

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра госпитальной терапии

Допускается к защите
Заведующий кафедрой

_____ *Обрезан А. Г.*
(подпись)

« ____ » _____ 20__ г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

НА ТЕМУ: Лимфома Ходжкина: алгоритм принятия решений

Выполнила студентка
Разумова Зоя Вячеславовна
(фамилия, имя, отчество)

605 группы

Научный руководитель

д.м.н., проф. Обрезан Андрей Григорьевич

Санкт-Петербург
2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Введение	
1. Актуальность проблемы.....	5
2. Цели и задачи исследования.....	7
3. Практическая новизна работы.....	8
Основная часть	
Глава I. Обзор литературы	9
Глава II. Материалы и методы	19
2.1. Материалы исследования	19
2.2. Методы исследования	20
2.3. Статистическая обработка данных	21
Глава III. Результаты исследования	22
3.1 Общая характеристика пациентов и их стратификации по прогностическим группам	22
3.2 Оценка эффективности лечения пациентов	28
3.3 Факторы прогноза	35
3.4 Значение ПЭТ-КТ в лечение пациентов с ЛХ.....	37
Заключение	40
Выводы	42
Список литературы	43

Список сокращений

АллоТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ - иммуногистохимическое исследование

КАК - клинический анализ крови

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания

ЛТ – лучевая терапия

ЛХ – лимфома Ходжкина

МПИ – международный прогностический индекс

ОВ – общая выживаемость

ПЗ – прогрессирование заболевания

ПР – полная ремиссия

ПРн – неуверенная полная ремиссия

ПХТ – полихимиотерапия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СОД – суммарная очаговая доза

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ССС - сердечно-сосудистая система

Ст – стабилизация

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ХТ – химиотерапия

ЧР – частичная ремиссия

ЭКГ – электрокардиограмма

Введение

1. Актуальность проблемы

За последние десятилетия взгляд на лечение Лимфомы Ходжкина (ЛХ) кардинально трансформировался: заболевание из ряда неизлечимых прочно перешло в категорию новообразований с наиболее благоприятным прогнозом. Это произошло благодаря использованию широкого спектра эффективных режимов полихимиотерапии (ПХТ) и различных лучевых методик. Так, мировая статистика указывает на то, что при грамотном подборе химиотерапии (ХТ) первой линии, до 90% пациентов достигают продолжительной ремиссии. В том числе, большую роль в формировании таких достойных показателей выживаемости в ведущих западных странах сыграла стандартизация алгоритма принятия решений. В России терапевтическая стратегия в отношении пациентов с ЛХ по-прежнему вызывает большое количество вопросов.

Это связывают с целым рядом причин. Известно, что адекватная маршрутизация пациентов в разы повышает качество оказания высокотехнологической помощи, а при лечении ЛХ во многих случаях речь именно о ней. Стоит заметить, что финансирование таких видов лечения осуществляется в нашей стране в полном объеме за счет средств федерального бюджета. Однако, к сожалению, должная преемственность по отношению к ЛХ в рамках государственных учреждений нашей страны отсутствует. То есть, возможность использования рациональных подходов в лечении пациентов с указанной нозологией является больше проблемой организационной. Современная же тенденция отражает желание к устранению указанной проблемы. А это неизбежно ведет к созданию стандартизированных протоколов, основанных на фактах доказательной

медицины. Но это все еще остается дискуссионной темой даже в пределах крупных федеральных учреждений.

Очевидно, что исследование состоятельности существующего алгоритма принятия решения является актуальным в силу того, что пациенты, с установленным диагнозом ЛХ представляют в России достаточно молодой контингент, получающий лечение в рамках федерального финансирования, что имеет большую финансово-социальную значимость для государства.

2. Цели и задачи исследования

Цель исследования:

Исследовать состоятельность алгоритма лечения первичных пациентов с Лимфомой Ходжкина в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Задачи исследования:

- Ретроспективно охарактеризовать стратификацию пациентов по прогностическим группам для выбора терапии при ЛХ
- Оценить эффективность лечения пациентов с ЛХ при использовании различных терапевтических подходов
- Выявить дополнительные факторы прогноза

3. Практическая новизна работы

Современные подходы к лечению ЛХ основываются на результатах проведенных крупных рандомизированных исследований и их мета-анализе. Безусловно, подобные исследования обладают достаточно высоким уровнем доказательности. Однако, стоит отметить, что основная часть их реализации и анализ проходят в западных странах, где, в отличие от России, существуют свои особенности как при ведении пациентов, так и в организации самой системы здравоохранения. Таким образом, проекция терапевтических стратегий запада на реалии отечественной медицины не всегда представляется возможным.

Несмотря на это, на профильных секциях ведущих российских онкологических конгрессов и конференций достаточно редко можно встретить презентации собственных данных. Чаще всего ученые и практикующие врачи ссылаются на результаты исследований зарубежных коллег. В связи с этим анализ данных относительно лечебных стратегий, полученных в российских учреждениях, имеет практическую новизну и высокую научную значимость.

В свою очередь, важно отметить, что настолько обширный анализ результатов лечения пациентов с ЛХ в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проводится впервые.

Оценка результатов проводимого в пределах ведущего федерального учреждения лечения позволит оценить состоятельность существующего алгоритма принятия решений, что в дальнейшем позволит предложить другим профильным учреждениям возможные опции для реализации исследуемых терапевтических стратегий.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЛХ определяется как В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением[1].

Впервые «Болезнь Ходжкина» описал Thomas Hodgkin, выступив в январе 1832 года с докладом на заседании Лондонского хирургического общества. Доктор сделал попытку анализа историй болезни семи пациентов со схожей клинической симптоматикой, у которых наиболее ярким проявлением заболевания являлось значительное увеличение лимфатических узлов и селезенки[24]. Стоит отметить, что распространенный на тот момент термин «Болезнь Ходжкина» впоследствии утратил свою значимость и постепенно был вытеснен понятием «ЛХ».

Морфологические характеристики

Большинство пациентов на момент постановки диагноза находятся в возрасте от 15 до 30 лет; другой значимый пик заболеваемости приходится на людей 55 лет и старше[51]. Согласно классификации ВОЗ ЛХ можно разделить на два типа: классическая ЛХ и нодулярный тип лимфоидного преобладания [3, 29, 50]. В странах западного региона около 95% всех случаев ЛХ приходится именно на классический вариант[41].

Классическая ЛХ в свою очередь сама подразделяется на четыре морфологических варианта: нодулярный склероз, смешанно-клеточный подтип, лимфоидное истощение и лимфоидное преобладание. К так называемой опухолевой популяции классической ЛХ относятся клетки Рида-Штернберга, имеющие выраженный воспалительный фон. В свою очередь нодулярный тип лимфоидного преобладания характеризуется наличием так называемых «попкорн-клеток».

