

*Л.В. Филатова, С.М. Алексеев, И.С. Зюзгин, А.С. Жабина, М.С. Моталкина,  
А.А. Зверькова, И.В. Ишиматова, Н.А. Котова, Ю.А. Чудиновских, Д.А. Звягинцева,  
У.Б. Хадонов, Т.Ю. Семиглазова*

## **Риск-адаптированные стратегии терапии лимфомы Ходжкина**

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Проведение химиолучевой терапии улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения первичной ЛХ по сравнению с химиотерапией. Показатели 5-летней, 10-летней безрецидивной (БРВ) и общая выживаемость (ОВ) составили 88%, 83% и 90%, 86% против 73%, 66% и 72%, 68% соответственно ( $p < 0,05$ ).

При проведении режима ABVD 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ составила 84% и 83%, 75% и 74%, BEACOPP-базовый — 83% и 82%, 82% и 81% ( $p < 0,05$ ), при этом режим ABVD обладает меньшей токсичностью ( $p < 0,001$ ). Оптимальный объем химиотерапевтического лечения соответствует 6 курсам ABVD у первичных больных ЛХ с экстранодальными поражениями.

При сравнении осложнений проведенных режимов ПХТ по схемам MOPP, ABVD, BEACOPP-базовый и BEACOPP-эскалированный последняя программа сопровождалась большей гематологической токсичностью и частотой инфекционных осложнений ( $p < 0,05$ ).

Возраст 45 и старше лет, снижение гемоглобина ниже 105г/л, наличие симптомов интоксикации, повышение фибриногена выше 5г/л, поражение 3-х и более областей лимфатических узлов, поражение печени, паховых лимфатических узлов определены многофакторным анализом как неблагоприятные факторы прогноза у первичных больных лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями ( $p < 0,05$ ).

Выделение группы высокого риска с учетом неблагоприятных факторов прогноза обосновано корреляцией выживаемости и прогностического индекса (ПИ). Пятилетняя и 10-летняя БРВ, ОВ при ПИ-0-2 составила 88% и 86%, 89% и 83%, при ПИ-3-4 — 78% и 69%, 80% и 77%, при ПИ-5-6 — 43% и 42%, 60% и 38% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, риск-адаптированная терапия, полихимиотерапия по схеме MOPP, ABVD, BEACOPP-базовый, BEACOPP-эскалированный, химиолучевое лечение, прогностические факторы

Применение современной химиолучевой терапии в первой линии позволяет индуцировать полную ремиссию (ПР) у более 95% больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина (ЛХ) и у 85-90% с распространенными стадиями, при этом 5-летняя общая выживаемость (ОВ) превышает 80-90%. Однако около 5-10% больных ЛХ рефрактерны к первичному лечению, и у 10-30% с ПР отмечаются рецидивы: при ранних стадиях ЛХ рецидивы наблюдаются в 10-15% случаев, при распространенных стадиях — в 25-30% [5,6,13].

В настоящее время риск-адаптированная стратегия терапии ЛХ направлена на достижение минимальной поздней токсичности, прежде всего снижение риска возникновения индуцированных опухолей, сердечно-легочных осложнений, и высокой частоты полного излечения от заболевания.

Полихимиотерапия (ПХТ) по схеме MOPP, выработанная в 1970г. De Vita V.T. была популярна в лечении ЛХ более чем 30 лет [14]. Однако поздние токсические осложнения, такие как вторичные опухоли, бесплодие, привели к замене режима MOPP на другие [41].

Режим ABVD, предложенный G. Bonadonna в 1975г., в настоящее время остается «золотым» стандартом в лечении больных первичной ЛХ и отличается от других режимов химиотерапии (ХТ) оптимальным соотношением эффективности и токсичности. Для улучшения результатов лечения изучались различные программы ПХТ: Stanford V, EVA, MOPP/EBV/CAD, VEBEP, ChIVPP/ABVVP, однако не было показано преимущества ни одной из программ по сравнению с режимом ABVD [7,25,26,29,32,40,42]. В 1992 году Немецкой группой по изучению ЛХ (GHSG — German Hodgkin's lymphoma Study Group) была предложена программа BEACOPP-эскалированный, применение которой позволило снизить частоту возникновения первично-рефрактерных форм до 2-5% с I-II стадиями и у 5-10% с III-IV стадиями ЛХ. Однако эскалация доз противоопухолевых препаратов сопровождается значительным увеличением токсичности [15,22]. В Европе и России широко применяется базовый вариант программы BEACOPP. Лечение

по схемам ВЕАСОРР-эскалированный оказалось более эффективным у пациентов с распространенными стадиями ЛХ высокого риска рецидивирования (IPS — международный прогностический индекс 4-7).

Пулмональная токсичность, связанная с проведением комбинированного лечения первичной ЛХ, наблюдается у 37% больных. Наибольшее повреждение легочной ткани из противоопухолевых препаратов терапии первой линии ЛХ вызывает блеомицин, частота пневмонитов составляет 18%. В настоящее время проводятся клинические исследования целесообразности применения блеомицина при лечении первичных больных ЛХ [38].

Применение современных режимов комбинированной терапии позволило снизить частоту возникновения первично-рефрактерных форм и рецидивов ЛХ, и их возникновение, в основном, стало зависеть от стадии заболевания (Josting A. et al., 2000).

При выборе современной риск-адаптированной стратегии терапии первичной ЛХ учитываются неблагоприятные факторы прогноза, группы риска первично-рефрактерного течения и рецидивов ЛХ.

#### Терапия больных благоприятной прогностической группы (ранние I/II стадии без факторов риска)

Стандартная терапия ранних стадий ЛХ с благоприятным прогнозом включает 2-4 курса ПХТ по схеме АВВД в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) в дозе 20-30Гр на зоны исходного поражения [19,20,30]. При минимальных проявлениях болезни может быть достаточно проведения 2 курсов АВВД с последующей ЛТ в СОД 20Гр. Использование комбинированного химиолучевого лечения для ранних стадий ЛХ значительно снижает частоту рецидивов [28]. При достижении ПР после 2 курсов АВВД, особенно у молодых пациентов, допустимо проведение суммарно 4-6 курсов ПХТ по схеме АВВД без ЛТ. Для большинства больных ЛХ с благоприятным прогнозом характерны высокие показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) и ОВ [35]. Общая 10-летняя выживаемость составляет 90%. В данной группе больных активно изучаются возможности снижения частоты поздних осложнений, возможно за счет уменьшения объема ПХТ, снижения доз и сокращения полей облучения, а также применения риск-адаптированной терапии с учетом результатов позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [2,10]. Исключение из режима АВВД блеомицина и дакарбазина (АВ) или дакарбазина (АВВ) с целью снижения токсичности (исследование HD13) не привели к ожидаемым результатам. Таким образом, опре-

делено, что дакарбазин является важной составляющей режима АВВД [4].

