

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Лечение распространенных стадий лимфомы Ходжкина: обзор литературы

А.А. Леонтьева, Е.А. Демина

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»,
Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

Treatment of Advanced Stage Hodgkin's Lymphoma: Literature Review

А.А. Leont'eva, Е.А. Demina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh.,
Moscow, Russian Federation, 115478

РЕФЕРАТ

В последнее десятилетие крупные исследовательские центры в Европе и США, имеющие большие базы данных, провели комплексный анализ эффективности лечебных программ, поздних осложнений терапии и показателей длительной выживаемости больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. Этот анализ позволил разработать и предложить практической медицине новые программы, отличающиеся большей эффективностью, и начать поиск менее токсичных вариантов лечения. Однако в отечественной литературе такой комплексный анализ не представлен, в имеющихся публикациях освещаются лишь отдельные аспекты диагностики и лечения лимфомы Ходжкина, или в них выборочно обсуждаются проблемы осложнений. Предлагаемый обзор позволяет читателю проследить путь, пройденный в лечении распространенных стадий лимфомы Ходжкина за 75 лет — от абсолютно пессимистического прогноза до современных высоких результатов с дальнейшим совершенствованием терапии этой злокачественной опухоли.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, распространенные стадии, лечение, эффективность, токсичность.

Получено: 20 февраля 2015 г.

Принято в печать: 28 мая 2015 г.

Для переписки: Анна Александровна Леонтьева, аспирант,
Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478;
тел.: +7(499)324-90-89; e-mail: aurevoir-nut@yandex.ru

Для цитирования: Леонтьева А.А., Демина Е.А. Лечение распространенных стадий лимфомы Ходжкина: обзор литературы. Клин. онкогематол. 2015; 8(3): 255–266.

ABSTRACT

Over the past decade, major research centers with large databases in Europe and the USA have conducted a comprehensive analysis of the effectiveness of treatment programs, delayed treatment-related complications and long-term survival of patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma. This analysis allowed us to develop new, more effective programs and introduce them into practical medicine, as well as to start searching for less toxic treatment options. However, in Russian scientific literature, this complex analysis has not been presented. Available publications cover only some aspects of diagnosis and treatment of Hodgkin's lymphoma or selectively discuss the problem of complications. The proposed literature review allows the reader to see the changes in the approach to management of advanced-stage Hodgkin's lymphoma over the last 75 years: from absolutely pessimistic prognosis for the disease to modern high achievements with further improvement of treatment options for this disease.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, advanced stages, treatment, effectiveness of treatment, toxicity.

Received: February 20, 2015

Accepted: May 28, 2015

For correspondence: Anna Aleksandrovna Leont'eva, graduate student, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(499)324-90-89; e-mail: aurevoir-nut@yandex.ru

For citation: Leont'eva A.A., Demina E.A. Treatment of Advanced Stage Hodgkin's Lymphoma: Literature Review. Klin. Onkogematol. 2015; 8(3): 255–266 (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина — это опухолевое заболевание лимфатической системы. Впервые оно было описано в 1832 г. Томасом Ходжкиным. Он наблюдал 7 больных, у которых

имелись генерализованная лимфаденопатия, поражение селезенки, не связанные с инфекцией, воспалением или метастазами других опухолей, общее истощение и упадок сил [1]. Томас Ходжкин выделил эти симптомы в отдельное заболевание лимфатической системы. Только в 1926 г.

при пересмотре гистологических препаратов больных, описанных Т. Ходжкиным, Х. Фох выявил, что лишь у 3 из них была действительно лимфома Ходжкина, у 1 — неходжкинская лимфома, а у 2 — туберкулез и сифилис [2]. Описанные Т. Ходжкиным наблюдения послужили началом для развития учения о лимфомах. Долгое время считалось, что лимфома Ходжкина имеет инфекционную, воспалительную природу или связана с туберкулезным поражением лимфатической системы [3, 4]. R. Bright был первый, кто в 1838 г. высказал предположение о том, что лимфома Ходжкина — опухолевое заболевание [3]. Позднее, в 1865 г., S. Wilks, изучив описанные Т. Ходжкиным случаи и добавив к ним 11 собственных наблюдений, назвал это состояние «болезнь Ходжкина».

МОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В 1890 г. С.Я. Березовский и в 1898 г. К. Sternberg описали крупные многоядерные клетки в пораженных лимфатических узлах, а в 1902 г. D. Reed дала им морфологическую характеристику, которую сопровождала иллюстрациями [4–6]. С.Я. Березовский и Д. Рид выдвинули предположение, что именно эти клетки являются опухолевым субстратом болезни. Впоследствии они были названы по имени авторов, впервые их описавших, — клетки Рид—Штернберга, а в России — клетки Березовского—Рид—Штернберга. В 1904 г. на VII съезде патологов в Вене болезнь Ходжкина была переименована в «лимфо-гранулематоз» — таким названием К. Штернберг хотел подчеркнуть связь этого заболевания с туберкулезом [4]. И только спустя почти столетие, когда было доказано, что лимфома Ходжкина представляет собой В-клеточную лимфому, в марте 1998 г. на IV Международном симпозиуме, посвященном болезни Ходжкина, в Кельне было предложено современное патогенетическое название «лимфома Ходжкина».

Доказать опухолевую природу этого заболевания было так сложно, поскольку клетки Березовского—Рид—Штернберга не имеют на своей поверхности рецепторов, характерных для В-лимфоидного ряда, т. е. они не имеют аналогов в нормальном лимфопоэзе. Изучить природу этих клеток стало возможным после появления технологии микродиссекции для выделения отдельных клеток из образца ткани, взятой при биопсии, и метода полимеразной цепной реакции для выявления клональной реаранжировки генов иммуноглобулинов в изолированной опухолевой клетке [7].

В настоящее время показано, что в большинстве случаев клетки Березовского—Рид—Штернберга происходят из зрелых В-лимфоцитов герминативного центра фолликулов лимфатического узла, однако в 20 % случаев они могут быть потомками В-клеток тимуса. Клетки Березовского—Рид—Штернберга, происходящие из В-лимфоцитов герминативного центра лимфатического узла, в результате перестройки генов иммуноглобулинов не получили способности экспрессировать высокоаффинные (высокоспецифичные) иммуноглобулины на поверхности клетки, поэтому должны были подвергаться выбраковке путем апоптоза. Однако в результате онкогенных событий они избежали апоптоза и начали неконтролируемую пролиферацию. У части больных роль в блокировке апоптоза играет вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ) [7]. В нескольких исследованиях показано, что лица, перенесшие инфекци-

онный мононуклеоз, имеют повышенный риск заболевания лимфомой Ходжкина. Скандинавские ученые показали, что при ВЭБ-ассоциированных формах лимфомы Ходжкина наличие инфекционного мононуклеоза в анамнезе отмечается более чем в 2,5 раза чаще по сравнению с ВЭБ-отрицательными случаями заболевания [8]. Специфическими для лимфомы Ходжкина являются наличие антигенов CD15 и CD30, отсутствие CD45 и слабая экспрессия или отсутствие CD20 на поверхности опухолевых клеток. Необходимо отметить, что клетки Березовского—Рид—Штернберга очень редко разбросаны в опухолевой ткани и составляют лишь 2 % общей клеточной массы. Они обладают невысокой пролиферативной активностью, что значительно затрудняет определение принадлежности метафаз к опухолевым клеткам, а также выполнение стандартного цитогенетического анализа. Среди хромосомных нарушений в клетках обнаруживается анеуплоидия в 100 % случаев, гиперплоидия — в 70 %, специфического маркера пока не найдено [9].

Первая международная морфологическая классификация заболевания была предложена в 1966 г. на 2-й Международной конференции по лимфоме Ходжкина в г. Рей (США) учеными из Западной Европы и Америки — R.J. Lukes и соавт. [10]. Эта классификация выделила 4 гистологических варианта заболевания: с лимфоидным преобладанием, нодулярный склероз, смешанно-клеточный вариант и лимфоидное истощение [10]. В 1994 г. классификация была дополнена с учетом морфологических, иммунофенотипических, генотипических и клинических характеристик лимфом в целом. Из варианта «с лимфоидным преобладанием» были выделены как самостоятельные нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием и богатая лимфоцитами классическая лимфома Ходжкина. Таким образом, к классической лимфоме Ходжкина помимо варианта, богатого лимфоцитами, были также отнесены нодулярный склероз, смешанно-клеточный и лимфоидное истощение. Классификация была создана большим коллективом ведущих патологов Западной Европы и США (Revised European American Lymphoma Classification — пересмотренная Европейско-американская классификация лимфом, REAL) [11]. Впоследствии эти изменения нашли отражение в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость лимфомой Ходжкина в России составляет 2,1 случая на 100 000 населения в год (3149 впервые выявленных больных), 2,2 — в странах Европейского союза и 2,8 — в США. Смертность достигает 0,74 случая на 100 000 населения в год в России и 0,7 — в Европе [12, 13]. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины. Лимфома Ходжкина встречается в любом возрасте, однако пик заболеваемости приходится на 15–35 лет, с максимумом в 25 лет. Второй пик заболеваемости после 50 лет неодинаково выражен в разных странах [9].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинически лимфома Ходжкина проявляется прогрессирующим увеличением лимфатических узлов. Как правило, они не спаяны с окружающими мягкими тканями и без-

болезненны, имеют плотноэластическую консистенцию [12]. Наиболее часто в процесс вовлекаются шейные и надключичные узлы, а также лимфатические узлы средостения. Поражение лимфатических узлов только ниже диафрагмы практически не встречается [12]. Увеличение лимфатических узлов средостения протекает, как правило, бессимптомно, лишь при их значительном увеличении может возникнуть кашель. Синдром сдавления верхней полой вены и боль в груди встречаются в единичных случаях. Селезенка вовлекается примерно в 25 % случаев, но спленомегалия при ее поражении наблюдается редко [9, 12]. При лимфоме Ходжкина возможно поражение легких, плевры, реже — печени и костного мозга. Еще реже в процесс вовлекаются кости [12, 14]. К наиболее частым клиническим симптомам, встречающимся при лимфоме Ходжкина, относятся повышение температуры тела, профузные ночные поты, похудение, кожный зуд, быстрая утомляемость. Лимфома Ходжкина — одно из немногих заболеваний, которое способно вызывать повышение температуры, не связанное с воспалением. Обычно при лимфоме Ходжкина происходит чередование высокой температуры в течение нескольких дней с последующей нормальной — лихорадка Пеля—Эбштейна [12]. Повышение температуры тела, потеря массы тела более чем на 10 % от исходной за полгода и профузные поты относятся к неблагоприятным прогностическим факторам и обозначаются как В-симптомы. Редким, но очень характерным для лимфомы Ходжкина симптомом является боль в лимфатических узлах после принятия алкоголя [15, 16].

