

Прогностические и предиктивные факторы риска при ранних стадиях классической лимфомы Ходжкина

Т. И. Богатырева, А. О. Афанасов, А. Ю. Терехова, Н. А. Фалалеева

Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

РЕЗЮМЕ

Актуальность. При ранних стадиях классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) показатель излечения достигает 85–95%, но отдаленные последствия терапии способны ухудшить общую выживаемость. Текущие исследования при I–II стадиях с благоприятным прогнозом нацелены на уменьшение токсичности лечения при поддержании достигнутой эффективности, тогда как для ранних стадий высокого риска актуальна задача повышения эффективности без увеличения токсичности.

Цель исследования. Оценить потенциальную значимость отдельных факторов риска для оптимального выбора химиотерапии первой линии при ранних стадиях КЛХ.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы клинические данные 290 больных КЛХ I–II стадии, получавших химиолучевое лечение на основе схемы ABVD ($n = 249$; 86%) или BEACOPP-21 ($n = 41$; 14%) с 2000 по 2017 год. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) оценены в регрессионном анализе Кокса с включением 12 клинических параметров.

Основные результаты. При медиане наблюдения 60 месяцев ОВ и ВБП всей группы составили соответственно 95 и 89%. В многофакторном анализе ВБП всей группы была значимо ниже у пациентов с массивным медиастинальным поражением, абсолютной лимфоцитопенией (АЛ) периферической крови до лечения ($\leq 0,6 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,002$; $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,000$) и у лиц мужского пола, а сниженная ОВ ассоциировалась только с исходной АЛ. ВБП пациентов с АЛ при лечении на основе схемы ABVD составила соответственно 12% в группе высокого риска с массивным поражением средостения (МТИ $\geq 0,35$) и 56% без него (МТИ $< 0,35$). После исключения из подсчета лиц с исходной АЛ показатели 5-летней ВБП при использовании ABVD не отличались от результата BEACOPP-21 в своей прогностической группе: 95–92% при МТИ $< 0,35$ и 86–84% при МТИ $\geq 0,35$. В отсутствие АЛ массивное медиастинальное поражение в многофакторном анализе оставалось главным и единственным фактором риска.

Заключение. Схема ABVD высокоэффективна в первой линии терапии КЛХ, за исключением немногочисленных случаев с АЛ, при которых оправдано раннее применение режима BEACOPP в эскалированном или 14-дневном вариантах. У пациентов с массивным медиастинальным поражением стандартная химиотерапия недостаточно эффективна даже в отсутствие АЛ, поэтому при доступности промежуточной ПЭТ/КТ предпочтительно использовать на первой линии более мягкий режим ABVD и оставлять интенсивную терапию для случаев с выявленной рефрактерностью. Перспективы повышения эффективности открывают новые схемы N-AVD и A-AVD, возможности которых важно изучить прежде всего у пациентов с АЛ и массивным медиастинальным поражением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лимфома Ходжкина, ранние стадии, химиолучевое лечение, прогноз, абсолютная лимфоцитопения, массивное медиастинальное поражение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Prognostic and predictive factors in early stages of classic Hodgkin's lymphoma

T. I. Bogatyreva, A. O. Afanasov, A. Yu. Terekhova, N. A. Falaleeva

A. Tsyb Medical Radiological Research Center - branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

SUMMARY

Rationale. In the early stages of classical Hodgkin's lymphoma (cHL), the cure rate reaches 85–95%, but the long-term effects of therapy can worsen overall survival. Current trials for early stages of Hodgkin's lymphoma with favorable prognosis address the task of maintaining cure rates while reducing sequelae. For early unfavorable stages, the challenge is to improve cure rate without increasing toxicity.

Purpose. To assess the potential significance of individual risk factors for optimal choice of the first line chemotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma.

Materials and methods. This single-center retrospective study included 290 patients with early stage cHL who had received ABVD – based ($n = 249$; 86%) or BEACOPP-21 – based ($n = 41$; 14%) combined modality therapy from 2000 to 2017. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were assessed in Cox regression analysis including 12 clinical parameters.

Main results. At a median follow up of 60 months for the entire group, OS was 95% and PFS was 89%. In a multivariate analysis PFS, at 5 years, was significantly inferior in patients with mediastinal bulk, baseline lymphocytopenia ($\leq 0,6 \times 10^9/\text{L}$, $p = 0,002$; $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$, $p = 0,000$) and male gender; OS was inferior only in patients with an absolute lymphocytopenia (AL). In patients with AL, PFS after ABVD-based regimen was, respectively, 12% in the high-risk group with mediastinal bulk and 56% without it. PFS of patients without AL when treated with ABVD did not differ compared to BEACOPP-21 within the same prognostic group: 95.2% vs. 92.3% for non-bulky and 86.4% vs. 84.2% for bulky disease. In the absence of AL, mediastinal bulk remained the main and only risk factor in multivariate analysis.

Conclusions. The ABVD regimen is highly effective in the first line of chemotherapy for cHL, except for cases with baseline lymphocytopenia, in which the early usage of the BEACOPP regimen in the escalated or 14-day variants might be justified. In patients with mediastinal bulk, standard chemotherapy is not effective enough even in the absence of AL; therefore, if an intermediate PET/CT scan is available, it seems more appropriate to use a milder ABVD regimen on the first line and leave intensive therapy for patients with proven refractory disease. Prospects for improving the efficiency are opened with the new N-AVD and A-AVD schemes, the benefits of which should be evaluated, first of all, in patients with AL and mediastinal bulk.

KEY WORDS: Hodgkin's lymphoma, early stages, combined modality therapy, prognosis, absolute lymphocytopenia, mediastinal bulk.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The research had no funding.

Введение

Лимфома Ходжкина – злокачественное заболевание лимфатической системы. В России частота заболевания лимфомой Ходжкина в 2019 году составила 1,9 случая на 100 тысяч человек, то есть 3031 новый случай за этот год [1]. Болезнь имеет бимодальное возрастное распределение. Большинство пациентов находятся в третьем десятилетии своей жизни; второй, менее выраженный, пик заболеваемости относится к возрасту после 55 лет.

К ранней стадии КЛХ в соответствии с классификацией Анн – Арбор относят поражение, ограниченное лимфатическими коллекторами по одну сторону диафрагмы. В 70% случаев заболевание начинается в шейно-надключичных лимфатических узлах и последовательно распространяется на другие группы узлов выше диафрагмы. Первой стадией считают вовлечение одной лимфатической зоны, при II стадии число вовлеченных зон по Анн – Арбор может составлять от 2 до 9; индексом E обозначается локализованное экстранодальное поражение тканей по контакту с прилежащих лимфоузлов [2].

Эволюция излечивающих методов стартовала радикальной лучевой терапией при КЛХ I–II стадий в 60-е годы прошлого века и прошла этапы развития комбинированного (химиолучевого) подхода от использования лекарственного и лучевого компонентов в полных дозах (70–80-е) до начавшегося в 90-е годы сокращения длительности химиотерапии при комбинированном лечении I–II стадий и уменьшения объемов и суммарных доз лучевой терапии. Каждый из компонентов общепринятой комбинированной терапии обладает своими недостатками. Общеизвестна кардиотоксичность доксорубина, легочная токсичность блеомицина. Полихимиотерапия (ПХТ) может приводить к бесплодию и лейкозам, а лучевая терапия ассоциируется с сердечно-сосудистыми последствиями, которые потенцируются использованием в схемах ПХТ доксорубина и блеомицина, а также с радиационно-индуцированными вторыми опухолями.