#### Терапия больных промежуточной прогностической группы

Для ранних стадий ЛХ с неблагоприятным прогнозом показано проведение 4-6 курсов АВВД в комбинации с ЛТ в СОД 30 Гр на зоны исходного поражения, при этом 5-летняя ОВ составляет 85-90% [23]. Изучается умеренная интенсификация лечения данной группы больных ЛХ: применение режима ВЕАСОРР-базовый с консолидирующей ЛТ в редуцированных дозах 20Гр не выявило различий ( $p=0,7$ ) в 5-летней ОВ, хотя отмечено значимое улучшение выживаемости, свободной от неудач лечения (ВЧЛ),  $p=0,016$ . Токсичность, связанная с лечением, чаще отмечалась при проведении режима ВЕАСОРР-базовый. Режим ВЕАСОРР-базовый не является стандартом в лечении ЛХ. Сочетание 2 курсов ВЕАСОРР-эскалированный и 2 курсов АВВД с последующей ЛТ в СОД 30Гр выявило статистически значимое улучшение 5-летней выживаемости до прогрессирования ( $p<0,001$ ). Кроме этого, проводятся исследования возможностей использования 2-3-4-6 курсов ПХТ как самостоятельного метода при отрицательных результатах ПЭТ после завершения химиотерапевтического этапа лечения при ранних стадиях ЛХ. Для данной категории больных приоритетным является применение комбинированной химиолучевой терапии.

#### Терапия больных неблагоприятной прогностической группы (распространенные стадии)

В настоящее время продолжают обсуждаться режимы ПХТ при распространенных стадиях ЛХ (III-IV стадии, а также стадия ПВ с массивным поражением средостения или наличием экстранодального поражения в пределах стадии – E). Больным в возрасте до 60 лет рекомендуется проведение 6-8 курсов АВВД или 6 курсов ВЕАСОРР-эскалированный с последующим облучением ПЭТ-позитивных резидуальных очагов размером более 2,5см СОД 30Гр. Больным старше 60 лет терапией выбора считается режим АВВД, так как сопровождается наименьшей токсичностью. В Германии проведение 6-8 курсов ХТ по схеме ВЕАСОРР-эскалированный является стандартом лечения больных распространенными стадиями ЛХ моложе 60 лет, независимо от прогностических факторов. Проведение 6-8 курсов ХТ считают оптимальными для распространенных стадий ЛХ [15,16,24]. ЛТ проводится СОД 30Гр на остаточные (резидуальные) лимфатические узлы и/или исходно большие опухолевые массы (более 5см). Общая 5-летняя выживаемость

пациентов неблагоприятной прогностической группы достигает 80-85%. Неудачи лечения в этой группе пациентов отмечаются в 30-40% случаев после проведения антрациклин-содержащих режимов ХТ [31].

При распространенных (III-IV) стадиях ЛХ частота возникновения рефрактерных форм и рецидивов зависит от IPS. У пациентов с IPS 0-1 риск неудачи лечения составляет менее 20% и превышает 50% — у пациентов с IPS $\geq$ 4 [27,37].

Поэтому у пациентов с IPS $\geq$ 4 могут быть оправданы более интенсивные программы ПХТ в первой линии – BEACOPP-эскалированный по сравнению с ABVD. В версии 2.2013 NCCN, режим BEACOPP-эскалированный рекомендуется как альтернативный для терапии распространенных стадий ЛХ независимо от IPS. Программа BEACOPP-эскалированный значительно превосходит BEACOPP-базовый по показателям 10-летней ВСНЛ и ОВ (82%, 70% и 86%, 80%,  $p < 0,0001$  и  $p = 0,0053$  соответственно) [18].

Прогноз ЛХ прежде всего зависит от эффективности терапии первой линии. Выделение среди пациентов ЛХ с неблагоприятным прогнозом группы высокого риска возникновения первично-рефрактерного течения и рецидивов ЛХ клинически важно для выбора оптимальной тактики лечения.

В настоящее время проводятся клинические исследования по изучению возможностей использования ПЭТ для определения необходимости проведения консолидирующей ЛТ после эффективных 6-8 курсов стандартной ПХТ. Кроме того, данные ПЭТ после 2 курсов ХТ позволяют корректировать дальнейшую терапию в соответствии с определением прогноза неудачи лечения [33].

Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2013г.) для больных с распространенными стадиями ЛХ с IPS-3-7 в качестве альтернативной программы предлагают режим BEACOPP-14 [1].

Режим ABVD остается наиболее оптимальным для терапии первой линии ЛХ по соотношению эффективности и токсичности. Режим BEACOPP-эскалированный улучшает показатели ОВ, контроль опухоли, снижает частоту раннего рецидивирования по сравнению с другими режимами ПХТ и может эффективно использоваться при положительных результатах ПЭТ после 2 курсов по схеме ABVD [9,17,22]. В настоящее время Brentuximab Vedotin (Брентуксимаб ведотин) активно изучается в комбинации с ABVD или AVD (для снижения пульмональной токсичности) в терапии первой линии ЛХ с CD30+ иммунногистохимическим маркером (I, III фаза) [3].

*Цель исследования:* Улучшение результатов лечения первичной ЛХ с экстранодальными поражениями, основанное на оптимизации лечебной тактики с учетом неблагоприятных факторов прогноза и выделении группы высокого риска.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование 559 первичных больных ЛХ с экстранодальными поражениями, пролеченных в отделении химиотерапии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 1988г. по 2013г. Общая характеристика первичных больных ЛХ с экстранодальными поражениями представлена в табл. 1.

