

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Лимфома Ходжкина: результаты анализа данных регионального регистра (Волгоград)

К.Д. Капланов^{1,2}, Н.П. Волков¹, Т.Ю. Клиточенко¹, И.В. Матвеева¹, А.Л. Шипаева¹, М.Н. Широкова¹, Н.В. Давыдова³, Э.Г. Гемдзян⁴

¹ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138

² ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», ул. Рокоссовского, д. 1Г, Волгоград, Российская Федерация, 400081

³ ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2», ул. Ангарская, д. 114А, Волгоград, Российская Федерация, 400081

⁴ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

Актуальность. В настоящей работе рассматриваются возможности терапии первой и второй линий, а также значение различных факторов риска в популяции всех впервые выявленных больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) за 14-летний период, по данным регионального регистра (Волгоград).

Материалы и методы. С 2003 по 2017 г. в популяционный регистр отделения гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» включены все пациенты с впервые установленным диагнозом ЛХ ($n = 622$): 272 (44 %) мужчины, 350 (56 %) женщин, в возрасте 18–84 года (средний возраст 38 лет, медиана 33 года). Пациенты с ранними стадиями без факторов риска — 97 (16 %), ранними стадиями с факторами риска — 165 (27 %), с распространенными стадиями — 360 (59 %), симптомами интоксикации (В-стадия) — 308 (50 %), наличием большого очага опухоли (≥ 10 см) — 179 (29 %). Лечение по схеме ABVD получало 190 (30,5 %) больных, усиленный BEACO(D)PP — 39 (6 %), BEACO(D)PP-14 — 159 (26 %), стандартный BEACO(D)PP — 200 (32 %), IVDG — 25 (4 %), другие режимы — 9 (1,5 %). Вторую линию терапии получало 120 (19 %) из 622 больных. На конец августа 2018 г. под наблюдением оставалось 514 (83 %) человек, умерло — 108 (17 %). Значение международного прогностического индекса (IPS), ПЭТ и других параметров было оценено в многофакторном регрессионном анализе Кокса. Фармакоэкономическая составляющая различий между опциями терапии первой линии была проанализирована с помощью модели Маркова.

Результаты. В группе пациентов с распространенными стадиями ЛХ, получавших интенсифицированные варианты BEACO(D)PP (усиленный и BEACO(D)PP-14),

LYMPHOID TUMORS

Hodgkin's Lymphoma: Analysis Results of Volgograd Regional Registry

KD Kaplanov^{1,2}, NP Volkov¹, TYu Klitochenko¹, IV Matveeva¹, AL Shipaeva¹, MN Shirokova¹, NV Davydova³, EG Gemdzhian⁴

¹ Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, 78 Zemlyachki str., Volgograd, Russian Federation, 400138

² Volgograd Medical Scientific Center, 1G Rokossovskogo str., Volgograd, Russian Federation, 400081

³ Consultation and Diagnosis Polyclinic No. 2, 114A Angarskaya str., Volgograd, Russian Federation, 400081

⁴ National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

ABSTRACT

Background. The present paper discusses feasibility of first- and second-line therapies as well as the significance of different risk factors in the population of all patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphomas (HL) in a 14-year period based on the data of Volgograd regional registry.

Materials & Methods. During the period 2003 to 2017 the population registry of Department of Hematology of Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary included the data of all the patients with newly diagnosed HL ($n = 622$): 272 (44 %) men and 350 (56 %) women aged 18 to 84 years (mean age 38 years, median age 33 years). There were 97 (16 %) patients with early stages and without risk factors, 165 (27 %) patients with early stages and risk factors, 360 (59 %) patients with advanced stages, 308 (50 %) patients with toxic symptoms (stage B), and 179 (29 %) patients with bulky tumor lesions (≥ 10 cm). ABVD treatment regimen was administered in 190 (30.5 %) patients, increased-dose BEACO(D)PP in 39 (6 %) patients, BEACO(D)PP-14 in 159 (26 %) patients, standard BEACO(D)PP in 200 (32 %) patients, IVDG in 25 (4 %) patients, and other regimens in 9 (1.5 %) patients. The second-line treatment was administered in 120 (19 %) out of 622 patients. By the end of August 2018, the number of followed-up patients was 514 (83 %), 108 (17 %) patients had died. The prognostic value of the International Prognostic Score (IPS), PET, and other factors was assessed by means of Cox's multivariate regression analysis. Pharmacoeconomic analysis of differences between options of first-line therapy was based on Markov model.

Results. In the group of patients with advanced HL stages treated with escalated BEACO(D)PP (the increased-dose regimen and BEACO(D)PP-14) 5- and 10-year overall survival

5- и 10-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 83 и 74 % соответственно, медиана ОВ не достигнута. На фоне стандартного BEACO(D)PP при распространенных стадиях ЛХ медиана ОВ была 139 мес. (11,6 года), показатели 5- и 10-летней ОВ — 68 и 54 % соответственно ($p = 0,012$). В группе с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом, где применялись интенсифицированные варианты BEACO(D)PP, 5- и 10-летняя ОВ была 100 и 90 % соответственно, в объединенной группе ABVD и стандартного BEACO(D)PP — 83 и 75 % ($p = 0,035$). Замена прокарбазина на дакарбазин в стандартном и усиленных вариантах BEACOPP не отразилась на эффективности терапии. Марковский анализ показал преимущество интенсифицированных вариантов лечения для ранних стадий с неблагоприятным прогнозом и для распространенных стадий в количестве лет добавленной жизни. Из 7 факторов IPS на ОВ значимо влияли мужской пол, возраст ≥ 45 лет, гемоглобин < 105 г/л и альбумин < 40 мг/л. На основании этих данных предложен скорректированный прогностический индекс.

Заключение. Преимущество интенсифицированной стратегии терапии первой линии при ЛХ находит отражение в показателях выживаемости и имеет фармакоэкономическое обоснование. Значение некоторых лабораторных факторов риска IPS может быть пересмотрено; в частности, очевидно возрастающее значение ПЭТ для прогнозирования потребности в терапии «спасения».

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, BEACO(D)PP, ABVD, международный прогностический индекс, анализ выживаемости, фармакоэкономика, модель Маркова, «добавленные годы жизни» (LYG), «отношение затраты-эффективность» (ICER).

Получено: 21 февраля 2019 г.

Принято в печать: 17 сентября 2019 г.

Для переписки: Камилль Даниялович Капланов, канд. мед. наук, ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138; e-mail: kamilos@mail.ru

Для цитирования: Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю. и др. Лимфома Ходжкина: результаты анализа данных регионального регистра (Волгоград). Клиническая онкогематология. 2019;12(4):363–76. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-363-376

(OS) was 83 % and 74 %, respectively, OS median was not reached. On standard BEACO(D)PP patients with advanced HL stages had OS median of 139 months (11.6 years) and 5- and 10-year OS of 68 % and 54 %, respectively ($p = 0,012$). In the group of patients with early stages and poor prognosis treated with escalated regimens BEACO(D)PP 5- and 10-year OS was 100 % and 90 %, respectively, in the combined group treated with ABVD and standard BEACO(D)PP it was 83 % and 75 % ($p = 0.035$). Replacement of procarbazine with dacarbazine in the standard and increased-dose BEACOPP regimens did not affect treatment efficacy. Markov analysis demonstrated the advantages of the escalated regimens for treatment of early stages with poor prognosis and advanced stages in terms of life years gained. Out of 7 IPS factors male sex, age ≥ 45 years, hemoglobin < 105 g/L, and albumin < 40 mg/L significantly impacted OS. Based on these data an adjusted prognostic index was suggested.

Conclusion. The advantage of the escalated strategy of first-line therapy in HL is reflected in survival parameters and is based on pharmacoeconomic evidence. The significance of some laboratory IPS risk factors can be reviewed; most obvious is increasing importance of PET for predicting the need for salvage therapy.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, BEACO(D)PP, ABVD, International Prognostic Score, survival analysis, pharmacoeconomics, Markov model, life years gained (LYG), incremental cost-effectiveness ratio (ICER).

Received: February 21, 2019

Accepted: September 17, 2019

For correspondence: Kamil Daniyalovich Kaplanov, MD, PhD, 78 Zemlyachki str., Volgograd, Russian Federation, 400138; e-mail: kamilos@mail.ru

For citation: Kaplanov KD, Volkov NP, Klitochenko TYu, et al. Hodgkin's Lymphoma: Analysis Results of Volgograd Regional Registry. Clinical oncohematology. 2019;12(4):363–76 (In Russ). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-363-376

ВВЕДЕНИЕ

Среди всех злокачественных опухолей лимфатической ткани в возрастной группе 15–30 лет классическая лимфома Ходжкина (ЛХ) занимает около 15–25 % [1]. Второй возрастной пик заболеваемости ЛХ наблюдается после 55 лет [2]. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности при ЛХ в РФ в 2017 г. составили 1,97 и 0,39 случая на 100 000 населения соответственно, в Волгоградской области — 2,53 и 0,29 [3].

Причины и факторы риска развития ЛХ пока не определены. Скорее всего, имеют значение наследственные, вирусные и иммуносупрессивные факторы. Так, у однополых детей родителей с ЛХ риск развития заболевания в 10 раз выше [4, 5]. У моно-

зиготного близнеца родителя с ЛХ риск заболевания значительно повышен по сравнению с дизиготным близнецом родителя с ЛХ [6, 7]. Эпидемиологические и серологические исследования показали участие вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) в этиологии ЛХ. Геном ВЭБ был обнаружен в образцах опухоли пациентов с ЛХ [8]. Вероятно, применительно к патогенезу речь идет скорее об аномальном иммунном ответе на инфекцию. Вместе с тем имеются данные о снижении риска заболеваемости ЛХ и протективном эффекте детских инфекций, таких как ветряная оспа, эпидемический паротит, коклюш и краснуха [9]. Наличие иммуносупрессии, включая ВИЧ, повышает риск развития ЛХ, ассоциируется с распространенными стадиями, атипичными очагами поражения и плохими результатами терапии первой линии [10, 11].

