентов, которым ПЭТ2 не проводилась (n=45). ВБП через 5 лет не различалась у пациентов с ПЭТ2-положительным и ПЭТ2-отрицательным статусом. При анализе причин, по которым ПЭТ2 не выполнялась, были выявлены важные закономерности. У 73% (16 из 22) пациентов группы с благоприятным прогнозом, получавших лечение по схеме ABVD, ПЭТ2 не выполнялась. В группах с промежуточным и неблагоприятным прогнозом ПЭТ2 не выполнялась в 27% и 29% соответственно. При оценке ВБП в выделенных прогностических группах получены неожиданные результаты. Показатель пятилетней ВБП был значительно ниже у пациентов с благоприятным прогнозом по сравнению с больными из группы промежуточного и неблагоприятного прогноза (69%, 97%, 94%, соответственно, $p < 0,04$).

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы: в группе с благоприятным прогнозом, где химиотерапия обычно включала 2-4 цикла ABVD, особенно важно проводить ПЭТ2 для раннего выявления пациентов с потенциально более агрессивным течением классической ЛХ. В таких случаях, при отсутствии полного метаболического ответа после 2 циклов ABVD, следует рассмотреть возможность ранней эскалации терапии с переходом на более интенсивные режимы, подобные BEACOPP. Этот подход заслуживает внимания и может способствовать улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения.

У пациентов с локальными стадиями впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина, стратифицированных в группы с промежуточным или неблагоприятным прогнозом, выбор начальной химиотерапии имеет решающее значение. Именно в этих прогностических группах, начало лечения с интенсивной схемы EACOPP-14, с последующей возможной «деэскалацией» терапии в зависимости от полученного к этому сроку эффекта по данным ПЭТ2, позволяет улучшить результаты в целом даже при сохранении признаков активности опухоли после двух циклов химиотерапии (ПЭТ2-положительный статус).

В нашем исследовании, у пациентов с промежуточным прогнозом, которым после двух циклов EACOPP-14 была проведена "деэскалация" до схемы 2 цикла AVD, рецидивов не наблюдалось (n=20). Это позволяет предположить, что "деэскалация" лечения может быть рассмотрена как у пациентов с промежуточным, так и неблагоприятным прогнозом, при условии достижения ПЭТ2-негативного статуса.

Однако, если после завершения запланированной химиотерапии сохраняется высокая метаболическая активность опухоли по данным ПЭТ-КТ, ситуация меняется. В нашем исследовании, из 77 пациентов, которым была проведена ПЭТ-КТ после завершения лечения (ПЭТ6), у 71 (92%) результат был отрицательным, а у 6 оставался положительным. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с ПЭТ6-негативным статусом составила 98%. У 2 из 6 пациентов с ПЭТ-положительным статусом развился рецидив.

Важным до настоящего времени остается вопрос о необходимости лучевой терапии у пациентов с локальными стадиями классической лимфомы Ходжкина. В общей группе (n=125) ВБП значительно различалась в группах с ЛТ и без таковой. Пятилетняя ВБП составила 92% при ее проведении и 72% без нее (p<0,005). В нашем исследовании показано, что даже у пациентов с ПЭТ2-негативным статусом отказ от лучевой терапии не оправдан: 5-летняя ВБП составила 80% в группе без лучевой терапии и 100% с лучевой терапией (p<0,0001).

Несмотря на существенное снижение доз и объемов облучения, риск повреждения важных органов остается проблемой. Тем не менее, при ранних стадиях классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) отказ от лучевой терапии пока еще не всегда считается оправданным. Вероятно, для достижения наилучшего контроля над болезнью необходимо тщательно оценивать суммарное воздействие как лекарственной терапии, так и облучения.

Внедрение ПЭТ-КТ в клиническую практику стало знаковым событием в лечении кЛХ, что привело к разработке множества протоколов, основанных на данных ПЭТ. В нашем исследовании 20 пациентам была проведена химиотерапия по схеме 2EASOPP-14+2AVD с последующей лучевой терапией. Эта программа показала высокую эффективность и меньшую токсичность (миелотоксичность 3-4 степени наблюдалась у 15% пациентов). Важно отметить, что в нашем исследовании использовался ПЭТ-адаптированный подход: пациенты с положительным результатом ПЭТ после двух циклов EASOPP-14 продолжали лечение по той же схеме. При медиане наблюдения 46 месяцев рецидивов не зарегистрировано ни в группе 2EASOPP-14+2AVD+ЛТ, ни в группе 4EASOPP-14+ЛТ.

В нашем исследовании у 6 из 77 пациентов после завершения лекарственной терапии сохранялся ПЭТ-позитивный статус. У двух из шести пациентов вскоре были диагностированы рецидивы, несмотря на проведенную лучевую терапию. Это обстоятельство подчеркивает важность проведения промежуточной ПЭТ-диагностики (ПЭТ2), поскольку она позволяет своевременно скорректировать программу лечения и, как следствие, снизить риск развития рецидивов или прогрессирования заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с локальными I-II стадиями впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина распределены в 3 прогностические группы с учетом следующих факторов риска: В-симптомы, СОЭ, «bulky»-средостение, число зон вовлечения, изолированное экстранодальное поражение. Первую, прогностически благоприятную группу (I-IIA стадия без факторов риска), составили 22 (18%) пациента, вторую с промежуточным прогнозом (I-IIA/B стадия с числом зон поражения ≥ 3 и/или повышением СОЭ) – 45 (36%), третью с неблагоприятным прогнозом (стадия I-IIA, «bulky»-средостение и/или стадия «E») – 58 (46%).