Стадирование и прогноз

Стадирование ЛХ основано на всемирно известной классификации Ann Arbor[9]. Согласно ей каждая стадия заболевания подразделяется на две подкатегории: «А» и «В». «А» говорит об отсутствии системных проявлений заболевания; к «В» же относятся пациенты, у которых наблюдается необъяснимая потеря веса более чем на 10% в течение последнего полугодия, лихорадка, либо протезные ночные поты. По отношению к подкатегории «В» в литературе, впрочем, как и в клинической практике, часто применяется термин «В-симптомы».

Пациенты с ЛХ чаще всего подразделяются на три прогностические группы: *ранние стадии с благоприятным прогнозом* (стадии I-II + отсутствие неблагоприятных факторов), *ранние стадии с неблагоприятным прогнозом* (стадии I-II + любые неблагоприятные факторы, такие как крупное медиастинальное образование, > 2-3 очагов увеличенных лимфатических узлов, наличие В-симптомов, экстранодальные очаги, СОЭ \geq 50) и распространенные стадии (стадии III-IV).

Крупное медиастинальное новообразование, так называемое «bulky», является неблагоприятным прогностическим критерием у пациентов с ранними стадиями ЛХ. Одна из модификаций классификации Ann Arbor - «Cotswold modification» - обозначает «bulky» как новообразование, наибольший диаметр которого более 1/3 внутреннего поперечного размера грудной клетки на уровне 5-6 грудных позвонков на передне-задней рентгенограмме грудной клетки [7, 44]. Согласно другим источникам литературы «bulky» является образованием средостения, максимальный диаметр которого не менее 10 см.

Неблагоприятные факторы для ранних стадий ЛХ в основной своей массе базируются на неблагоприятных прогностических группах из клинических исследований, проводимых организациями EORTC, German Hodgkin Study Group (GHSg) и National Cancer Institute of Canada (NCIC)

[41]. NCCN, в свою очередь, выделяет следующие неблагоприятные факторы прогноза для пациентов с ЛХ: медиастинальное образование по типу «bulky», наличие В-симптомов, СОЭ ≥ 50 и наличие более 3-х очагов лимфомы [41].

Международное медицинское сообщество также выделяет 7 неблагоприятных факторов прогноза для распространенных стадий ЛХ (стадии III-IV):

- возраст 45 лет и старше
- мужской пол
- стадия IV
- уровень альбумина ниже 4 г/дЛ
- лейкоцитоз (лейкоциты $> 15\ 000/\text{мм}^3$)
- лимфоцитопения (количество лимфоцитов $< 8\%$ от всего количества лимфоцитов/количество лимфоцитов $< 600/\text{мм}^3$)

МПИ

Международный прогностический индекс (МПИ) определяется как суммарное количество всех неблагоприятных факторов прогноза у пациента с ЛХ на момент постановки диагноза последнему. МПИ помогает определить терапевтическую стратегию и прогноз лечения у пациентов с III-IV стадиями заболевания.

Согласно американским протоколам некоторые пациенты с МПИ < 3 при III-IV стадии могут получать лечение в рамках протокола ПХТ - Stanford V (доксорубин, винбластин, мехлоретамин, этопозид, винкристин, блеомицин и преднизолон). Справедливо отметить, что в Российской Федерации использование протокола ПХТ Stanford V является крайне редким. Это связывают как со сложностью его реализации, так и с традициями, сформировавшимися за долгие годы в отечественной школе. Поэтому в российской практике в таких случаях наиболее распространенным является ПХТ под названием ABVD (доксорубин,

блеомицин, винбластин и дакарбазин). Для пациентов III-IV стадии в комбинации с МПИ более 3-х уместно использование режима ПХТ под названием VEACOPP esc (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин и преднизолон).

Критерии оценки ответа

Оценка результатов лечения пациентов с ЛХ является достаточно затруднительным процессом и требует четкой стандартизации. Важным является то, что она играет ключевую роль в определении дальнейшей терапевтической тактики.

Оригинальные критерии оценки «Cotswolds» включали в себя два варианта ответа: полный ответ и неуверенная полная ремиссия (ПРн). Понятие неуверенного полного ответа на сегодняшний день абсолютно утратило свою значимость. На момент использования оригинальных критериев оценки ответа в связи с ограниченными возможностями лучевой диагностики определить имеет ли остаточная резидуальная масса опухолевую природу или представлена лишь соединительнотканым компонентом не представлялось возможным.

Наиболее актуальные на сегодняшний день критерии ответа были сформированы International Harmonization Project (IHP) в 2007 году. Они основаны на данных, полученных при компьютерной томографии (КТ): полная ремиссия (ПР), частичная ремиссия (ЧР), стабилизация (Ст) и прогрессирование заболевания (ПЗ) [41]. IHP также выделило критерии ответа, базирующиеся на результатах позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

В 2009 году были обнародованы критерии Deauville для интерпретации результатов ПЭТ у пациентов с ЛХ. Они основаны на визуальной оценке поглощения 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) пораженными участками. Шкала оценки является 5-бальной и определяется с использованием относительного сравнения поглощения

18F-FDG средостением и печенью. 1 и 2 балла определяются как ПЭТ-негативный ответ. 4 и 5 - ПЭТ-позитивный. 3 балла в некоторых клинических ситуациях могут быть признаны как проявление ПЭТ-негативного ответа. Особую роль играют результаты промежуточного ПЭТ. ПЭТ-негативный ответ может стать причиной для деэскалации первично определенного лечения пациента с ЛХ.

Роль ПЭТ-КТ в лечении ЛХ

Учитывая быстрый темп развития технологий в области лучевой диагностики, сегодня стоит говорить уже не только о роли ПЭТ при ведении пациентов с ЛХ, но и ее интегрированной с КТ версией - ПЭТ-КТ[4, 10]. Проведенные мета-анализы относительно ПЭТ-КТ при лечении ЛХ продемонстрировали высокую специфичность при использовании последней для стадирования и оценке результатов лечения [57]. ПЭТ-позитивный ответ по окончании запланированного лечения говорит о значительно высоком неблагоприятном прогнозе как у пациентов с ранними стадиями, так и у пациентов с распространенными стадиями ЛХ. В исследовании, проведенном на выборке из 73 человек, большинство из которых были пациенты с I-IIA стадии ЛХ, Sher et al сообщают, что 2-х летняя безрецидивная выживаемость у группы пациентов с ПЭТ-негативным ответом после проведенной ПХТ составляет 95%. У пациентов с ПЭТ-позитивным ответом в конце лечения - 69% [30, 33, 34, 35].

NCCN рекомендует абсолютно отказаться от использования КТ в тех случаях, когда было проведено ПЭТ-КТ с оценкой по Deuville. Однако в Российской Федерации данное исследование является достаточно дорогостоящим и оплачивается пациентом из личных средств. В связи с этим унифицированная стратегия применения ПЭТ-КТ в широкой клинической практике является затруднительным.