Совершенствование лучевого и химиотерапевтического методов, прогресс в развитии комбинированной терапии привели к значительному улучшению результатов лечения при ЛХ. В настоящее время более 80 % всех пациентов с впервые установленной ЛХ моложе 60 лет могут быть излечены от данного заболевания. Однако результаты в группе с неудачами терапии первой линии — рецидивами и рефрактерностью — остаются неудовлетворительными даже в эпоху высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Таким образом, с одной стороны, оптимизация терапии происходит и будет происходить в дальнейшем в сторону снижения риска потенциальных отдаленных осложнений в группе излечиваемых пациентов. С другой стороны, востребованы опции воздействия на патогенетические мишени ЛХ в группе пациентов с рефрактерностью к стандартной комбинированной терапии. Вероятно, некоторые доступные рутинные клинико-лабораторные факторы все же позволяют выделить пациентов с низким и высоким риском неудач индукционной терапии и в какой-то мере являются инструментом снижения риска недостаточного лечения одних и избыточного лечения других пациентов.

Так, для ранних стадий ЛХ прогностически неблагоприятными факторами являются наличие массивной опухоли («bulky») в средостении, вовлеченность более 3 лимфатических зон, ускорение СОЭ > 50 мм/ч и экстранодальное поражение [12, 13]. Для распространенных стадий заболевания была предложена международная шкала, включившая 7 параметров: возраст 45 лет и старше, наличие IV стадии заболевания, мужской пол, число лейкоцитов не менее 15 000/мкл, лимфоцитов менее 600/мкл, концентрация альбумина в сыворотке менее 40 мг/л и уровень гемоглобина менее 105 г/л. В исследовании Германской группы по лечению ЛХ (GHSG) было показано, что у пациентов с 5 факторами и более вероятность 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляла 42 %, в то время как при отсутствии описанных факторов риска данный показатель был 84 % [14]. В предельно упрощенной схеме обращение к группам риска имеет значение при выборе между режимами первой линии АВВД и интенсифицированными вариантами ВЕАСОРР. В этом смысле ПЭТ-адаптированная стратегия является более современным предложением решения вопроса о выборе объема терапии. Исследования в группах с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом и при распространенных стадиях — протоколы EORTC/LYSA/FIL H10 и RATHL соответственно — показали возможность достижения удовлетворительных результатов, несмотря на менее интенсивное начало терапии по схеме АВВД, но с возможностью адресного применения интенсифицированных вариантов ВЕАСОРР в случаях ПЭТ-положительного результата после первых двух циклов АВВД [15, 16].

Эволюция в терапии рецидивов/рефрактерной ЛХ была связана прежде всего с использованием в качестве мишеней аберрантного фенотипа опухо-

левых клеток и особенностей аномалии сигнальных и онкогенных путей, влияющих на формирование иммунной толерантности клеток микроокружения к опухолевому клону. Пока данное направление касается второй и последующих линий терапии, но, возможно, в ближайшее время ряд биологических маркеров позволит разработать новый инструмент для стратификации рисков и выбора терапии. Применение конъюгированного с ингибитором митотического веретена анти-CD30-антитела брентуксимаба ведотина и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, таких как ниволюмаб и пембролизумаб, продемонстрировало успех в лечении рецидивов/рефрактерной ЛХ, значительно превосходящий возможности доступной цитостатической химиотерапии. Более того, факторы, определяющие ускоренную экспансию опухолевого клона и распространенные стадии, а также сниженные показатели ВБП являются положительными предикторами ответа на новые агенты. Так, по крайней мере два следствия амплификации 9 p24.1 в клетках Березовского—Рид—Штернберга связаны с прогрессированием и большой опухолевой массой — это усиление сигнального пути JAK-2 и гиперэкспрессия PD-L1 (CD274/B7-H1) и PD-L2 (CD273/B7-DC). Последняя играет важную роль в защите опухолевых клеток от цитотоксической реакции нормального Т-клеточного окружения. Вместе с тем именно экспрессия PD-L1 и антигенов МНС II класса являются факторами хорошего ответа на анти-PD-1-агенты [17–19].

Арсенал современных возможностей терапии неудач ЛХ повышает интерес к результатам реальной практики и их отличиям от данных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Какова реальная частота и структура неудач индукции и всегда ли очевидна связь с выбранным вариантом терапии первой линии? Исследовательская группа из Нидерландов проанализировала различия между результатами лечения ЛХ в группе включенных в клинические исследования EORTC в период 1986–2004 гг. и получавших лечение вне клинических исследований. Анализ с поправкой на возраст и базовые характеристики распространенности заболевания не показал статистически значимых различий в 10- и 20-летней общей выживаемости (ОВ) между группами [20]. Исследование еще раз свидетельствует об очевидном пределе возможностей химио- и лучевой терапии ЛХ, несмотря на высокие показатели курабельности в целом.

Порядок неизбежных затрат, связанных с пришедшими в практику иммунотерапией и ингибиторами контрольных иммунных точек, несоразмерен с затратами на ВДХТ с аутоТГСК. В ряде случаев безальтернативная необходимость применения новых методов не исключает последующую аутоТГСК или может иметь место после нее. Таким образом, длительный срок наблюдения за популяцией больных, получавшей терапию уже в соответствии с рекомендациями, разработанными в 2000-е годы, позволяет определить характеристики и количество нуждающихся в новых средствах групп больных.

В наших ранних исследованиях, посвященных результатам терапии ЛХ и факторам риска, основной

акцент мы делали на оценку эффекта интенсифицированных вариантов ВЕАСОРР [21, 22]. В данной работе мы анализируем частоту неудач терапии первой линии в популяции пациентов с ЛХ и фармако-экономические аспекты современной терапии второй и третьей линий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Популяционный регистр включает информацию о 622 первичных пациентах с ЛХ, выявленных с сентября 2003 г. по декабрь 2017 г. на территории Волгоградской области. Особенность региона заключается в маршрутизации всех пациентов со злокачественными лимфопрлиферативными заболеваниями в ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» для верификации нозологической формы и последующего лечения в условиях гематологического отделения. Средний возраст во всей группе составил 38 лет, медиана — 33 года (диапазон 18–84 года), мужчин было 272 (44 %), женщин — 350 (56 %). Общая характеристика всей группы представлена в табл. 1, описание схем терапии — в табл. 2.

Таблица 1. Характеристика пациентов ($n = 622$)

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Мужчины	272	44,0
Женщины	350	56,0
Стадия по Ann Arbor		
I	40	6,4
II	255	41,0
III	144	23,0
IV	183	29,6
В-симптомы	308	50,0
Очаг опухоли размером ≥ 10 см («bulky»)	179	29,0
Ранние стадии без факторов риска	97	16,0
Ранние стадии с факторами риска (промежуточный риск)	165	27,0
Распространенные стадии (высокий риск)	360	59,0
Международный прогностический индекс (индекс Хасенкливера—Диля), баллы		
0	64	10,0
1	154	25,0
2	167	27,0
3	147	24,0
4	64	10,0
5	22	3,4
6	4	0,6
Терапия первой линии		
ABVD	190	30,5
ВЕАСО(D)PP усиленный	39	6,0
ВЕАСО(D)PP-14	159	26,0
ВЕАСО(D)PP стандартный	200	32,0
IVDG	25	4,0
Другие	9	1,5
Остаются под наблюдением	514	83,0
Умерли	108	17,0

Статистический и фармакоэкономический анализы

Статистическая обработка данных проводилась с использованием анализа выживаемости (методом Каплана—Мейера), логистической регрессии и регрессии Кокса (модель пропорциональных рисков). Для фармакоэкономического анализа применялась модель Маркова. Стоимость линий терапии рассчитывалась с учетом предельных отпускных цен Государственного регистра лекарственных средств (на июль 2018 г.). Для расчетов использовались статистические пакеты SPSS (версия 21) и R (версия 3.4.3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов с распространенными стадиями ЛХ, получавших интенсифицированные варианты ВЕАСО(D)PP (усиленный и ВЕАСО(D)PP-14), 5- и 10-летняя ОВ составила 83 и 74 % соответственно, медиана ОВ не достигнута. На фоне стандартного ВЕАСО(D)PP при распространенных стадиях ЛХ медиана ОВ была 139 мес. (11,6 года), показатели 5- и 10-летней ОВ составили 68 и 54 % соответственно ($p = 0,012$) (рис. 1). Среди 20 умерших в группе интенсифицированной терапии был 1 случай вторичного острого лимфобластного лейкоза, в группе стандартного ВЕАСО(D)PP — 2 случая острого миелобластного лейкоза.

Необходимо отметить, что анализ ОВ, представленный на рис. 1, включает все летальные исходы в группе с распространенными стадиями. При исключении ряда случаев из расчетов по Каплану—Мейеру, как это допускается в некоторых зарубежных исследованиях ЛХ [30], показатели могут довольно отчетливо изменяться. Речь идет о пациентах с исходным прогностически неблагоприятным статусом и сопутствующими заболеваниями, повлекшими нарушение интервалов между курсами и уменьшение запланированного объема терапии. Так, прерывание терапии имело место у 3 пациентов по причине реактивации вирусных гепатитов и у 5 пациентов с исходным показателем ECOG 3 балла, большой опухолевой массой и тяжелыми токсическими осложнениями. Исключение данных случаев из анализа приводит к улучшению показателя 10-летней ОВ, который достигает 81 %. Это также следует учитывать при прямом сопоставлении результатов в отчетах клинических исследований и в реальной клинической практике.

В группе с ранними стадиями и неблагоприятными факторами риска (промежуточный риск) из 54 пациентов, получавших интенсифицированные варианты ВЕАСО(D)PP, известно о смерти только 1 пациента. Причиной летального исхода стала вторая злокачественная опухоль — центральный рак легкого (аденокарцинома), диагностированный через 6 лет после окончания 6 циклов усиленного ВЕАСО(D)PP и последующей лучевой терапии на область остаточного конгломерата в средостении.