2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ до начала и после 2-х циклов лекарственной терапии выполнена у 80 (64%) из 125 пациентов с классической лимфомой Ходжкина. У 69 (86%) из них на промежуточном этапе после 2-х циклов химиотерапии достигнут полный метаболический ответ, у 11(14%) - зафиксирован ПЭТ-позитивный статус.

3. Программы химиотерапии в прогностических группах различались. В первой – это 2-4 цикла ABVD, в третьей – 4-6 циклов EACOPP-14. Во второй группе с промежуточным прогнозом у 13 (29%) из 45 пациентов лечение проводилось только по схеме ABVD. Интенсифицированный режим EACOPP-14 в качестве первой линии терапии в этой группе использовался у 32 (71%) пациентов. У 20 из них по результатам промежуточной ПЭТ-КТ программа лекарственной терапии изменена и продолжена в режиме «деэскалации»: 2 цикла EACOPP-14 → ПЭТ2-негативный статус → 2 цикла AVD.

4. В целом по группе (n=125) у пациентов с локальными I-II стадиями впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина при медиане наблюдения 46 месяцев 5-летняя общая выживаемость составила 99%, а 5-летняя выживаемость без прогрессирования - 93%. Пол, наличие В-симптомов, массивное поражение медиастинальных лимфатических узлов, стадия «E», число

зон вовлечения не оказывали статистически значимого влияния на показатели ОБ и ВБП по результатам однофакторного анализа.

5. Режимы ABVD и EACOPP-14 характеризуются приемлемым профилем токсичности. При использовании интенсифицированной программы EACOPP-14 преобладала гематологическая токсичность. Постлучевые осложнения с повреждением легочной ткани наиболее часто развивались у пациентов, получавших блеомицин в программе ABVD.

6. Коррекция программы лекарственной терапии с ее эскалацией либо без таковой по результатам промежуточной ПЭТ-КТ позволяет нивелировать неблагоприятное прогностическое значение ПЭТ2-позитивного статуса. Показатели 5-летней ВБП у пациентов с ПЭТ2-позитивным и ПЭТ2-негативным статусом не различались.

7. Показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования в группах пациентов с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом составили 69%, 97%, 94%, соответственно, $p < 0,04$. Самый низкий показатель 5-летней ВБП в прогностически благоприятной группе можно объяснить отсутствием промежуточного ПЭТ-контроля у 73% пациентов, получавших лечение только по схеме ABVD.

8. ПЭТ-КТ по завершении лекарственного этапа выполнена у 77 (62%) из 125 пациентов. ПЭТ-негативный статус достигнут у 71 (92%) из них, у 6 - сохранялась высокая метаболическая активность опухоли. У 2 из 6 больных с ПЭТ-позитивным статусом развились рецидивы. Пятилетняя ВБП у 71 пациента с ПЭТ-негативным статусом составила 98%.

9. Лучевая терапия имеет важное значение при локальных I-II стадиях впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина. Пятилетняя ВБП в группах пациентов с лучевой терапией и без таковой составила 92% и 72% соответственно. Даже у пациентов с ПЭТ2-негативным статусом отказ от лучевой терапии следует признать неоправданным. Пятилетняя ВБП после химиолучевой

программы составила 100%, при отказе от лучевой терапии этот показатель достигает лишь 80%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентов с локальными стадиями кЛХ после комплексного обследования следует стратифицировать в прогностические группы, что позволит определить оптимальный по объему, эффективности и токсичности программу противоопухолевого лечения. Всем пациентам до начала терапии и после 2-х циклов противоопухолевого лечения настоятельно рекомендуется выполнение промежуточного ПЭТ\КТ. Это дает возможность, с одной стороны, осуществить «деэскалацию» лечения при локальных стадиях кЛХ с промежуточным и неблагоприятным прогнозом. С другой стороны - может служить поводом для интенсификации терапии у ПЭТ2-позитивных больных с благоприятным прогнозом. И, наконец, в группах больных с локальными стадиями и факторами риска начало терапии с более интенсивной программы EASOPP-14 способствует преодолению неблагоприятного прогностического значения ПЭТ2-позитивного статуса. Отказ от лучевой терапии при локальных стадиях кЛХ следует признать неоправданным в случае деэскалации или применения неинтенсивных режимов химиотерапии. Все перечисленные положения создают четкий алгоритм лечебных подходов при локальных стадиях кЛХ, который предложен для практического применения в специализированных учреждениях здравоохранения (Рисунок 13).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 18F-ФДГ – фтордезоксиглюкоза меченная 18-Фтором
- аутоТСКК – аутологичная трансплантация стволовых клеток крови
- БЛкЛХ – богатый лимфоцитами вариант классической лимфомы Ходжкина
- БСВ – бессобытийная выживаемость
- ВБП – выживаемость без прогрессирования
- ВДХТ – высокодозная химиотерапия
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ВЭБ – вирус Эпштейна-Барра
- ЗЦ – зародышевый центр
- кЛХ – классическая лимфома Ходжкина
- кРШ – клетки Рид-Штернберга
- ЛИкЛХ - вариант классической лимфомы Ходжкины с лимфоидным истощением
- ЛТ – лучевая терапия
- ЛХ – лимфома Ходжкина
- МТИ – медиастинально-торакальный индекс
- НСкЛХ I – нодулярный склероз I типа классической лимфомы Ходжкина
- НСкЛХ II – нодулярный склероз II типа классической лимфомы Ходжкина
- ОВ – общая выживаемость
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
- СКкЛХ – смешанно-клеточный вариант классической лимфомы Ходжкина
- СОД – суммарная очаговая доза
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ФР – факторы риска