В клиническом анализе крови специфические изменения отсутствуют. Может наблюдаться увеличение СОЭ, лейкоцитоз, лимфопения. Эти гематологические параметры являются неблагоприятными прогностическими факторами. Кроме того, очень часто у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина наблюдается тромбоцитоз и анемия, которые разрешаются после излечения от основного заболевания [12].

ЛЕЧЕНИЕ

История лечения лимфомы Ходжкина начинается с 1850 г., когда хирурги Т. Бильрот и А. Винивартером начали предпринимать попытки удалять увеличенные лимфатические узлы. Однако в скором времени они заявили, что это неэффективный метод лечения, более того, он лишь способствует генерализации процесса [17]. Помимо хирургического метода лечения при лимфоме Ходжкина безуспешно пытались применять препараты мышьяка. В 1902 г. W.A. Pussey впервые успешно применил рентгеновское излучение у пациента с болезнью Ходжкина [18]. В 1925 г. R. Gilbert заложил основы радикальной лучевой терапии, предложив облучать не только пораженные лимфатические узлы, но и зоны сопредельных лимфатических коллекторов [19, 20]. Его ученица M.V. Peters спустя 25 лет, в 1950 г., опубликовала результаты применения этого метода лучевой терапии у 113 пациентов с локализованной I стадией лимфомы Ходжкина. Общая 10-летняя выживаемость в данной группе больных составила 79 %. В более поздних исследованиях 20-летняя общая выживаемость (ОВ) больных лимфомой Ходжкина с локализованными стадиями (IA, IIA), получавших лечение в Стэнфорде, составила 68 %,

безрецидивная — 75 % [21, 22]. Однако при III стадии летальность по-прежнему оставалась такой же высокой, как и ранее [23]. Кардинальные изменения в лучевой терапии опухолей произошли после внедрения в клиническую практику новых радиологических установок (линейных ускорителей). Это позволило выработать новые методики облучения глубоко расположенных областей и уменьшить лучевую нагрузку на здоровые ткани. Впервые эти установки применил H.S. Kaplan [24]. Он внедрил в практику методику крупнопольного облучения и изготовление индивидуальных сфокусированных защитных блоков. Кроме того, была определена оптимальная суммарная очаговая доза (СОД) лучевой терапии 40–44 Гр для больных лимфомой Ходжкина [24, 25]. В дальнейшем, с середины 1970-х годов, по предложению L.R. Prosnitz лучевая терапия стала применяться в комбинации с химиотерапией, что позволило значительно уменьшить поля облучения: от расширенного (extended field) до пораженного лимфомой поля (involved field). Кроме того, СОД снижена до 30–36 Гр [26, 27]. Это, в свою очередь, привело к уменьшению осложнений лечения.

К 40-м годам прошлого века относятся первые попытки химиотерапии. В 1940 г. в качестве цитостатических средств стали использовать хлорметин — производные горчичного газа (иприта) [28]. Чуть позже стали применять винбластин, циклофосфамид, винкристин, метотрексат, прокарбазин, хлорамбуцил. Однако попытки лечения больных лимфомой Ходжкина с распространенными стадиями заболевания с использованием одного, нескольких химиопрепаратов или даже в комбинации с облучением лимфатических коллекторов поначалу не улучшили показатели выживаемости. И лишь в 1967 г., после появления многокомпонентной схемы химиотерапии MOPP, разработанной V.T. DeVita и P.P. Carbone из NCI (National Cancer Institute), впервые у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина стало возможным достичь полные ремиссии более чем в 50 % случаев [29–32]. Успех применения схемы MOPP заключается в том, что она основана на двух превосходно оправдавших себя принципах, которые впоследствии легли в основу химиотерапии и других злокачественных опухолей. Это — комбинация химиопрепаратов с разным механизмом действия (хлорметин, винкристин, прокарбазин, преднизолон) и чередование коротких интенсивных циклов со строго определенными интервалами, необходимыми для восстановления гемопоэза [33]. Позже было сформулировано еще несколько постулатов химиотерапии: соблюдение рассчитанных по площади поверхности тела разовых доз цитостатических препаратов, достижение определенной суммарной курсовой дозы каждого из химиопрепаратов [9, 34].

В 1973 г., спустя 10 лет после появления схемы MOPP, была предложена схема полихимиотерапии, включающая антрациклиновые антибиотики, — ABVD [32]. Впервые об эффективности данной программы сообщил G. Bonadonna и соавт.: частота полных ремиссий при использовании MOPP составила 74,4 %, а при чередовании MOPP и ABVD — 88,9 %. Выживаемость, свободная от прогрессирования, составила 36 и 65 %, выживаемость, свободная от рецидива, — 45 и 73 %, ОВ — 64 и 84 % на срок 8 лет соответственно [32]. При сравнении MOPP и только ABVD эффективность ABVD была также выше, чем MOPP: выживаемость, свободная

от прогрессирования, — 80 и 62 % ($p < 0,002$), выживаемость, свободная от рецидива, — 87 и 77 % ($p = 0,06$), ОВ — 77 и 68 % ($p = 0,03$) на срок 7 лет соответственно [35]. Еще одно исследование показало, что эффективность схемы ABVD такая же, как и у MOPP/ABVD. Однако токсичность ABVD ниже, а также лучше переносимость этой программы. Она не требует нахождения пациента в стационаре [36, 37]. Таким образом, на V Международном симпозиуме по лимфоме Ходжкина в сентябре 2001 г. в Кельне схема ABVD была признана приоритетной для первичных больных лимфомой Ходжкина. Однако при длительном наблюдении (14 лет) ОВ у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина составила 59 %, что является неутешительным фактом, учитывая, что заболеванием страдают в основном молодые люди [38].

В конце XX в. изменилось представление о лечении больных лимфомой Ходжкина. Обобщение опыта ведущих клиник мира стало основой для разработки новой стратегии и создания новых лечебных программ.

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

Во второй половине 1990-х годов Европейской организацией по изучению и лечению рака (ЕОRTC) и Германской группой по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG) был проведен многофакторный анализ прогностических параметров. В исследование было включено более 14 000 пациентов [39]. Этот анализ показал, что для всех больных лимфомой Ходжкина при использовании химиотерапии и комбинированного лечения помимо стадии заболевания и симптомов интоксикации прогностически значимыми являются следующие факторы:

- 1) массивное поражение средостения (медиастинально-торакальный индекс более 0,33);
- 2) массивное поражение селезенки (наличие 5 очагов и более или увеличение органа с его диффузной инфильтрацией);
- 3) экстранодальное поражение в пределах стадии E;
- 4) поражение 3 или более областей лимфатических узлов;
- 5) увеличение СОЭ > 30 мм/ч при стадии A и > 50 мм/ч при стадии B [39–41].

Эти факторы в совокупности со стадией заболевания и симптомами интоксикации позволили разделить больных лимфомой Ходжкина на прогностические группы. В соответствии с объемом опухолевой массы было выделено три прогностические группы: с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом.

Оценка результатов ранее применяемых программ, разработка новых критериев разделения больных по прогностическим группам, выбор оптимального сочетания химиолучевого лечения (интенсификация химиотерапии за счет повышения доз этопозида, доксорубина и циклофосфамида или использования колониестимулирующих факторов для сокращения интервалов между циклами в группе больных с распространенными стадиями, а также появление новых методик лучевой терапии) позволили сформулировать новую идеологию терапии первичной лимфомы Ходжкина: «Объем лечения должен соответствовать объему поражения». Таким образом, одним из факторов, позволившим повысить эффективность лечения и снизить его токсичность, стало разделение

больных на прогностические группы, для которых в настоящее время приняты следующие обозначения: ранние стадии с благоприятным прогнозом, ранние стадии с неблагоприятным прогнозом и распространенные стадии.

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Современная концепция лечения лимфомы Ходжкина предполагает стадирование заболевания по классификации Ann-Arbor, определение наличия или отсутствия симптомов интоксикации, а также дополнительных факторов риска. К последним относят массивную опухоль, наличие либо отсутствие очагов экстранодального поражения, число зон поражения лимфатических коллекторов (3 по критериям GHSG или 4 по критериям EORTC), увеличение СОЭ, возраст и пол по критериям SWOG. На основании этих данных определяют, к какой из трех прогностических групп относится больной. Выбор тактики лечения осуществляют в соответствии с прогностической группой [42].

В начале 1990-х годов несколькими международными исследовательскими группами, такими как EORTC, ECOG, GHSG был обобщен 40-летний опыт лечения лимфомы Ходжкина. На основании этого были выделены основные прогностические факторы (факторы риска), указывающие на вероятность рецидива или сокращения продолжительности жизни, сформулированы понятия ранних и распространенных стадий, создана концепция соответствия объема лечения объему поражения [26].