Использование ПЭТ-КТ для контроля пациентов после успешно проведенного лечения является неоднозначной и требует дальнейшее исследование вопроса[15, 17].

Промежуточная ПЭТ

Результаты ПЭТ широко используются для оценки промежуточного ответа в ходе лечения ЛХ. ПЭТ помогает выделить группу пациентов с ранними стадиями, лечение которых ограничивается применением рационально подобранной ХТ[5, 10, 43, 47]. Однако NCCN утверждает, что стандартизация модели поведения после оценки промежуточных результатов ПЭТ сегодня не представляется возможной[13]. А потому решения должны приниматься индивидуально, в зависимости от комплексной оценки всех факторов[22]. Тем не менее, если балл хотя бы одного из очагов ПЭТ по шкале Deuville определяется как 5 - необходимо проведение биопсии очага. Если результат биопсии положителен, то лимфома классифицируется как рефракторная. При негативном результате биопсии ответ оценивается как Ст и ответ ПЭТ трактуется как негативный [21]. Однако, необходимо повторить исследование через 3 месяца после завершения лечения[25].

Постановка диагноза

Биопсия

Наиболее рациональным видом биопсии при подозрении на ЛХ является эксцизионная биопсия увеличенного лимфатического узла. Возможно использование толстоигольной биопсии, но предпочтение все же отдается предыдущему варианту диагностики. Широко используемая в онкологии тонкоигольная аспирация абсолютно не применима по отношению к лимфопролиферативным заболеваниям.

Иммуногистохимическое исследование

При классической ЛХ наиболее ярким морфологическим явлением без сомнения являются клетки Березовского-Рида-Штернберга. При проведении иммуногистохимии (ИГХ) чаще всего выявляется экспрессия CD15 и CD30. Экспрессия CD3 и CD45 почти никогда не встречается. CD 20+ клетки выявляются меньше, чем в 40% случаев. При подозрении на классический вариант ЛХ рекомендуется проводить окрашивание с целью поиска экспрессу именно этих пяти упомянутых выше лейкоцитарных антигенов. При подозрении на нодулярный тип лимфоидного преобладания к стандартной панели необходимо добавить окрашивание на CD21 и CD57; возможен отказ от окраски на CD45. Согласно литературным данным, при нодулярном типе лимфоидного преобладания ЛХ чаще всего встречаются следующие характеристики лейкоцитарных антигенов: CD45+, CD20+, CD3-, CD15-, CD30+/-.

Лабораторно-инструментальные исследования

Лабораторная диагностика при ЛХ включает в себя как определенный клинический минимум: клинический анализ крови (КАК), СОЭ, лактат-дегидрогеназа (ЛДГ) сыворотки крови, уровень альбумина, креатинин, мочевины, АЛТ и АСТ; так и такие сложные методы исследования, как КТ всех зон, либо ПЭТ-КТ всех зон (шея, грудная клетка, живот и малый таз). При наличии крупного образования в средостении рекомендуется отдельное проведение рентгенографии грудной клетки в 2-х проекциях [41]. Необходимо заметить, что, как и при использовании любого метода, возможно возникновение ложно-положительных результатов при проведении и ПЭТ, и ПЭТ-КТ. Причиной этому может стать неспецифический очаг воспаления или инфекционный процесс.

Трепанобиопсия костного мозга при проведении диагностических мероприятий не является обязательной, если результаты ПЭТ/ПЭТ-КТ не выявили патологических изменений костного мозга [4, 16].

В обязательном порядке необходимо проводить тест на беременность у всех женщин репродуктивного возраста [54]. Так как алкилирующие агенты значительно компрометируют состоятельную репродуктивную функции молодых людей обоих полов, настоятельно рекомендуется использование различных методов с целью сохранения фертильной функции до начала ХТ или ЛТ в области таза.

Лечение

Согласно рекомендациям NCCN пациенты в зависимости от факторов прогноза и стадии делятся на 3 значимые прогностические группы, от стратификации на которые и будет выбираться лечебная стратегия.

Стадии I-II с благоприятным прогнозом

В течение многих десятилетий стандартом ведения этой группы пациентов являлось изолированное проведение ЛТ [27, 36]. Однако, в этом случае достаточно высоким был риск манифестации отсроченной токсичности, включающей в себя болезни сердечно-сосудистой системы (ССС), дыхательной системы и возможность возникновения вторичных новообразований [20, 25, 28, 32, 42]. Поэтому на сегодняшний день предпочтение отдается проведению ХТ по схемам ABVD или Stanford V с возможным последующим проведением ЛТ [2, 19, 26].

Стадии I-II с неблагоприятным прогнозом

Исследование HD11, проведенное немецкой исследовательской группой, продемонстрировала высокую эффективность применения 4 циклов режима ABVD в комбинации с лучевой терапией в суммарной общей дозе (СОД) 30 Гр при лечении пациентов с ранними стадиями ЛХ в комбинации с наличием неблагоприятных факторов прогноза [48]. На сегодняшний день такой терапевтический сценарий в отношении

пациентов с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом является наиболее распространенным [49, 52].

Другое исследование - HD14 - выделила другую стратегию ведения рассматриваемой группы пациентов с применением так называемого принципа «деэскалации»[55]. В HD14 были включены две группы сравнения. В первую вошли пациенты, которые получали 4 курса ПХТ АВVD. В другой группе пациенты получали 2 курса ВЕАСОРР esc с последующим переходом на режим АВVD (также 2 курса). Обе группы после завершения ХТ получали ЛТ с СОД, составлявшей 30 Гр. Все показатели выживаемости были несколько выше именно во второй группе пациентов, что говорит о возможности применения принципа деэскалации в клинической практике при рациональном подходе к подбору пациентов.

Стадии III-IV

Современный подход к лечению пациентов с распространенными стадиями ЛХ был сформирован на основании исследования HD15, проведенного немецкой исследовательской группой [14, 31]. Было показано, что наиболее рациональным подходом в ведение данной группы пациентов является применение 6 курсов ПХТ ВЕАСОРР esc в комбинации с ЛТ или без ее применения [11, 12, 18]. Имевшая до этого место стратегия применения 8 курсов ВЕАСОРР esc в комбинации с ЛТ утратила былые позиции.

Все попытки продемонстрировать эффективность применения режима ВЕАСОРР esc в сравнении с АВVD у пациентов с распространенными стадиями не увенчались успехом[6, 40]. Эффективность их применения, основанная на показателях выживаемости, примерно эквивалентна. А потому выбор возможного алгоритма поведения может быть сделан, учетом предпочтения конкретного медицинского учреждения [23, 46].