ХТ – химиотерапия

ASH – American Society of Hematology

EORTC – European organization for research and treatment of cancer

GHSG – German Hodgkin Study Group

HD – Hodgkin disease

IFRT – involved field radiation therapy

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

TMTV – total metabolic tumor volume

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2022. – С. 252.
2. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale / A. Gallamini, S. Barrington, A. Biggi [et al.] // *Haematologica*. – 2014. – Vol. 99. – № 6. – P. 1107-1113.
3. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial / M.P. André, T. Girinsky, M. Federico [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35. – № 16. – P. 1786-1794.
4. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin’s Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial / B. Von Tresckow, A. Plutschow, M. Fuchs [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30. – № 9. – P. 907-913.
5. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial / J.M.M. Raemaekers, M.P.E. Andree, M. Federico [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32. – № 12. – P. 1188-1194.
6. PET-Guided Omission of Radiotherapy in Early-Stage Unfavourable Hodgkin Lymphoma (GHSG HD17): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial / P. Borchmann, A. Plutschow, C. Kobe [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22. – № 2. – P. 223-234.
7. Involved field radiotherapy vs no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma and a ‘negative’ PET scan after 3 cycles ABVD:

results of the UK NCRI RAPID trial. / J. Radford, S. Barrington, N. Counsell [et al.] // *Blood*. – 2012. – Vol. 120. – № 21. – P. 547.

8. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность интенсивной схемы ЕАСОРР-14 (опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) / Е.А. Демина, А.А. Леонтьева, Г.С. Тумян [и др.] // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2017. – Т.10. – №4. – С.443-452.

9. Лечение пациентов с локальными стадиями впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина: обзор литературы, современные подходы и собственные данные / Е.В. Парамонова, Ю.И. Ключагина, М.Ю. Кичигина [и др.] // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2024. – Т.17. – № 1. – С.27-36.

10. Cancer statistics, 2022 / R.L. Siegel, K.D. Miller, H.E. Fuchs, A. Jemal // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2022. – Vol. 72. – P. 7-33.

11. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Gloeckler program / L.A Ries, M.E. Reichman, D.R. Lewis [et al.] // *The Oncologist*. – 2003. – Vol. 8. – P. 541-552.

12. Punnett, A. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects / A. Punnett, R. Tsang, D. Hodgson // *Seminars in Radiation Oncology*. – 2010. – Vol. 20. – № 1 – P. 30–44.

13. Incidence patterns and outcomes for Hodgkin lymphoma patients in the United States / P. Shenoy, A. Maggioncalda, N. Malik, C.R. Flowers // *Advances in Hematology*. – 2011. – Vol. 2011. – №1. – P. 1-11.

14. Childhood and adolescent cancer statistics. / E. Ward, C. DeSantis, A. Robbins [et al.] // *A Cancer Journal for Clinicians*. – 2014. – Vol. 64. – № 2. – P. 83-103.

15. Gupta, S. Classic Hodgkin lymphoma in young people / S. Gupta, J. W Crage // *Seminars in Diagnostic Pathology*. – 2023. – Vol. 40. – № 6. – P. 379-391.