**Таблица 1.**  
**Характеристика первичных пациентов с лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями (n=559)**

Клиническая характеристика	Пациенты (n)	%
Возраст в годах	15-79 (ср. 34)	
мужчин	255	46
женщин	304	54
Гистологический вариант:		
нодулярный склероз	453	81
Grade 1	139	25
Grade 2	263	47
смешанно-клеточный	52	9
богатый лимфоцитами	4	1
лимфоцитарное истощение	16	3
не уточнен	34	6
Стадии:		
I-IIIABE	106	19
IVAB	453	81
Симптомы интоксикации	324	58
Биологическая активность	431	77
Фибриноген >5,0 г/л	243	43
Нодальные поражения:		
Периферические л/узлы >50мм	46	8
Медиастинальные	479	86
МТИ >0,33	254	45
Забрюшинные лимфатические узлы	247	44
Паховые лимфатические узлы	93	17
Селезенка	132	24
Экстранодальные поражения		
Легочная ткань	244	44
Кости	187	33
Плеврит	158	28
Костный мозг	111	20
Мягкие ткани	91	16
Печень	76	14
Перикард	45	8
Е стадия	106	19
Мягкие ткани	64	11
Легочная ткань	59	10
Плевра	10	2
Кости	1	менее 0,5%
1 экстранодальная локализация	309	55
Сочетанные экстранодальные поражения	250	45
Прогностические факторы для распространенных стадий ЛХ:		
IV стадия	453	81
мужской пол	255	46
возраст $\geq$ 45 лет	98	18
гемоглобин <105 г/л	113	20
лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9$ /л	147	26
лимфопения <0,6 $\times 10^9$ /л или <8%	55	10
альбумин <40 г/л	51	9

В исследуемой группе женщин было 304 (54%), мужчин – 255 (46%). Соотношение по полу составило 1,2:1. Средний возраст первичных пациентов ЛХ составил 34 года (15-79 года). Диагноз у всех пациентов подтвержден гистологическим исследованием с преобладанием ноду-

лярного склероза (81%) и смешанно-клеточного варианта (9%). Тип I нодулярного склероза встречался у 139 пациентов (25%), тип II – у 263 пациентов (47%).

Стадирование ЛХ проводилось в соответствии с рекомендациями классификации, принятой в Ann-Arbor с учетом дополнений Cotswold (1989г.).

У первичных пациентов ЛХ (n=559) с экстранодальными поражениями I-IIIABE стадии диагностированы у 106 пациентов (19%), IVAB стадии – у 453 пациентов (81%), симптомы интоксикации – у 324 пациентов (58%), признаки биологической активности – у 431 пациента (77%), наличие более 1 экстранодальной локализации – у 250 пациентов (45%).

«Е» поражение – изолированное экстранодальное поражение или экстранодальное поражение по контакту определялось у 106 пациентов (19%). Из экстранодальных поражений чаще всего наблюдалось поражение легочной ткани у 244 пациентов (44%), костей – у 187 пациентов (33%), поражение костного мозга – у 111 пациентов (20%). Поражение печени выявлено у 76 пациентов (14%). Из сочетанных экстранодальных локализаций следует выделить поражение легочной ткани и наличие плеврита у 67 пациентов (12%), плеврита и перикардита – у 32 пациентов (6%), остальные – не превышали 5%.

IPS-0 определен у 40 (7%) пациентов, IPS-1 – у 141 (25%) пациента, IPS-2 – у 185 (33%) пациентов, IPS-3 – у 141 (25%) пациента, IPS-4 – у 37 (7%) пациентов и IPS-5-6 – у 15 (3%) пациентов.

Химиолучевое лечение первой линии проведено 305 пациентам (55%), химиотерапия – 254 пациентам (45%). ПХТ по схеме МОРР применялась у 90 пациентов (16%), АВВД – у 104 пациентов (19%), по схеме ВЕАСОРР-базовый – у 35 пациентов (6%) и ВЕАСОРР-эскалированный – у 25 пациентов (4%).

При комбинированном лечении использовались режимы МОРР у 117 пациентов (21%), АВВД – у 125 пациентов (23%), ВЕАСОРР-базовый – у 63 пациентов (11%). У больных ЛХ с экстранодальными поражениями проводилось облучение всех лимфатических коллекторов выше диафрагмы ± облучение забрюшинных лимфатических коллекторов СОД 40-45Гр (45 больных), облучение зон исходного поражения (188 больных) или облучение остаточных лимфатических узлов (46 больных) и зон исходно массивного поражения (26 больных) СОД 30-40Гр.

Стадирование проводилось с использованием клинической классификации, предложенной в Ann Arbor (1971) [8].

Эффективность проведенного лечения определяется непосредственными и отдаленными результатами. Непосредственный лечебный ответ химиотерапии оценивается в соответствии с критериями World Health Organization (WHO), принятыми в 1979 году, рекомендациями International Working Group (IWG) для неходжкинских лимфом, и пересмотренными в 2007 году критериями ответа злокачественных лимфом с учетом результатов ПЭТ [11,12].

Побочные эффекты проведенной терапии регистрировались соответственно шкале токсичности СТС-NCIC [39].

Проводился однофакторный и многофакторный анализ влияния различных (всего 112) неблагоприятных факторов прогноза (ФП), использующихся ведущими международными исследовательскими центрами и клинического опыта НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, в том числе при ранних стадиях (МТИ >0,33, поражение трех и более областей лимфатических узлов, СОЭ>30 мм/ч при стадии Б, СОЭ>50 мм/ч при стадии А, экстранодальное поражение в пределах стадии «Е») и распространенных стадиях ЛХ (мужской пол, возраст ≥45лет, IV стадия заболевания, гемоглобин <105г/л, лейкоцитоз ≥15x10<sup>9</sup>/л, лимфопения <0,6x10<sup>9</sup>/л, альбумин <40г/л), на ОВ, БРВ.

Прогноз заболевания определяли непосредственными и отдаленными результатами лечения, анализом ОВ, БРВ

методом Каплана-Мейера; сравнение кривых выживаемости проведено с помощью лог-рангового критерия, при этом различия между кривыми считались статистически достоверными при значении «р» менее 0,05.

### Результаты и обсуждение

Результаты терапии первой линии оценены у 559 больных ЛХ с экстранодальными поражениями. Медиана наблюдения составила 105 мес (12–260 мес). Пятилетняя, 10-летняя ОВ и БРВ в общей группе (n=559) составила 84%, 78% и 82%, 76% соответственно. Частота ПР при химиолучевом лечении составила 84% (255 пациентов), при самостоятельном режиме ПХТ – только 49% (124 пациента). Наиболее высокие показатели 5-летней, 10-летней БРВ и ОВ выявлены при проведении ХТ в комбинации с ЛТ – 88%, 83% и 90%, 86% по сравнению с ХТ – 73%, 66% и 72%, 68%, p<0,001 (табл. 2).