Это позволило германской группе GHSG и Стэнфордской группе независимо друг от друга предложить принципиально новый метод интенсификации лечения больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. Помимо объединения в одной схеме основных препаратов первой линии и эскалации доз был сокращен интервал между циклами. Появление гранулоцитарных и макрофагальных колониестимулирующих факторов позволило проводить подобное лечение без нарушения режима и удлинения интервалов, таким образом увеличивая еженедельную дозовую нагрузку в течение всей программы лечения. Стэнфордская группа предложила программу Stanford V, которая состояла из 12-недельной непрерывной полихимиотерапии и последующей лучевой терапии на зоны исходного поражения [43]. При использовании этой программы 5-летняя выживаемость, свободная от прогрессирования, составила 89 %, а ОВ — 96 %. Однако при сравнении в 2009 г. программ Stanford V и ABVD (лучевая терапия на зоны исходно массивного поражения и/или остаточные лимфатические узлы выполнялась в одинаковом режиме) различий не выявлено: 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ составили соответственно 76 и 90 % для ABVD и 74 и 92 % для Stanford V [44].

GHSG предложила схему BEACOPP-базовый и ее модификации BEACOPP-14 и BEACOPP-эскалированный. Было проведено большое многоцентровое исследование, в котором сравнивались схемы BEACOPP-базовый и BEACOPP-эскалированный (по дозам доксорубина, этопозида и циклофосфамида) со стандартной полихимиотерапией чередующимися циклами COPP/ABVD.

BEACOPP-базовый:

- циклофосфамид — 650 мг/м² в/в в 1-й день;
- доксорубин — 25 мг/м² в/в в 1-й день;

- этопозид — 100 мг/м² в/в в 1–3-й день;
- прокарбазин — 100 мг/м² внутрь в 1–7-й день;
- преднизолон — 40 мг/м² внутрь в 1–14-й день;
- блеомицин — 10 мг/м² в/в в 8-й день;
- винкристин — 1,4 мг/м² в/в в 8-й день.

Курс возобновляется на 21-й день.

В исследование было включено 1195 пациентов. При медиане наблюдения 5 лет наилучшие результаты были в группе больных, получавших BEACOPP-эскалированный [45]. Эти данные подтвердились и при более длительном, 10-летнем, наблюдении: при медиане наблюдения 112 мес. выживаемость, свободная от неудач лечения (ВСНЛ), и ОВ составили 82 и 86 % для BEACOPP-эскалированного, тогда как для BEACOPP-базового — 70 и 80 %, для COPP/ABVD — 64 и 75 % ($p = 0,0001$) соответственно [46]. Таким образом, схема BEACOPP-эскалированный на 10 % эффективнее схемы COPP/ABVD. Одновременно она является и более токсичной программой лечения: частота вторичных злокачественных опухолей при применении BEACOPP-эскалированный составила 3 %, BEACOPP-базовый — 2,2 %, COPP/ABVD — 0,4 % [46].

В ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с декабря 1998 г. по январь 2002 г. проводилось лечение 67 больных по программе BEACOPP-базовый. Анализ данных показал хорошую переносимость данного лечения. Частота полных ремиссий составила 88 %, ВСНЛ на медиану наблюдения — 75 %, а ОВ — 83 %. Острый миелоидный лейкоз М4 развился в полной ремиссии лимфомы Ходжкина у 1 больной [9].

В ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ оценивалась эффективность программы BEACOPP-14. Были получены аналогичные результаты: после окончания этапа химиотерапии полная и неуверенная полная ремиссии достигнуты у 64,2 % пациентов ($n = 9$), частичная — у 28,5 % ($n = 4$), общая эффективность составила 92,8 % [47].

В конце 1990-х годов на основании многофакторного анализа данных о 5141 больном был разработан международный прогностический индекс (International prognostic score, IPS) — сумма прогностических факторов, которые включали IV стадию заболевания, мужской пол, возраст старше 50 лет, уровень гемоглобина ниже 100 г/л, лейкоцитоз выше 15×10^9 /л, лимфопению ниже 8 %, уровень альбумина ниже нормы. Использование перечисленных прогностических факторов при программах терапии первой линии типа COPP, COPP/ABVD позволило выделить небольшую группу больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина (около 10 %) с низкой ВСНЛ. При отсутствии факторов, входящих в IPS, 5-летняя ВСНЛ достигала 84 %, а при наличии более 4 факторов — только 45 % [48]. Новые программы лечения типа BEACOPP-эскалированный улучшили ВСНЛ и ОВ в группе больных с распространенными стадиями лишь при IPS 0–1 и IPS 2–3. Однако в группе больных с IPS ≥ 4 статистически значимого улучшения показателей выживаемости при использовании интенсифицированных программ лечения не получено [26, 49].

По данным ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» МЗ РФ (Обнинск), 5-летняя ОВ и ВВП больных с III–IV стадией заболевания при IPS 1 составили 100 и 93 % соответственно, при IPS 2–3 — 96 и 78 %, при IPS ≥ 4 — 83 и 61 % [50].

Более высокая эффективность терапии при ранних стадиях лимфомы Ходжкина без факторов риска (лечение проводилось по программе ABVD, 4–6 циклов) была подтверждена К.Д. Каплановым и соавт.: ОВ оказалась аналогичной зарубежным данным и составила 95 % [51]. В группе больных с ранними стадиями и факторами риска значимых различий между терапией по схемам ABVD и BEACOPP-стандартный по показателям выживаемости не выявлено. В работах EORTC (протокол H9U) и GHSG (протокол HD11) также подчеркивается отсутствие преимущества программы BEACOPP у этой группы пациентов. Наибольшие различия отмечены в группе больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, получивших лечение по стандартной и интенсифицированной схемам BEACOPP: 3-летняя ОВ в первой группе равна 74 %, во второй — 95 % ($p = 0,007$); 3-летняя ВСНЛ — 55 и 72 % соответственно ($p = 0,05$) [52, 53].

Итог длительному спору между приверженцами BEACOPP и ABVD попытались подвести N. Skoetz и соавт. в 2013 г., проанализировав результаты 14 рандомизированных исследований (9993 больных), в которых использовались различные схемы химиотерапии первой линии у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. В анализ включены только те исследования, которые были проведены на высоком методическом уровне. Анализ показал, что 5-летняя ОВ при использовании схемы BEACOPP-эскалированный была на 10 % выше аналогичного показателя при назначении схемы ABVD. При этом наилучшая ОВ отмечена при проведении 6 циклов химиотерапии по схеме BEACOPP-эскалированный — 95 %. Основываясь на полученных результатах, авторы рекомендуют при лечении больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина использовать химиотерапию по схеме BEACOPP-эскалированный как наиболее эффективную программу [54].

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЭТ

После внедрения в клиническую практику позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) более точным стало не только выявление объема поражения, но и оценка эффекта лечения. В исследовании GHSG HD15 у 311 (38 %) из 817 больных лимфомой Ходжкина размер остаточной опухоли в средостении после окончания запланированной химиотерапии (6 или 8 циклов BEACOPP-эскалированный либо 8 циклов BEACOPP-14) оставался более 2,5 см по данным компьютерной томографии. Результаты ПЭТ были отрицательными у 79 % ($n = 245$) из этих пациентов [55]. Никакого дополнительного лечения не проводилось, и при медиане наблюдения 18 мес. показатели выживаемости были такими же, как и в группе пациентов, достигших полной ремиссии.

На основании возможности оценки результатов терапии по данным ПЭТ в 2007 г. Международной рабочей группой по критериям ответа (International Working group response criteria) разработаны новые критерии оценки эффективности лечения для больных агрессивными крупноклеточными лимфомами, в т. ч. лимфомой Ходжкина [56]. Если при контрольном обследовании после окончания лечения положительные до лечения данные ПЭТ стали отрицательными, то независимо от размера остаточной опухоли может быть констатирована полная

ремиссия [56]. Использование этого метода исследования в новых программах, основанных на результатах ПЭТ, исключило понятие «полная неуточненная ремиссия» [57, 58].

Новым этапом совершенствования лечебных программ в последние годы стало изучение возможности коррекции терапии на основании раннего ответа на лечение по данным ПЭТ. Эти новые исследовательские программы основаны на результатах работы A. Gallamini, который показал, что независимо от IPS у больных лимфомой Ходжкина при положительных результатах ПЭТ-исследования после 2-го цикла химиотерапии 2-летняя ВБП составила лишь 12,8 %, а при отрицательных результатах ПЭТ — 95 % [59].

При более длительном наблюдении этой группы больных результаты были подтверждены: 3-летняя выживаемость, свободная от прогрессирования, составила 83 % в группе в целом и 95 %, если ПЭТ, выполненная после 2 циклов ABVD, была отрицательной. В то же время при ПЭТ-положительных результатах 3-летняя ВБП составила лишь 28 %. К настоящему времени результаты большинства исследовательских протоколов, основанных на результатах промежуточного ПЭТ-исследования, еще не опубликованы.

К настоящему времени показано, что лимфома Ходжкина является потенциально излечимым заболеванием у абсолютного большинства больных, независимо от стадии заболевания. Отдаленные последствия современных программ лечения пока не изучены из-за малого срока наблюдения. Однако опыт 1960–1980 гг. свидетельствует о том, что в первые 15 лет наблюдения после окончания лечения преобладает смертность от лимфомы Ходжкина, а в дальнейшем — от осложнений лечения [60]. В связи с этим возникает проблема создания малотоксичных схем терапии.

ОСЛОЖНЕНИЯ ИНТЕНСИФИЦИРОВАННЫХ ПРОГРАММ ЛЕЧЕНИЯ

Использование интенсивных программ лечения привело к увеличению частоты заболеваний, индуцированных предшествующей противоопухолевой терапией: вторичные опухоли, органная токсичность. Это, безусловно, оказывает влияние, как на качество жизни излеченных больных, так и на продолжительность их жизни [61, 62]. По этой причине в настоящее время одной из основных задач является создание малотоксичных схем терапии. Эффективность использования подобных программ, возможность индивидуализации лечения и уменьшения вероятности тяжелых побочных эффектов зависят от точного определения исходных прогностических факторов у каждого больного [9, 63, 64].