Современные схемы химиолучевого лечения больных с ранними стадиями ЛХ обеспечивают общую 5-летнюю выживаемость на уровне 94–96%. Поэтому в последние десятилетия при разработке новых программ решалась задача сохранения исторически достигнутого уровня излечения 85–95% при одновременном снижении непосредственной токсичности и отдаленных последствий. Созданы алгоритмы лечебной тактики, учитывающие не только объем поражения, но и присутствие дополнительных факторов риска, позволяющих выделить подгруппы I–II стадий, отличающиеся благоприятным, неблагоприятным (промежуточным) и особо неблагоприятным прогнозом (стадия IВ_{ХЕ}) [3, 4, 5]. Для подгруппы больных, не имеющих факторов риска, доказана возможность сокращения количества курсов химиотерапии и доз облучения без утраты эффективности [6]. Вместе с тем при ранних стадиях с неблагоприятным и особо неблагоприятным прогнозом пациенты нуждаются не только в уменьшении токсичности, но и в повышении эффективности лечения. Остается предметом дискуссий выбор оптимального режима химиотерапии для пациентов с факторами риска –

ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) или более эффективный, но и более токсичный BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфан, винкристин, натулан, преднизолон). Особенно это касается пациентов с массивным медиастинальным поражением в сочетании с В-симптомами, которым, в соответствии с прогностической моделью German Hodgkin's lymphoma Study Group (GHSG), предлагается лечение по схеме для распространенных стадий [4, 7]. Внедрение промежуточной позитрон-эмиссионной томографии как предиктивного биомаркера чувствительности к избранной схеме химиотерапии открыло возможность коррекции лечения по ответу на два курса химиотерапии в сторону эскалации ПХТ (после ABVD) или деэскалации (после BEACOPP), однако не сняло проблему выбора первой линии химиотерапии, который по-прежнему осуществляется в соответствии с исторически сложившимися предпочтениями того или иного исследовательского центра или группы. Признается актуальность поиска прогностических факторов, на которые можно опереться при выборе оптимального режима первой линии химиотерапии до начала лечения.

Отделение лучевой и лекарственной терапии гемобластозов Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба (г. Обнинск) с 1971 года было базой Всесоюзного методического центра по диагностике и лечению лимфогранулематоза, в котором на протяжении десятилетий разрабатывались оригинальные методики, обеспечивающие функционально-сберегающий эффект при проведении химиолучевого лечения [2, 8], а также собственные прогностические модели. С 1998 по 2017 годы в рамках двух поколений проспективных одноцентровых исследований было пролечено более тысячи первичных больных КЛХ, что позволило развивать прогностическую модель МРНЦ 90-х годов в условиях современной доксорубинсодержащей химиотерапии. Были накоплены клинические наблюдения о самостоятельном неблагоприятном влиянии АЛ периферической крови до лечения на результаты применения схемы ABVD [9]. В проспективных исследованиях были изучены особенности субпопуляционного состава лимфоцитов у этой редкой категории пациентов, показавшие, что в основе неудач лечения лежит дефицит CD4⁺ Т-лимфоцитов [10]. Поскольку иммунофенотипирование периферической крови не входит в стандарты обследования больных с ранними стадиями КЛХ, в данной работе наряду с общеизвестными факторами риска анализируется и обсуждается прогностическая значимость АЛ как легкодоступного биомаркера, позволяющего принять решение о выборе первой линии терапии.

Цель исследования: оценить в отдаленных наблюдениях прогностическую значимость отдельных факторов риска для выбора первой линии терапии при КЛХ I–II стадий.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены клинические данные 290 больных с I–II стадией КЛХ, получавших

лечение в отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов по протоколам МРНЦ имени А. Ф. Цыба в 2000–2017 годах. Среди них было 108 мужчин и 182 женщины в возрасте от 16 до 65 лет (медиана 27).

Протоколом лечения предусматривалось проведение суммарно шести циклов полихимиотерапии (ПХТ) и дистанционной гамма-терапии на вовлеченные зоны с выбором суммарной очаговой дозы (СОД) и режима фракционирования в зависимости от ответа на химиотерапию. Большинству пациентов ($n = 249$; 86%) индукционная ПХТ проводилась на основе схемы ABVD. Режим BEACOPP-21 ($n = 41$; 14%) изначально назначали больным с неблагоприятным морфологическим вариантом (нодулярный склероз II типа или лимфоидное истощение), а после промежуточного анализа 2008 года – также и больным с АЛ периферической крови в дебюте заболевания. У больных с вовлечением средостения предусматривалась замена в последнем цикле схемы ABVD или BEACOPP соответственно на COPP или CVPP. Этим преследовалась цель уменьшения кумулятивной токсичности химиолучевого лечения за счет снижения суммарных доз доксорубина и блеомицина, а также увеличения интервала между использованием этих препаратов и облучением средостения. Для закрепления ремиссии применяли дистанционную лучевую терапию на области исходно вовлеченных лимфатических зон. К областям с полной регрессией поражения подвели СОД 20,0 Гр в традиционном режиме фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2,0 Гр пять раз в неделю, области с неполной регрессией облучали до СОД 30,0–36,0 Гр в традиционном режиме или до СОД 20,0–22,0 Гр в режиме дробления укрупненной дневной дозы (два сеанса в день, РОД 1,3 + 1,5 Гр с интервалом 4,5 часа) [2, 8].

При анализе результатов лечения учитывали присутствие общепринятых факторов риска для ранних стадий (массивное поражение медиастинальных лимфоузлов с медиастино-торакальным индексом МТИ $\geq 0,35$, более трех вовлеченных лимфатических областей, увеличение СОЭ до 30 мм/ч при В-стадии или 50 мм/ч в отсутствие общих симптомов, Е-стадия). Оценивали вклад неблагоприятных гистологических вариантов (нодулярный склероз II типа или лимфоидное истощение), ассоциировавшийся с повышенным риском раннего прогрессирования в период использования схемы COPP [2]. В анализ включали также наличие факторов риска Международного прогностического индекса (МПИ), предиктивная значимость которых была установлена для результатов четырехкомпонентной химиотерапии типа MO(V)PP или ABVD (мужской пол, возраст старше 45 лет, анемия, гипоальбуминемия, лейкоцитоз и лимфоцитопения).

Для оценки общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и проведения регрессионного анализа Кокса использовали пакет статистических программ SPSS 20.