16. Racial and Ethnic Disparities in the Pediatric Hodgkin Lymphoma Population / W.R. Grubb, H.J. Neboori, A.D. Diaz [et al.] // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2016. – Vol. 63. – №3. – P. 428-435.
17. Hodgkin, T. On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen / T. Hodgkin // *Journal of the Royal Society of Medicine*, MCT-17(1). – 1832. – Vol. 17. – №1. – P. 68-114.
18. Geller, S.A. Comments on the anniversary of the description of Hodgkin's disease / S.A. Geller // *Journal of the National Medical Association*. – 1984. – Vol. 76. – № 8. – P. 815-817.
19. Brief Consideration of Thomas Hodgkin and His Times / S. Hellman, R.T. Hoppe, P.T. Mauch [et al.] // *Hodgkin Lymphoma*. – 2nd ed. – 2007. – P. 3-6.
20. Переслегин, И.А. Лимфогранулематоз / И.А. Переслегин, Е.М. Филькова. – Москва: Медицина, 1975. – С. 271.
21. Thakkar, K. Lymphadenopathy: Differentiation between Tuberculosis and Other Non-Tuberculosis Causes like Follicular Lymphoma / K. Thakkar, S.M. Ghaisas, M. Singh // *Frontiers in Public Health*. – 2016. – Vol. 4. – № 31. – P. 1-4.
22. Perinatal and family risk factors for Hodgkin lymphoma in childhood through young adulthood / C. Crump, K. Sundquist, W. Sieh [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 2012. – Vol. 176. – № 12. – P. 1147-1158.
23. Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: A joint study from five Nordic countries / E. Kharazmi, M. Fallah, E. Pukkala [et al.] // *Blood*. – 2015. – Vol. 126. – № 17. – P. 1990-1995.
24. Clinical, Molecular, and Environmental Risk Factors for Hodgkin Lymphoma / A. Maggioncalda, N. Malik, P. Shenoy [et al.] // *Advances in Hematology*. – 2011. – Vol. 2011. – №1.
25. ВИЧ-ассоциированные лимфомы / Г.А. Дудина, Ч.К. Мабудзаде, А.А. Оганнисян [и др.] // *Креативная хирургия и онкология*. – 2022. – Т.12. – №1. – С.320-327.

26. Соматические проблемы ВИЧ-медицины: СПИД-ассоциированные лимфомы / А.В. Пивник, Ю.Г. Пархоменко, Ю.А. Криволапов, О.А. Тишкевич // Клиническая онкогематология. – 2007. – №3 – С. 27-33.
27. Ambinder, R.F. Epstein-barr virus and hodgkin lymphoma / R.F. Ambinder // Hematology. American Society of Hematology. Education Program. – 2007. – Vol.2007. – № 1 – P. 204-209.
28. Jarrett, R.F. Risk factors for Hodgkin’s lymphoma by EBV status and significance of detection of EBV genomes in serum of patients with EBV-associated Hodgkin’s lymphoma / R.F. Jarrett // Leukemia & Lymphoma. – 2003. – Vol. 44. – P. S27-S32.
29. Classical Hodgkin Lymphoma: From Past to Future—A Comprehensive Review of Pathophysiology and Therapeutic Advances / F. Munir, V. Hardit, I. N. Sheikh [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – №12. – P. 1-34
30. The extent of genetic diversity of Epstein-Barr virus and its geographic and disease patterns: a need for reappraisal / C.M. Chang, K.J. Yu, S.M. Mbulaiteye [et al.] // Virus Research. – 2009. – Vol. 143. – №2. – P. 209-221.
31. Гурцевич, В.Э. Вирус Эпштейна-Барр и классическая лимфома Ходжкина / В.Э. Гурцевич // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2016. – Т. 9. – № 2. – С.101-114.
32. Küppers, R. The biology of Hodgkin’s lymphoma / R. Küppers // Nature Reviews. Cancer. – 2009. – Vol. 9. – № 1. – P. 15-27.
33. Portis, T. Epstein-Barr Virus (EBV) LMP2A induces alterations in gene transcription similar to those observed in Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma / T. Portis, P. Dyck, R. Longnecker // Blood. – 2003. – Vol. 102. – № 12. – P. 4166-4178.
34. Poppema, S. Immunobiology and Pathophysiology of Hodgkin Lymphomas/ S. Poppema// Hematology ASH Education Program. – 2005. – Vol. 2005. – № 1. – P. 231-238.

35. Weniger, M.A. Molecular biology of Hodgkin lymphoma / M.A. Weniger, R. Küppers // *Leukemia*. – 2021. – Vol. 35. – № 4. – P. 968-981.
36. Shishodia, S. Nuclear factor-kappaB activation mediates cellular transformation, proliferation, invasion angiogenesis and metastasis of cancer / S. Shishodia, B.B. Aggarwal // *Cancer Treatment and Research*. – 2004. – Vol. 119. – P. 139-173.
37. Frequent expression of the B-cell-specific activator protein in Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease provides further evidence for its B-cell origin / H.D. Foss, R. Reusch, G. Demel [et al.] // *Blood*. – 1999. – Vol. 94. – № 9. – P. 3108-3113.
38. Molecular biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma / A. Bräuninger, R. Schmitz, D. Bechtel [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2006. – Vol. 118. – № 8. – P. 1853-1861.
39. Horie, R. Hodgkin's lymphoma and CD30 signal transduction/ R. Horie, M. Higashihara, T. Watanabe // *International journal of hematology*. – 2003. – Vol. 77. – № 1. – P. 37-47.
40. Hodgkin and reed-sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription / T. Marafioti, M. Hummel, H.D. Foss [et al.] // *Blood*. – 2000. – Vol. 95. – № 4. – P. 1443-1450.
41. Human CD30+ B cells represent a unique subset related to Hodgkin lymphoma cells / M.A. Weniger, E. Tiacci, S. Schneider [et al.] // *The Journal of Clinical Investigations*. – 2018. – Vol. 128. – №7 – P. 2996-3007.
42. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms / R. Alaggio, C. Amador, I. Anagnostopoulos [et al.] // *Leukemia*. – 2022. – Vol. 36. – №7 – P. 1720-1748.
43. Eichenauer, D. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a unique disease deserving unique management / D. Eichenauer, A. Engert // *Hematology*

/ Education Program of the American Society of Hematology. – 2017. – Vol. 2017. – № 1. – P. 324-328.