Медиана ОВ не достигнута, 5- и 10-летняя ОВ составляет 100 и 90 % соответственно. В объединенной группе пациентов с промежуточным риском заболевания, получивших программы ABVD ($n = 49$)

Таблица 2. Схемы лечения лимфомы Ходжкина

Схема	Препараты и дозы	Примечание
ABVD (6–8 циклов)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Доксорубин 25 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни 2. Блеомицин 10 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни 3. Винбластин 6 мг/м² (суммарно не более 10 мг) в/в в 1-й и 15-й дни 4. Дакарбазин 375 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни 5. Лечение возобновляется на 29-й день 	При назначении лечения по схеме ABVD у больных с распространенными стадиями 5-летняя безрецидивная выживаемость не превышает 60–70 %
BEACO(D)PP усиленный (эскалированный) (6 циклов)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Этопозид 200 мг/м² в/в в 1–3-й день 2. Доксорубин 35 мг/м² в/в в 1-й день 3. Циклофосфамид 1250 мг/м² в/в в 1-й день 4. Винкрестин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в на 8-й день 5. Блеомицин 10 мг/м² в/в на 8-й день 6. Прокарбазин 100 мг/м² внутрь в 1–7-й день (возможна замена на дакарбазин 375 мг/м² в/в в 1-й день — BEACODPP усиленный) 7. Преднизолон 40 мг/м² внутрь в 1–14-й день 8. Г-КСФ подкожно в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов с 8-го по 12-й день или до восстановления показателей лейкоцитов <p>Лечение возобновляется на 22-й день</p>	При назначении лечения по схеме BEACO(D)PP усиленный у больных с распространенными стадиями 10-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, — 82 %. Отмечается высокая частота и глубокая гематологическая токсичность, а также повышается риск инфекционных осложнений
BEACO(D)PP-14 (8 циклов)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й день 2. Доксорубин 25 мг/м² в/в в 1-й день 3. Циклофосфамид 650 мг/м² в/в в 1-й день 4. Винкрестин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в на 8-й день 5. Блеомицин 10 мг/м² в/в на 8-й день 6. Прокарбазин 100 мг/м² внутрь в 1–7-й день (возможна замена на дакарбазин 375 мг/м² в/в в 1-й день — BEACODPP-14) 7. Преднизолон 40 мг/м² внутрь в 1–7-й день (отмена преднизолона за 1 день на 8-й день цикла, при возникновении синдрома отмены — за 3 дня) 8. Г-КСФ подкожно на 9–13-й день в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов <p>Лечение возобновляется на 15-й день</p>	У больных моложе 50 лет с наличием симптомов интоксикации, а также с IPS 3–7 баллов 8 циклов BEACO(D)PP-14 может рассматриваться как альтернатива 6 циклам усиленного BEACO(D)PP. Менее выражена гематологическая токсичность в сравнении с усиленным BEACO(D)PP
BEACO(D)PP стандартный (8 циклов)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й день 2. Блеомицин 10 мг/м² в/в на 8-й день 3. Доксорубин 25 мг/м² в/в в 1-й день 4. Циклофосфамид 650 мг/м² в/в в 1-й день 5. Винкрестин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в на 8-й день 6. Прокарбазин 100 мг/м² внутрь в 1–7-й день (возможна замена на дакарбазин 375 мг/м² в/в в 1-й день — BEACODPP стандартный) 7. Преднизолон 40 мг/м² внутрь в 1–14-й день <p>Лечение возобновляется на 22-й день</p>	У больных с распространенными стадиями эффективность стандартного BEACO(D)PP не превышает эффективности ABVD
IVDG (6 циклов)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Идарубин — 5 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни 2. Винбластин — 5 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни 3. Дакарбазин — 375 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни 4. Гемцитабин — 800 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни <p>Лечение возобновляется на 29-й день (перерыв между циклами 2 нед.). Редукция дозы гемцитабина до 500 мг/м², дакарбазина — до 300 мг/м² предусмотрена при количестве лейкоцитов < 2 × 10⁹/л и/или тромбоцитов < 75 × 10⁹/л ко дню очередного введения препаратов или при лейкопении IV степени по критериям ВОЗ длительностью > 4 дней в период предыдущего цикла</p>	Программа разработана в гематологическом отделении ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» (К.Д. Капланов и соавт. [26]) как альтернатива ABVD для пожилых больных с распространенными стадиями и сопутствующей сердечной и/или легочной патологией (исключается риск развития блеомицин-ассоциированного легочного фиброза, снижается риск антрациклиновых кардиотоксических осложнений за счет включения менее кардиотоксичного идарубина)

IPS — международный прогностический индекс; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

и BEACO(D)PP ($n = 54$), умерло 17 человек. Медиана ОВ — 141 мес. (11,7 года), 5- и 10-летняя ОВ составляет 83 и 75 % соответственно ($p = 0,035$) (рис. 2).

Влияние на ОВ замены прокарбазина на дакарбазин было проанализировано, учитывая численность пациентов, сбалансированность групп по другим факторам риска, сроки начала терапии и период наблюдения. На рис. 3 представлены кривые ОВ пациентов с распространенными стадиями ЛХ, получавших интенсифицированные варианты BEACODP ($n = 90$) и BEACOPP ($n = 54$). Медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп, 5- и 10-летняя ОВ в группе с включением дакарбазина составила 82 и 71 % соответственно, в группе с прокарбазином — 85 и 71 % ($p = 0,4$).

В группе пациентов с ранними стадиями и неблагоприятными факторами (промежуточный риск) также не отмечено отрицательного влияния замены прокарбазина на дакарбазин на показатели ОВ. Пациенты в группах получали соответственно интенсифицированные варианты BEACODP ($n = 26$) и BEACOPP ($n = 29$). Медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп; 5- и 10-летняя ОВ в группе с включением дакарбазина составила 100 и 86 % соответственно, в группе с прокарбазином — 100 % ($p = 0,8$) (рис. 4).

В однофакторном анализе проанализировано влияние каждого из входящих в международный прогностический индекс (IPS) параметров на бесслучайную выживаемость (БСВ) и ОВ. Результаты

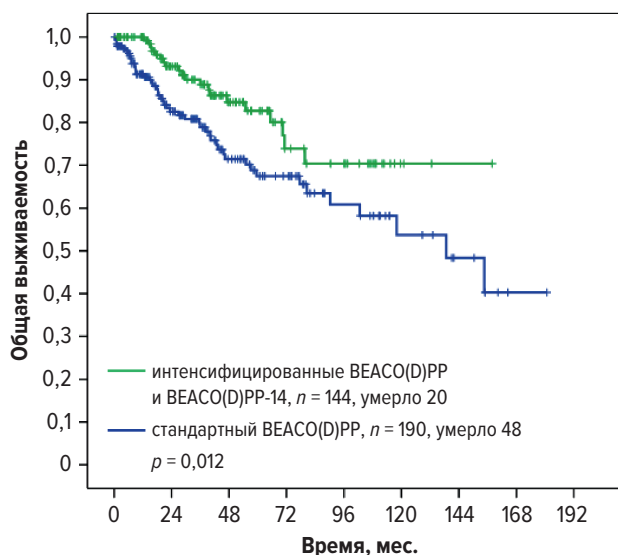


Рис. 1. Общая выживаемость в группах пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, получавших стандартную и интенсифицированные программы BEACO(D)PP

Fig. 1. Overall survival in groups of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma treated with standard and escalated BEACO(D)PP regimens

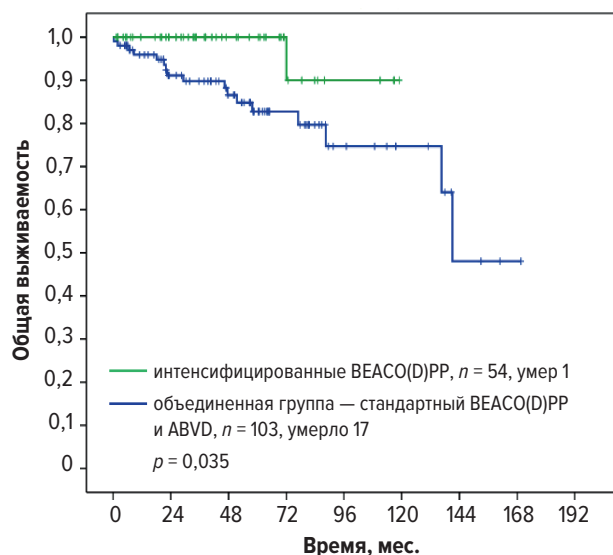


Рис. 2. Общая выживаемость в группах пациентов с промежуточными стадиями лимфомы Ходжкина, получавших интенсифицированные варианты BEACO(D)PP и неинтенсивную терапию (объединенная группа — стандартный BEACO(D)PP и ABVD)

Fig. 2. Overall survival in groups of patients with mid-stage Hodgkin's lymphoma treated with escalated BEACO(D)PP regimens and non-intensive therapy (combined group with standard BEACO(D)PP + ABVD)

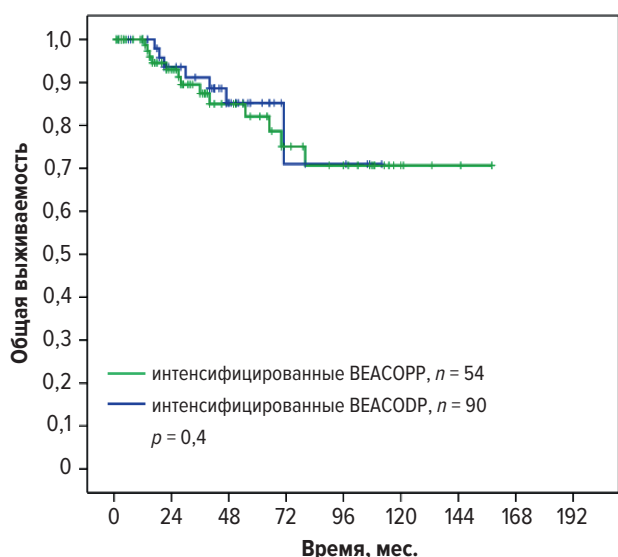


Рис. 3. Общая выживаемость в группах пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, получавших прокарбазин или дакарбазин в интенсифицированных программах BEACO(D)PP