Результаты

Характеристика пациентов и распределение анализируемых факторов риска между рассматриваемыми группами представлены в таблице 1. К группе благопри-

Таблица 1
Характеристика 290 больных лимфомой Ходжкина I–II стадии в зависимости от прогностической группы

Показатель	Прогностическая группа		
	1-я группа, без факторов риска	2-я группа, МТИ < 0,35	3-я группа, МТИ ≥ 0,35
	n = 56	n = 155	n = 79
Возраст, лет, медиана (диапазон)	27 (16–65)		
Гистологический вариант			
Нодулярный склероз, I тип	34 (61)	84 (54)	41 (52)
Нодулярный склероз, II тип	10 (18)	25 (16)	11 (14)
Смешанно-клеточный	11 (20)	39 (25)	20 (25)
Лимфоидное истощение	1 (2)	3 (2)	4 (5)
Лимфоидное преобладание	0	2 (1)	0
кЛХ без уточнения	0	3 (2)	3 (4)
В-симптомы	0	38 (24)	31 (39)*
Е-стадия	0	35 (23)	42 (53)**
СОЭ > 50 при А-стадии или > 30 при В-стадии	0	47 (30)	32 (40)
Факторы Международного прогностического индекса (МПИ)			
Мужской пол	26 (46)	57 (37)	25 (32)
Возраст ≥ 45 лет	8 (14)	11 (7)	0
Гемоглобин ≤ 105 г/л	1 (2)	15 (10)	13 (16)
Альбумин ≥ 40 г/л	1 (2)	14/143 (10)	11/67 (16)
Лейкоциты ≥ 15 × 10 ⁹ /л	0	18 (12)	15 (19)
Лимфоциты < 0,6 × 10 ⁹ /л	0	4 (3)	4 (5)
Лимфоциты < 1,0 × 10 ⁹ /л	1 (2)	13 (8)	15 (19)***
Число баллов МПИ			
0	27 (48)	63 (41)	26 (33)
1	21 (38)	65 (42)	31 (39)
2	8 (14)	22 (14)	18 (23)
3	0	5 (3)	4 (5)
Первая линия ПХТ			
ABVD	56 (100)	138 (89)	55 (70)
BEACOPP	0	17 (11)	24 (30)
Общая 5-летняя выживаемость, % (95% ДИ)	98,1 ± 1,9 (94,3–100,0)	95,2 ± 1,9 (92,0–99,0)	89,9 ± 3,7 (82,8–97,2)
ВБП 5-летняя, % (95% ДИ)	96,4 ± 2,5 (91,6–100,0)	91,9 ± 2,2 (87,7–96,4)	77,2 ± 4,9 (67,7–86,9)

Примечание: МТИ – медиастино-торакальный индекс (отношение ширины опухоли к диаметру грудной клетки на уровне Th5–Th6 на рентгенограммах грудной клетки в прямой проекции); ПХТ – полихимиотерапия; ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин); BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфан, винкристин, натулан, преднизолон). * – $p = 0,029$; ** – $p = 0,000$; *** – $p = 0,032$.

ятного прогноза (1-я группа; 56 человек) были отнесены пациенты, не имевшие общепринятых факторов риска. Больных с наличием факторов риска (ФР) в данном анализе распределили в две группы в зависимости от размеров поражения лимфоузлов средостения: 2-ю группу ($n = 155$) составили пациенты с медиастино-торакальным индексом (МТИ) < 0,35, в 3-ю группу ($n = 79$) были включены пациенты с массивным поражением средостения (МТИ $\geq 0,35$).

При медиане наблюдения 60 месяцев (6–198 месяцев), 5-, 10- и 15-летняя ОВ 290 больных ЛХ I–II стадии составили соответственно $94,7 \pm 1,4$ (95% ДИ: 92,4–97,7), $93,1 \pm 1,7\%$ (95% ДИ: 85,7–96,3) и $91,0 \pm 1,7\%$ (95% ДИ:

Таблица 2
Регрессионный анализ Кокса 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 290 больных лимфомой Ходжкина I-II стадии

Характеристика	Общая выживаемость			Выживаемость без прогрессирования		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Однофакторный анализ						
Мужской пол	1,8	0,63–5,15	0,268	0,605	0,299–1,224	0,162
Возраст ≥ 45 лет	1,0	0,14–8,33	0,933	1,026	0,245–4,299	0,972
Массивное поражение средостения (МТИ $\geq 0,35$)	2,96	1,03–8,45	0,042	0,285	0,140–0,578	0,001
Е-стадия	0,93	0,29–2,98	0,910	0,785	0,370–1,667	0,529
В-симптомы	3,71	1,32–10,79	0,013	0,446	0,217–0,920	0,029
Гемоглобин ≤ 105 г/л	4,88	1,52–15,61	0,008	0,486	0,186–1,267	0,140
Альбумин ≥ 40 г/л	2,88	0,79–10,48	0,108	0,659	0,229–1,900	0,440
Лейкоциты $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$	1,34	0,301–6,024	0,696	0,396	0,171–0,920	0,031
Лимфоциты $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	20,56	6,87–61,53	0,000	0,134	0,065–0,277	0,000
Лимфоциты $< 0,6 \times 10^9/\text{л}$	10,39	2,31–46,73	0,002	0,176	0,053–0,580	0,004
ABVD vs. BEACOPP	1,1	0,26–5,30	0,826	0,847	0,325–2,206	0,733
Многофакторный анализ						
Лимфоциты $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$	0,049	0,016–0,146	0,000	0,141	0,066–0,301	0,000
Мужской пол				0,434	0,211–0,892	0,023
Массивное поражение средостения (МТИ $\geq 0,35$)				0,350	0,169–0,723	0,005

Примечание: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ПХТ – полихимиотерапия; ABVD (адриабластин, блеомицин, винбластин, доксорубицин); BEACOPP (блеомицин, этопозид, адриабластин, циклофосфан, винкристин, прокарбазин, преднизолон).

85,7–96,3), а 5- и 10-летняя ВБП – $89,9 \pm 1,9\%$ (95% ДИ: 85,3–92,7) и $88,4 \pm 1,9\%$ (95% ДИ: 84,6–92,2). Неудачи лечения были зарегистрированы у 31 (10,7%) из 290 пациентов, умерли 14 (4,8%). Результаты зависели от группы прогноза: 5-летняя ОВ в 1-й, 2-й и 3-й группах составила соответственно 98, 95 и 90% ($p = 0,084$), а ВБП – 96, 92 и 77% ($p = 0,001$) (табл. 1).

При одномерном регрессионном анализе Кокса (табл. 2) сниженная 5-летняя ВБП всех 290 пациентов ассоциировалась с массивным поражением средостения ($p = 0,001$), В – симптомами ($p = 0,029$), лимфоцитопенией в периферической крови до лечения ($p = 0,000$) и лейкоцитозом ($p = 0,031$). При многомерном анализе конкурирующими факторами риска для 5-летней ВБП оставались массивное поражение средостения ($p = 0,005$), лимфоцитопения ($\leq 0,6 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,002$; $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$,

$p = 0,000$) и мужской пол ($p = 0,023$), тогда как для ОВ фактором риска была только лимфоцитопения ($\leq 0,6 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,003$; $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,000$).

Частота встречаемости сниженного содержания лимфоцитов ($< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) в дебюте заболевания зависела от прогностической группы. В группе пациентов без факторов риска (первая) отмечен единственный случай содержания лимфоцитов $0,95 \times 10^9/\text{л}$; на результатах лечения он не отразился. В группах больных с факторами риска АЛ наблюдалась чаще при массивном поражении средостения (МТИ $\geq 0,35$) и составила 19% против 8% при МТИ $< 0,35$ ($p = 0,023$). ВБП этих пациентов при лечении на основе схемы ABVD была достоверно хуже (рис. 1) и не превышала соответственно 12 и 56%.