**Таблица 2.**  
**Непосредственные и отдаленные результаты терапии первой линии у пациентов с лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями (n=559)**

Результаты лечения	Программа лечения		p
	Полихимиотерапия (n=254)	Химиолучевая терапия (n=305)	
Полная ремиссия (ПР)	124 (49%)	255 (84%)	p<0,001
Продолжительность ПР	48мес 6-203мес	83мес 6-252мес	
Неудачи лечения	130 (51%)	50 (16%)	p<0,001
Частичная ремиссия (ЧР)	75 (30%)	47 (15%)	p=0,001
Продолжительность ЧР	9мес 4-26мес	13мес 6-29мес	
Стабилизация	16 (6%)	3 (1%)	p<0,001
Прогрессирование	39 (15%)	0	p<0,001
Первично-рефрактерная ЛХ	76 (30%)	31 (10%)	p<0,001
Рецидивы: Ранние Поздние	32 (13%) 10 (4%) 22 (9%)	61 (20%) 21 (7%) 40 (13%)	p>0,05
<u>Безрецидивная выживаемость</u> 5-летняя БРВ 10-летняя БРВ	73% 66%	88% 83%	p<0,001
<u>Общая выживаемость</u> 5-летняя ОВ 10-летняя ОВ	72% 68%	90% 86%	p<0,001

При проведении ХТ без ЛТ в первой линии эффективность программ МОРР, АВВД, ВЕАСОРР-базовый и ВЕАСОРР-эскалированный была одинаково низкой. Частота ПР при проведении ПХТ по схеме МОРР составила только 49% (44 пациента), АВВД – 48% (50 пациентов), ВЕАСОРР-базовый – 46% (16 пациентов), ВЕАСОРР-эскалированный – 56% (14 пациентов) и не имела статистически значимых различий (p>0,05). У пациентов, пролеченных ПХТ по

схеме BEACOPP-эскалированный, 3-летняя БРВ и ОВ достигла 100%.

При проведении режима MOPP 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ составила 54% и 46%, 62% и 58%, ABVD – 84% и 83%, 75% и 74%, BEACOPP-базовый – 83% и 82%, 82% и 81% соответственно. Показатели БРВ были статистически значимо выше при использовании режимов ABVD и BEACOPP-базовый по сравнению с MOPP ( $p<0,001$ ;  $p=0,02$ ). Режимы ABVD и BEACOPP-базовый не имели различий по показателям БРВ,  $p=0,86$  (рис. 1). Так же при проведении программ ABVD, BEACOPP-базовый выявлены более высокие показатели ОВ по сравнению с MOPP ( $p=0,03$ ;  $p=0,04$ ), при этом режимы ABVD и BEACOPP-базовый не имели различий по показателям ОВ,  $p=0,38$  (рис. 2).

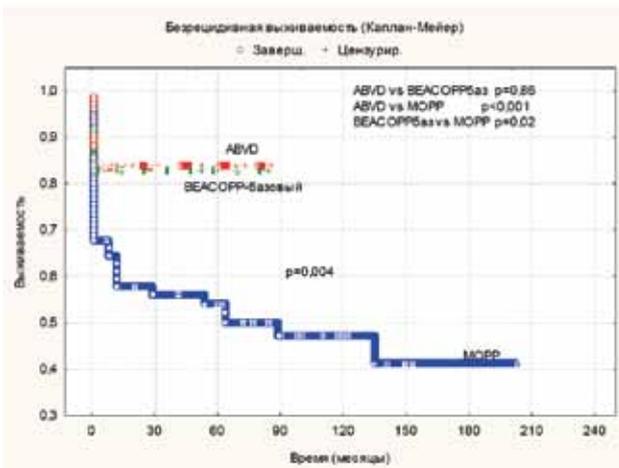


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов с лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями ( $n=254$ ) в зависимости от проведенных режимов полихимиотерапии (ПХТ)

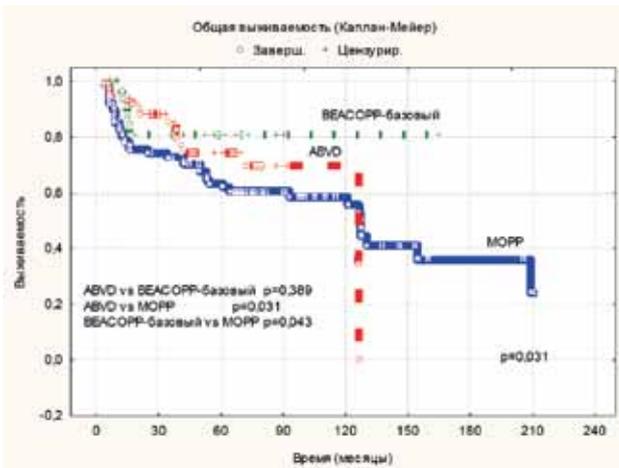


Рис. 2. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями ( $n=254$ ) в зависимости от проведенных режимов полихимиотерапии (ПХТ)

Неудовлетворительные отдаленные результаты отмечены при проведении ПХТ больным первичной ЛХ с неблагоприятным прогнозом (экстранодальные поражения) в объеме менее 6 курсов по схеме ABVD. Пятилетняя и 10-лет-

няя БРВ составила 55% и 42%, ОВ – 51% и 40%. При проведении программы ПХТ в объеме 6-8 курсов ABVD выявлены более высокие показатели БРВ и ОВ ( $p<0,001$ ). При проведении 6 курсов или 7-8 курсов по схеме ABVD показатели БРВ и ОВ не имели различий, хотя кривые выживаемости чуть доминировали при большем объеме химиотерапевтической нагрузки ( $p<0,001$ ). Пятилетняя и 10-летняя БРВ, ОВ при применении 6 курсов ABVD составила 79% и 72%, 80% и 77%, при 7-8 курсах – 88% и 87%, 90% и 89% соответственно.

При комбинированном лечении 6 курсов ABVD проведено 78 пациентам, менее 6 курсов ABVD – 23 пациентам и 7-8 курсов ABVD – 24 пациентам. Показатели БРВ и ОВ существенно снижались при большей химиотерапевтической нагрузке. Наибольшее снижение БРВ и ОВ отмечено при проведении 7-8 курсов по схеме ABVD. Пятилетняя и 10-летняя БРВ составила 83% и 55%, ОВ – 85% и 72%. При проведении ПХТ в объеме менее 6 курсов ABVD у пациентов первичной ЛХ с неблагоприятным прогнозом выявлены самые высокие показатели 5-летней, 10-летней БРВ – 100%, 99% и ОВ – 100%, 98% ( $p=0,015$ ;  $p=0,032$ ). При проведении 6 курсов и менее 6 курсов по схеме ABVD показатели БРВ и ОВ не имели различий ( $p=0,263$ ;  $p=0,292$ ). Пятилетняя и 10-летняя БРВ, ОВ при применении 6 курсов ABVD превысила 90%.