Fig. 3. Overall survival in groups of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma treated with procarbazine or dacarbazine within escalated BEACO(D)PP protocols

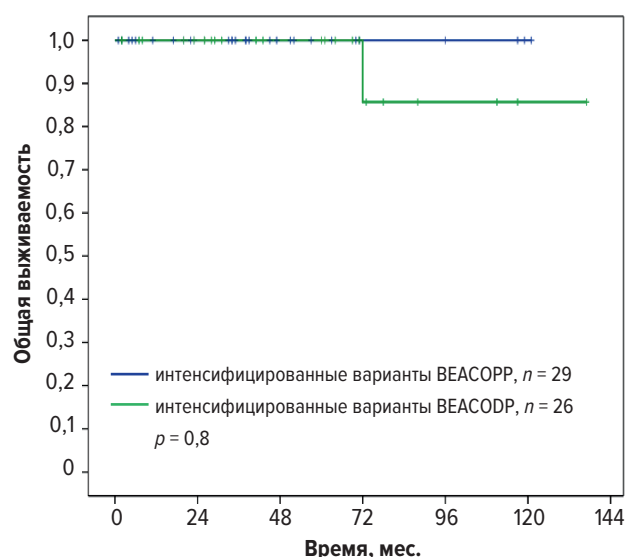


Рис. 4. Общая выживаемость в группах пациентов с ранними стадиями лимфомы Ходжкина и неблагоприятными факторами (промежуточный риск), получавших прокарбазин или дакарбазин в интенсифицированных программах BEACO(D)PP

Fig. 4. Overall survival in groups of patients with early-stage Hodgkin's lymphoma and poor prognosis (intermediate risk) treated with procarbazine or dacarbazine within escalated BEACO(D)PP protocols

одно- и многофакторного анализов для каждого из параметров IPS представлены в табл. 3–5.

Как видно из представленных данных в табл. 4–5, в процедуре пошаговой регрессии утрачивают свое независимое прогностическое значение и отсутствуют в окончательном уравнении факторы «лимфоцитопения» и «стадия IV» для ОБ, «лимфоцитопения» и «гемоглобин < 105 г/л» для БСВ. Интересно, что и для БСВ значение фактора «стадия IV» в сравнении с другими параметрами многофакторной модели

было наименьшим как по величине коэффициента регрессии, так и по критерию p ($p = 0,063$).

На рис. 5 приводятся кривые ОБ в зависимости от количества баллов IPS (рассчитанных без использования параметров, оказавшихся статистически незначимыми) и с объединением групп больных, статистически значимо не различающихся по ОБ. Так, при распространенной ЛХ в группе без факторов риска 5- и 10-летняя ОБ составляет 93 и 93 % соответственно, с 1–2 баллами — 80 и 69 %, с 3–4 бал-

лами — 44 и 27 % соответственно. Различие группы с 3–4 факторами риска по сравнению с остальными оказалось статистически значимым ($p < 0,001$).

Обращая внимание на столь низкие показатели ОБ в группе с 3–4 баллами, следует отметить, что из 84 входящих в нее пациентов 16 (19 %) были старше 65 лет и из 36 умерших 6 принадлежали к этой возрастной группе.

Важно, что в группе больных с распространенными стадиями ЛХ, получавших интенсифицированные варианты BEACO(D)PP, очевидна тенденция к улучшению показателей ОБ. Так, в группе с 1–2 баллами 5- и 10-летняя ОБ составила 87 и 75 % соответственно, с 3–4 баллами — 71 и 54 %. Различия между группами без факторов риска и группой с 3–4 баллами,

а также между группами с 1–2 и 3–4 баллами носят статистически значимый характер ($p < 0,001$) (рис. 6). Интересно, что при отсутствии факторов риска показатели ОБ, по-видимому, могут быть удовлетворительными и на фоне неинтенсивной химиотерапии (малочисленность этой группы не позволяет делать уверенных выводов). С большой долей вероятности можно заключить, что отсутствие факторов риска при распространенных стадиях улучшает ОБ.

На следующем этапе мы проанализировали эффективность терапии второй линии (сравнимые по эффективности программы DHAP и IGEV) и связь ее назначения с другими прогностическими параметрами. Вторую линию получало 120 (19 %) из 622 больных (табл. 6).

Как следует из представленных в табл. 6 данных, частота назначения второй линии среди получавших интенсифицированные BEACO(D)PP ($n = 198$) и стандартный BEACO(D)PP ($n = 200$) была 43 (22 %) и 52 (26 %) соответственно без статистически значимой разницы ($p = 0,35$). По очевидным соображениям мы не сравнивали частоту назначения терапии «спасения» в группах ABVD или IVDG с группами BEACO(D)PP, поскольку ABVD получали и пациенты с ранними стадиями без факторов риска, у которых частота неудач заведомо низкая, а схема IVDG назначалась пожилым пациентам с сердечно-легочными сопутствующими заболеваниями. Частота назначения второй линии при ранних стадиях с неблагоприятными факторами ($n = 165$) и при распространенных стадиях ($n = 360$) была в пределах тенденции — 27 (16 %) и 85 (24 %) соответственно ($p = 0,07$). Частота назначения режимов «спасения» в подгруппах пациентов наглядно представлена на рис 7.

Таким образом, по частоте неудач терапии первой линии эти группы сравнимы, что подтверждает актуальность дискуссии о целесообразности интенсификации индукционного этапа в группе ранних стадий с факторами риска.

Вторую линию получало 120 (19 %) из 622 больных. В группе пациентов, прошедших терапию «спасения», 5-летняя ОБ составила 55 %, 10-летняя — 32 %, медиана — 77 мес. (6,4 года) (рис. 8). Умерло 53 (44 %) пациента, остаются под наблюдением — 67 (56 %).

Таблица 3. Влияние факторов IPS на показатели общей (ОБ) и бессобытийной выживаемости (БСВ)

Фактор	5-; 10-летняя ОБ	5-; 10-летняя БСВ	<i>p</i> (для различий ОБ и БСВ)
Пол			
Мужчины	71 %; 51 %	61 %; 50 %	< 0,001
Женщины	85 %; 76 %	73 %; 72 %	0,003
Возраст, лет			
< 45	85 %; 71 %	73 %; 69 %	0,002
≥ 45	63 %; 50 %	55 %; 48 %	< 0,001
Стадия по Ann Arbor			
I–III	82 %; 68 %	71 %; 65 %	0,020
IV	74 %; 61 %	61 %; 57 %	0,063
Лейкоциты в 1 мкл			
< 15 000	80 %; 66 %	70 %; 65 %	0,020
≥ 15 000	74 %; 63 %	60 %; 51 %	0,060
Лимфоциты в 1 мкл			
< 600	75 %; 69 %	61 %; 50 %	0,400
≥ 600	80 %; 65 %	69 %; 65 %	0,130
Альбумин сыворотки, мг/л			
< 40	75 %; 60 %	64 %; 57 %	< 0,001
≥ 40	89 %; 86 %	78 %; 78 %	< 0,001
Гемоглобин, г/л			
< 105	71 %; 62 %	62 %; 58 %	0,007
≥ 105	82 %; 67 %	71 %; 65 %	0,030

Таблица 4. Влияние факторов IPS для лимфомы Ходжкина на общую выживаемость. Многофакторный регрессионный анализ Кокса

Фактор	Коэффициент β	Стандартная ошибка	Тест Вальда	<i>p</i>	ОР	95% ДИ
Пол	0,69	0,2	11,6	0,001	2,0	1,3–2,9
Возраст ≥ 45 лет	0,87	0,2	19,5	< 0,001	2,4	1,6–3,5
Гемоглобин < 105 г/л	0,52	0,21	6	0,014	1,7	1,1–2,5
Альбумин < 40 мг/л	0,94	0,29	10,2	0,001	2,6	1,4–4,5

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОР — отношение рисков.

Таблица 5. Влияние факторов IPS для лимфомы Ходжкина на бессобытийную выживаемость. Многофакторный регрессионный анализ Кокса

Фактор	Коэффициент β	Стандартная ошибка	Тест Вальда	<i>p</i>	ОР	95% ДИ
Пол	0,42	0,15	7,4	0,006	1,5	1,1–2,1
Возраст ≥ 45 лет	0,41	0,16	6,4	0,011	1,5	1,1–2,1
Альбумин < 40 мг/л	0,63	0,19	11,1	0,001	1,9	1,3–2,7
Стадия IV	0,3	0,16	3,5	0,063	1,3	0,9–1,9

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОР — отношение рисков.

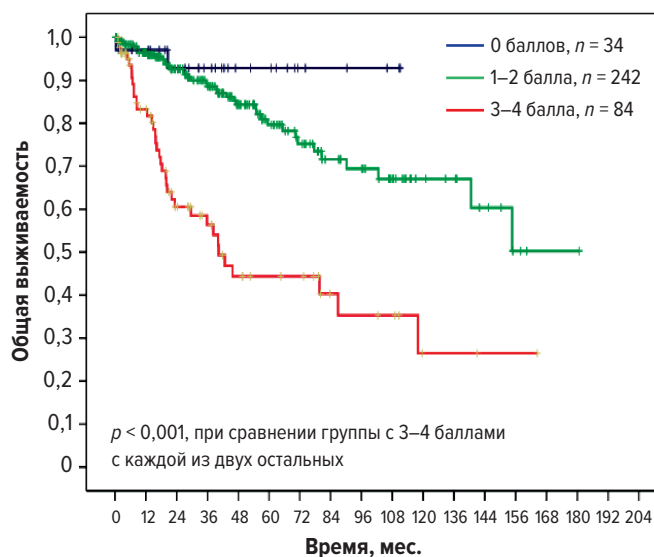


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с лимфомой Ходжкина в группах IPS с поправкой на исключенные факторы

Fig. 5. Overall survival of Hodgkin's lymphoma patients in the IPS groups adjusted for excluded factors