44. Hodgkin Lymphoma—Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients / J. Momotow, S. Borchmann, D. A. Eichenauer [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 5. – P. 1125.

45. Schnitzer, B. Hodgkin lymphoma / B. Schnitzer // *Hematology/Oncology Clinics of North America*. – 2009. – Vol. 23. – № 4. – P. 747-768.

46. Pediatric Hodgkin lymphoma: Biomarkers, drugs, and clinical trials for translational science and medicine / P.M. Akl, N. Ayoub, T. Tomiyama [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – № 41. – P. 67551–67573.

47. Swerdlow, S. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / S. Swerdlow, E. Campo, N. Harris. – 2017. – Vol.2

48. Frequent expression of the B-cell-specific activator protein in Reed- Sternberg cells of classical Hodgkin's disease provides further evidence for its B-cell origin / H. Foss, R. Reusch, G. Demel [et al.] // *Blood*. – 1999. – Vol. 94. – № 9. – P. 3108-3113.

49. Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of 938 Cases / C. Laurent, C. Do, P. Gourraud [et al.] // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94. – № 25. – P. e987.

50. Engert, A. Hematologic malignancies: Hodgkin lymphoma. A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics / eds. A. Engert, S.J. Horning. – Berlin, Heidelberg: Springer. – 2011. – P. 65-76.

51. Smithers, D. Patterns of lymph node involvement in relation to hypotheses about the modes of spread of Hodgkin's disease / D. Smithers, S. Lillicrap & A. Barnes // *Cancer*. – 1974. – Vol. 34. – № 5. – P.1779-1786.

52. Musshoff, K. Prognostic and therapeutic implications of staging in extranodal Hodgkin's disease / K. Musshoff // *Cancer Research*. – 1971. – Vol. 31. – № 11. – P. 1814-1827.

53. Diagnosis of Hodgkin Lymphoma in the Modern Era / H. Wang, J. Balakrishna, S. Pittaluga, E. Jaffe // *British Journal of Haematology*. – 2019. – Vol. 184. – № 1. – P. 45-59.

54. Dissemination patterns of Hodgkin lymphoma using a probability network model based on [18F]-FDG PET/CT / M. Mouheb, M. Pierre-Jean, C. Fermé [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2023. – Vol. 50. – № 5. – P. 1414-1422.

55. Ansell, S. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management / S. Ansell // *American journal of hematology*. – 2020. – Vol. 95. – № 8. – P. 978-989.

56. Демина, Е. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина / Е. Демина. – 2-е изд., доп. – Москва: ООО Рекл. агенство «Ре Медиа», 2021. – С. 96.

57. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification / P.P. Carbone, H.S. Kaplan, K. Musshoff [et al.] // *Cancer Research*. – 1971. – Vol. 31. – № 11. – P. 1860-1861.

58. Olweny, C.L. Cotswolds modification of the Ann Arbor staging system for Hodgkin's disease / C.L. Olweny // *Journal of Clinical Oncology*. – 1990. – Vol. 8. – № 9. – P. 1598.

59. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification / B.D. Cheson, R.I. Fisher, S.F. Barrington [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32. – № 27. – P. 3059-3068.

60. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma / M. Hutchings, A. Loft, M. Hansen [et al.] // *Haematologica*. – 2006. – Vol. 91. – № 4. – P. 482-489.

61. The value of routine bone marrow biopsy in patients with diffuse large B-cell lymphoma staged with PET/CT: a Danish-Canadian study / M. Alzahrani, T. C. El-Galaly, M. Hutchings [et al.] // *ANNALS OF ONCOLOGY*. – 2016. – Vol. 27. – № 6. – P. 1095-1099.

62. Characterizing bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma by FDG-PET/CT / M. Weiler-Sagie, O. Kagna, E. Dann [et al.] / *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2014. – Vol. 41. – № 6. – P. 1133-1140.

63. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group / S.F. Barrington, N.G. Mikhaeel, L. Kostakoglu [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32. – № 27. – P. 3048-3058.

64. Parida, G.K. FDG-PET/CT in skeletal muscle: pitfalls and pathologies / G.K. Parida, S.G. Roy, R. Kumar // *Seminars in Nuclear Medicine*. – 2017. – Vol. 47. – № 4 – P. 362-372.

65. Van der Heiden, M.G. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation / M.G. Van der Heiden, L.C. Cantley, C.B. Thompson // *Science*. – 2009. – Vol. 324. – № 5930. – P. 1029-1033.

66. The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Accuracy in a multicenter series of 372 patients / T. Chen-Liang, T. Martin-Santos, A. Jerez [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2015. – Vol. 90. – № 8. – P. 686-690.

67. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma / M. Meignan, A. Gallamini, C. Haioun [et al.] // *Leukemia & Lymphoma*. – 2009. – Vol. 50. – № 8. – P. 1257-1260.

68. Mettler, F.A. Essentials of Nuclear Imaging / F.A. Mettler, M.J. Guilberteau. – 6th Edn. – New York: Saunders. – 2012. – P. 624.

69. Costelloe, C.M. Musculoskeletal pitfalls in 18F-FDG PET/CT: pictorial review / C.M. Costelloe, W.A. Murphy, B.A. Chasen // *AJR American Journal of Roentgenology*. – 2009. – Vol. 193. – Suppl. 3. – P. s31-s41.

70. Mbakaza, O. 18F-FDG PET/CT Imaging: Normal Variants, Pitfalls, and Artifacts Musculoskeletal, Infection, and Inflammation / O. Mbakaza, M.D.T. Vangu // *Frontiers in Nuclear Medicine*. – 2022. – Vol. 2. – 847810.

71. Revised response criteria for malignant lymphoma / B. Chesson, B. Pfister, M. Juweid [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – № 5. – P. 579-586.

72. Позитронно-эмиссионная томография: уточнение стадии болезни при злокачественных лимфомах / И.П. Асланиди, О.В. Мухортова, И.В. Шурупова, [и др.] // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2010. – Т.3. – № 2. – С.119-129.

73. Применение позитронно-эмиссионной томографии для оценки поражения костного мозга у больных злокачественными лимфомами / О.В. Мухортова, И.П. Асланиди, И.В. Шурупова [и др.] // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2010. – Т.55. – № 2. – С. 43-52.

74. Субботин, А.С. Особенности визуализации различных типов лимфомы Ходжкина с использованием комбинированной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии. / Субботин А.С., Афанасьева Н.Г. // *Клиническая онкогематология*. – 2017 – Т.10. – № 1. – С. 61-64.

75. Wood, K.A. Positron Emission Tomography in Oncology: A Review / K.A. Wood, P.J. Hoskin, M.I. Saunders // *Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 19. – № 4. – P. 237-255.

76. Collins, C.D. PET in lymphoma / C.D. Collins // *Cancer Imaging*. – 2006. – Vol. 6. – P. S63-S70.

77. Значение позитронно-эмиссионной томографии у больных с лимфомами / И.П. Асланиди, О.В. Мухортова, И.В. Шурупова [и др.] // V Российская конференция с международным участием «Злокачественные лимфомы» // *Современная онкология*. – 2008. – Т.10. – № 3. – С. 69-70.

78. Современные аспекты применения позитронно-эмиссионной томографии при лимфомах / И.П. Асланиди, О.В. Мухортова, Т.А. Катунина [и др.] // *Клиническая онкогематология*. – 2015. – Т. 8. – № 3. – С. 13-25.

79. PET/CT imaging for tumour response assessment to immunotherapy: current status and future directions / M. Unterrainer, M. Ruzicka, M.P. Fabritius [et al.] // *European Radiology Experimental*. – 2020. – Vol. 4. – № 1. – P. 63.

80. F-FDG PET and CT Scans detect new imaging patterns of response and progression in patients with Hodgkin lymphoma treated by anti-programmed death 1 immune checkpoint inhibitor / L. Dercle, R.D. Seban, J. Lazarovici [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2018. – Vol. 59. – № 1. – P. 15-24.

81. Kinetics and nadir of responses to immune checkpoint blockade by anti-PD1 in patients with classical Hodgkin lymphoma / L. Dercle, S. Ammari, R.D. Seban [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 91. – P. 136-144.

82. Refinement of the Lugano classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy / B.D. Cheson, S. Ansell, L. Schwartz [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 128. – № 21. – P. 2489-2496.

83. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / D.A. Eichenauer, B.M.P. Aleman, M. Andre [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 29. – Suppl. 4.

84. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний/ Под редакцией проф. И.В. Поддубной; проф. В.Г. Савченко. – М., 2018. – С. 470.

85. Specht, L. Radiotherapy for Hodgkin Lymphoma / L. Specht, J. Yahalom // *Springer Science & Business Media*. – 2011. – P. 1-6.

86. Труфанов, Г.Е. Лучевая терапия: учебник для вузов / Г.Е. Труфанов, М.А. Асатурян, Г.М. Жаринов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – Т.2. – С. 144-148.

87. Трофимова, О.П. Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкологии / О.П. Трофимова, С.И. Ткачев, Т.В. Юрьева // *Клиническая онкогематология*. – 2013. – Т. 6. – № 4. – С. 355-364.

88. Mansfield, C.M. A Review of the Role of Radiation Therapy in the Treatment of Non-Hodgkin Lymphomas / C.M. Mansfield, G.V. Hartman, E.K. Reddy // *Journal of National Medical Association*. – 1978. – Vol. 70. – № 2. – P. 103-104.