При проведении ХТ первичная резистентность наблюдалась у 76 пациентов (71%), при химиолучевой терапии – только у 31 пациента (29%),  $p<0,001$ . Частота первично-рефрактерной ЛХ не зависела от проведенных режимов ПХТ первой линии. При применении программы MOPP первично-рефрактерная ЛХ выявлена у 38% пациентов, ABVD – у 29%, BEACOPP-базовый – у 34% пациентов ( $p>0,05$ ).

Рецидивы ЛХ при применении программы MOPP наблюдались у 26% пациентов, ABVD – у 7%, BEACOPP-базовый – у 6% пациентов. Частота рецидивов ЛХ была значительно ниже при проведении режима ABVD и BEACOPP-базовый по сравнению с MOPP ( $p<0,05$ ). Ранние и поздние рецидивы наблюдались с одинаковой частотой после ПХТ (4% и 9%) и комбинированной терапии (7% и 13% соответственно),  $p>0,05$ .

Подводя итоги, следует отметить прямую взаимосвязь между эффективностью терапии первой линии у пациентов ЛХ и отдаленными результатами (показатели 5-летней, 10-летней выживаемости ОВ). Высокие показатели ОВ отмечены у первичных пациентов ЛХ при достижении ПР по сравнению с неудачами лечения. Пятилетняя и 10-летняя ОВ у пациентов ЛХ, находящихся в длительной ПР, составила 95%

и 90%, у пациентов с неудачами терапии первой линии – 50% и 42%, при первично-рефрактерной ЛХ – 22% ( $p < 0,001$ ). Даже при достижении ЧР показатели 5-летней и 10-летней ОВ остаются крайне низкими – 61% и 47%.

При сравнении осложнений проведенных режимов ПХТ по схемам МОРР (919 курсов), АВВД (1300 курсов), ВЕАСОРР-базовый (584 курса), ВЕАСОРР-эскалированный (140 курсов), программа ВЕАСОРР-эскалированный сопровождалась большей клинически значимой гематологической токсичностью и частотой инфекционных осложнений (рис. 3). При проведении режима ВЕАСОРР-эскалированный нейтропении, лейкопении III-IV степени выявлены у 22% ( $n=31$ ), 24% ( $n=34$ ) и были статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с режимами МОРР – 10% ( $n=94$ ), 9% ( $n=92$ ), АВВД – 11% ( $n=140$ ), 6% ( $n=83$ ), ВЕАСОРР-базовый – 8% ( $n=46$ ), 7% ( $n=39$ ). Фебрильная нейтропения (ФН), инфекционные осложнения были отмечены при использовании программы ВЕАСОРР-эскалированный с одинаковой частотой – в 11% ( $n=16$ ), несмотря на профилактическое применение колониестимулирующих факторов и антибактериальной терапии. ФН, инфекционные осложнения при проведении режима ВЕАСОРР-базовый не превышали 2%. С минимальной токсичностью III-IV степени проведены программы АВВД.

При использовании режима МОРР у 2 (0,2%) пациентов через 11 и 9 лет после завершения лечения были диагностированы вторые опухоли (рак легкого и рак желудка), ВЕАСОРР-базовый – у 1 (0,2%) пациента через 4 года после завершения терапии (рак левого яичника), но без

статистически значимых различий ( $p=0,9$ ). При проведении режима АВВД у первичных пациентов ЛХ с медианой наблюдения 124 мес. (4-229 мес.) вторые опухоли не были выявлены.

По результатам проведенного исследования химиолучевая терапия улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения первичной ЛХ по сравнению с ХТ. Показатели 5-летней, 10-летней БРВ и ОВ составили 88%, 83% и 90%, 86% против 73%, 66% и 72%, 68% соответственно ( $p < 0,05$ ). Режим АВВД отличается от других режимов ПХТ оптимальным соотношением эффективности и токсичности. При проведении режима АВВД 5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ составила 84% и 83%, 75% и 74%, ВЕАСОРР-базовый – 83% и 82%, 82% и 81% ( $p < 0,05$ ), при этом режим АВВД обладает меньшей токсичностью ( $p < 0,001$ ). Оптимальный объем химиотерапевтического лечения соответствует 6 курсам АВВД у первичных больных ЛХ с экстранодальными поражениями. Превышение оптимального объема химиотерапевтического лечения не улучшает показатели БРВ и ОВ (5-летняя и 10-летняя БРВ, ОВ составила 79% и 72%, 80% и 77% против 88% и 87%, 90% и 89% соответственно;  $p < 0,05$ ). Увеличение химиотерапевтической нагрузки (более 6 курсов АВВД) при комбинированном химиолучевом лечении снижает 5-летнюю и 10-летнюю БРВ – до 83% и 55%, ОВ – до 85% и 72% ( $p < 0,05$ ). Превышение оптимального объема химиотерапевтического лечения (6 курсов) должно быть обосновано, особенно при планировании химиолучевой терапии.

Химиотерапией выбора для первичной ЛХ с экстранодальными поражениями следу-

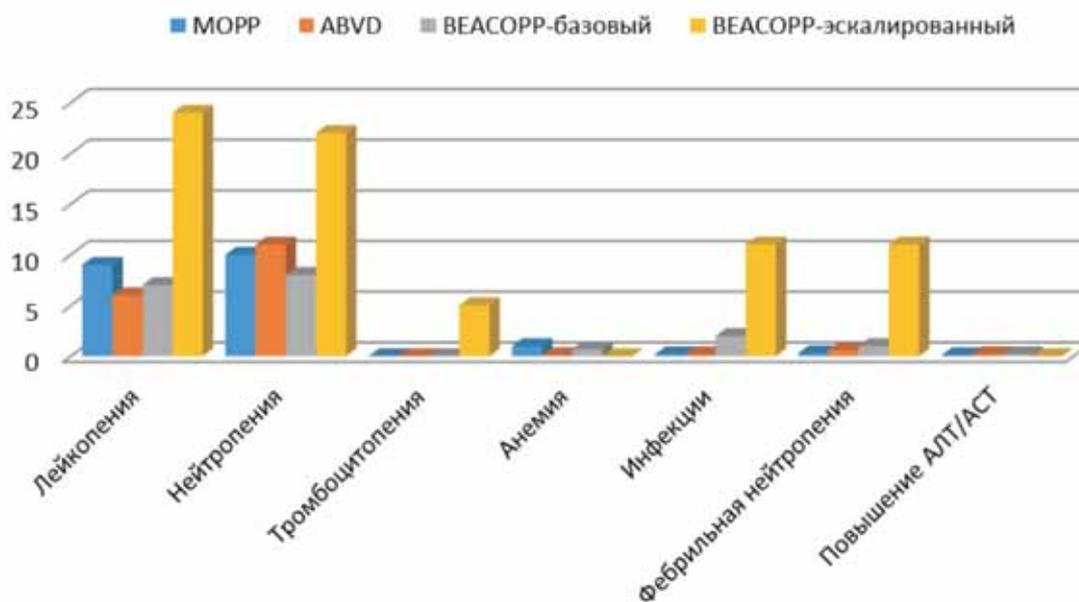


Рис. 3. Оценка токсичности III-IV степени (критерии CTC NCIC) химиотерапии по схемам МОРР, АВВД, ВЕАСОРР-базовый, ВЕАСОРР-эскалированный