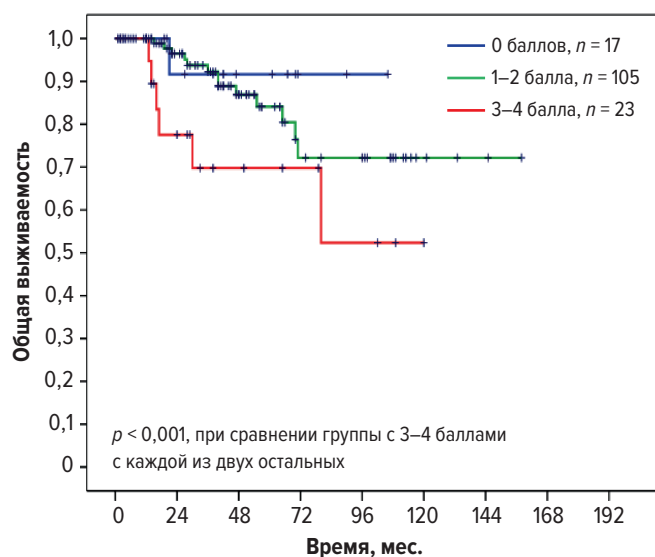


Рис. 6. Общая выживаемость пациентов с лимфомой Ходжкина в группах IPS с поправкой на исключенные факторы при лечении интенсифицированными программами BEACO(D)PP

Fig. 6. Overall survival of Hodgkin's lymphoma patients in the IPS groups adjusted for excluded factors on escalated BEACO(D) PP therapy

В однофакторном анализе оценено влияние параметров IPS для ЛХ, а также наличие «bulky», В-симптомов и экстранодального вовлечения на назначение терапии второй линии. Значимое влияние отмечено для следующих факторов: стадия IV, концентрация альбумина менее 40 г/л, наличие «bulky» и В-симптомов. Многофакторная модель (логистическая регрессия) показала независимую значимость «bulky» (отношение рисков [ОР] 2,0; $p = 0,002$) и В-симптомов (ОР 2,5; $p < 0,001$). Однако существенное значение данных ПЭТ при определении тактики лечения по окончании первой линии заставило определить связь указанного параметра с другими

Таблица 6. Распределение назначения второй линии терапии в подгруппах в соответствии с факторами риска

Фактор	Терапия второй линии (n = 120)	Без терапии второй линии (n = 502)	p
Пол			
Мужчины (n = 272)	58	214	0,150
Женщины (n = 350)	62	288	
Возраст			
< 45 лет (n = 457)	97	360	0,050
≥ 45 лет (n = 165)	23	142	
Стадии			
Ранние без факторов риска (n = 97)	8	89	0,070 (ранние с факторами риска vs распространенные стадии)
Ранние с факторами риска (n = 165)	27	138	
Распространенные (n = 360)	85	275	
Режимы терапии			
BEACO(D)PP усиленный (n = 198)	43	155	0,350 (усиленный vs стандартный)
BEACO(D)PP стандартный (n = 200)	52	148	
ABVD (n = 190)	18	172	
Гемоглобин			
< 105 г/л (n = 154)	38	116	0,060
≥ 105 г/л (n = 468)	82	386	
Альбумин			
< 40 г/л (n = 412)	89	323	0,042
≥ 40 г/л (n = 210)	31	89	
Лейкоциты			
< 15 000/мкл (n = 541)	441	100	0,230
≥ 15 000/мкл (n = 81)	20	61	
Лимфоциты			
< 600/мкл (n = 61)	9	52	0,400
≥ 600/мкл (n = 561)	111	450	
Стадия			
I–III (n = 439)	74	365	0,020
IV (n = 183)	46	137	
«Bulky»			
Есть (n = 179)	49	130	0,002
Нет (n = 443)	71	372	
В-симптомы (n = 308)	82	226	0,0001
Стадия А (n = 314)	38	276	
Экстранодальное вовлечение			
Есть (n = 106)	24	82	0,350
Нет (n = 516)	96	420	
ПЭТ по завершении индукции*			
Положительный результат (n = 43)	23	20	< 0,001
Отрицательный результат (n = 98)	14	84	

* ПЭТ выполнена у 141 (23 %) из 622 пациентов.

и включить его в многофакторную модель. Данный фактор не зависел от других и при включении его в регрессию оказывался наиболее значимым (ОР 7,2; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 3,1–16,7).

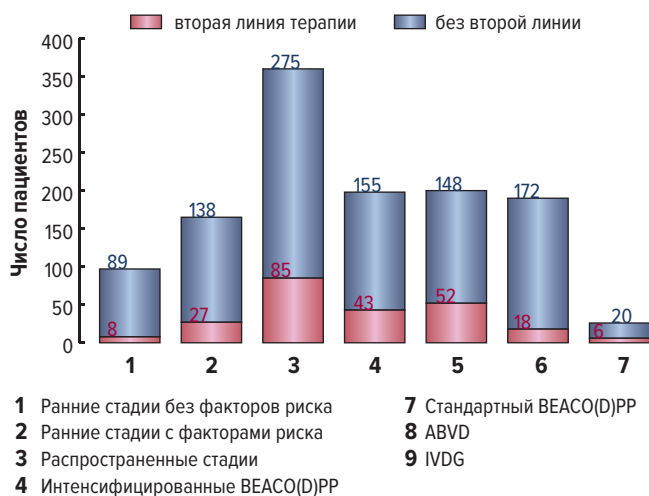


Рис. 7. Частота назначения терапии второй линии в некоторых подгруппах пациентов с лимфомой Ходжкина

Fig. 7. The rate of second-line treatment in some subgroups of Hodgkin's lymphoma patients

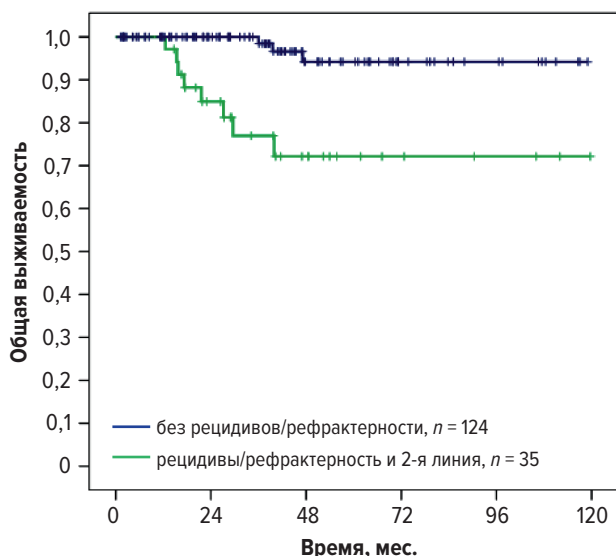


Рис. 9. Общая выживаемость в группе BEACO(D)PP-14 (подгруппа пациентов, которым потребовалось назначение режимов второй линии, и подгруппа без рецидивов/рефрактерности)

Fig. 9. Overall survival in the group of BEACO(D)PP-14 (subgroup of patients who required second-line therapy and subgroup of non-relapsed/refractory patients)

Важно, что эффективность терапии второй линии в группах с интенсифицированными вариантами BEACO(D)PP существенно различалась. Так, при рецидивах/рефрактерности в группе BEACO(D)PP-14 ($n = 159$) среди получивших режимы «спасения» ($n = 35$) умерло 8 человек, медиана ОВ не достигнута, а 5-летняя ОВ составила 72 % (рис. 9).

Эффективность терапии второй линии при рецидивах/рефрактерности ($n = 8$) в группе усиленного BEACO(D)PP ($n = 39$) была крайне неудовлетворительная: умерло 7 пациентов, медиана ОВ составила всего 28 мес. (рис. 10).

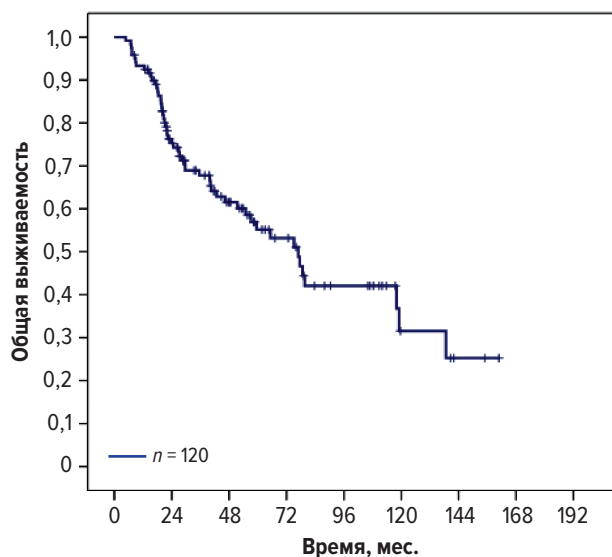


Рис. 8. Общая выживаемость в группе пациентов с лимфомой Ходжкина, получавших терапию «спасения» при неудаче первой линии

Fig. 8. Overall survival in the group of Hodgkin's lymphoma patients treated with salvage therapy after failure of first-line treatment

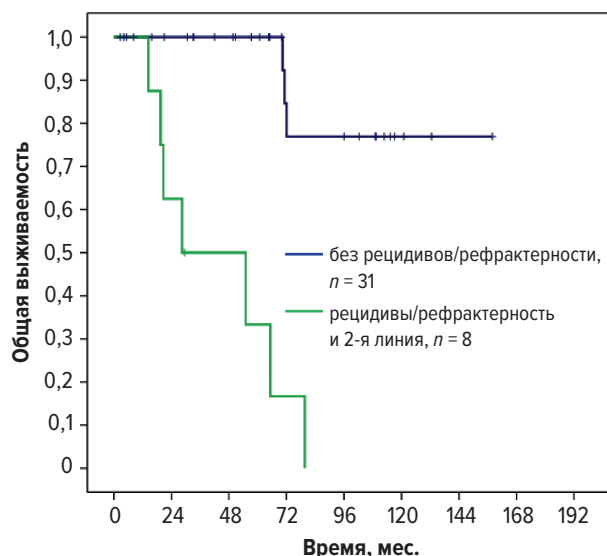


Рис. 10. Общая выживаемость в группе усиленного BEACO(D)PP (подгруппа пациентов, которым потребовалось назначение режимов второй линии, и подгруппа без рецидивов/рефрактерности)

Fig. 10. Overall survival in the group of increased-dose BEACO(D)PP (subgroup of patients who required second-line therapy and subgroup of non-relapsed/refractory patients)

На основании данных Государственного регистра лекарственных средств определена стоимость каждой из используемых программ химиотерапии, что было необходимым этапом последующего фармакоэкономического анализа.