После исключения из подсчета лиц с исходной АЛ показатели 5-летней ВБП пациентов, получавших ABVD,

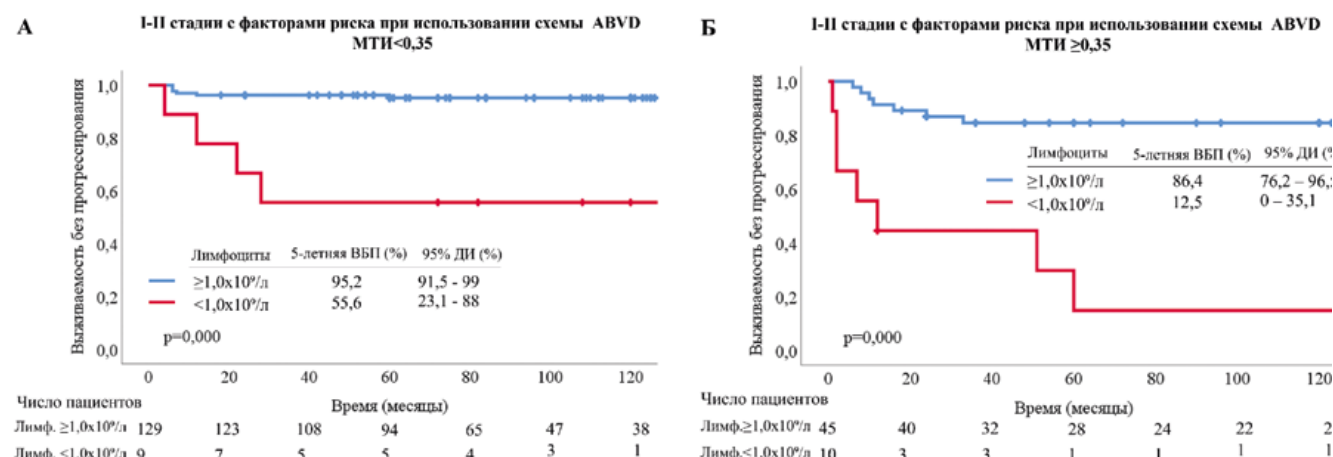


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования при использовании схемы ABVD у больных с лимфоцитопенией и без нее при КЛХ I-II стадии с факторами риска. А) I-II стадия с МТИ $< 0,35$ (2-я группа; $n = 138$); Б) I-II стадия с МТИ $\geq 0,35$ (3-я группа; $n = 55$).

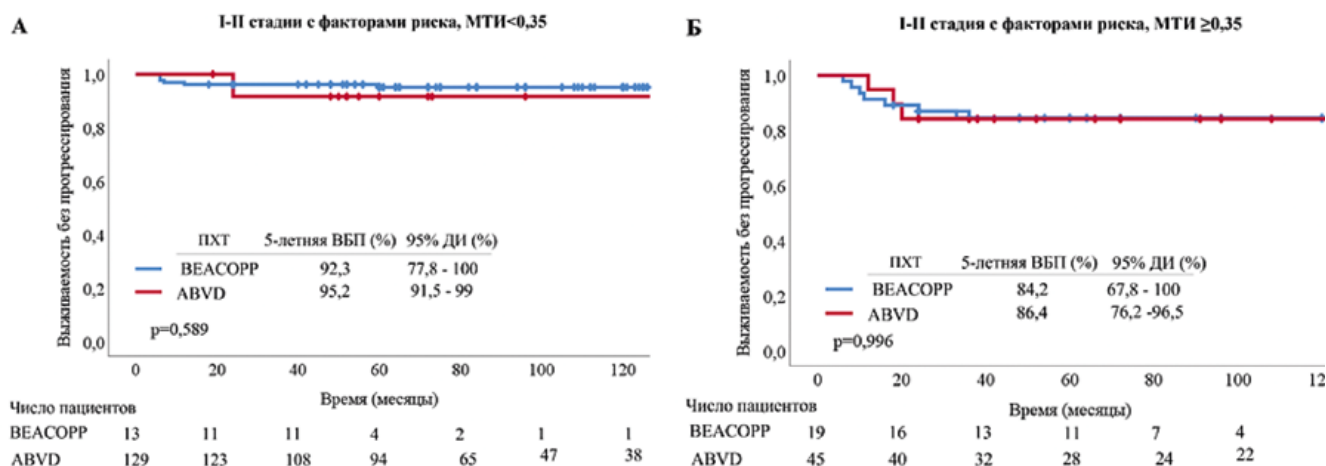


Рисунок 2. Сравнение выживаемости без прогрессирования при использовании схем ABVD и BEACOPP-21 в группах больных КЛХ I-II стадии с факторами риска после исключения случаев исходной лимфоцитопении. А) I-II стадия с МТИ < 0,35 (2-я группа; $n = 142$); Б) I-II стадия с МТИ ≥ 0,35 ($n = 64$).

перестали отличаться от результата BEACOPP-21 в своей прогностической группе: 95–92 % при МТИ < 0,35 и 86–84 % при МТИ ≥ 0,35 (рис. 2).

Результаты стандартной химиотерапии в группе больных с массивным поражением средостения представлялись не вполне удовлетворительными даже в отсутствие АЛ. Третью группу отличала от второй не только встречаемость АЛ, но также большая частота В-симптомов ($p = 0,029$) и Е-стадии ($p = 0,000$), что свидетельствовало в целом о более продвинутой стадии. Для выявления потенциальных факторов риска регрессионный анализ Кокса был проведен отдельно для второй и третьей групп с учетом наличия или отсутствия АЛ (табл. 3 и 4).

Среди пациентов с факторами риска, но без массивного поражения средостения сниженная ВБП в многофакторном анализе ассоциировалась только с АЛ ($p = 0,001$) и мужским полом ($p = 0,054$). При исключении пациентов с АЛ на первое место в многофакторном анализе вышли такие параметры, как мужской пол и ускоренная СОЭ

(табл. 3), при том что ВБП в этом случае была достаточно высокой (92–95 %).

В группе с МТИ ≥ 0,35 на ВБП в многофакторном анализе значимо влияли только случаи с АЛ ($p = 0,001$) (табл. 4, левый столбец). Интересно, что при исключении пациентов с АЛ потеряла свою значимость анемия, которая присутствовала в однофакторном анализе ($p = 0,024$); возможно, это связано с тем, что анемия часто сопутствует случаям АЛ (табл. 4, правый столбец). В отсутствие АЛ при однофакторном анализе на первое место выступил мужской пол ($p = 0,016$), однако в многофакторном анализе не удалось выявить клинического параметра с наибольшим риском неблагоприятного исхода при наличии массивного медиастинального поражения. Это указывало на преобладающую значимость массивного поражения средостения или возможную ассоциацию его с еще неустановленными факторами риска. Стоит отметить, что показатель ВБП пациентов третьей группы после удаления случаев АЛ увеличился с 77 % (табл. 1) до 84–86 %.