Резистентные формы ЛХ и рецидивы ЛХ

British National Lymphoma Investigation в коллаборации с GHSG провели два крупных рандомизированных исследования III фазы, в которых сравнили эффективность применения высокогорной химиотерапии (ВДХТ) с последующим проведением аутологичной трансплантации гомопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) и классических протоколов ХТ у пациентов с рефракторными формами ЛХ или рецидивом [38, 45]. Оба исследования продемонстрировали преимущество первого варианта, подкрепленное значительным увеличением безрецидивного интервала. Но, необходимо заметить, что значимых различий показателей общей выживаемости выявлено не было.

Помимо использования АутоТГСК, у когорты пациентов с рецидивом или рефракторными формами возможно применение таких лекарственных препаратов как *бендамустин*, *ленолидомид*, *эверолимус* [37]. Возможно использование вышеописанных лекарственных средств в рамках ПХТ.

Брентуксимаб ведотин является на сегодняшний день наиболее перспективным направлением при ведении пациентов, устойчивым к классическим режимам ПХТ [39]. Препарат является антителом к CD30+ клеткам, которые, как известно, в большинстве случаев встречаются именно при классическом варианте ЛХ [56]. Эффективность применения брентуксимаба была хорошо продемонстрирована в совсем недавно проведенном проспективном исследовании II фазы с выборкой в 36 человек [8]. Из 30 пациентов, которые были потенциальными кандидатами для АутоТГСК - 27 успешно получили аутологичный трансплантат. Необходимо отметить, что в конце 2015 года препарат был успешно зарегистрирован на российском рынке. Однако, говорить о широкодоступности препарата на российском рынке не приходится - на настоящий момент лекарственное средство еще не закупается государством, а его высокая цена не позволяет большинству пациентов приобретать его за наличный расчет.

Применение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АллоТГСК) также является возможным вариантом ведения пациентов с рецидивом ЛХ или имеющих ее рефракторную форму[41]. Следует помнить, что смертность, ассоциированная с проведением процедуры, составляет более 50%[53]. Однако применение щадящих режимов кондиционирования помогает несколько снизить эти показатели.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материалы исследования

Работа была проведена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2015 по 2016 годы. Вид исследования - ретроспективный.

Поставленные перед нами цель и задачи потребовали глубокого анализа медицинской документации.

Первым этапом в проведении исследования стал отбор всех пациентов с диагнозом «Лимфома Ходжкина», получивших консультацию в вышеуказанном учреждении с момента реорганизации Химиотерапевтического отделения онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга (условная дата - 1 ноября 2013 года) до 1 ноября 2015 года - 158 человек. Из них 155 человек начали лечение в отделении.

Далее было принято решение исключить из исследования всех вторичных пациентов - 65 человек - в связи с невозможностью формирования равноправных групп сравнения. После применения критериев исключения по отношению к оставшимся первичным пациентам в окончательную выборку вошло 65 пациентов с диагнозом «Лимфома Ходжкина».

Необходимо отметить, что анализ проведенного лечения по поводу любого лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ) требует поднятия из архивов до 10-12 историй болезни каждого рассматриваемого пациента. Это в первую очередь связано с большим количеством госпитализаций на протяжении всего периода лечения пациента, который сам по себе представляет достаточно продолжительный процесс.

Исследуемый период 2013 - 2016г.

Все исследуемые в выборке пациенты имели гистологически верифицированный диагноз «Лимфома Ходжкина».

Критериями включения в исследование являлись следующие факторы:

- Пациенты с диагнозом «Лимфома Ходжкина», любой из 4-х стадий заболевания
- Лечение по поводу ЛХ проводилось впервые и было начато в период с 1 ноября 2013 года по 1 ноября 2015 года

Критериями исключения из исследования являлись следующие факторы:

- Пациенты, получавшие лечение в рамках протоколов клинических исследований
- Представленный объем медицинской документации относительно пациента недостаточен для проведения ретроспективного анализа на заданную тему
- Незавершенность лечения на момент статистической обработки данных
- Прерывание лечения по независящим от медицинского учреждения причинам, как то - отказ от дальнейшего лечения, непредвиденные семейные обстоятельства и пр.

2.2. Методы исследования

В ходе написания работы учитывались данные следующих видов исследования:

клинико-anamnestическое обследование;

данные лабораторных и инструментальных исследований

(анализ уровня сывороточного альбумина, гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, СОЭ; КТ всего тела, ПЭТ-КТ всего тела).

2.3. Статистическая обработка данных

Полученные данные вносились в электронную таблицу Numbers. Черновая обработка материала также производилась в программе Numbers.

Статистический анализ и построение кривых выживаемости производились в программе R версии 3.2.5 в интегрированной среде разработки R Studio версии 0.99.825. Помимо стандартного набора пакета для статистической обработки в R был использован пакет survival.

Для визуализации структуры исходных данных использовался модуль построения диаграмм пакета Numbers.

Статистический анализ качественных показателей проводился на основе данных, сгруппированных в таблицы сопряженности, с применением точного теста Фишера. Воздействие количественных переменных на упорядоченные качественные оценивалось с помощью порядковой логистической регрессии.

Для изучения влияния предикторов на общую выживаемость и безрецидивную продолжительность жизни была проведена процедура Каплана-Мейера; различия между группами оценивались с помощью логрангового критерия.

Количественные данные представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение.

Результаты, полученные в ходе исследования, отражают тенденцию; для повышения точности и надежности данных результатов необходимо увеличить численность выборки.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Общая характеристика пациентов и их стратификации по прогностическим группам

Данные, полученные в ходе анализа проведенного лечения первичных пациентов с ЛХ в указанный период, позволили сформировать ретроспективно 2 группы:

1 группа - пациенты, которым было решено начать ПХТ по схеме АВVD (средний возраст $33,91 \pm 12,09$ года), $n=33$;

2 группа - пациенты, которым было решено начать ПХТ по схеме ВЕАСОРР esc (средний возраст $29,96 \pm 9,08$ года), $n=32$.

3.1.1 Характеристика сформированных групп

Несмотря на то, что рассматриваемая выборка была сформирована случайным образом, количество пациентов в обоих рукавах почти эквивалентно. Клинические характеристики групп приведены в таблице 1.

Количество женщин в 1 группе в два раза превышает количество мужчин. В 2 группе распределение пациентов по полу практически равномерно. Тем не менее, при стратификации пациентов пол большой значимости не имеет. Поэтому, представленные данные имеют исключительно эпидемиологический интерес.

Анализ гистологического профиля обеих групп выявил преобладание морфологического варианта нодулярного склероза - 30 и 29 человек в 1 группе и 2 группе соответственно.

У двух пациентов из группы с применением ПХТ по схеме АВVD при проведении иммуногистохимического исследования (ИГХ) на этапе проведения диагностических мероприятий была выявлена выраженная экспрессия CD20. Наличие CD20+ клеток в опухолевой популяции ЛХ играет важную роль при выборе дальнейшей терапевтической стратегии.