Полученные данные представлены на рис 11. Затраты на гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), если его применение входит в программу, выделено цветом. На основании анализа регистра в расчетах стоимости интенсивных вариантов BEACO(D)PP учитывали 3 дозы введения Г-КСФ в каждом цикле химиотерапии.

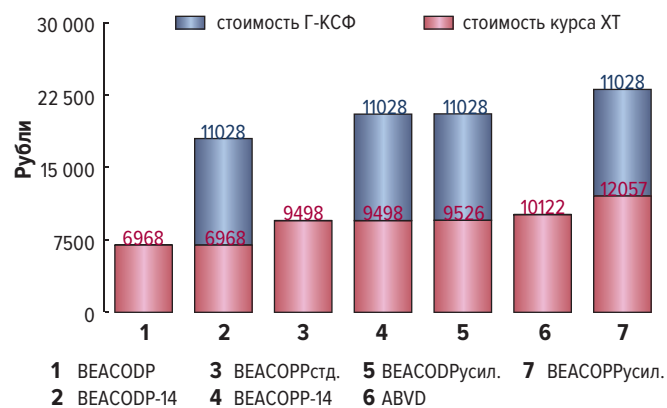


Рис. 11. Стоимость программ первой линии терапии лимфомы Ходжкина

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ХТ — химиотерапия.

Fig. 11. The cost of first-line therapies of Hodgkin's lymphoma
Г-КСФ — granulocyte colony-stimulating factor; ХТ — chemotherapy.

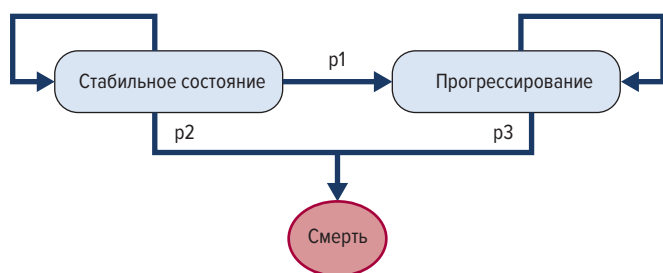


Рис. 12. Марковская модель для фармакоэкономического анализа

Fig. 12. Markov model for pharmacoeconomic analysis

Имеющиеся эмпирические данные ОВ и свободной от неудач лечения выживаемости позволили построить марковскую модель [23, 24] для оценки выгоды интенсифицированной и неинтенсифицированной стратегий терапии первой линии. Анализ предполагал успех терапии первой линии и нахождение пациента в длительной ремиссии (узел «стабильное состояние»), неудачу терапии первой линии, которая требовала проведения терапии «спасения» (узел «прогрессирование») и смерть (рис. 12). Учитывалась как смерть от прогрессирования при рецидиве/рефрактерной ЛХ, так и смерть по любой причине, в т. ч. и в состоянии ремиссии. При расчетах были учтены наиболее соответствующие эмпирическим данным функции распределения вероятностей. Анализ был выполнен для групп с ранними стадиями с факторами риска (промежуточный риск) и с распространенными стадиями. Кроме ранних стадий без факторов риска в анализ также не включалась опция IVDG, разработанная в нашем отделении для пациентов пожилого возраста с сердечно-легочными сопутствующими заболеваниями, исследование эффективности которой мы представили в наших недавних публикациях [25, 26].

Срок наблюдения за популяцией пациентов позволил выполнить расчет показателей LYG (добавленные годы жизни) с временным порогом, равным 20 годам.

Таблица 7. Группа с ранними стадиями и неблагоприятными факторами. Результаты марковского моделирования

Стратегия	Неинтенсивная терапия (ABVD, BEACO(D)PP стандартный)	Интенсивная терапия (BEACO(D)PP усиленный и BEACO(D)PP-14)
Общая стоимость затрат за 20 лет на 1 пациента, рубли	2 191 818	3 747 791
LYG за 20 лет	16,9	18,4

Показатель «отношение затраты-эффективность» (ICER) для группы с промежуточными стадиями составил 995 062 рубля.

Таблица 8. Группа с распространенными стадиями (высокий риск). Результаты марковского моделирования

Стратегия	Неинтенсивная терапия (ABVD, BEACO(D)PP стандартный)	Интенсивная терапия (BEACO(D)PP усиленный и BEACO(D)PP-14)
Общая стоимость затрат за 20 лет на 1 пациента, рубли	1 903 145	3 371 057
LYG за 20 лет	15,9	17,8

Показатель «отношение затраты-эффективность» (ICER) для группы с распространенными стадиями составил 779 099 рублей.

В табл. 7 и 8 представлены результаты расчетов LYG для групп с промежуточными (ранние стадии с неблагоприятными факторами риска) и распространенными стадиями ЛХ в зависимости от терапии первой линии.

Таким образом, в группах с промежуточными и распространенными стадиями ЛХ, несмотря на большие прямые затраты на фармакотерапию, интенсифицированная стратегия показывает лучшую эффективность, выраженную в величине LYG. Кроме того, в обоих случаях показатель ICER не превышает величину порога готовности платить, равную величине утроенного ВВП на душу населения в стране — 1 747 850 рублей, что говорит о финансовой приемлемости интенсивной стратегии терапии первой линии. Замена прокарбазина на дакарбазин в интенсифицированных вариантах по результатам марковского моделирования значимо не отражалась в изменении показателей LYG и ICER.

Наибольшая частота эпизодов гематологической токсичности наблюдалась в группе интенсифицированных режимов. В группе усиленного BEACO(D)PP нейтропения III–IV степени по критериям ВОЗ имела место у 35 (90 %) больных, тромбоцитопения — у 23 (60 %) и анемия — у 16 (40 %). В 7 (20 %) из 35 случаев нейтропения III–IV степени по критериям ВОЗ осложнилась документированной фебрильной нейтропенией, потребовавшей назначения антибиотиков. Геморрагических осложнений и декомпенсированного анемического синдрома не отмечалось. В отличие от BEACO(D)PP-14 токсичность наблюдалась непосредственно после первого цикла, характеризовалась большей глубиной, длительностью и частотой фебрильной нейтропении. Нейтропения III–IV степени на фоне BEACO(D)PP-14 отмечалась у 111 (70 %) пациентов, тромбоцитопения — у 32 (20 %), анемия — у 57 (36 %). Как правило, глубокие цитопении развивались после первых двух циклов BEACO(D)PP-14, несмотря

на предусмотренное программой введение Г-КСФ. Фебрильная нейтропения, потребовавшая терапии антибиотиками, наблюдалась у 17 (15 %) из 111 пациентов.

С целью прогнозирования повышенного риска тяжелых проявлений гематологической токсичности и фебрильной нейтропении в период 2012–2017 гг. всем пациентам, которым планировалось проведение усиленного ВЕАСО(D)РР или ВЕАСО(D)РР-14, выполняли исследования полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме алкилирующих агентов, противоопухолевых антибиотиков и этопозида [27–29].

Определение полиморфных вариантов генов цитохрома Р450 (СYP1A1, полиморфизм Ile462Val), ацетилтрансферазы 2 (NAT2, полиморфизмы C481T, G590A, A803G, G857A) и глутатион-S-трансферазы (GSTP1, полиморфизмы Ile105Val, Ala114Val) проводилось методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией с аллель-специфичными праймерами, синтезированными в НПФ «Литех». Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь».

У пациентов с распространенными стадиями ЛХ ($n = 198$) гетерозиготные мутации были представлены следующим образом: СYP1A1 — у 8 (4 %), GSTP1 (полиморфизм Ile105Val) — у 36 (18 %), NAT2 (полиморфизм G590A) — у 41 (21 %), NAT2 (полиморфизм Ala114Val) — у 21 (11 %); гомозиготные: GSTP1 (полиморфизм Ile105Val) — у 28 (14 %), NAT2 (полиморфизм C481T) — у 8 (4 %), NAT2 (полиморфизм A803G) — у 14 (7 %). Убедительных данных о связи большей частоты и глубины токсических осложнений у лиц, имеющих описанные гомо- или гетерозиготные мутации генов, не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенные стадии ЛХ потенциально излечимы, и дискуссия о выборе терапии первой линии строится прежде всего вокруг возможности минимизации токсических осложнений, а также снижения риска недостижения максимального противоопухолевого ответа.

В нашем исследовании в группе с распространенными стадиями показатель 10-летней ОВ при использовании интенсифицированных вариантов ВЕАСО(D)РР составляет 74 %, что согласуется с опубликованными данными реальной клинической практики. Так, в исследовании EORTC были проанализированы результаты реальной практики, их отличия от данных РКИ и возможные причины этих различий. У всех пациентов установлен диагноз ЛХ и проводилось лечение в период с 1984 по 2004 г. В группе пациентов, включенных в РКИ ($n = 1584$), 20-летняя ОВ была на 8 % выше, чем в группе сравнения ($n = 4130$), составляя 73 и 65 % соответственно. 10-летняя ОВ для группы включенных в РКИ больных составила 85 %, для группы не включенных в исследования — 77 %. После поправки на возрастные различия в группах разница в ОВ уменьшилась на 3 % для 10-летних показателей и на 3 % — для 20-летних. Обращали на себя внимание показатели ОВ в группе пациентов

с IV стадией заболевания: в РКИ они были выше на 6 %, 10- и 20-летние показатели соответственно равны 67 vs 61 % и 58 vs 53 % [20]. Возможно, отчасти столь неоптимистичные результаты объясняются включением в анализ пациентов, лечение которых в 80–90-е годы прошлого века еще не рассматривало интенсифицированных режимов и характеризовалось другими подходами к объему и методам лучевой терапии. Наилучшие показатели ОВ у включенных в РКИ больных вследствие интенсификации терапии первой линии в группе распространенных стадий при сроке наблюдения не менее 10 лет мы видим в результатах исследований GHSG HD9 и HD12. Так, 15-летняя ОВ при использовании усиленного ВЕАСОРР в HD9 составила 81 %, а 10-летняя ОВ в исследовании HD12 в группе усиленного ВЕАСОРР (8 циклов) и группе «4+4» (4 цикла усиленного, затем 4 цикла стандартного ВЕАСОРР) составила 87,3 и 86,8 % соответственно [30]. Недавно опубликованные данные метаанализа, включавшего 5 РКИ (HD9, HD14, HD2000, GSM-HD, EORTC 20012; $n = 3427$), показали значимое улучшение ОВ и ВБП в группе пациентов с распространенными стадиями или ранними стадиями с неблагоприятными факторами, если терапия первой линии включала усиленный ВЕАСОРР [31].