Высокоэффективная схема BEACOPP-эскалированный оказалась весьма токсичной. Группа итальянских ученых в исследовании HD2000 сравнили схемы ABVD, COPPEBVCAD/СЕС (циклофосфамид, ломустин, виндезин, мелфалан, преднизолон, эпидоксирибуцин, винкристин, прокарбазин, винбластин и блеомицин) и BEACOPP (4 цикла эскалированного и 2 цикла стандартного). Применение схем BEACOPP и СЕС чаще сопровождалось нейтропенией III–IV степени (54 и 48 %) по сравнению с ABVD (34 %). Схема BEACOPP чаще, чем ABVD и COPPEBVCAD/СЕС, приводила к тяжелым ин-

фекционным осложнениям (14, 2 и 4 % соответственно) [65]. В связи с этим ведутся исследования по поиску менее токсичных программ полихимиотерапии.

Ученые из Германии в исследовании HD15 сравнивали 8 циклов BEACOPP-эскалированный, 6 циклов BEACOPP-эскалированный и 8 циклов BEACOPP-14. Оказалось, что 6 циклов BEACOPP-эскалированный — более эффективная и менее токсичная программа по сравнению с 8 циклами BEACOPP-эскалированный [66].

Известно также, что такие цитостатические препараты, как доксорубицин, этопозид, винкристин, обладают кардиотоксичностью [67, 68]. Для антрациклиновых антибиотиков характерно разделение кардиотоксичности в зависимости от срока ее возникновения на острую, подострую, хроническую и позднюю хроническую [67–71]. Острая антрациклиновая кардиотоксичность развивается в момент введения препарата или в течение 1–2 дней после него [67, 68]. Чаще всего она проявляется снижением вольтажа QRS-комплекса, нарушением реполяризации, синусовой тахикардией, желудочковой и наджелудочковой экстрасистолией, увеличением интервала QT. Иногда бывает снижение фракции изгнания левого желудочка [72, 73]. Реже острая антрациклиновая кардиотоксичность может проявляться в виде острого миокардита или миоперикардита, транзиторной сердечной недостаточности [70–72]. Также в литературе описаны случаи инфаркта миокарда и внезапной смерти [71, 73]. Изменения, выявляемые на ЭКГ, обычно протекают бессимптомно и исчезают в течение месяца после окончания химиотерапии. Однако эти больные относятся к группе риска развития хронической сердечной недостаточности в отдаленный срок после окончания противоопухолевого лечения [69, 74, 75]. Помимо антрациклинов кардиотоксичность могут вызывать этопозид и винкристин. Эти препараты способны приводить к спазму коронарных артерий, что, в свою очередь, ведет к ишемии и инфаркту миокарда [72, 74–78]. Циклофосфамид сам по себе не вызывает изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, однако он способен потенцировать кардиотоксический эффект антрациклинов [76, 79].

Помимо кардиотоксичности цитостатические средства, главным образом алкилирующие препараты, способны вызывать апоптоз ооцитов, что приводит к уменьшению количества фолликулов и атрофии яичников [80, 81]. Острая гонадотропная токсичность сопровождается уменьшением количества фолликулов, а хроническая — изменением их качества, приводящим к атрезии [82]. Это важная проблема, т. к. большинство пациенток — молодые женщины детородного возраста, а подобные изменения половых желез и связанный с этим гормональный дисбаланс, безусловно, оказывают влияние на возможность зачатия, течение беременности и родов. По этой причине в настоящее время ведутся разработки менее токсичных схем химиотерапии и поиск препаратов, которые могли бы защитить функцию яичников во время химиотерапии. Предполагается, что таким свойством обладает гонадотропин-рилизинг гормон (гозерелин, бусерелин) [83]. Исследование M. Huser и соавт., проведенное у 117 женщин, показало, что гонадотропин-рилизинг гормон может защитить функцию яичников у женщин с лимфомой Ходжкина только при использовании менее агрессивных схем химиотерапии [84]. Однако значимого протективного эффекта при

использовании гонадотропин-рилизинг гормона не было достигнуто при лечении по программе 8 циклов BEACOPP-эскалированный.

На мужские половые железы также оказывается повреждающее действие: происходит гибель клеток сперматогенного эпителия [85–88]. Такие схемы химиотерапии, как BEACOPP-стандартный или -эскалированный, могут привести к стерильности более чем у 80 % излеченных от лимфомы Ходжкина молодых мужчин [89, 90]. Для мужчин возможностью сохранения фертильности может быть криоконсервация спермы до начала противоопухолевой терапии [90].

Включение в программу лечения блеомицина в сочетании с лучевой терапией увеличивает риск других грозных осложнений: острой лучевой реакции — пневмонита или хронического повреждения — интерстициального фиброза и рецидивирующих плевритов. По данным National Cancer Institute (NCI), повреждение легочной ткани, связанное с лечением, констатировано у 37 % больных, получивших комбинированное химиолучевое лечение: у 16 % — пневмонит, требующий лечения, и у 21 % — менее выраженная реакция легочной ткани при использовании схем химиотерапии, включающих блеомицин [26].

Частота повреждения легочной ткани по данным ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» аналогична показателям в других центрах — 34,2 %. В 19,2 % случаев потребовалось лечение пневмонита, а у 15 % пациентов изменения выявлялись исключительно рентгенологически в виде фиброза легочной ткани [9]. Частота пневмонитов, вызванных блеомицином, составляет лишь 18 %, но уровень смертности в этой небольшой группе больных достигает 24 % [26]. Риск смерти от пневмонита у пациентов старше 40 лет выше, чем у более молодых, и составляет 28 % [26]. У больных, не имевших индуцированной блеомицином пульмональной токсичности, 5-летняя ОВ составила 90 % и достигла лишь 63 % в группе с блеомициновым поражением легочной ткани. При этом частота смертности в группе больных без повреждения легочной ткани составила 4,2 %, но достигла 24 % в группе, имевшей повреждение легочной ткани [26].

В ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» МЗ РФ (Обнинск) было оценено влияние на легочную ткань комбинированного химиолучевого лечения у 192 первичных больных лимфомой Ходжкина. Химиотерапия проводилась по схемам первой линии: COPP, ABVD, BEACOPP. Облучение осуществлялось в СОД 20–30 Гр. Рентгенологические изменения в легких, расцененные как следствие токсического повреждения после проведения этапа химиотерапии, были выявлены в 25 % наблюдений. Хотя наибольшая частота отмеченных повреждений легких наблюдалась у больных, получавших лечение по схеме ABVD, и в меньшей степени — по схемам BEACOPP и COPP, эти различия оказались статистически незначимы. Рентгенологические признаки ранних проявлений лучевого воздействия на легочную ткань выявлены у 31,8 % пациентов: лучевая реакция — у 14,6 %, лучевой пневмонит — у 17,2 %. Поздние лучевые изменения в легких имелись у 38 % больных. Авторы полагают, что применение уменьшенных СОД (20–30 Гр) облучения сопровождалось снижением частоты как ранних, так и поздних лучевых повреждений

легких ($p < 0,001$) и уменьшением интенсивности фиброзных изменений (преобладание фиброза I степени), благодаря чему качество жизни излеченных пациентов страдает в меньшей степени [91].

Опыт ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиологии» МЗ РФ показал, что в равной степени любое специальное лечение (лучевое, комбинированное с использованием разных схем и объемов лучевой терапии) вызывает у излеченных больных одинаковую частоту летальных осложнений — 3–5 % при 10-летнем наблюдении [92].

В первую линию химиотерапии лимфомы Ходжкина в настоящее время входят схемы, содержащие блеомицин: ABVD, BEACOPP. Лечение по этим схемам обеспечивает более 90 % ремиссий и более 70 % 5-летней выживаемости. Однако вопрос о токсичности препаратов, входящих в эти схемы, в частности блеомицина, остается открытым [93, 94]. Считается, что цитотоксический эффект блеомицина обусловлен индукцией образования свободных радикалов, которые вызывают в конечном итоге повреждение ДНК клетки, несовместимые с ее жизнью. Поскольку расщепляющая блеомицин блеомицин-гидролаза отсутствует в коже и легких, эти органы подвергаются более интенсивному и длительному воздействию избытка свободных радикалов [95]. Самый серьезный побочный эффект блеомицина — это легочная токсичность. Из-за применения блеомицина могут развиваться такие осложнения, как облитерирующий бронхолит с пневмонией, легочная эозинофилия и, чаще всего, интерстициальный пневмонит, который может завершиться фиброзом легких [96, 97]. Было показано, что развитие легочной токсичности, связанной с применением блеомицина, снижает 5-летнюю ОВ больных с 90 до 63 % [98]. В другом исследовании, проведенном у пациентов старше 45 лет, выявлено повышение смертности с 5 % у пациентов без легочной токсичности до 11,5 % у больных, у которых развился блеомициновый пневмонит.

Выраженность токсического эффекта блеомицина зависит от целого ряда факторов: скорости введения препарата, кумулятивной дозы, курения, возраста [99–103]. Использование содержащих блеомицин схем у пациентов старшей возрастной группы увеличивает токсичность терапии и на 5–11 % повышает смертность, связанную с лечением [104–106].

Кроме экспериментальных и ретроспективных данных основанием для исключения блеомицина из программ первой линии послужило проспективное рандомизированное исследование GHSG HD13 по минимизации химиотерапии у больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина и благоприятным прогнозом [107]. Дизайн исследования заключался в последовательном исключении из схемы ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) блеомицина и дакарбазина. Было сформировано 4 группы больных, получавших химиотерапию по схемам ABVD, ABV (доксорубин, блеомицин, винбластин), AVD (доксорубин, винбластин, дакарбазин), AV (доксорубин, винбластин). После 2 циклов химиотерапии пациенты всех групп получали лучевую терапию на зоны исходного поражения в дозе 30 Гр. Всего в исследование было включено 690 пациентов. Первая оценка эффективности лечения была проведена при достижении медианы наблюдения 2 года. Частота отрицательных событий (прогрессирование лимфомы

Ходжкина, рецидив, смерть больного) оказалась одинаково низкой (2,3 и 3,4 %) при сравнении схем ABVD и AVD (без блеомицина), но одинаково и статистически значимо выше в группах больных, получавших лечение по схемам ABV и AV (без дакарбазина), — 10,5 и 10,6 % соответственно. Такое различие в частоте отрицательных событий в первые 2 года после окончания лечения предполагает, что исключение дакарбазина снижает эффективность лечения, но исключение блеомицина из программ терапии первой линии, вероятно, возможно. Однако при более длительном наблюдении не удалось убедительно доказать необходимость исключения блеомицина: различие в 5-летней ВСНЛ составило 4,9 %. По мнению авторов, блеомицин нельзя исключать из соображений безопасности, т. к. при уменьшении объема терапии «могут проиграть» 4 из 100 пациентов, которые могли бы быть излечены [107]. Таким образом, стандартом лечения больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина остается программа ABVD с последующей лучевой терапией. Однако в это исследование были включены только пациенты с ранними стадиями лимфомы Ходжкина, в то время как у пациентов с распространенными стадиями, получавших более интенсивную терапию (схемы BEACOPP), аналогичных исследований не проводилось.