Таблица 1. Клинические характеристики групп пациентов, которым на первом этапе была проведена ПХТ по схеме ABVD (1 группа), и ПХТ по схеме BEACOPP esc соответственно (2 группа).

	1 группа (n=33)	2 группа (n=32)
Мужчины/женщины	11/22	15/17
Средний возраст	33,91±12,09	29,96±9,08
Гистологический подтип		
<i>нодулярный тип лимфоидного преобладания</i>	0	0
<i>нодулярный склероз</i>	30	29
<i>смешанно-клеточный</i>	3	2
<i>лимфоидное истощение</i>	0	0
<i>лимфоидное преобладание</i>	0	0
<i>не определено</i>	1	1
Стадия (I, II)	24	14
Стадия (III, IV)	9	18
В-симптомы	12	15
X	6	15
S	2	7
E	0	4
CD20+	2	0
	<p>X: массивное (bulky) образование средостения, S: поражение селезенки (при I-III стадиях), E: локализованное экстранодальное поражение (при I-III стадиях).</p>	

В-симптомы одинаково часто встречаются в обоих рукавах: 12 случаев в 1 группе и 15 случаев во 2 группе.

Bulky - общепринятый неблагоприятный фактор прогноза - чаще встречается в группе, где ПХТ выбора стал режим BEACOPP esc. Это демонстрирует компетентный подход к проблеме терапевтического выбора.

Поражение селезенки также преобладает у пациентов 2 группы - 7 случаев против 2 соответственно.

Всем пациентам с экстранодулярным поражением лечение было начато по схеме BEACOPP esc.

Диаграмма 1. Распределение пациентов 1 группы по стадиям.

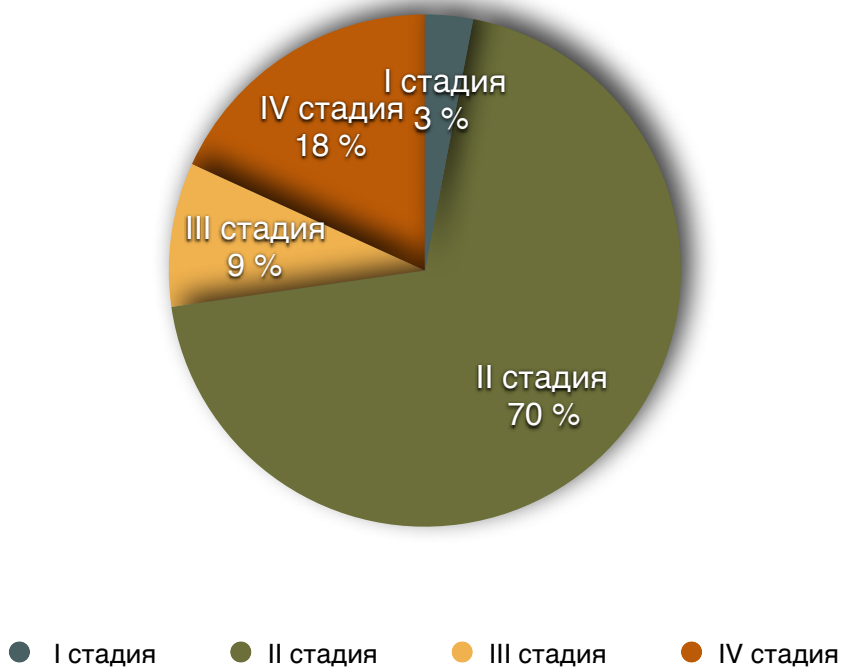


Диаграмма 2. Распределение пациентов 2 группы по стадиям.



64 из 65 пациентов была произведена трепанобиопсия костного мозга, несмотря на то, что перед началом лечения 28 из 65 человек было выполнено исследование ПЭТ-КТ. Медицинская документация не отражает проведения трепанобиопсии костного мозга только у одного пациента. Наиболее вероятной причиной отсутствия данного вида исследования у пациента является организационная.

Трепанобиопсия продемонстрировала поражение костного мозга у двоих пациентов. Все они начали получать лечение с использованием режима ПХТ по схеме ABVD.

Отдельно хотелось бы отметить роль проведения ПЭТ перед началом лечения пациентов с ЛХ. В рассматриваемой выборке ПЭТ-КТ перед началом лечения было проведено 28 из 65 пациентов.

Во всех случаях наблюдалось патологическое накопление 18F-FDG - ПЭТ+. 13 из 28 относятся к 1 группе.

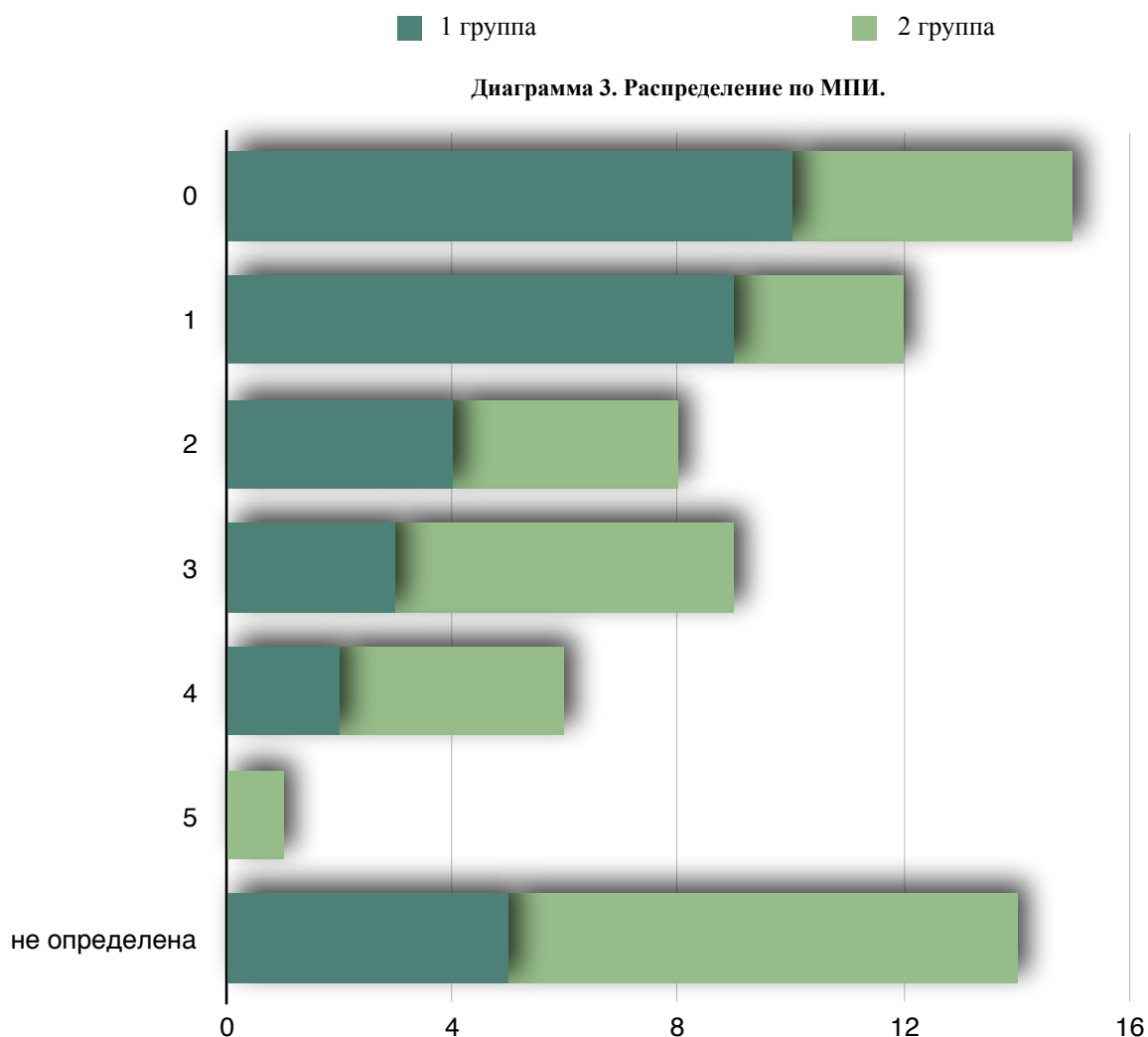
При повторном анализе результатов ПЭТ-КТ у всех рассматриваемых пациентов нами было принято решение трактовать 1, 2 или 3 балла по шкале Deuville как ПЭТ- ответ. 4 и 5 баллов соответственно как ПЭТ+ ответ (таблица 2).