Таблица 3
Регрессионный анализ Кокса 5-летней выживаемости без прогрессирования 155 больных КЛХ I-II стадии без массивного поражения средостения (МТИ < 0,35)

Характеристика	2-я группа, все пациенты ($n = 155$)				2-я группа, исключены 13 случаев с АЛ ($n = 142$)			
	n	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p	
Однофакторный анализ								
Мужской пол	57	2,595	0,822–8,187	0,104	1,320	0,295–5,910	0,716	
Возраст ≥ 45 лет	11	2,779	0,608–12,699	0,187	5,794	1,118–30,036	0,036	
Е-стадия	35	0,297	0,038–2,304	0,246	0,032	0,000–53,076	0,364	
В-симптомы	38	0,606	0,182–2,012	0,413	0,704	0,137–3,631	0,675	
Гистология (НС2 + ЛИ)	28	2,353	0,705–7,787	0,165	0,874	0,105–7,263	0,901	
СОЭ	47	1,023	0,996–1,051	0,096	1,035	0,999–1,073	0,058	
Гемоглобин ≤ 105 г/л	15	0,867	0,112–6,717	0,891	0,043	0,000–3544,78	0,586	
Альбумин ≥ 40 г/л	14	2,060	0,445–9,537	0,355	1,635	0,197–13,579	0,649	
Лейкоциты ≥ $15 \times 10^9/\text{л}$	18	2,800	0,758–10,348	0,123	3,316	0,643–17,098	0,152	
Лимфоциты < $1,0 \times 10^9/\text{л}$	13	8,770	2,781–27,656	0,000	Искл.	Искл.	Искл.	
Многофакторный анализ								
Лимфоциты < $1,0 \times 10^9/\text{л}$	13	9,973	2,691–36,964	0,001				
Мужской пол	57	3,415	0,963–12,114	0,057	5,042	0,971–26,195	0,054	
СОЭ					1,037	0,999–1,077	0,056	

Примечание: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; НС2 – нодулярный склероз II типа; ЛИ – лимфоидное истощение.

Таблица 4

Факторный анализ 5-летней выживаемости без прогрессирования 79 больных КЛХ I–II стадии с массивным поражением лимфоузлов средостения (МТИ ≥ 0,35)

Характеристика	3-я группа, все пациенты (n = 79)				3-я группа, исключены 15 больных с АЛ (n = 64)		
	n	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Однофакторный анализ							
Мужской пол	25	2,089	0,805–5,420	0,130	0,189	0,49–0,734	0,016
Е-стадия	42	0,599	0,134–2,687	0,502	0,020	0,31–3,894	0,884
В-симптомы	30	2,341	0,522–10,499	0,267	0,810	0,209–3,131	0,759
Гистология (НС2 + ЛИ)	15	0,353	0,000–78,143	0,391	1,657	0,428–6,409	1,657
СОЭ	47	1,025	0,979–1,074	0,296	1,000	0,973–1,047	0,623
Гемоглобин ≤ 105 г/л	13	5,764	1,254–26,499	0,024	1,022	0,129–8,078	0,983
Альбумин ≥ 40 г/л	11	0,786	0,092–6,389	0,807	0,671	0,083–5,46	0,710
Лейкоциты ≥ 15 × 10 ⁹ /л	15	0,744	0,089–6,207	0,784	2,76	0,775–9,735	0,118
Лимфоциты < 1,0 × 10 ⁹ /л	15	15,066	2,892–78,491	0,001	Искл.	Искл.	Искл.
Многофакторный анализ							
Лимфоциты < 1,0 × 10 ⁹ /л	15	15,487	2,957–81,108	0,001			

Примечание: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; НС2 – нодулярный склероз II типа; ЛИ – лимфоидное истощение.

Обсуждение

Классическая лимфома Ходжкина отличается чувствительностью к цитостатической терапии – лучевой и лекарственной. Это первое из онкологических заболеваний, при котором была достигнута многолетняя стойкая ремиссия и продемонстрирована значимость проблемы отдаленных последствий лечения. К настоящему времени окончательно установлен приоритет химиолучевого подхода к лечению всех стадий лимфомы Ходжкина. Утвердилась стандартная последовательность применения лекарственного и лучевого компонентов: первый этап – достижение (индукция) ремиссии при помощи системной терапии (ПХТ, таргетной терапии), второй этап – закрепление (консолидация) ремиссии при помощи лучевой терапии или дополнительных циклов ПХТ. При ранних стадиях признана необходимость выбора программы лечения не только с учетом стадии, но и с опорой на факторы риска.

Вместе с тем предметом дискуссий при ранних стадиях КЛХ остаются различия подходов к формированию прогностических групп отдельными исследовательскими центрами и группами ввиду вариаций учитываемых факторов риска, нет единого мнения относительно оптимального режима первой линии химиотерапии, необходимого числа курсов и объема лучевой терапии.

Современные схемы ПХТ первой линии отличаются по степени агрессивности, спектру ранних реакций и отдаленных последствий. При ранних стадиях КЛХ с благоприятным прогнозом используют преимущественно четырехкомпонентную ПХТ по схеме ABVD. Выбор первой линии ПХТ для ранних стадий с промежуточным или неблагоприятным прогнозом зависит от исторически сложившихся предпочтений: ABVD используют в Северной Америке, Италии, Великобритании, варианты BEACOPP – в Германии и ряде других стран Европы. Несмотря на очевидное преимущество схемы BEACOPPЭск перед ABVD по критерию частоты

ранней прогрессии, из-за высокой непосредственной токсичности схемы BEACOPPЭск, а также ряда неблагоприятных отдаленных последствий (стерильность мужчин, асептический некроз головок бедренных костей, повышенный риск острого миелолейкоза) во многих странах при всех стадиях КЛХ первой линией терапии остается схема ABVD, признанная «золотым стандартом» в лечении всех стадий ЛХ.

При ранней стадии с благоприятным прогнозом многолетние усилия исследователей были направлены на снижение кумулятивной токсичности терапии. Признание завоевала программа, при которой пациенты, отвечающие критериям GHSG (I–II стадия, не более двух вовлеченных лимфатических областей, СОЭ < 50 и отсутствие экстранодального поражения), получают сочетание двух циклов ABVD с лучевой терапией в объеме вовлеченных лимфатических зон в СОД 20 Гр. Это позволило достигнуть 10-летних показателей ОВ и ВБП соответственно 94 и 87 % [6]. В качестве основной причины смерти в отдаленные сроки наблюдения фигурируют вторые опухоли (2 %), в частности рак молочной железы. С целью сокращения риска радиационно-индуцированного рака молочной железы в отдельных случаях (у молодых женщин до 35 лет с поражением медиастинальных лимфоузлов и [или] подмышечной области) при условии достижения полного метаболического ответа после двух курсов ABVD считают возможным заменить лучевую консолидацию на 1–2 дополнительных курса ABVD, как это было апробировано в исследованиях EORTC / LYSA / FIL H10 [11] и Британском исследовании RAPID [12]. В подобных случаях считается необходимым обсуждать подобный план лечения с конкретной пациенткой, так как риск раннего рецидива в отсутствие лучевой терапии достоверно выше [13]. При медиане наблюдения 3,8 года ВБП после четырех курсов ABVD без лучевой консолидации у больных ЛХ I–II стадии без массивных очагов

поражения и с ПЭТ-негативным ответом составила 91 % [14]. Согласно последним данным исследования RAPID, для отказа от лучевой терапии после четырех курсов ABVD максимальный размер очага до лечения не должен превышать 5 см [15].