ет считать программы ABVD и BEACOPP-эскалированный. По данным большого мета-анализа (2055 публикаций) при использовании программы ABVD 5-летняя ОВ составила 88%, а при назначении 6 курсов химиотерапии по схеме BEACOPP-эскалированный – 95%, более высокая ОВ при режиме BEACOPP-эскалированный позволила определить данный режим химиотерапии как наиболее эффективный для лечения распространенных стадий ЛХ [36]. Однако выраженная токсичность (инфекционные осложнения, гематологическая токсичность) режима BEACOPP-эскалированный ограничивает его применение во многих лечебных центрах. Применение программы BEACOPP-эскалированный наиболее эффективно и оправдано в группе высокого риска у первичных больных ЛХ с экстранодальными поражениями. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2013г.) для больных с распространенными стадиями ЛХ с IPS-3-7 в качестве альтернативной программы предлагают режим BEACOPP-14 [1]. В последние годы основная тактика проведения ЛТ связана с уменьшением ее объема и подведенных доз. Проведение ЛТ возможно при полноценном первичном стадировании ЛХ и совместном обсуждении гематологов/онкологов и радиологов планируемой терапии. ПЭТ является высокоинформативным, но не обязательным методом диагностики, из-за недоступности его выполнения всеми отечественными центрами [1]. Тем не менее, необходимо учитывать, что дополнительно проведенное ПЭТ/КТ вместе с КТ изменяет тактику ведения больных ЛХ в 30% случаев [34].

В настоящее время предпринимается множество попыток усовершенствования подходов ведения пациентов с ЛХ. Большое значение придается определению неблагоприятных ФП для разделения пациентов на прогностические группы. Первые ФП – стадия, симптомы интоксикации были заложены в классификации принятой в Ann-Arbor (1971). В дополнениях к клинической классификации в Cotswold (1989), добавлены как ФП количество пораженных регионов и массивное опухолевое поражение. Выделяют три наиболее часто используемые системы клинических ФП. Эти факторы предложены наиболее крупными группами по изучению ЛХ – EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer), GHSG (German Hodgkin's lymphoma Study Group) и NCIC/ECOG (National Cancer Institute of Canada и Eastern Cooperative Oncology Group), они различаются между собой по комплексу ФП, и позволяют отнести пациента к определенной прогностической группе. На основании ФП возможен выбор наиболее

оптимальной тактики лечения и прогнозирования успеха планируемой терапии.

Из 7 международных прогностических факторов для распространенных стадий ЛХ, составляющих IPS, неблагоприятное влияние на БРВ, ОВ оказывали IV стадия ЛХ ( $p=0,023$ ,  $p=0,065$ ), возраст 45 лет и старше ( $p\leq 0,001$ ), уровень гемоглобина ниже 105г/л ( $p\leq 0,001$ ).

В многофакторный анализ по Сох (Cox 1972) включены 13 неблагоприятных факторов (IV стадия, возраст  $\geq 45$  лет, уровень гемоглобина  $< 105$  г/л, смешанно-клеточный гистологический вариант, лимфоидное истощение, В-симптомы, уровень фибриногена  $> 5$  г/л, поражение  $\geq 3$  областей лимфатических узлов, лимфатические узлы размером  $> 5$  см, поражение печени, селезенки, забрюшинных, паховых лимфатических узлов), оказывающих достоверное ( $p < 0,05$ ) влияние на показатели БРВ и ОВ при однофакторном анализе.

На показатели БРВ при многофакторном анализе статистически значимое неблагоприятное влияние оказывали: возраст  $\geq 45$  лет ( $p=0,006$ ), уровень гемоглобина  $< 105$  г/л ( $p=0,007$ ), В-симптомы ( $p=0,026$ ), уровень фибриногена  $> 5$  г/л ( $p < 0,001$ ), поражение  $\geq 3$  областей лимфатических узлов ( $p=0,033$ ), лимфатические узлы размером  $> 5$  см ( $p=0,035$ ), поражение печени ( $p=0,017$ ), поражение паховых лимфатических узлов ( $p=0,037$ ; табл. 3).

При многофакторном анализе на показатели ОВ статистически значимо неблагоприятно влияли: возраст  $\geq 45$  лет ( $p=0,001$ ), уровень гемоглобина  $< 105$  г/л ( $p < 0,001$ ), В-симптомы ( $p=0,015$ ), уровень фибриногена  $> 5$  г/л ( $p < 0,001$ ), поражение  $\geq 3$  областей лимфатических узлов ( $p=0,044$ ), поражение печени ( $p < 0,001$ ), поражение паховых лимфатических узлов ( $p=0,002$ ; табл. 3).

Результаты однофакторного и многофакторного анализа позволяют преобразовывать выявленные ФП в прогностический индекс (ПИ). С учетом статистических различий выживаемости в зависимости от числа ФП выделены 3 группы риска. ПИ-0-2 определен у 268 пациентов (48%), ПИ-3-4 – у 230 пациентов (41%), ПИ-5-6 – у 61 пациента (11%). Пятилетняя и 10-летняя БРВ, ОВ при ПИ-0-2 составила 88% и 86%, 89% и 83%, при ПИ-3-4 – 78% и 69%, 80% и 77%, при ПИ-5-6 – 43% и 42%, 60% и 38% соответственно ( $p < 0,001$ ). Наиболее низкие показатели 5-летней выживаемости ( $\leq 60\%$ ) отмечены при ПИ-5-6. Даже смежные группы риска при данном распределении ФП имеют значимые статистические различия (рис. 4, 5).