89. Coley, W.B. Primary neoplasms of the lymphatic glands including Hodgkin's disease / W.B. Coley // *Annals of surgery*. – 1916. – Vol. 63. – № 1. – P. 35-70.
90. Steven, J.L. Hodgkin's Disease (Lymphadenoma) or Lymphosarcoma? A Clinical Study of a Case / J.L. Steven // *Glasgow medical Journal*. – 1904. – Vol. 61. – № 1. – P. 1-7.
91. Переслегин, И.А. Общие принципы и методы лечения лимфогранулематоза. Лучевая терапия / И.А. Переслегин // *Лимфогранулематоз* / И.А. Переслегин, Е.М. Филькова. – М.: Медицина, 1975. – Глава 2. – С. 27-41.
92. Gilbert, R. La roentgentherapie de la granulomatose maligne / R. Gilbert // *European Journal of Radiology*. – 1925. – Vol. 9. – P. 509-514.
93. Gilbert, R. Notre methode de roentgentherapie de la lymphogranulomatose (Hodgkin): resultants eloignes / R. Gilbert, L. Babanantz // *Acta Radiology*. – 1931. – Vol. 12. – P. 523-529.
94. Peters, M.V. A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically / M.V. Peters // *American Journal of Roentgenology*. – 1960. – Vol. 63. – P. 299-311.
95. Peters, M.V. A study of Hodgkin's disease treated by irradiation / M.V. Peters, K.C.H. Middlemiss // *American Journal of Roentgenology*. – 1958. – Vol. 79. – № 1. – P. 114-121.
96. Pusey, W.A. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays - a preliminary report / W.A Pusey // *JAMA*. 1902. – Vol. 38. – № 3. – P. 166-169.
97. Easson, E.C. Cure of Hodgkin's Disease / E.C. Easson, M.H. Russell // *British Medical Journal*. – 1963. – Vol. 1. – № 5347. – P. 1704-1707.
98. Rosenberg, S.A. Hodgkin's disease and other malignant lymphomas. *California Medicine*. – 1970. – Vol. 113. – № 4. – P. 23-38.
99. Kaplan, H.S. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease / H.S. Kaplan // *Radiology*. – 1962. – Vol. 78. – № 4. – P. 553-561.
100. Long-term results of the E.O.R.T.C. randomized study of irradiation and vinblastine in clinical stages I and II of Hodgkin's disease / M. Tubiana, M. Henry-

Amar, M. Hayat [et al.] // *European Journal of Cancer*. 1979. – Vol. 15. – № 5. – P. 645-657.

101. Hoppe, R.T. The concept, evolution and preliminary results of the current Stanford clinical trials for Hodgkin's disease / R.T. Hoppe, S.J. Horning, S.A. Rosenberg // *Cancer Survivor*. – 1985. – Vol. 4. – № 2. – P. 459-475.

102. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on longterm outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3, 888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group / L. Specht, R.G. Gray, M.J. Clarke [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1998. – Vol. 16. – № 3. – P. 830-843.

103. Yahalom, J. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease / J. Yahalom, P. Mouch // *Annals of Oncology*. – 2002. – Vol. 13. – Suppl. 1. – P. 79-88.

104. Jacobs, C.D. Biographical Memoirs of Henry S.Kaplan (1918-1984) / C.D. Jacobs. – New York: National Academy of Sciences. – 2015. – P. 6-7.

105. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy / A. Santoro, G. Bonadonna, P. Valagussa [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1987. – Vol. 5. – № 1. – P. 27-37.

106. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD / G.P. Canellos, J.R. Anderson, K.J. Propert [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1992. – Vol. 327. – № 21. – P. 1478-1484.

107. Canellos, G.P. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial / G.P. Canellos, D. Niedzwiecki // *N. England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 346. – №18. – P. 1417-1418.

108. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: Long-term results / G. Bonadonna, V. Bonfante, S. Viviani [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – Vol. 22. – № 14. – P. 2835-2841.

109. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: Results from the HD2000 gruppo Italiano Per lo studio dei linfomi trial / M. Federico, S. Luminari, E. Iannitto [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27. – № 5. – P. 805-811.

110. Randomized Comparison of ABVD and MOPP/ABV Hybrid for the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease: Report of an Intergroup Trial / D.B. Duggan, G.R. Petroni, J.L. Johnson, [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2003. – Vol. 21. – № 4. – P. 607-614.

111. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSB HD13): An open-label, randomised, non-inferiority trial / K. Behringer, H. Goergen, F. Hitz [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – № 9976. – P. 1418-1427.

112. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSB) HD10 and HD13 trials / B. Boll, H. Goergen, K. Behringer [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 127. – № 18. – P. 2189-2192.

113. Guideline for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma—A British Society for Haematology guideline / G.A. Follows, S.F. Barrington, K.S. Bhuller [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2022. – Vol. 197. – №5. – P. 558-572.

114. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma / A. Engert, A. Plütschow, H.T. Eichet [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363. – № 7. – P. 640-652.

115. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma / R.M. Meyer, M.K. Gospodarowicz, J.M. Connors [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 366. – P. 399-408.