К сожалению, даже при использовании современных интенсифицированных программ у 20 % пациентов с ЛХ наблюдаются рецидивы/рефрактерность и не более 50 % из них могут быть излечены посредством терапии «спасения» с последующей ВДХТ с аутоТГСК. Рекомендации о проведении ВДХТ и аутоТГСК основаны на 3 РКИ III фазы, проведенных BNLI и GHSG/EBMT (протокол HD-R1). Оба исследования показали статистически значимое улучшение свободной от неудач лечения выживаемости, но статистически незначимое влияние на ОВ [32, 33].

По результатам нашего анализа из 19 % больных ($n = 120$) с неудачами терапии первой линии, получавших режимы «спасения», в настоящее время остаются под наблюдением 67 (56 %), 10-летняя ОВ составляет 32 %. Следует отметить низкую частоту выполнения ВДХТ с последующей аутоТГСК после режимов «спасения» в нашей группе — только 9 (7,5 %) из 120 пациентов.

Значимость исходного наличия «bulky» и В-симптомов для неудачи терапии первой линии и последующего назначения второй линии была отмечена нами по результатам многофакторного анализа (ОР 2,0, $p = 0,002$ и ОР 2,5, $p < 0,001$ соответственно). Однако включение в многофакторный анализ данных ПЭТ с поправкой на количество выполненных ПЭТ-исследований показывает большую значимость этого параметра в сравнении со всеми другими клинико-лабораторными факторами (ОР 7,2; 95% ДИ 3,1–16,7).

Интересно, что значение такого «классического» фактора риска, как «bulky», обсуждается и по результатам наиболее современных РКИ, посвященных терапии ЛХ. Так, в исследовании GHSG HD18 наличие ПЭТ-активности, равной 4 баллам по Deauville, после 2 циклов усиленного ВЕАСОРР и в однофакторном, и в многофакторном анализе, кроме показателя IPS, равного 3–7 баллам, было связано с исходным наличием «bulky» и экстранодальным поражением (подстадий

Е) ($p < 0,0001$). В то же время для основных оцениваемых показателей, таких как ВБП и ОВ, значимость ПЭТ-активности, равная 4 баллам по Deauville, была наиболее важным фактором (ОР 2,4, $p = 0,002$ и ОР 3,2, $p = 0,08$ соответственно) [34].

В одной из наших ранних работ, где размер популяции и сроки наблюдения были меньше, чем в настоящем исследовании, мы отмечали и различия в прогностической значимости некоторых параметров IPS, и в показателях выживаемости в группах IPS в сравнении с оригинальным исследованием GHSG [22]. Работы в данном направлении выявляли очевидную зависимость прогностической системы IPS от профиля терапии первой линии. Появление BEACOPP и превазирование ABVD-терапии изменяют показатели выживаемости в группах рисках IPS в сравнении с оригинальной публикацией GHSG [35, 36]. В настоящей работе многофакторный анализ показал значимость для ВБП таких параметров IPS, как мужской пол, возраст 45 лет и старше, альбумин менее 40 мг/л (для всех факторов $p < 0,05$). Для ОВ помимо этих трех факторов показана актуальность снижения гемоглобина менее 105 г/л. Исключение прочих, незначимых по данным многофакторного анализа параметров, и количество лиц в группах позволили рассчитать ОВ для групп, не имеющих факторов риска, с 1–2 и 3–4 факторами риска. Принимая во внимание редкость случаев распространенной ЛХ без факторов риска, принципиальным и практически важным для нас наблюдением мы считаем значимость различий при переходе количества значимых параметров IPS от 2 к 3 ($p < 0,001$). 5-летняя ОВ в группе с 3–4 факторами составила 44 %, несмотря на интенсифицированную индукционную терапию. Подобные результаты мы видим в рандомизированном исследовании ECOG 2496 североамериканской группы, в котором 854 пациента получали терапию ABVD или Stanford V в период с 1996 по 2006 г. Из 7 включенных в IPS параметров только 3 (возраст старше 55 лет, III–IV стадия и гемоглобин менее 105 г/л) были отмечены как значимые для ОВ и включены в модифицированный индекс. В зависимости от количества факторов (0, 1, 2 или 3) показатели ОВ статистически значимо отличались ($p < 0,0001$). При наличии 2 факторов риска ($n = 82$) 5-летняя ОВ составляла 75 %, а при 3 ($n = 23$) — 52 % [37]. Дизайн, предлагающий принятие решения об объеме химиотерапии на основании сочетания данных ПЭТ- и IPS-статуса, мы встречаем в некоторых работах по ПЭТ-адаптированной стратегии. В исследовании E.J. Daini и соавт. [38] пациенты с ранними стадиями и неблагоприятными факторами (промежуточный риск) и с распространенными стадиями в период 1999–2005 г. при значении $IPS \geq 3$ получали 2 цикла усиленного BEACOPP, а при $IPS \leq 2$ — 2 цикла стандартного BEACOPP. При наличии активности по данным промежуточного ПЭТ-исследования пациентам проводили дополнительно 4 цикла усиленного BEACOPP, в то время как при ПЭТ-негативности назначали 4 цикла стандартного BEACOPP. 10-летняя ВБП составила 83 % в группе с положительными результатами промежуточной ПЭТ и 93 % — в группе с отрицательными результатами. Отсутствие статистически значимых различий в ОВ и ВБП в этой работе

служит убедительным подтверждением современных возможностей по нивелированию влияния неблагоприятных факторов при распространенных стадиях ЛХ [38]. Исследование этой же группы, выполненное в 2006–2013 гг. и включавшее 185 пациентов с распространенными стадиями, уже учитывало активность опухоли по промежуточному ПЭТ-сканированию в соответствии со шкалой Deauville и исключало стандартный BEACOPP из предлагаемых опций. Отрицательной считалась активность по Deauville ≤ 3 баллов. Группа пациентов со значением IPS 0–2 балла получила 2 цикла ABVD, с $IPS \geq 3$ баллов — 2 цикла усиленного BEACOPP. ПЭТ-негативность после 2 первых циклов предполагала деэскалацию терапии — проведение 4 циклов ABVD, а при ПЭТ-позитивности и без признаков прогрессирования заболевания — 4 цикла усиленного BEACOPP. Лучевая терапия на зоны поражения проводилась только на остаточные массы в суммарной дозе 25–30 Гр. Важно, что частота достижения ПЭТ-негативности в группах IPS 0–2 и ≥ 3 баллов не различалась (88 и 81 % соответственно; $p > 0,05$) и в 59 (80 %) случаях в группе $IPS \geq 3$ баллов терапия была деэскалирована переводом на ABVD. 5-летняя ВБП составила в группах 81 и 68 % ($p = 0,08$), ОВ — 98 и 91 % соответственно [39]. Среди результатов исследования авторы отмечают сопоставимость частоты ПЭТ-позитивности после первых 2 циклов в группах IPS 0–2 и ≥ 3 баллов: 13 (12 %) из 111 и 14 (19 %) из 74 соответственно ($p = 0,2$). Наши данные также подтверждают независимый характер ПЭТ-оценки эффективности терапии от исходного показателя IPS. Частота ПЭТ-позитивности по окончании терапии в группах IPS 0–2 и ≥ 3 баллов составила 10 (20 %) из 51 и 11 (22 %) из 38 соответственно ($p = 0,33$).

В нашем исследовании пациенты с распространенными стадиями получали 6 циклов усиленного BEACO(D)PP или 8 циклов BEACO(D)PP-14. Частота токсических осложнений в группе интенсифицированных BEACO(D)PP, по нашему опыту, в целом сопоставима с данными, представленными в исследованиях HD9, HD15 и пилотном исследовании эффективности BEACOPP-14, проведенным GHSG [40–43]. Так, частота лейкопении III–IV степени на фоне усиленного BEACOPP, по данным исследования HD9, составила 98 %, тромбоцитопении — 70 % и анемии — 66 %. Для BEACOPP-14 эти показатели соответственно были 73, 19 и 56 %, по данным HD15, и 75, 23 и 65 %, по данным пилотного исследования GHSG, включавшего 94 пациента с распространенными стадиями ЛХ. Частота инфекционных осложнений III–IV степени на фоне усиленного BEACOPP и BEACOPP-14 составляла 22 и 12 %, по данным HD9 и пилотного исследования GHSG соответственно [35, 40]. Результаты исследования HD15 свидетельствуют о 20,6 % инфекционных осложнений в группе BEACOPP-14 — у 143 из 693 пациентов [41]. Как уже отмечалось выше, убедительных данных о связи большей частоты и глубины токсических осложнений у лиц, имеющих гомо- или гетерозиготные мутации генов цитохрома P450 (CYP1A1, полиморфизм Ile462Val), ацетилтрансферазы 2 (NAT2, полиморфизмы C481T, G590A, A803G, G857A) и глутатион-S-трансферазы (GSTP1, полиморфизмы Ile105Val, Ala114Val), нами не получено.