Повреждающий эффект лучевой терапии также связан с индукцией свободных радикалов, поэтому комбинация химиотерапии (включающей блеомицин) и облучения может быть синергичной даже при последовательном их применении. В своем исследовании А. Hirsch и соавт. показали, что у пациентов, получавших лечение по программе ABVD (медиана суммарной дозы блеомицина 120 мг/м²) с последующим облучением средостения (медиана СОД 36 Гр), в 50 % наблюдений во время лечения или в течение 6 мес. после его окончания появлялись легочные симптомы (кашель, одышка), в то время как у пациентов, получавших только химиотерапию, эти симптомы появились в 21 % случаев [108]. S.J. Horning и соавт. в проспективном исследовании установили, что у больных лимфомой Ходжкина спустя 3 года после окончания лечения, включавшего химиотерапию с медианой суммарной дозы блеомицина 120 мг/м² и облучение средостения с медианой СОД 44 Гр, жизненный объем легких оказался менее 80 % от ожидаемого в 37 % случаев. Такое же снижение жизненного объема легких отмечено лишь у 32 и 19 % больных, проходивших только лучевое лечение или только химиотерапию соответственно [109].

Еще в 1960-е годы Н.С. Kaplan предложил проводить радикальную лучевую терапию у больных лимфомой Ходжкина в СОД 40 Гр на пораженные зоны и 30 Гр на зоны профилактического облучения [110]. В 1976 г. L.R. Prosnitz и соавт. предложили использовать лучевую терапию в сниженных дозах (20 Гр) в середине курса полихимиотерапии, когда основная опухолевая масса сокращена на 50–80 %, и таким образом уменьшить поля лучевой терапии [111]. До настоящего времени ведутся поиски оптимальных суммарных доз лучевой терапии [112, 113]. Не было выявлено различия в характере рецидивов и отдаленных результатах лечения при разных СОД (40–30–24 Гр): 4-летняя ВСНЛ составила 86, 80 и 90 % соответственно, а ОВ — 93, 94 и 88 % ($p = 0,5$) [114].

Эти данные послужили основанием для снижения СОД до 20–30–36 Гр. Кроме того, осуществлялись

попытки применять метод дневного дробления дозы с пониженными разовыми дозами и небольшим сокращением общего времени облучения у больных лимфомой Ходжкина. Основанием к применению таких режимов лучевой терапии послужили радиобиологические особенности лимфомы Ходжкина: высокая радиочувствительность клеток Березовского—Рид—Штернберга и их пониженная способность к репарации при сублетальных повреждениях, особенно в гипоксичных зонах, реализация терапевтического эффекта ионизирующей радиации преимущественно через апоптоз, возможность уменьшения частоты и выраженности лучевых повреждений при снижении величины разовой дозы [115–119]. Однако данная методика не получила широкого распространения из-за трудоемкости выполнения и необходимости длительного пребывания больных в стационаре. В настоящее время в связи с появлением инновационных радиотерапевтических установок стало возможным формировать поля облучения таким образом, чтобы здоровые жизненно важные близлежащие органы и ткани не попадали в зону облучения. Современным стандартом при лечении больных лимфомой Ходжкина в рамках комбинированных химиолучевых программ является выбор СОД 30 Гр, в некоторых клиниках используется дополнительное облучение в дозе 6 Гр сокращенным полем.

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СТАДИЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Понимание биологической природы лимфомы Ходжкина, а также развитие технологий, позволяющих максимально точно выявить объем опухолевого поражения, позволяют снизить риск развития лучевых осложнений.

В настоящее время ведется активный поиск уменьшения токсичности современных программ химиотерапии без снижения их высокой эффективности. Исследования направлены как на поиск оптимальной комбинации химиопрепаратов и включение в программу первой линии новых лекарственных средств, в т. ч. таргетных (брентуксимаб ведотин), так и на совершенствование лучевых программ, а также на изучение возможности коррекции терапии при достижении полного метаболического ответа по данным ПЭТ, вплоть до отказа от лучевой терапии или сокращения объема химиотерапии [120–126].

Дискуссия на тему выбора схемы химиотерапии и ее интенсивности для больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина продолжается. Она актуальна и для России. Программа ABVD значительно легче в исполнении, но сопровождается более низкой как ВБП, так и ОВ [38, 53]. Однако дефицит трансплантационных коек в стране остается большим, а лечение рецидивов только по схемам второй линии малоэффективно. Поэтому для России идеология предоставления сразу максимального шанса большинству больных представляется более предпочтительной.

В 2009 г. в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» начался поиск возможности снизить токсичность программы 8 циклов BEACOPP-эскалированный. В рамках протокола ЛХМосква-1 в 2008 г. на базе схемы BEACOPP-14 была разработана схема EACOPP-14, в которую не включен блеомицин, число циклов сокращено до 6, но доза доксорубина увеличена до 50 мг/м²

(суммарная курсовая доза стала равна курсовой дозе в 6 циклах ABVD). Лучевая терапия в СОД 30–36 Гр проводится на остаточную опухоль размером 2,5 см и более.

При предварительной оценке результатов лечения 129 больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина полная или неуверенная полная ремиссия были достигнуты у 92,8 % больных, частичная ремиссия — у 1, прогрессирование заболевания — у 6, и констатирован 1 рецидив после 1 года наблюдения. При медиане наблюдения 23 мес. (диапазон 3–58 мес.) 3-летняя ВВП составила 89 %, ОВ — 96,3 %. Умерло 3 больных: 1 — от прогрессирования, 2 — в полной ремиссии от пневмонии и от вторичного острого миелобластного лейкоза. Отмечено только 2 (2,2 %) клинически значимых пневмонита, у 7 (7,9 %) больных рентгенологически выявлен фиброз легочной ткани в зоне облучения. После проведенного лечения беременности наступили у 4 женщин. У 3 из них родились здоровые дети, еще 2 беременных остаются под наблюдением. У одной женщины беременность наступила дважды, одна закончилась нормальными срочными родами, вторая беременность сохраняется [127, 128].

Поиск новых, менее токсичных препаратов и схем лечения продолжается. В 2011 г. в США и в 2012 г. в Европе был зарегистрирован новый препарат брентуксимаб ведотин — конъюгат, состоящий из анти-CD30-антитела, к которому через линкер присоединен химический агент монометил ауристатин Е (ММАЕ). Связываясь с рецептором CD30, расположенным на поверхности клеток Березовского—Рид—Штернберга, антитело доставляет цитотоксический агент к клеткам-мишеням. Поступив в клетку, конъюгат перемещается к лизосомам, и ММАЕ высвобождается при разрушении линкера. В клетке ММАЕ ингибирует полимеризацию тубулина, блокирует G2/M-переход в клеточном цикле, что и вызывает апоптоз клетки.

Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении рецидивирующей или рефрактерной лимфомы Ходжкина, что позволило включить его в терапию первой линии [129, 130]. В 2013 г. начато многоцентровое исследование, в котором брентуксимаб ведотин добавляется к стандартной программе ABVD+A или заменяет блеомицин в этой схеме (AVD+A) у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. Предварительная оценка результатов лечения 51 пациента показала высокую эффективность и меньшую токсичность программы AVD+A по сравнению с ABVD+A [131].

В связи с высокой токсичностью схемы BEACOPP-эскалированный GHSG в течение последнего десятилетия неоднократно предпринимались попытки деэскалации схемы в рамках различных рандомизированных протоколов: программы BEACOPP-14, «4+4» (4 цикла BEACOPP-эскалированный + 4 цикла BEACOPP-базовый), 6 циклов BEACOPP-эскалированный. Еще одну попытку введения брентуксимаба ведотина в первую линию терапии с целью снизить токсичность схемы BEACOPP-эскалированный предприняла GHSG. В октябре 2012 г. начато включение больных в исследование по сравнению BEACOPP-эскалированный и новой схемы, получившей название BrECADD. За основу взята схема BEACOPP-14, в которой блеомицин заменен на брентуксимаб ведотин, преднизолон на дексаметазон, прокарбазин на дакарбазин, а доза доксорубицина увеличена до 40 мг/м², число циклов при этом сокращено

до 6. При оценке предварительных результатов в группе 48 больных, начавших лечение, схема BrECADD, по мнению авторов, хорошо переносится, а по эффективности не уступает BEACOPP-эскалированный [132].

В декабре 2014 г. на конгрессе Американского гематологического общества (ASH) были представлены первые предварительные результаты I фазы исследования нового препарата таргетного действия, прерывающего сигнал к программированной гибели T-лимфоцитов путем блокады лиганда, PD-1 (синонимы: ниволумаб, пембролизумаб). У больных с рефрактерным течением лимфомы Ходжкина, рецидивами после трансплантации аутологичных стволовых клеток или после лечения брентуксимабом ведотином показана возможность достижения полной или частичной ремиссии при применении PD-1 в монорежиме [133–135].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как следует из обзора литературы, в последнее десятилетие крупные исследовательские центры в Европе и США, имеющие большие базы данных, провели комплексный анализ эффективности программ терапии второго поколения, поздних осложнений лечения, 20–30-летней выживаемости больных лимфомой Ходжкина. Этот анализ позволил разработать и предложить практической медицине программы третьего поколения, отличающиеся большей эффективностью, и начать поиск менее токсичных вариантов лечения. Однако в отечественной литературе такой комплексный анализ не представлен. Имеющиеся публикации и научные исследования освещают лишь отдельные аспекты диагностики и лечения лимфомы Ходжкина, или в них выборочно обсуждаются проблемы осложнений.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.А. Леонтьева, Е.А. Демина.