В нашем анализе 5-летние показатели ОБ и ВБП в группе больных I–II стадии с благоприятным прогнозом (отсутствие В-симптомов и увеличенной СОЭ, не более трех лимфатических областей, лимфоузлы средостения не более 7 см) составили соответственно 98,1 и 96,4 %. Два случая рецидива спустя 3 и 17 месяцев после завершения программы лечения произошли у пациенток, не имевших каких-либо особенностей со стороны исходных клинических проявлений. Это свидетельствует о непредсказуемости первичной рефрактерности на основе известных *прогностических* факторов. В настоящее время надежды возлагаются на возможности промежуточной ПЭТ/КТ как *предиктивного* инструмента для выявления химиорезистентности к избранной схеме химиотерапии. Однако проблема выбора первой линии терапии при этом не решается. Разрабатываются альтернативные подходы, исключающие химиотерапию, когда лучевая терапия сочетается с ингибиторами контрольных точек иммунитета [16].

У больных КЛХ I–II стадии с *неблагоприятным прогнозом* основной задачей остается повышение эффективности лечения. Ведущим фактором риска признано массивное поражение медиастинальных лимфоузлов, что послужило основанием для рекомендаций усиливать первую линию терапии эффективной, но и более токсичной схемой BEACOPP-эск [3, 4, 6]. В рандомизированном исследовании HD 14 GHSG с 2003 по 2008 год сравнивались эффективность и переносимость последовательного применения двух циклов BEACOPP-эск и двух циклов ABVD в сравнении с четырьмя циклами ABVD [17]. Доля пациентов с массивным поражением средостения составляла 18,7 %, и этот фактор (а также ускорение СОЭ) оказался значимым в многофакторном анализе ВБП; АЛ в регрессионный анализ Кокса не включалась. В обеих ветвях проводилась ЛТ в дозе 30 Гр. Результат в интенсифицированной ветви был достоверно лучше с выигрышем в ВБП 6,2 % за 5 лет (94,8 % против 87,7 %), но различий 5-летней ОБ не наблюдали ввиду успешной терапии спасения в обеих ветвях (97,2 % против 96,8 %). При этом острая токсичность в ветви 2 + 2 была существенно выше, чем на фоне четырех ABVD: частота гематологической токсичности 3/4 степени составила 87 % против 51 %, а смертность от осложнений лечения отмечена только в ветви 2 + 2 и составила 0,52 % [17].

Доступность ПЭТ/КТ открыла перспективы уменьшения числа пациентов, изначально направляемых на более интенсивную терапию. В более позднем европейском исследовании EORTC / LYSA / FIL H10, проведенном уже с использованием промежуточной ПЭТ/КТ, всем больным с неблагоприятной ранней стадией проводили четыре цикла ABVD, а на более токсичный BEACOPP-эск переходили лишь пациенты с ПЭТ-позитивным ре-

зультатом промежуточной ПЭТ/КТ, обычно 10–20 % от общего числа больных. В экспериментальной группе ПЭТ-позитивным пациентам проводили два курса BEACOPP-эск и облучение вовлеченных узлов в СОД 30–36 Гр. Важно, что из 517 больных с массивным поражением средостения 377 (73 %) были ПЭТ-негативными уже после первых двух курсов ABVD. Кроме того, у пациентов с ПЭТ-2–позитивным результатом после перехода на два BEACOPP-эск и проведения лучевой терапии выживаемость без прогрессирования составила 90,6 %, а общая выживаемость – 96,0 % [11].

При разработке собственных протоколов лечения в МРНЦ имени А.Ф. Цыба решалась задача не сравнивать, а оптимальным образом использовать возможности общепризнанных схем ABVD и BEACOPP в достижении ремиссии у пациентов с КЛХ. В отделение лучевой и лекарственной терапии гемобластозов ежегодно поступало на лечение 60–80 первичных больных ЛХ, что позволяло ограничиваться рамками одноцентрового исследования при изучении адресного использования при поздних стадиях (в соответствии с наличием факторов риска) схем ABVD и BEACOPP-21, а позднее и BEACOPP-14 [2].

В данный анализ вошли результаты двух этапов исследований химиолучевого лечения при ранних стадиях КЛХ с факторами риска: до и после коррекции программы лечения в 2008 году, когда обнаружилась ассоциация неудач схемы ABVD с АЛ периферической крови не только при поздних, но и при ранних стадиях [9]. При раздельном анализе групп, в зависимости от наличия массивного поражения средостения, АЛ оказалась ведущим фактором риска неудачи лечения: при ее отсутствии ВБП после использования схемы ABVD не отличалась от результатов BEACOPP-21 и составила 95–92 % в группе с МТИ < 0,35 и 86–84 % в группе с МТИ ≥ 0,35. Тот факт, что в отсутствие АЛ в многофакторном анализе не удалось выявить клинического параметра с наибольшим риском неблагоприятного исхода при наличии массивного медиастинального поражения, подтверждает независимую прогностическую значимость этого параметра и согласуется с результатами HD 14 GHSG [17].

АЛ в дебюте заболевания, как фактор риска, свидетельствующий о нарушениях иммунитета у больных с КЛХ, включалась в прогностические модели при поздних стадиях заболевания начиная с 90-х годов XX века [18, 19, 20]. К тому времени, когда стала доступной проточная цитометрия, лимфоцитопению учитывали преимущественно в составе различных индексов, что отвлекало внимание от ее самостоятельной прогностической значимости и от систематического изучения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. В конце 90-х годов прошлого века большинством исследовательских центров и групп был принят на вооружение Международный прогностический индекс (МПИ), разработанный для поздних стадий КЛХ [21]. Его основу составили семь независимых факторов, ассоциировавшихся с низким

уровнем общей выживаемости (OS) и свободы от прогрессирования (FFP). К ним относятся мужской пол, возраст старше 45 лет, IV стадия и четыре лабораторных показателя (концентрация альбумина менее 40 г/л, гемоглобин ниже 105 г/л, число лейкоцитов более $15 \times 10^9/\text{л}$, число лимфоцитов ниже 8 % или менее $0,6 \times 10^9/\text{л}$). Прогностический индекс конкретного пациента определяют путем суммации имеющихся у него факторов риска, получая результат от 0 до 7 баллов. МПИ был разработан с опорой на ВБП больных, получавших четырехкомпонентную ПХТ, и не предполагал применения при ранних стадиях.