116. Involved field radiotherapy vs no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma and a 'negative' PET scan after 3 cycles ABVD: results of the UK NCRI RAPID trial / J. Radford, S. Barrington, N. Counsell [et al.] // *Blood*. – 2012. – Vol. 120. – № 21. – P. 547.

117. Lang, N. PET-adapted approaches to primary therapy for advanced Hodgkin lymphoma / N. Lang, M. Crump // *Therapeutic Advances in Hematology*. – 2020. – Vol.11.

118. PET-Guided Omission of Radiotherapy in Early-Stage Unfavourable Hodgkin Lymphoma (GHSg HD17): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial / P. Borchmann, A. Plutschow, C. Kobe [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22. – № 2. – P. 223-234.

119. Radiation Therapy in the German Hodgkin Study Group HD 16 and HD 17 Trials: Quality Assurance and Dosimetric Analysis for Hodgkin Lymphoma in the Modern Era / M. Oertel, D. Hering, N. Nackle [et al.] // *Advances in Radiation Oncology*. – Vol. 8. – № 3. – P. 101169.

120. Positron Emission Tomography–Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group / M. Fuchs, H. Goergen, C. Kobe [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 31. – P. 2835-2845.

121. Long-Term Follow-Up of the Response-Adapted Intergroup EORTC/LYSA/FIL H10 Trial for Localized Hodgkin Lymphoma / M. Federico, C. Fortpied, Y. Stepanishyna [et al.] // *Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 42. – № 1. – P. 19-25.

122. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial / H.T. Eich, V. Diehl, H. GÖrgen [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28. – № 27. – P. 4199-4206.

123. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial / B. von Tresckow, A. Plütschow, M. Fuchs [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30. – № 9. – P. 907-913.

124. Scott, L.J. Brentuximab Vedotin: A Review in CD30-Positive Hodgkin Lymphoma / L.J. Scott // *Drugs*. – 2017. – Vol. 77. – № 4. – P. 435-445.

125. Ansell, S.M. Brentuximab vedotin. *Clinical Trials & Observations* / S.M. Ansell // *Blood*. – 2014. – Vol. 124. – № 22. – P. 3197-3200.

126. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study / J. Kuruvilla, R. Ramchandren, A. Santoro [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22. – № 4. – P. 512-524.

127. Nikolaenko, L. Brentuximab vedotin and its use in the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma / L. Nikolaenko, A. Nademanee // *Future Oncology*. – 2020. – Vol. 16. – № 29. – P. 2273-2282.

128. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial / D.J. Straus, M. Długosz-Danecka, J.M. Connors [et al.] // *Lancet Haematology*. – 2021. – Vol. 8. – № 6. – P. e410-e421.

129. Brentuximab Vedotin Plus AVD for First-Line Treatment of Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma (BREACH): A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase II Trial / L.M. Fornecker, J. Lazarovici, I. Aurer [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41. – № 2. – P. 327-335.

130. Ключагина, Ю.И. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей / Ю.И. Ключагина, З.А. Соколова, М.А. Барышникова // *Онкопедиатрия*. – 2017. – Т. 4. – № 1. – С. 49-55.

131. Ansell, S.M. Nivolumab in the Treatment of Hodgkin Lymphoma / S.M. Ansell // *Clinical Cancer Research*. – 2017. – Vol. 23. – № 7. – P. 1623-1626.

132. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087 / R. Chen, P.L. Zinzani, H.J. Lee [et al.] // *Blood*. – 2019. – Vol. 134. – № 14. – P. 1144-1153.

133. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial / P. Armand, A. Engert, A.

Younes [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36. – № 14. – P. 1428-1439.

134. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 CheckMate 205 study / S.M. Ansell, P.J. Bröckelmann, G. von Keudell [et al.] // *Blood Advances*. – 2023. – Vol. 7. – № 20. – P. 6266-6274.

135. Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study / R. Ramchandren, E. Domingo-Domènech, A. Rueda, [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37. – № 23. – P. 1997-2007.

136. Efficacy of Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Classic Hodgkin Lymphoma: The Randomized Phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAHL Trial. / P.J. Bröckelmann, H. Goergen, U. Keller [et al.] // *JAMA Oncology*. – 2020. – Vol. 6. – № 6. – P. 872-880.

137. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials / S. Sasse, P.J. Bröckelmann, H. Goergen [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35. – № 18. – P. 1999-2007.

138. Second cancer risk after chemo-therapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study / A.J. Swerdlow, C.D. Higgins, P. Smith [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 31. – P. 4096-4104.

139. Long-Term Cause-Specific Mortality in Hodgkin Lymphoma Patients / S. De Vries, M. Schaapveld, C.P.M. Janus [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2021. – Vol. 113. – № 6. – P. 760–769.

140. Rosenberg, S.A. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas / S.A. Rosenberg // *Cancer Treatment Reports*. – 1977. – Vol. 61. – № 6. – P. 1023-1027.

141. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting / T.A. Lister, D. Crowther, S.B.

Sutcliffe [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 1989. – Vol. 7. – № 11. – P. 1630-1636.

142. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification // Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 32. – №27. – P. 3059-3068.