Сбор и обработка данных: А.А. Леонтьева.

Анализ и интерпретация данных: А.А. Леонтьева, Е.А. Демина.

Подготовка рукописи: А.А. Леонтьева.

Окончательное одобрение рукописи: Е.А. Демина.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Hodgkin T.* On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med. Chir. Trans.* 1832; 17: 68–114.
2. *Bonadonna G.* Historical review of Hodgkin's disease. *Br. J. Haematol.* 2000; 110: 504–11.
3. *Diehl V.* (guest ed.) *Bailliere's Clinical Haematology. International Practice and Research. Hodgkin's Disease.* London, Philadelphia, Sydney: Bailliere Tindall, 1996.

4. Переслегин И.А., Филькова Е.М. Лимфогранулематоз. М.: Медицина, 1975.
[Pereslegin I.A., Fil'kova E.M. *Limfогranulematoz*. (Lymphogranulomatosis.) Moscow: Meditsina Publ., 1975.]
5. Sternberg C. Uber eine Eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukemie verlaufende Tuberkulose des lymphatische Apparates. Zschr. F. Heilkunde. 1898; 19: 21–90.
6. Reed D. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis. Johns Hopkins Hosp. Bull. 1902; 10: 133–96.
7. Diehl V. (ed.) 25 Years German Hodgkin Study Group. Medizin & Wissen, 2004.
8. Hjalgrim H., Askling J., Sorensen P. et al. Risk of Hodgkin's disease and other cancer after infectious mononucleosis. J. Natl. Cancer Inst. 2000; 92(18): 1522–8.
9. Демина Е.А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006.
[Demina E.A. *Sovremennaya terapiya pervichnykh bol'nykh limfomoi Khodzhkina*. (Modern management of primary Hodgkin's lymphoma patients.) Dr. Diss. (Med.) Moscow, 2006.]
10. Lukes R.J., Butler J.J., Hicks E.D. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. Cancer. 1966; 19: 317–44.
11. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (eds.) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008.
12. Engert A., Horning S. J. (eds.) Hematologic malignancies: Hodgkin lymphoma. A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics. Berlin, Heidelberg: Springer, 2011: 65–76.
13. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011; 22(3, прил. 1). <http://www.krasnozhon.ru/images/1358.pdf>
[Davydov M.I., Aksel' E.M. Cancer statistica in Russia and CIS in 2009. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2011; 22(3 Suppl. 1). <http://www.krasnozhon.ru/images/1358.pdf> (In Russ.)]
14. Granger W., Whitaker R. Hodgkin's disease in bone with special reference to periosteal reaction. Br. J. Radiol. 1967; 40(480): 939–48.
15. Bichel J. The alcohol-intolerance syndrome in Hodgkin's disease. Acta Med. Scand. 1959; 164(2): 105–12.
16. James A.H. Hodgkin's disease with and without alcohol-induced pain. A clinical and histological comparison. Q. J. Med. 1960; 29: 47–66.
17. Winiwarter A. Du lymphome malin et du lymphosarcome et de leur traitement. Arch. F. Arch. Klin. Chir. 1875; 18: 98–102.
18. Pussey W.A. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays: preliminary report. JAMA. 1902; 98: 166–9.
19. Gilbert R. La roengentherapie de la granulematise maligne. J. Radiol. Electrol. 1925; 9: 509–14.
20. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней. Клиническая онкогематология. 2008; 1(2): 114–8.
[Demina E.A. Hodgkin's lymphoma: from Thomas Hodgkin till present days. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2008; 1(2): 114–8. (In Russ.)]
21. Hoppe R.T., Hanlon A., Hanks G. et al. Progress in treatment of Hodgkin's disease in the United States, 1973 versus 1983: the patterns of care study. Cancer. 1994; 74: 3198–203.
22. Hoppe R.T. Radiation therapy in the management of Hodgkin's disease. Semin. Oncol. 1990; 17(6): 704–15.
23. Peters M.V. A study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. Am. J. Roent. 1950; 63: 299–311.
24. Kaplan H. The radical radiotherapy of Hodgkin's disease. Radiology. 1962; 78: 553–61.
25. Самочатова Е.В., Владимирская Е.Б., Жесткова Н.М. и др. Болезнь Ходжкина у детей. М.: Алтус, 1997.
[Samochatova E.V., Vladimirskaya E.B., Zhestkova N.M. et al. *Bolezn' Khodzhkina u detei*. (Hodgkin's disease in children.) Moscow: Altus Publ., 1997.]
26. Hoppe R.T., Mauch P.T., Armitage J.O. et al. Hodgkin Lymphoma, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
27. Prosnitz L.R., Farber L.R., Fisher J.J. et al. Long term remissions with combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease. Cancer. 1976; 37: 2826–33.
28. Goodman L.S., Wintrobe M.M., Dameshek W. et al. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. J Am. Med. Assoc. 1946; 132: 126–32.
29. DeVita V.T. Jr., Carbone P.P. Treatment of Hodgkin's disease. Med. Ann. Dist. Columbia. 1967; 36(4): 232–4.
30. DeVita V.T., Serpick A.A. et al. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann. Intern. Med. 1970; 73(6): 881–95.
31. Longo D.L., Young R.C., Wesley M. et al. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 1986; 4: 1295–306.
32. Bonadonna G., Valagussa P., Santoro A. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. Ann. Intern. Med. 1986; 104: 739–46.
33. Даценко П.В., Панышин Г.А., Сотников В.М. и др. Новые программы комбинированного лечения лимфомы Ходжкина. Онкогематология. 2007; 4: 27–35.
[Datsenko P.V., Pan'shin G.A., Sotnikov V.M. et al. New programs of combined treatment of Hodgkin's lymphoma. *Onkogematologiya*. 2007; 4: 27–35. (In Russ.)]
34. Goldman A.J., Goldie J.H. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat. Rep. 1979; 63: 1727–33.
35. Santoro A., Bonadonna G., Valagussa P. et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. J. Clin. Oncol. 1987; 5: 27–37.
36. Canellos G.P., Anderson J.R., Propert K.J. et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1478–84.
37. Stefan D.C., Stones D. How much does it cost to treat children with Hodgkin lymphoma in Africa? Leuk. Lymphoma. 2009; 50: 196–9.
38. Canellos G.P., Niedzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 1417–8.
39. Mauch P.V., Armitage J.O., Diehl V. et al. Hodgkin's disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
40. Specht L. Prognostic factors in Hodgkin's disease. Cancer Treat Rev. 1991; 18: 21–53.
41. DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. Cancer. Principles & Practice of Oncology, 4th edition. Philadelphia, 1993; 2: 1819–58.
42. Richardson S.E., McNamara C. The management of classical Hodgkin's lymphoma: past, present, and future. Adv. Hematol. 2011; 2011: 865870. doi: 10.1155/2011/865870.
43. Horning S.J., Hoppe R.T., Breslin S. et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. J. Clin. Oncol. 2002; 20: 630–7.
44. Hoskin P.J., Lowry L., Horwich A. et al. Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 5390–6.
45. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M. et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 2386–95.
46. Engert A., Diehl V., Franklin J. et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 4548–54.
47. Ларина Ю.В., Миненко С.В., Биячуев Э.Р. и др. Лечение распространенных форм лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых. Проблема эффективности и токсичности. Онкогематология. 2014; 1: 11–8.
[Larina Yu.V., Minenko S.V., Biychuev E.R. et al. Treatment of advance stage Hodgkin's lymphomas in adolescents and young adults. Efficacy and toxicity problem. *Onkogematologiya*. 2014; 1: 11–8. (In Russ.)]
48. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1506–14.
49. Diehl V. German Hodgkin Study Group. Haematologica. 2007; 92(s5): 21 (abstract I071).
50. Богатырева Т.И., Столбовой А.В., Копп М.Ю. и др. Лимфома Ходжкина: трудности на пути реализации стандартов лечения и их преодоление. Врач. 2011; 12: 34–40.
[Bogatyрева T.I., Stolbovoi A.V., Kopp M.Yu. et al. Hodgkin's lymphoma: difficulties in implementing treatment standards and ways to overcome them. *Vrach*. 2011; 12: 34–40. (In Russ.)]
51. Капланов К.Д., Шипаева А.Л., Васильева В.А. и др. Эффективность программ химиотерапии первой линии при различных стадиях лимфомы Ходжкина. Клиническая онкогематология. 2012; 5(1): 22–9.
[Kaplanov K.D., Shipaeva A.L., Vasil'eva V.A. et al. Efficacy of first line chemotherapy programs for different stages of Hodgkin's lymphomas. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2012; 5(1): 22–9. (In Russ.)]
52. Borchmann P., Diehl V., Goergen H. et al. Combined modality treatment with intensified chemotherapy and dose-reduced involved field radiotherapy in patients with early unfavourable Hodgkin Lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD 11 trial. Blood. 2009; 114: 299–300 (abstract).
53. Thomas J., Ferm C., Noordijk E. et al. Results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trials (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trials (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). Haematologica. 2007; 92(s5): 27.
54. Skoetz N., Trelle S., Rancea M. et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol. 2013; 14(10): 943–52.
55. Kobe C., Dietlein M., Franklin J. et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. Blood. 2008; 112: 3989–94.
56. Chesson B., Pfistner B., Juweid M. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 579–86.
57. Juweid M.E., Stroobants S., Hoekstra O.S. et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J. Clin. Oncol. 2007; 25(5): 571–8.