В настоящее время, когда перспективы улучшения лечения КЛХ связывают с таргетной терапией (брентуксимаб) [22, 23, 24] и блокаторами контрольных точек иммунитета (ниволумаб, пембролизумаб) [16, 25, 26, 27], стало очевидным, что из всех прогностических факторов, входящих в МПИ, лимфоцитопения с наибольшей вероятностью является косвенным отражением событий, происходящих в микроокружении опухолевого субстрата КЛХ – клеток Березовского – Рид – Штернберга – и столь важных для иммунотерапии. Поскольку лимфомы развиваются из самой иммунной системы, действие блокаторов PD-1 ожидаемо более сложно по сравнению с воздействием на солидные опухоли. Однако роль АЛ как легкодоступного биомаркера не была должным образом оценена не только из-за того, что МПИ учитывается лишь по сумме баллов, что не позволяет вычленить ее независимый вклад. Важно и то, что значимость этого фактора риска разбавлялась рекомендацией засчитывать не только АЛ, но и относительную лимфоцитопению.

Основой для переоценки нами прогностической роли АЛ стал ретроспективный анализ результатов лечения поздних стадий ЛХ на основе схемы COPP (1974–1988; $n = 597$), а затем при чередовании COPP с ABVD или применении гибрида COP/ABV (1989–1998; $n = 474$) [28]. Обращал на себя внимание тот факт, что относительная лимфоцитопения (менее 8 % в клиническом анализе крови) распределялась относительно равномерно между случаями АЛ, где не было необходимости ее учитывать, и случаями лейкоцитоза более $15 \times 10^9/\text{л}$, когда ее могли засчитать как самостоятельный фактор риска (несмотря на то что абсолютное содержание лимфоцитов оставалось нормальным). Таким образом, фактор риска «лейкоцитоз» суммировался с фактором риска «лимфоцитопения ниже 8 %» и засчитывался как 2 балла, будучи по факту 1 баллом. Это могло способствовать созданию разночтений (bias) и размыванию условий стратификации, когда проводились рандомизированные сравнения эффективности схем ABVD и BEACOPP. Поэтому в дальнейших исследованиях мы опирались только на АЛ. В данном анализе еще раз подтверждено, что именно АЛ в периферической крови остается самостоятельным и недооцененным предиктором неудачи лечения.

Приведенные выше данные были получены до начала эпохи ПЭТ, отсюда закономерен вопрос: сохранится ли роль лимфоцитопении, как важного биомаркера,

в новых условиях, когда перспективным биомаркером стали считать промежуточную ПЭТ? Существует мнение, что ПЭТ-адаптированная терапия снижает и даже нивелирует прогностическую значимость МПИ. В 2019 году вышеуказанный вывод сделала группа итальянских исследователей, которая опубликовала результаты изучения значимости всех факторов МПИ по отдельности, включая АЛ, у пациентов с КЛХ II–IV стадии, получавших ABVD [29]. Из данных, приведенных в статье, видно, что группа больных с исходным содержанием лимфоцитов менее $0,6 \times 10^9/\text{л}$ была немногочисленной (67 из 510; 13 %), и это совпадало с нашими наблюдениями. При этом среди пациентов с АЛ химиорезистентные случаи после двух циклов ABVD (4–5 баллов по шкале Deauville) наблюдались чаще – в 30 % случаев (21 из 67), в отличие от 18–20 % при каждом из остальных факторов риска, включая больных без лимфопении. Более того, абсолютная лимфопения оказалась единственным фактором риска, достоверно снизившим выживаемость без прогрессирования пациентов при ПЭТ-2 с уровнем накопления, соответствующем 4–5 баллам по шкале Deauville ($p = 0,032$).

Заключение

В настоящее время при ранних стадиях с благоприятным прогнозом основные усилия исследователей направлены на *снижение токсичности без утраты достигнутого уровня эффективности*. Напротив, при ранних стадиях с неблагоприятным прогнозом целью новых протоколов является все еще *повышение эффективности без увеличения токсичности*. Нами показано, что абсолютная лимфоцитопения в дебюте классической лимфомы Ходжкина оказывала безусловно компрометирующее влияние на результаты применения схемы ABVD при I–II стадии с факторами риска, как и массивное медиастинальное поражение, при котором она встречалась значимо чаще. Можно надеяться, что выборочное назначение пациентам высокого риска новых схем, в которых вместо блеомицина, обладающего легочной токсичностью, введен ниволумаб (N-AVD) или брентуксимаб ведотин (A-AVD), будет способствовать улучшению общего результата лечения. Споры относительно оптимальной схемы лечения ранних стадий КЛХ ожидаемо перейдут на новый уровень с учетом появления при этом новых видов токсичности.

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., ред. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020: 252 с.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). M.: MNI OI im. P.A. Gercena – branch of FGBU "NMIC radiology" Minzdrava Rossii, 2020–252 p. (In Russ.).
2. Богатырева Т.И., Павлов В.В. Лечение лимфомы Ходжкина. В книге: Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. С. 525–546.
Bogatyreva T.I., Pavlov V.V. Treatment of Hodgkin's lymphoma. In: Kaprin A.D., Mardynskii Yu.S., eds. Therapeutic radiology: national guidance. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2018. Pp. 525–46. (In Russ.).

3. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2020; 22 (2): 6–33.
Hodgkin Lymphoma. Clinical recommendations. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 6–33. (In Russ).
4. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018; 29 (Suppl. 4): iv18–iv29; DOI: 10.1093/annonc/ndy080.
5. Hoppe R.T., Advani R.H., Ai W.Z., et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020; 18 (6): 755–781. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0026.
6. Sasse S, Bröckelmann P.J., Goergen H, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. J Clin Oncol. 2017; 35 (18): 1999–2007. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.9410.
7. Sieber M, Rüfer U, Josting A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: current strategies of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Ann Oncol. 1999; 10 Suppl 6: 23–29. DOI: 10.1023/a:1008324001137.
8. Богатырева Т.И. Патент на изобретение № 2278707, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 июля 2006 г. (патент RU2278707 C2, 27.06.2006).
Bogatireva T.I. Method for radiation treatment of patients with malignant lymphomas. Patent for invention No. 2278707, registered in the State Register of Inventions of the Russian Federation on July 27, 2006 (patent RU2278707 C2, June 27, 2006) (in Russ)].
9. Богатырева Т.И., Павлов В.В., Конова О.А., Хаит С.Е. Абсолютная лимфоцитопения: фактор неблагоприятного прогноза при всех стадиях первичной лимфомы Ходжкина. Материалы Конгресса гематологов России 2–4 июля 2012 г., Москва. Гематология и трансфузиология. 2012; 3: 32.
Bogatireva T.I., Pavlov V.V., Konova O.A., Khaite S.E. Absolute lymphocytopenia: a factor of poor prognosis in all stages of primary Hodgkin's lymphoma. Hematology i transfuziologiya. 2012; 57 (3): 32 (supplement) (in Russ).
10. Богатырева Т.И., Терехова А.Ю., Афанасов А.О., Кузьмина Е.Г., Мушкаркина Т.Ю., Замулаева И.А., Смирнова С.Г., Орлова Н.В., Гривцова Л.Ю., Фалаалева Н.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Влияние исходного дефицита CD4+T-лимфоцитов периферической крови на результаты химиолучевого лечения больных лимфомой Ходжкина. Гематология и трансфузиология. 2019; 64 (3): 317–330. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-317-330>.
Bogatireva T.I., Terekhova A. Yu., Afanasov A. O., Kuz'mina E.G., Mushkarina T. Yu., Zamulaeva I. A., Smirnova S. G., Orlova N. V., Grivtsova L. Yu., Falaleeva N. A., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Impact of the pre-treatment CD4+ T-lymphocyte deficiency in the peripheral blood on the results of chemoradiotherapy in patients with Hodgkin's lymphoma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2019; 64 (3): 317–330 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-317-330>
11. André MPE, 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/ILYA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017; 35 (16): 1786–1794. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.6394.
12. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. The New England Journal of Medicine. 2015; 372 (17): 1598–1607. DOI: 10.1056/nejmoa1408648.
13. Raemaekers JM, André MP, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/ILYA/FIL H10 trial. J Clin Oncol. 2014; 32 (12): 1188–1194. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.9298.
14. Straus DJ, Jung SH, Pitcher B, et al. CALGB50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. Blood. 2018; 132 (10): 1013–1021. DOI: 10.1182/blood-2018-01-827246.
15. Illidge T., Phillips E., Counsell N., et al. Maximum tumor dimension at baseline is associated with event-free survival in PET-negative patients with stage IA/IIA Hodgkin lymphoma in the UK NCRI RAPID trial. Hema Sphere. ISHL11 Abstract Book. 1013 (0095). DOI: 10.3252/psco.eu.ISHL11.2018.
16. Baues C, Semrau R, Gaipal US et al. Checkpoint inhibitors and radiation treatment in Hodgkin's lymphoma: New study concepts of the German Hodgkin Study Group. Strahlenther Onkol. 2017 Feb; 193 (2): 95–99. English. DOI: 10.1007/s00066-016-1050-4. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27704149.
17. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al.: Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. J Clin Oncol 2012; 30: 907–13. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.5807.
18. Wagstaff J, Gregory WM, Swindell R, et al. Prognostic factors for survival in stage IIIB and IV Hodgkin's disease: a multivariate analysis comparing two specialist treatment centres. Br J Cancer. 1988; 58: 487–492.
19. Low SE, Horsman JM, Walters SJ et al. Risk-adjusted prognostic models for Hodgkin's disease (HD) and grade II non-Hodgkin's lymphoma (NHL II): validation on 6728 British National Lymphoma Investigation patients. Br J Haematol. 2003; 120: 277–280.
20. Proctor SJ, Taylor P, Donnan P et al. A numerical prognostic index for clinical use in identification of poor-risk patients with Hodgkin's disease at diagnosis. Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) Therapy Working Party. Eur J Cancer. 1991; 27: 624–629.
21. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998; 339 (21): 1506–1514. DOI:10.1056/NEJM199811193392104.
22. Kumar A, Casulo C, Yahalom J, et al. Brentuximab vedotin and AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. Blood. 2016; 128 (11): 1458–1464. DOI: 10.1182/blood-2016-03-703470.
23. Abramson JS, Arnason JE, LaCasce AS et al. Brentuximab vedotin, doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine for nonbulky limited-stage classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2019 Aug 15; 134 (7): 606–613. DOI: 10.1182/blood.2019001272. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31186274.
24. Evens AM, Advani RH, Helenowski IB et al. Multicenter phase II study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2018; JCO2018790139 DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.0139>
25. Bröckelmann P.J., Goergen H, Keller U, et al. Efficacy of Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Classic Hodgkin Lymphoma: The Randomized Phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAH Trial. JAMA Oncol. Published online April 30, 2020. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0750.
26. Savas H, Allen P, Evens AM, et al. A phase II study of sequential pembrolizumab (PEM) followed by AVD for frontline treatment of classical Hodgkin lymphoma (CHL): quantifying response following PEM monotherapy with FDG-PET-derived metabolic tumor volume and total lesion glycolysis. Blood. 2018; 132 (suppl 1): 1651. DOI: 10.1182/blood-2018-99-113836.
27. Богатырева Т.И., Афанасов А.О., Фалаалева Н.А. и соавт. Ниволумаб при первично-рефрактерной классической лимфоме Ходжкина у пациентов с абсолютной лимфоцитопенией до начала противоопухолевого лечения: обзор литературы и клиническое наблюдение. Клиническая онкогематология. 2021; 14 (2): 179–87. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-179-187.
Bogatireva TI, Afanasov AO, Falaleeva NA, et al. Nivolumab in a Primary Refractory Hodgkin's Lymphoma Patient with Absolute Lymphopenia Prior to Chemotherapy: Literature Review and a Case Report. Clinical Oncohematology. 2021; 14 (2): 179–87. (In Russ)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-179-187.
28. Богатырева Т., Конова О., Павлов В. Evolution of lymphocytopenia prognostic value in advanced Hodgkin's disease: a single-center experience. Eur J Cancer (Suppl.). 2003; 1(5): P. S425. DOI: 10.1016/S1359-6349(03)91046-9.
29. Bari A., Marcheselli R., Sacchi S, et al. The classic prognostic factors in advanced Hodgkin's lymphoma patients are losing their meaning at the time of PET-guided treatments. Ann Hematol. 2020; 99: 277–282. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03893-7>

Статья поступила / Received 16.09.21
Получена после рецензирования / Revised 02.10.21
Принята в печать / Accepted 15.11.21

Сведения об авторах

Богатырева Татьяна Ивановна, д.м.н., в.н.с. отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов. E-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru
ORCID: 0000-0003-1753-9232

Афанасов Артемий Олегович, аспирант, врач-онколог отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов. E-mail: afanasoff.artem@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-8703-7417

Терехова Алена Юрьевна, к.м.н., зав. отделением лучевой и лекарственной терапии гемобластозов. E-mail: aterekhova2014@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-7458-0269

Фалаалева Наталья Александровна, д.м.н., зав. отделом лекарственной терапии злокачественных новообразований. E-mail: falaleeva-n@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-0023-4216

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

Автор для переписки: Богатырева Татьяна Ивановна.
E-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru

About authors

Bogatireva Tatiana I., DM Sci (habil.), leading researcher at Dept of Radiation and Drug Therapy for Hematologic Malignancies. E-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru.
ORCID: 0000-0003-1753-9232

Afanasov Artemiy O., postgraduate student, oncologist at Dept of Radiation and Drug Therapy for Hematologic Malignancies. E-mail: afanasoff.artem@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-8703-7417

Terekhova Alena Yu., PhD Med, head of Dept of Radiation and Drug Therapy for Hematologic Malignancies. E-mail: aterekhova2014@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-7458-0269

Falaleeva Natalia A., DM Sci (habil.), head of Dept of Drug Therapy of Cancer. E-mail: falaleeva-n@mail.ru. ORCID:0000-0002-0023-4216

A. Tsyb Medical Radiological Research Center - branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

Corresponding author: Bogatyreva Tatiana I. E-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru

Для цитирования: Богатырева Т.И., Афанасов А.О., Терехова А.Ю., Фалаалева Н.А. Прогностические и предиктивные факторы риска при ранних стадиях классической лимфомы Ходжкина. Медицинский алфавит. 2021; (37): 7–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-7-15>

For citation: Bogatyreva T.I., Afanasov A.O., Terekhova A. Yu., Falaleeva N.A. Prognostic and predictive factors in early stages of classic Hodgkin's lymphoma. Medical alphabet. 2021; (37): 7–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-7-15>