Таблица 2. Критерии Deuville.	
1. Нет накопления 18F-FDG в потенциальном очаге ЛХ	PET-
2. Накопление 18F-FDG в потенциальном очаге ЛХ меньше или эквивалентно накоплению препарата средостеньем	
4. Накопление 18F-FDG потенциальным очагом ЛХ больше, чем накопление препарата средостеньем, но меньше или эквивалентно накоплению в печени	
4. Накопление 18F-FDG во всех потенциальных очагах ЛХ несколько выше, чем накопление препарата в печени	PET+
5. Значительное накопление 18F-FDG потенциальным очагом ЛХ в сравнении с накоплением в печени. Появление новых очагов.	

Распределение по стадиям пациентов обеих групп неоднородно. Только у одного - I стадия ЛХ. Для большинства пациентов со второй стадией заболевания было выбрано проведение ПХТ в режиме ABVD. 18

из 27 пациентов с распространенными стадиями ПХТ проводилась с использованием режима BEACOPP esc.

Распределение пациентов по МПИ продемонстрировано на диаграмме 3. Необходимо отметить, что у 14 пациентов МПИ перед началом лечения не определялся. Из них лишь у троих имелась распространенная стадия ЛХ, что в таких случаях позволяет отказаться от подсчета МПИ. Стратификация других 11 пациентов проводилась в устной форме в рамках консилиума - высокоперсонализированный подход.



3.1.2 Промежуточный контроль

Кроме финальной оценки результатов лечения важным является промежуточный контроль, который проводился после 2-4 циклов первой

линии ПХТ. Промежуточный контроль может быть осуществлен с помощью КТ или, что является более показательным, ПЭТ-КТ. Промежуточная КТ проводилось всем 65 пациентам. Промежуточная ПЭТ-КТ была выполнена 28 пациентам: 14 человек было в 1 группе и 14 - во 2 группе соответственно.

Интенсификация лечения

Результаты ПЭТ-КТ были расценены как положительные у 3-х пациентов. Всем им предварительно проводилась ПХТ в режиме ABVD. У двух из них были убедительные данные о ложно-положительном накоплении ¹⁸F-FDG. Для другого пациента было решено провести интенсификацию лечения: после проведения 4 курсов ПХТ в режиме ABVD произошел переход на терапию по схеме BEACOPP esc.

Токсичность и деэскалация лечения

Стратегия по отношению к другим пациентам, которые изначально получали ПХТ по схеме ABVD, была признана верной. Таким образом, 32 пациента получили от 2 до 6 курсов ПХТ по указанной выше схеме: 1 пациент - 2 курса, 17 пациентов - 4 курса, 4 пациента - 5 курсов, 10 пациентов - 6 курсов. Интересно, что один из пациентов получил лишь 2 курса ПХТ по схеме ABVD в связи с тем, что результаты промежуточной КТ продемонстрировали полную элиминацию очагов ЛХ и консилиумом врачей ответ был признан полным. Таким образом, была произведена попытка избежать значимых токсических явлений при таком системном методе лечения как ХТ.

Другим способом избежать значимой токсичности при проведении ПХТ, или справиться с уже имеющейся, является деэскалация лечения. Она проводится после признания результатов лечения на промежуточном контроле более чем удовлетворительными. Важным также является отсутствие значимых факторов риска.

В рассматриваемой выше 2 группе, состоящей из 32 человек, после проведения промежуточного контроля было принято решение о деэскалации терапии по отношению к 17 пациентам. При этом, у 8 из них уже имелись значимые инфекционные осложнения, плохо поддающиеся контролю.

Таким образом, после проведения промежуточного контроля стратегия ведения многих из пациентов была скорректирована.