- 58. Шахтарина С.В., Павлов В.В., Даниленко А.А., Афанасова Н.В.** Лечение больных лимфомой Ходжкина с локальными стадиями: опыт медицинского радиологического научного центра. *Онкогематология*. 2007; 4: 36–46.
- [Shakhtarina S.V., Pavlov V.V., Danilenko A.A., Afanasova N.V. Treatment of patients with local stages Hodgkin's lymphomas: experience of medical radiological scientific center. *Onkogematologiya*. 2007; 4: 36–46. (In Russ.)]
- 59. Gallamini A., Hutchings M., Rigacci I. et al.** Early interim FDG-PET overshadows the prognostic role of IPS in advanced-stage Hodgkin's lymphoma treated by conventional ABVD therapy. *Haematologica*. 2007; 32(s5): Abstract C022.
- 60. Hoppe R.T.** Hodgkin's disease: Second cancer after treatment Hodgkin's disease: Complications of therapy and excess mortality. *Ann. Oncol.* 1997; 8(1): 115.
- 61. Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Павлов В.В.** Злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина после лучевой терапии по радикальной программе и комбинированной химиолучевой терапии. *Клиническая онкогематология*. 2008; 1(3): 246–51.
- [Shakhtarina S.V., Danilenko A.A., Pavlov V.V. Malignant neoplasms in Hodgkin's lymphoma patients after radiation therapy (according to radical program) and combined chemoradiation therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2008; 1(3): 246–51. (In Russ.)]
- 62. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н.** Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина. *Практическая онкология*. 2007; 8(2): 96–101.
- [Ilin N.V., Vinogradova Yu.N. Delayed treatment complications in Hodgkin's lymphoma patients. *Prakticheskaya onkologiya*. 2007; 8(2): 96–101. (In Russ.)]
- 63. Поддубная И.В.** Неходжинские лимфомы. В кн.: *Клиническая онкогематология*. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007: 724–71.
- [Poddubnaya I.V. Non-Hodgkin's lymphomas. In: Volkova M.A., ed. *Klinicheskaya onkogematologiya*. (Clinical oncohematology.) Moscow: Meditsina Publ., 2007. pp. 724–71.]
- 64. Поддубная И.В.** Обоснование лечебной тактики при неходжинских лимфомах. *Современная онкология*. 2002; 4(1): 3–7.
- [Poddubnaya I.V. Rationale for therapeutic management of non-Hodgkin's lymphoma. *Sovremennaya onkologiya*. 2002; 4(1): 3–7. (In Russ.)]
- 65. Federico M., Luminari S., Iannitto E. et al.** ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Limfomi Trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(5): 805–11.
- 66. Engert A., Haverkamp H., Kobe C. et al.** Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379(9828): 1791–9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5.
- 67. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F.** Кардиологическая токсичность химиотерапевтических препаратов и заболевания сердца, обусловленные проведением лучевой терапии. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии. М., 2010: 423–33.
- [Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiac toxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-associated heart diseases. In: *Minimal'nye klinicheskie rekomendatsii Evropeiskogo obshchestva meditsinskoi onkologii*. (European Society for Medical Oncology (ESMO) Minimum Clinical Recommendations.) Moscow, 2010. pp. 423–33.]
- 68. Поддубная И.В., Орел Н.Ф.** Кардиотоксичность. В кн.: *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний*. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина, 2011: 435–6.
- [Poddubnaya I.V., Orel N.F. Cardiac toxicity. In: *Pervodchikova N.I., ed. *Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevaniy**. (Guidelines for chemotherapy of tumors.) Moscow^ Prakticheskaya Meditsina Publ., 2011. pp. 435–6.]
- 69. Емелина Е.И.** Состояние сердечно-сосудистой системы у больных лимфолиферативными заболеваниями, получавших антрациклиновые антибиотики. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007: 10–36.
- [Emelina E.I. *Sostoyanie serdechno-sosudistoi sistemy u bol'nykh limfoproliferativnymi zabolevaniyami, poluchavshikh antratsiklinovye antibiotiki*. (Condition of the cardiovascular system inpatients with lymphoproliferative disorders treated with anthracycline antibiotics.) Dr. Diss. (Med.) Moscow, 2007. pp. 10–36.]
- 70. Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. и др.** Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления. *Сибирский онкологический журнал*. 2008; 6(30): 66–75.
- [Matyash M.G., Kravchuk T.L., Vysotskaya V.V. et al. Anthracycline-induced cardiac toxicity: mechanisms of development and clinical manifestations. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2008; 6(30): 66–75. (In Russ.)]
- 71. Семенова А.Е.** Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика и лечение). *Практическая онкология*. 2009; 10(3): 168–76.
- [Semenova A.E. Cardiac and neurotoxicity of anti-tumor agents (pathogenesis, clinical presentation, prevention, and treatment). *Prakticheskaya onkologiya*. 2009; 10(3): 168–76. (In Russ.)]
- 72. Врана I., Tabernero J.** Cardiototoxicity. *Ann. Oncol.* 2010; 21(7): 173–9.
- 73. Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Шуйкова К.В. и др.** Острые сердечно-сосудистые события во время применения противоопухолевых химиопрепаратов: клинические наблюдения. *Клиническая онкогематология*. 2011; 4(2): 155–64.
- [Gendlin G.E., Storozhakov G.I., Shuikova K.V. et al. Acute cardiovascular events during treatment with anti-tumor chemotherapeutic agents: clinical observations. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2011; 4(2): 155–64. (In Russ.)]
- 74. Allen A.** The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin. Oncol.* 1992; 19: 529–42.
- 75. Gewling M., Mertens L., Moerman P. et al.** Idiopathic restrictive cardiomyopathy in childhood. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 1413–20.
- 76. Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. и др.** Неантрациклиновая кардиотоксичность. *Сибирский онкологический журнал*. 2009; 5(35): 73–82.
- [Matyash M.G., Kravchuk T.L., Vysotskaya V.V. et al. Non-anthracycline-related cardiac toxicity. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2009; 5(35): 73–82. (In Russ.)]
- 77. Escoto H., Ringewald J., Kalpathi R.** Etoposide-related cardiotoxicity in a child with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *J. Cardiol. Young.* 2010; 20(1): 105–7.
- 78. Calvo-Romero J.M., Fernandez-Soria-Pantoja R., Arrebola-Garcia J.D.** Ischemic heart disease associated with vincristine and doxorubicin chemotherapy. *Ann. Pharmacother.* 2001; 35(11): 1403–5.
- 79. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F.** Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2010; 21(5): 277–82.
- 80. Meiwor D., Lewis H., Nugent D., Epstein M.** Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and proposed accurate investigative tool. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 1903–7.
- 81. Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Щелконова Л.Н., Павлов В.В.** Беременность, роды и состояние здоровья детей, родившихся у женщин с лимфомой Ходжкина после лучевого или комбинированного химиолучевого лечения. *Клиническая онкогематология*. 2012; 5(3): 218–24.
- [Shakhtarina S.V., Danilenko A.A., Shchelkonogova L.N., Pavlov V.V. Pregnancy, delivery, and health state of children born to women with Hodgkin's lymphoma after radiation or combined chemoradiation therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2012; 5(3): 218–24. (In Russ.)]
- 82. Familiari G., Caggiani A., Nottola S.A. et al.** Ultrastructure of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *Hum. Reprod.* 1993; 8: 2080–7.
- 83. Zhang Y., Xiao Z., Wang Y. et al.** Gonadotropin-releasing hormone for preservation of ovarian function during chemotherapy in lymphoma patients of reproductive age: a summary based on 434 patients. *J. List PLoS One*. 2013; 8(11): PMC3842920. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3842920/>
- 84. Huser M., Crha I., Ventruba P. et al.** Prevention of ovarian function damage by a GnRh analogue during chemotherapy in Hodgkin lymphoma patients. *Hum. Reprod.* 2008; 23(4): 863–8.
- 85. Kulkarni S.S., Sastry P.S., Saikia T.K. et al.** Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1997; 20: 354–7.
- 86. Пивник А.В., Расстригин Н.А., Моисеева Т.Н. и др.** Результаты лечения лимфогранулематоза по протоколу МOPP-ABVD в сочетании с лучевой терапией (десятилетнее наблюдение). *Терапевтический архив*. 2006; 8: 57–62.
- [Pivnik A.V., Rasstrigin N.A., Moiseeva T.N. et al. Results of treatment of lymphogranulomatosis according to the MOPP-ABVD protocol in combination with radiation therapy (10-year follow-up). *Terapevticheskii arkhiv*. 2006; 8: 57–62. (In Russ.)]
- 87. Redman J.R., Bajorunas D.R., Goldstein M.C. et al.** Semen cryopreservation and artificial insemination for Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 233–8.
- 88. Винокуров А.А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И.** Гонадотоксичность терапии лимфомы Ходжкина у подростков и молодых мужчин: актуальность проблемы и пути решения (обзор литературы). *Онкогематология*. 2011; 2: 12–8.
- [Vinokurov A.A., Varfolomeeva S.R., Tarusin D.I. Gonadal toxicity of treatment for Hodgkin's lymphoma in adolescents and young adults: topicality of the problem and ways of its solution (literature review). *Onkogematologiya*. 2011; 2: 12–8. (In Russ.)]
- 89. Sieniawski M., Reineke T., Nogova L. et al.** Fertility in male patients with advanced Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPP. *Blood*. 2008; 111(1): 71–6.
- 90. Винокуров А.А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И., Моисеева Т.Н.** Оценка гонадотоксичности терапии по схеме BEACOPP-14 у молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина. *Клиническая онкогематология*. 2011; 4(3): 235–9.
- [Vinokurov A.A., Varfolomeeva S.R., Tarusin D.I., Moiseeva T.N. Evaluation of gonadal toxicity of BEACOPP -14 treatment regimen in young males cured from Hodgkin's lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2011; 4(3): 235–9. (In Russ.)]
- 91. Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Афанасова Н.В., Павлов В.В.** Изменения в легких у больных лимфомой Ходжкина после химиотерапии по схемам COPP, ABVD, BEACOPP и облучения средостения в суммарной очаговой дозе 20–30 Грей. *Клиническая онкогематология*. 2010; 3(4): 354–8.
- [Danilenko A.A., Shakhtarina S.V., Afanasova N.V., Pavlov V.V. Changes in lungs of patients with Hodgkin's lymphoma after chemotherapy according to COPP, ABVD, BEACOPP and radiation of mediastinum (total focal dose of 20–30 Grays). *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2010; 3(4): 354–8. (In Russ.)]