Созданная прогностическая модель позволяет выделить группу высокого риска среди первичных больных ЛХ с экстранодальными

**Таблица 3.**  
**Неблагоприятные факторы прогноза у первичных пациентов с лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями, влияющие на БРВ и ОБ (многофакторный анализ)**  
 Хи-квадрат= 77,61208 p=,00000

Факторы прогноза	Безрецидивная выживаемость (БРВ)		Общая выживаемость (ОБ)	
	Бета	p	Бета	p
IV стадия	0,380	0,241	0,344	0,288
Возраст ≥45 лет	0,641	0,006	0,761	0,001
Гемоглобин <105 г/л	0,630	0,007	0,816	0,0006
Смешанно-клеточный вариант	0,458	0,082	0,396	0,145
Лимфоидное истощение	-0,129	0,523	-0,234	0,316
В-симптомы	0,577	0,026	0,634	0,015
Фибриноген >5 г/л	-0,981	0,000021	-1,0001	0,000025
Поражение ≥3обл. лимфатических узлов	0,699	0,033	0,635	0,044
Лимфатические узлы размером >5 см	0,458	0,035	0,394	0,075
Поражение печени	0,636	0,017	1,018	0,000369
Поражение селезенки	-0,075	0,766	-0,075	0,766
Забрюшинные лимфатические узлы	-0,247	0,355	-0,235	0,382
Паховые лимфатические узлы	0,532	0,037	0,763	0,002

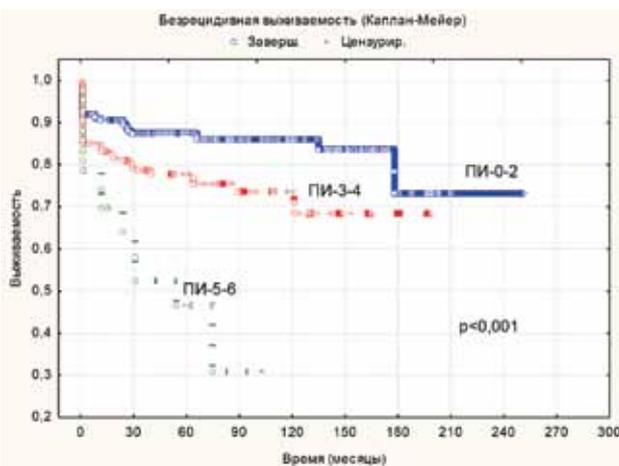


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов с лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости группы риска

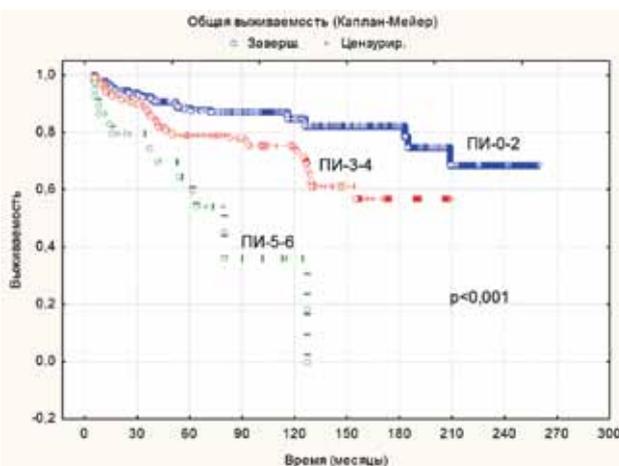


Рис. 5. Общая выживаемость (ОБ) пациентов с лимфомой Ходжкина с экстранодальными поражениями (n=559) в зависимости группы риска

поражениями. Кроме ФП, составляющих IPS, у пациентов с экстранодальными поражениями важно учитывать наличие В-симптомов, уровень фибриногена (>5г/л), поражение ≥3 областей лимфатических узлов, поражение печени, поражение паховых лимфатических узлов.

Выбор лечебной программы соответственно прогностической модели (применение интенсивных режимов или стандартного режима в комбинации с таргетной терапией в группе высокого риска) позволит повысить эффективность терапии ЛХ, при которой ФП потеряют самостоятельное значение.

Перспективные направления связаны с применением новых препаратов (моноклональных антител (МАК), ингибиторов гистоновых деацетилаз (HDAC), ингибиторов пролиферативного сигнала (mTOR), леналидомида) в комбинации со стандартной химиолучевой терапией первой линии с учетом молекулярно-генетических особенностей ЛХ [3]. Очевидно, индивидуальный подход может улучшить результаты лечения ЛХ. Новые ФП и молекулярные маркеры помогут стратифицировать терапию ЛХ, согласно индивидуальному профилю риска. Современная терапия ЛХ должна быть направлена на излечение в первой линии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Под. рук. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. – М.: Медиа Медика, 2013. – 104 с.
2. Andre M.P., Reman O., Federico M. et al. Interim Analysis of the Randomized EORTC/LYSA/FIL Inter-group H10 Trial On Early PET-Scan Driven Treatment Adaptation in Stage I/II Hodgkin lymphoma // Blood. – 2012. – Vol. 120. – Abstr. 549.
3. Batlevi C.L., Younes A. Novel therapy for Hodgkin lymphoma // Hematology. – 2013. – P. 394–399.
4. Borchmann P., Diehl V., Goergen H. et al. Dacarbazine is an essential component of ABVD in the treatment of early favourable Hodgkin lymphoma: results of the second interim analysis of the GHSG HD13 trial // Haematologica. – 2010. – Vol. 95. – p. 473 (Suppl). – Abstract 1146.
5. Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma // British Journal of Haematology. – 2008. – Vol. 141. – P. 3–13.
6. Canellos G.P., Anderson J.R., Propert J.R. et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD // N. Engl. J. Med. –1992. – Vol. 327. – P. 1478–1484.
7. Canellos G.P., Gollub J., Neuberg D. et al. Primary systemic treatment of advanced Hodgkin's disease with EVA (etoposide, vinblastine, doxorubicin): 10-year follow-up // Ann. Oncol.-2003. – Vol. 14. – P. 268–272.
8. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification // Cancer Res. – 1971. – Vol. 31. – P. 1860–1861.
9. Cavalieri E., Matturro A., Annechini G. et al. Efficacy of the BEACOPP regimen in refractory and relapsed Hodg-