3.2 Оценка эффективности лечения пациентов

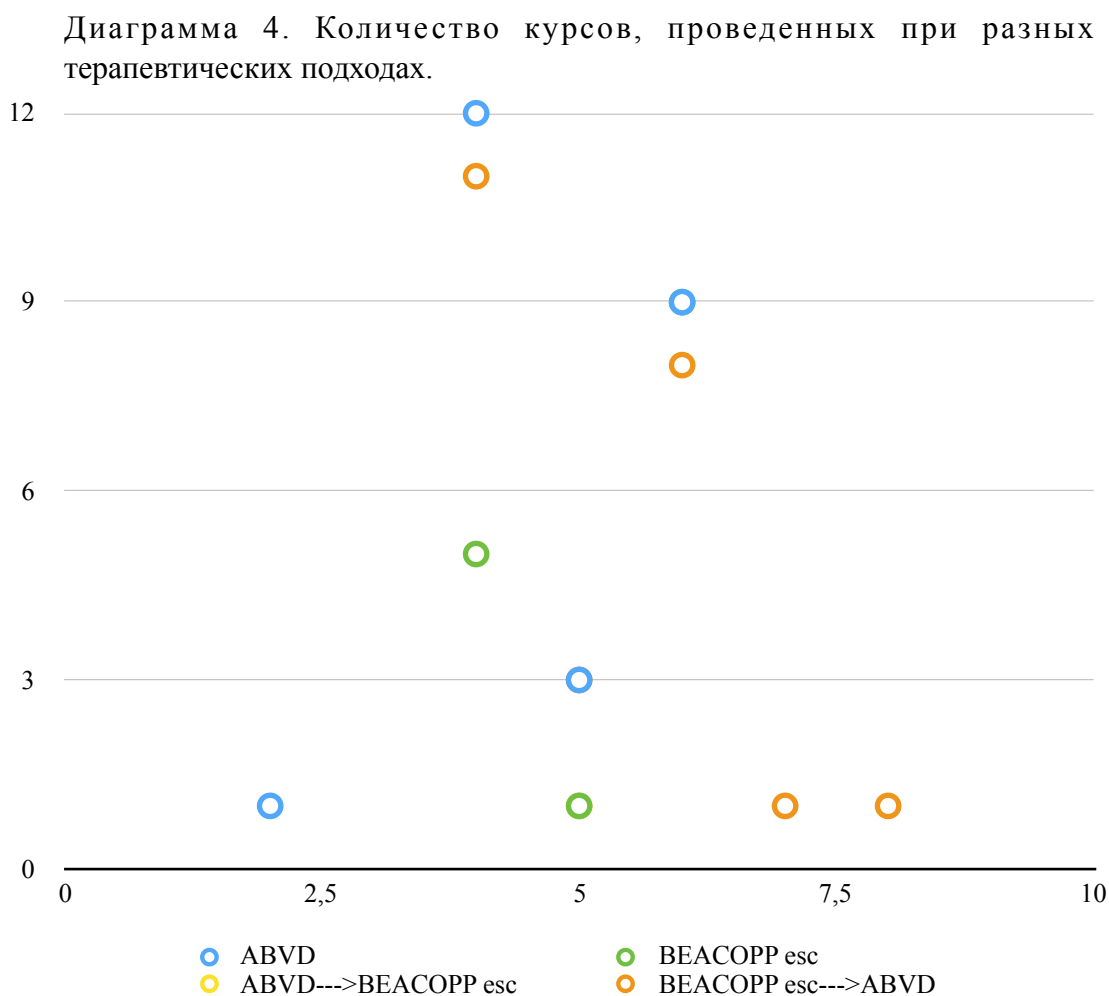
На момент завершения лечения 62 из 65 человек имели ПЭТ-. Это также можно расценить, как ПО по ПЭТ-КТ. Данный показатель является очень важным и в современном мире расценивается как ключевой.

По результатам КТ у 38 из 65 человек наблюдался ПО. Ответ был расценен как ЧР у 24 человек. ПЗ - у 3 человек. В отношении 9 из 24 человек с ЧР по результатам КТ было принято решение о проведении ЛТ в проекции остаточного резидуального образования и прилежащих лимфатических узлов. 3 из 24 получали до двух курсов бендамустина. После завершения как ЛТ, так и приема бендамустина - ответ у всех 12 пациентов был расценен как ПО. При этом у 12 человек с ответом «частичная ПЭТ- ремиссия», в отношении которых была принята стратегия выжидания, в ходе дальнейшего контроля (через 3 месяца) общий ответ был признан как «полный ПЭТ-».

Полученные результаты позволяют думать о том, что часто при трактовке результата КТ после завершения лечения пациентов с ЛХ, допускаются непреднамеренные ошибки. Скорее всего, это связано с наличием большого по объему резидуального образования - конгломерата соединительной ткани - и характеризуется отсутствием в нем опухолевых

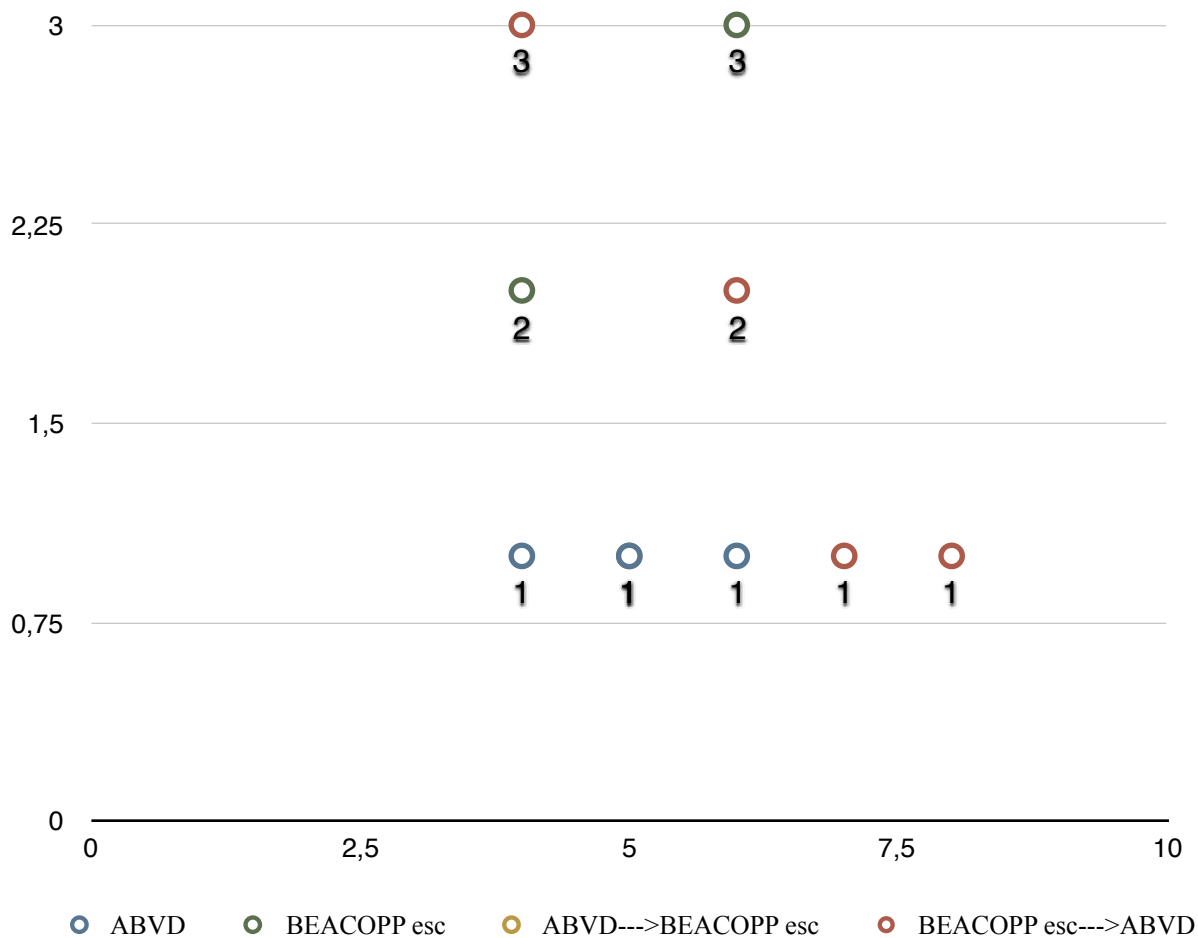
клеток. Это еще раз демонстрирует важность проведения ПЭТ-КТ у пациентов с ЛХ.