- 92. Дაცенко П.В.** Сбалансированное сочетание лучевого и лекарственного компонентов при комплексном лечении лимфогранулематоза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004.
[Datsenko P.V. *Sbalansirovannoe sochetanie lucheвого i lekarstvennogo komponentov pri kompleksnom lechenii limfогranulematоза*. (Balanced combination of radiation and chemotherapy in complex treatment of lymphogranulematosis.) Dr. Diss. (Med.) Moscow, 2004.]
- 93. Duggan D.B., Petroni G.R., Johnson J.L. et al.** Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an intergroup trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 607–14.
- 94. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M. et al.** Standard and increased dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2386–95.
- 95. Onuma T., Holland J.F., Hosi S. et al.** Microbiological assay of bleomycin: inactivation, tissue distribution, and clearance. *Cancer.* 1974; 33: 1230–8.
- 96. Santrach P.J., Askin F.B., Wells R.J. et al.** Nodular form of bleomycin-related pulmonary injury in patients with osteogenic sarcoma. *Cancer.* 1989; 64: 806–11.
- 97. Holoye P.Y., Luna M.H., Mackay B. et al.** Bleomycin hypersensitivity pneumonitis. *Ann. Intern. Med.* 1978; 88: 47–9.
- 98. Martin W.G., Ristow K.M., Habermann T.M. et al.** Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7614–20.
- 99. Carlson R.W., Sikic B.J.** Continuous infusion or bolus injection in cancer chemotherapy. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99: 823–33.
- 100. Samuels M.I., Johnson P.E., Holoye P.Y. et al.** Large-dose bleomycin therapy and pulmonary toxicity. *JAMA.* 1976; 235: 1117–20.
- 101. Catravas L.D., Laza J.S., Dobuker K.J. et al.** Pulmonary endothelial dysfunction in the presence or absence of interstitial injury induced by intratracheally injected bleomycin in rabbits. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128: 740–6.
- 102. Simpson A.B., Paul J., Graham J. et al.** Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991–95; a review of patients with germ cells tumors. *Br. J. Cancer.* 1998; 78: 1061–6.
- 103. Lower E.E., Strohofer S., Baughman R.P.** Bleomycin causes alveolar macrophages from cigarette smokers to release hydrogen peroxide. *Am. J. Med. Sci.* 1988; 295: 193–7.
- 104. Boll B., Gorgen H., Fuchs M. et al.** Feasibility and efficacy of ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients: analysis of two randomized prospective multicenter trials of the German Hodgkin Study Group (HD10 and HD11) [abstract]. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010; 116: 418.
- 105. Proctor S.J., Wilkinson J., Culligan D. et al.** Comparative clinical responses of three chemotherapy schedules (VEPEMB, ABVD, CLVPP) in 175 Hodgkin lymphoma patients over 60 YS evaluated as part of the SHIELD (Hodgkin Elderly) study. *Ann. Oncol.* 2011; 22(4): 117–8.
- 106. Evens A.M., Hong F., Gordon L.I. et al.** Efficacy and tolerability of ABVD and Stanford V for Elderly Advanced-Stage Hodgkin-Lymphoma (HL): analysis from the Phase III Randomized US Intergroup Trial E2496. *Ann. Oncol.* 2011; 22(4): 118.
- 107. Behringer K., Goergen H., Borchmann P. et al.** Impact of bleomycin and dacarbazine within the ABVD regimen in the treatment of early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the GHSG HD13 trial. *EHA 2014: Abstract S1290.*
- 108. Hirsch A., Vander E.N., Straus D.J. et al.** Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1297–305.
- 109. Horning S.J., Adhikary A., Rizk N. et al.** Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 297–305.
- 110. Kaplan H.S.** Hodgkin's Disease, 2nd edition. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
- 111. Prosnitz L.R., Farber L.R., Fisher J.J. et al.** Long term remissions with combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease. *Cancer.* 1976; 37: 2826–33.
- 112. Mauch P.V., Armitage J.O., Diehl V. et al. (eds.)** Hodgkin's disease. Philadelphia, 1999.
- 113. Brincker H., Bentzen S.M.** A re-analysis of available dose-response and time-dose data in Hodgkin's disease. *J. Radiother. Oncol.* 1994; 30: 227–230.
- 114. Loeffler M., Diehl V., Pfreundschuh M. et al.** Dose-response relationship of complementary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in intermediate-stage Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15(6): 2275–87.
- 115. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А.** Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 2004.
[Yarmonenko S.P., Vainson A.A. *Radiobiologiya cheloveka i zivotnykh*. (Radiobiology of human and animal.) Moscow: Vysshaya shkola Publ., 2004.]
- 116. Jakobsson P.A., Littbrand B.** Fractionation scheme with low individual tumor doses and high total dose. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 1973; 12: 337–46.
- 117. Акимов А.А., Ильин Н.В.** Некоторые биологические аспекты лимфомы Ходжкина и новые подходы к ее терапии. *Вопросы онкологии.* 2003; 49(1): 31–40.
[Akimov A.A., Il'in N.V. Some biological aspects of Hodgkin's lymphoma and new approaches to its treatment. *Voprosy onkologii.* 2003; 49(1): 31–40. (In Russ.)]
- 118. Hall E.J.** Clinical response of normal tissues. In: *Radiobiology for the Radiologist*. Ed. by E.J. Hall, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 352.
- 119. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н., Николаева Е.Н., Смирнова Е.В.** Значение мультифракционирования дозы радиации при первичном лучевом лечении больных лимфомой Ходжкина. *Онкогематология.* 2007; 4: 47–52.
[Il'in N.V., Vinogradova Yu.N., Nikolaeva E.N., Smirnova E.V. Value of multifractionation radiotherapy dose for primary treatment of patients with Hodgkin's lymphoma. *Onkogematologiya.* 2007; 4: 47–52. (In Russ.)]
- 120. Magagnoli M., Marzo K., Balzarotti M. et al.** Dimension of Residual CT Scan Mass in Hodgkin's Lymphoma (HL) Is a Negative Prognostic Factor in Patients with PET Negative After Chemo +/- Radiotherapy. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2011; 118: Abstract 93.
- 121. Russo F., Corazzelli G., Frigeri F. et al.** A phase II study of dose-dense and dose-intense ABVD (ABVDDD-DI) without consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin lymphoma. *Haematologica.* 2014. doi: 10.1111/bjh.12862. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24673727>.
- 122. Laskar S., Kumar D.P., Khanna N. et al.** Radiation therapy for early stage unfavorable Hodgkin lymphoma: is dose reduction feasible? *Leuk. Lymphoma.* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24354681>
- 123. Boll B., Bredenfeld H., Gorgen H. et al.** Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011; 118(24): 6292–8.
- 124. Younes A., Oki Y., McLaughlin P. et al.** Phase 2 study of rituximab plus ABVD in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2012; 119(18): 4123–8.
- 125. Engert A., Haverkamp H., Kobe C. et al.** Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2012; 379(9828): 1791–9.
- 126. Younes A., Connors J.M., Park S. et al.** Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1348–56.
- 127. Демина Е.А., Тумян Г.С., Стroyakovskiy Д.Л.** Treatment results of six cycles EACOPP-14 ± RT in advanced stage Hodgkin lymphoma. Multicenters study in Russia. 9th International Symposium on Hodgkin Lymphoma, Cologne, Germany, October 12–15, 2013. *Haematologica.* 2013; 98(2): Abstract P013.
- 128. Демина Е.А.** Дискуссионные вопросы лечения распространенных стадий лимфомы Ходжкина. Материалы XVII Российского онкологического конгресса, Москва, 12–14 ноября 2013 г. *Злокачественные опухоли.* 2013; 2: 19–22.
[Demina E.A. Controversial issues of treatment of advanced stage Hodgkin's lymphoma. (Materials of XVII Russian oncological congress, Moscow, November 12–14, 2013.) *Zlokachestvennye opukholi.* 2013; 2: 19–22. (In Russ.)]
- 129. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al.** Smith et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(18): 2183–9.
- 130. LaCasce A., Bociek R.G., Matous J. et al.** Brentuximab Vedotin in Combination with Bendamustine for Patients with Hodgkin Lymphoma who are Relapsed or Refractory after Frontline Therapy. *Blood.* 2014; 124(21): Abstract 293. <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/293>
- 131. Connors J., Ansell S., Park S.I. et al.** Brentuximab Vedotin Combined with ABVD or AVD for Patients with Newly Diagnosed Advanced Stage Hodgkin Lymphoma: Long Term Outcomes. *Blood.* 2014; 124(21): Abstract 292. <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/292>
- 132. Borchmann P., Eichenauer D., Pluetschow A. et al.** Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced stage classical Hodgkin lymphoma: interim results of a randomized phase II study. <http://www.bloodjournal.org/content/122/21/4344?ssoc-checked=true>
- 133. Armand P., Ansell S.M., Lesokhin A.M. et al.** Nivolumab in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma — Preliminary Safety, Efficacy and Biomarker Results of a Phase I Study. *Blood.* 2014; 124(21): Abstract 289. <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/289>
- 134. Moskowitz C.H., Ribrag V., Michot J. et al.** PD-1 Blockade with the Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Preliminary Results from a Phase 1b Study. *Blood.* 2014; 124(21): Abstract 290. <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/290>
- 135. Lesokhin A.M., Ansell S.M., Armand P. et al.** Preliminary Results of a Phase I Study of Nivolumab (BMS-936558) in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies. *Blood.* 2014; 124(21): Abstract 291. <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/291>