Частота вторичных острых лейкозов, по данным исследования HD9, при 10-летнем сроке наблюдения в группе стандартного ВЕАСОРР составляла 1,5 %, в группе усиленного ВЕАСОРР — 3 % [42]. У 622 пациентов нашего исследования мы наблюдали 3 случая вторичных острых лейкозов: 2 (1 %) — в группе стандартного ВЕАСО(D)РР и 1 (0,6 %) — у пациента, ранее получавшего ВЕАСО(D)РР-14. У ранее проходивших лечение стандартным ВЕАСО(D)РР через 4 и 5 лет соответственно по окончании терапии диагностирован острый миелобластный лейкоз. У пациента, ранее получившего 8 циклов ВЕАСО(D)РР-14, через 4 года после окончания терапии развился острый лимфобластный лейкоз. В группе промежуточного риска причина смерти единственного больного среди получавших усиленный ВЕАСО(D)РР — рак легкого.

Большая частота токсических осложнений является одним из аргументов против назначения интенсифицированных ВЕАСО(D)РР. Очевидно, что риски развития фебрильной нейтропении требуют определенной подготовленности персонала отделения и выполнения базовых рекомендаций по терапии антибиотиками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при распространенных стадиях перспективы снижения риска развития рецидивов/прогрессирования заболевания и возможности излечения ЛХ ставят интенсифицированный подход на первый план в клинических рекомендациях. Данные 2 метаанализов, представленных в 2013 и 2018 гг. и включавших соответственно 14 и 5 РКИ, показали преимущество интенсифицированной терапии перед АВВД по показателям ОВ и ВБП [31, 43].

Несмотря на превышение стоимости интенсифицированных режимов над АВВД и стандартным ВЕАСО(D)РР, фармакоэкономический анализ показал экономическую состоятельность, оцененную с помощью LYG и ICER, интенсифицированной стратегии лечения для групп промежуточного (ранние стадии с неблагоприятными факторами риска) и высокого (распространенные стадии) риска.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: К.Д. Капланов, Н.П. Волков.
Сбор и обработка данных: К.Д. Капланов, Н.П. Волков.
Предоставление материалов исследования: К.Д. Капланов, Н.П. Волков, Т.Ю. Клиточенко, И.В. Матвеева, А.Л. Шипаева, М.Н. Широкова, Н.В. Давыдова.

Анализ и интерпретация данных: К.Д. Капланов, Н.П. Волков, Э.Г. Гемджян.

Подготовка рукописи: К.Д. Капланов.

Окончательное одобрение рукописи: К.Д. Капланов, Э.Г. Гемджян.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jaffe ES, Arber DA, Campo E, et al. Hematopathology, 2nd edition. Elsevier Ltd.; 2017. 1216 p.
- Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baill Clin Haematol.* 1996;9(3):401–16. doi: 10.1016/s0950-3536(96)80018-7.
- Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 250 с.
[Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, eds. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). (Malignancies in Russia in 2017: incidence and mortality.) Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena Publ.; 2018. 250 p. (In Russ)]
- Grufferman S, Cole P, Smith PG, et al. Hodgkin's disease in siblings. *N Engl J Med.* 1977;296(5):248–50. doi: 10.1056/NEJM197702032960504.
- Lynch HT, Marcus JN, Lynch JF. Genetics of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma: a review. *Cancer Invest.* 1992;10(3):247–56. doi: 10.3109/07357909209032768.
- Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med.* 1995;332(7):413–8. doi: 10.1056/NEJM199502163320701.
- Horwitz M, Wiernik PH. Pseudoautosomal linkage of Hodgkin disease. *Am J Hum Genet.* 1999;65(5):1413–22. doi: 10.1086/302608.
- Weiss LM, Strickler JG, Warnke RA, et al. Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Am J Pathol.* 1987;129(1):86–91.
- Alexander FE, Jarrett RF, Lawrence D, et al. Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents. *Br J Cancer.* 2000;82(5):1117–21. doi: 10.1054/bjoc.1999.1049.
- Andrieu JM, Roithmann S, Tourani JM, et al. Hodgkin's disease during HIV1 infection: the French registry experience. *French Registry of HIV-associated Tumors. Ann Oncol.* 1993;4(8):635–41. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058617.
- Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, et al. Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol.* 1995;13(7):1758–67. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1758.
- Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964–1987. *Blood.* 1989;73(1):47–56.
- Diehl V, Stein H, Hummel M, et al. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *Hematology.* 2003;2003(1):225–47. doi: 10.1182/asheducation-2003.1.225.
- Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, et al. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1506–14. doi: 10.1056/NEJM199811193392104.
- Andre MP, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1786–94. doi: 10.1200/JCO.2016.68.6394.
- Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2419–29. doi: 10.1056/NEJMoa1510093.
- Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010;116(17):3268–77. doi: 10.1182/blood-2010-05-282780.
- Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2690–7. doi: 10.1200/JCO.2016.66.4482.
- Roemer MGM, Redd RA, Cader FZ, et al. Major histocompatibility complex Class II and programmed death ligand 1 expression predict outcome after programmed death 1 blockade in classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(10):942–50. doi: 10.1200/JCO.2017.77.3994.
- Liu L, Giusti F, Schaapveld M, et al. Survival differences between patients with Hodgkin lymphoma treated inside and outside clinical trials. A study based on the EORTC-Netherlands Cancer Registry linked data with 20 years of follow-up. *Br J Haematol.* 2017;176(1):65–75. doi: 10.1111/bjh.14379.
- 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 KD, Shipaeva AL, Vasil'eva VA, et al. Efficacy of first line chemotherapy programs for different stages of Hodgkin's lymphomas. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2012;5(1):22–9. (In Russ)]

22. Капланов К.Д., Шипаева А.Л., Васильева В.А. и др. Международный прогностический индекс при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина в условиях современной терапии. *Клиническая онкогематология*. 2013;6(3):294–302.

[Kaplanov KD, Shipaeva AL, Vasil'eva VA, et al. International prognostic score in advanced Hodgkin's lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013;6(3):294–302. (In Russ)]

23. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю. и др. Первая линия терапии лимфомы из клеток зоны мантии: анализ эффективности и клинико-экономическая оценка. *Клиническая онкогематология*. 2018;11(2):150–9. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-150-159.

[Kaplanov KD, Volkov NP, Klitochenko TYu, et al. First-Line Treatment of Mantle-Cell Lymphoma: Analysis of Effectiveness and Cost-Effectiveness. *Clinical oncohematology*. 2018;11(2):150–9. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-150-159. (In Russ)]

24. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю. и др. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. *Клиническая онкогематология*. 2019;12(2):154–64. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-154-164.

[Kaplanov KD, Volkov NP, Klitochenko TYu, et al. Analysis Results of the Regional Registry of Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma: Risk Factors and Chemo-Immunotherapy Issues. *Clinical oncohematology*. 2019;12(2):154–64. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-154-164. (In Russ)]

25. Kaplanov K, Klitochenko T, Shipaeva A, et al. Combination of idarubicin, vinblastine, dacarbazine, and gemcitabine (IVDG) as therapy for elderly patients with Hodgkin lymphoma with cardiac and pulmonary comorbidity. *Hematol Oncol*. 2017;35(Suppl 2):317. doi: 10.1002/hon.2439_57.

26. Капланов К.Д., Клиточенко Т.Ю., Шипаева А.Л. и др. Программа IVDG — возможный выбор первой линии терапии лимфомы Ходжкина у пациентов пожилого возраста с сопутствующими сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(3):358–65. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-358-365.

[Kaplanov KD, Klitochenko TYu, Shipaeva AL, et al. The IVDG Regimen is the Possible Treatment of Choice as First Line Therapy For Hodgkin's Lymphoma in Elderly Patients with Cardiovascular and Pulmonary Comorbidity. *Clinical oncohematology*. 2017;10(3):358–65. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-358-365. (In Russ)]

27. Bosh TM. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes and drug transporters in chemotherapy. *Meth Mol Biol*. 2008;448:63–76. doi: 10.1007/978-1-59745-205-2_5.

28. Lee NH. Pharmacogenetics of drug metabolizing enzymes and transporters: effects on pharmacokinetics and pharmacodynamics of anticancer agents. *Anti-cancer Agents Med Chem*. 2010;10(8):583–92. doi: 10.2174/187152010794474019.

29. Ekhardt C, Rodenhuis S, Smits PH, et al. An overview of the relations between polymorphisms in drug metabolising enzymes and drug transporters and survival after cancer drug treatment. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(1):18–31. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.07.003.

30. Von Treschkow B, Kreissl S, Goergen H, et al. Intensive treatment strategies in advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomised trial. *Lancet Haematol*. 2018;5(10):e462–e473. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30140-6.

31. Skoetz N, Will A, Monsef I. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD007941. doi: 10.1002/14651858.CD007941.pub3.

32. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD009411. doi: 10.1002/14651858.CD009411.pub2.

33. von Tresckow B, Moskowitz CH. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol*. 2016;53(3):180–5. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.05.010.

34. Kobe C, Goergen H, Baues C, et al. Outcome-based interpretation of early interim PET in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;132(21):2273–9. doi: 10.1182/blood-2018-05-852129.

35. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2386–95. doi: 10.1056/NEJMoa022473.

36. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Altered Utility in the Modern Era. *J Clin Oncol*. 2012;30(27):3383–8. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0910.

37. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol*. 2013;31(6):684–91. doi: 10.1200/JCO.2012.43.4803.

38. Dann EJ, Blumenfeld Z, Bar-Shalom R, et al. A 10-year experience with treatment of high and standard risk Hodgkin disease: six cycles of tailored BEACOPP, with interim scintigraphy, are effective and female fertility is preserved. *Am J Hematol*. 2012;87(1):32–6. doi: 10.1002/ajh.22187.

39. Dann EJ, Bairey O, Bar-Shalom R, et al. Modification of initial therapy in early and advanced Hodgkin lymphoma, based on interim PET/CT is beneficial: a prospective multicenter trial of 355 patients. *Br J Haematol*. 2017;178(5):709–18. doi: 10.1111/bjh.14734.

40. Sieber M, Bredenfeld H, Josting A, et al. 14-day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(9):1734–9. doi: 10.1200/JCO.2003.06.028.

41. 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.

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

43. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):943–52. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70341-3.w