- kin lymphoma // *Br. J. Haematol.* – 2009. – Vol. 50. – P. 1803–1808.
10. Cerci J.J., Pracchia L.F., Linardi C.C. et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma // *J. Nucl. Med.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1337–1343.
  11. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for Non-Hodgkin's lymphomas. // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 1244–1253.
  12. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 579–586.
  13. Connors J.M., Klimo P., Adams G. et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy: comparison of MOPP/ABV hybrid regimen with alternating courses of MOPP and ABVD, a report from the NCI of Canada clinical trials group // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 1638–1645.
  14. De Vita V.T., Serpick A.A., Carbone P.P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease // *Ann. Intern. Med.* – 1970. – Vol. 73. – P. 881–895.
  15. 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. – Vol. 348. – P. 2386–2395.
  16. Duggan D., Petroni G., Johnson J. et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an Intergroup Trial CALGB 8952 (with SWOG, ECOG, NCIC) (abstr. 43) // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 607–614.
  17. Eichnauer D.A., Engert A. Is there a role for BEACOPP (bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) in relapsed Hodgkin lymphoma? // *Leuk. Lymphoma.* – 2009. – Vol. 50. – P. 1733–1734.
  18. 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. – Vol. 27. – P. 4548–4554.
  19. Engert A., Franklin J., Eich H.T. et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 3495–3502.
  20. Ferm C., Eghbali H., Meerwaldt J.H. et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease // *New Eng. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 1916–1927.
  21. Franklin J., Diehl V. Dose escalated BEACOPP chemotherapy regimen for advanced stage Hodgkin's disease: final analysis of the HD9 randomized trial of the GHSG // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol. 13 (suppl. 1). – P. 98–101.
  22. Gallamini A., Patti C., Viviani S. et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses // *Br. J. Haematol.* – 2011. – Vol. 152. – P. 551–560.
  23. Gisselbrecht C., Mounnier N., Andre M. et al. How to define intermediate stage in Hodgkin's lymphoma? // *Eur. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 75. (suppl. 66). – P. 111–114.
  24. Gobbi P.G., Levis A., Chisesi T. et al. ABVD versus modified Stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 9198–9207.
  25. Gobbi P.G., Pieresca C., Federico M. et al. MOPP/EBV/CAD hybrid chemotherapy with or without limited radiotherapy in advanced or unfavorably presenting Hodgkin's disease: A report from the Italian Lymphoma Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 712–719.
  26. Gobbi P.G., Pieresca C., Ghirardelli M.L. et al. Long-term results from MOPPEBVCAD chemotherapy with optional limited radiotherapy in advanced Hodgkin's disease // *Blood.* – 1998. – Vol. 91. – P. 2704–2712.
  27. 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. – Vol. 339. – P. 1506–1514.
  28. Herbst C., Rehan F.A., Brillant C. et al. Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review // *Haematologica.* – 2010. – Vol. 95. – P. 494–500.
  29. Horning S.J., Hoppe R.T., Breslin S. et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 630–637.
  30. Klimm B., Engert A. Combined modality treatment of Hodgkin's lymphoma // *Cancer.* – 2009. – Vol. 15. – P. 143–149.
  31. Kuruvilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma // *Hematology.* – 2009. – P. 497–506.
  32. Martinelli G., Cocorocchio E., Peccatori F. et al. CHIVPP/ABVVP a firstline hybrid combination chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma: A retrospective analysis // *Br. J. Haematol.* – 2004. – Vol. 125. – P. 584–589.
  33. Mocikova H., Obertlikova P., Vackova B. et al. Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin's lymphoma: a retrospective study // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 1222–1227.
  34. Raanani P., Shasha Y., Perry C. et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol. 17. – P. 117–122.
  35. Raemaekers J.M.M. Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma // *Haematology.* – 2006. – Vol. 2. – P. 161–165.
  36. 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. – Vol. 14. – P. 943–952.
  37. Specht L.K. Hodgkin's disease // *Prognostic Factors in Cancer. 2nd. / Eds. Gospodarowicz M.K. et al. (UICC).* – N.Y.: Wiley-Liss, 2001. – P. 673–687.
  38. Straus D.J., Johnson J.L., LaCasce A.S. et al. Doxorubicin, vinblastine and gemcitabine (CALGB 50203) for stage I/II nonbulky Hodgkin lymphoma: pretreatment prognostic factors and interim PET // *Blood.* – 2011. – Vol. 117. – P. 5314–5320.

39. Trotti A., Colevas A.D., Setser A. et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2003. – Vol. 13. – P. 176-181.
40. Viviani S., Bonadonna G., Santoro A. et al. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 603-609.
41. Viviani S., Santoro A., Ragni G. et al. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* – 1985. – Vol. 21. – P. 601-605.
42. Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A. et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 203-212.

Поступила в редакцию 25.12.2015 г.

*L.V.Filatova, S.M.Alekseev, I.S.Zyuzgin, A.S.Zhabina, M.S.Motalkina, A.A.Zverkova, I.V.Ishmatova, N.A.Kotova, Yu.A.Chudinovskikh, D.A.Zvyagintseva, U.B.Khadonov, T.Yu.Semiglazova*

### **The risk-adaptive strategies of Hodgkin's lymphoma therapy**

N.N.Petrov Research Institute of Oncology  
St. Petersburg

Using of radiochemotherapy improves short-term and long-term results of treatment in patients with primary Hodgkin's lymphoma (HL) comparing with treatment by chemotherapy alone. The rates of 5-year, 10-year OS and DFS are 88%, 83% and 90%, 86% in case of radiochemotherapy, versus 73%, 66% and 72%, 68% using chemotherapy alone. The 5-year and 10-year OS, DFS estimates in treatment with ABVD are 84% and 83%, 75% and 74%; BEACOPP-baseline – 83% and 82%, 82% and 81% ( $p < 0.05$ ). At the same time ABVD chemotherapy develops less toxicity ( $p < 0.001$ ). The treatment with 6 cycles of ABVD is considered as the most appropriate in primary Hodgkin's lymphoma patients with extranodal lesions. Comparison of complications rate during chemotherapy with MOPP, ABVD, BEACOPP-baseline, BEACOPP-escalated reveals major hematologic toxicity and infectious complications rate in BEACOPP-escalated program ( $p < 0,05$ ). The age  $\geq 45$  years, hemoglobin  $< 105\text{g/l}$ , B symptoms, fibrinogen  $> 5\text{g/l}$ , involvement of 3 and more areas of lymph nodes, liver involvement, inguinal lymph nodes are defined by the multiple-factor analysis as adverse prognostic factors of patients with primary Hodgkin's lymphoma (HL) with extranodal lesions ( $p < 0.05$ ). Allocation of group of high risk is proved by correlation between survival and the Prognostic Score (PS). The 5-year and 10-year DFS, OS for patients with PS-0-2 estimates are 88% and 86%, 89% and 83%, for patients with PS-3-4 – 78% and 69%, 80% and 77%, for patients with PS-5-6 – 43% and 42%, 60% and 38% respectively ( $p < 0.001$ ).

Key words: Hodgkin's lymphoma, risk-adaptive therapy, polichemotherapy MOPP, ABVD, BEACOPP-baseline, BEACOPP-escalated, chemoradiotherapy, prognostic factors