При оценке эффективности лечения пациентов также важно учитывать количество проведенных курсов ПХТ. Количество курсов, полученных пациентами в нашей выборке при разных терапевтических подходах, приведено в диаграмме 4.



Число курсов в среднем варьировалось от 2 до 8. В группах пациентов, получавших исключительно ПХТ по схеме ABVD или ПХТ по схеме BEACOPP esc, проводилось 6 курсов. В группе пациентов, которым была проведена деэскалация терапии, чаще всего проводилось 4 и 6 курсов ПХТ. При этом, в этой же группе 7 и 8 курсов было проведено по одному человеку соответственно. Группа, в которой было принято решение о переходе с режима ABVD на ПХТ по схеме BEACOPP esc проводилось в общей сложности 5 курсов ХТ. Из них после интенсификации - 1 курс.

Диаграмма 5. Количество курсов ПХТ, сопровождавшихся развитием тяжелых инфекционных осложнений, при разных терапевтических подходах



Другим важным критерием оценки качества лечения ЛХ является количество инфекционных осложнений, возникших во время проведения ПХТ. Как известно, вероятность развития токсичности связана не только с типом проводимой ХТ, но так же и с количеством курсов, которое получил конкретный пациент. В диаграмме 5 представлено у скольких пациентов с различными терапевтическими подходами и при каком общем количестве проведенных курсов наблюдались серьезные инфекционные осложнения.

У пациентов, получивших хотя бы один курс ПХТ по схеме BEACOPP esc, инфекционные осложнения встречались в три раза чаще, чем у пациентов, получавших исключительно ПХТ по схеме ABVD: 13 и 3 случая, соответственно. Даже учитывая тот факт, что пациенты, стратифицированные в группу, получавших ПХТ по схеме ABVD,

обладали более благоприятным прогнозом, вероятнее всего, стоит предположить, что риск развития инфекционных осложнений при проведении ПХТ по схеме VEACOPP esc значительно выше.

Наиболее важным критерием оценки успеха проведенного лечения при ЛХ, как и при любом онкологическом заболевании, является анализ выживаемости пациентов.

Однако, контроль приведенной выборки осуществляется в виде централизованных наблюдений, в рамках периодических добровольных визитов. Большинство из пациентов не являются жителями города Санкт-Петербурга. Некоторые из пациентов - граждане других стран. Поэтому контроль пациентов через раковые регистры, либо другие виды регистров, существующих в нашей стране, не представляется возможным.

Учитывая вышеизложенное, ОВ рассматривалась нами как временной интервал от даты заключения гистологического исследования, которое подтвердило наличие ЛХ, до даты последнего визита пациента, либо даты смерти от любой причины. Летальных исходов во время госпитализаций пациентов из выборки не было. ОВ в выборке составила 100% и графически изображена на графике 1. Медиана не определена, так как на всем протяжении до настоящего момента более 50% всех пациентов не имеют рецидива.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) рассматривалась нами как временной интервал от даты заключения гистологического исследования до даты возникновения рецидива. БРВ составила 88%. 95% доверительный интервал - 0,796 до 0,976. БРВ в месяцах приведена на графике 2.

У трех пациентов развился рецидив. Еще у трех - ПЗ. Характеристики пациентов представлены таблице 3.

Пациенты с ПЗ были молодого возраста. ПЗ произошло в среднем через $256,67 \pm 38,21$ дней ($n=3$) от момента выдачи заключения

График 1. Общая выживаемость.

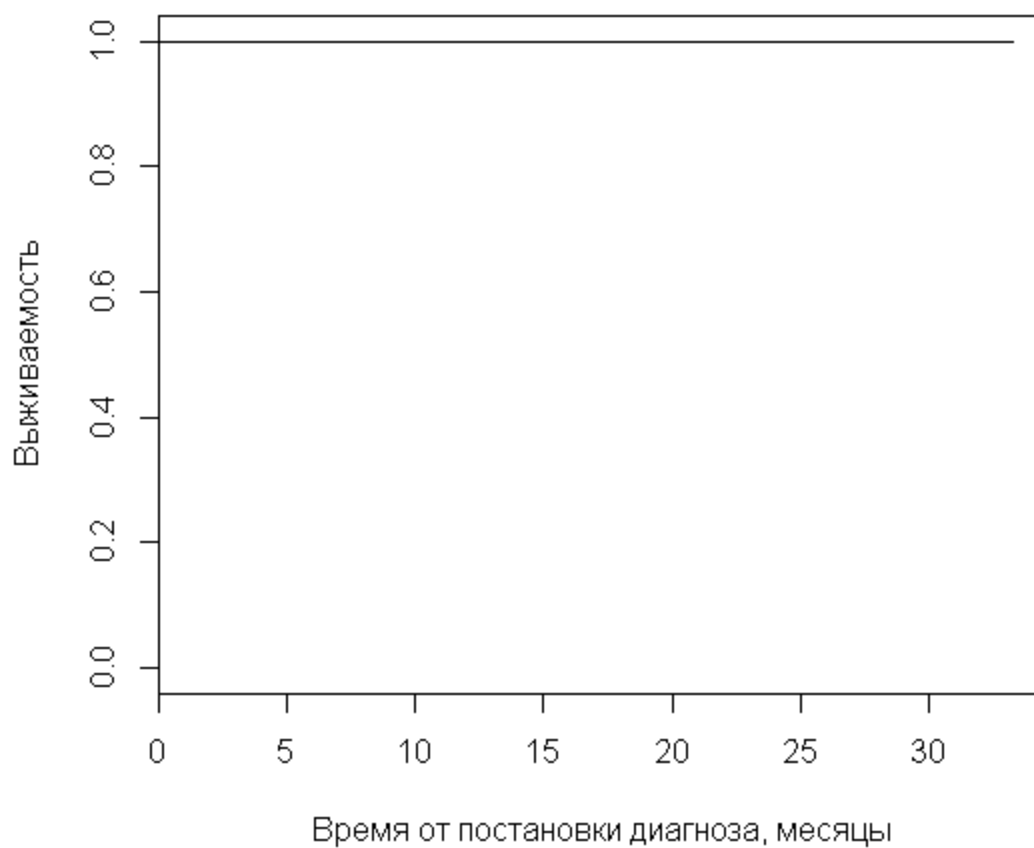


График 2. Безрецидивная выживаемость.

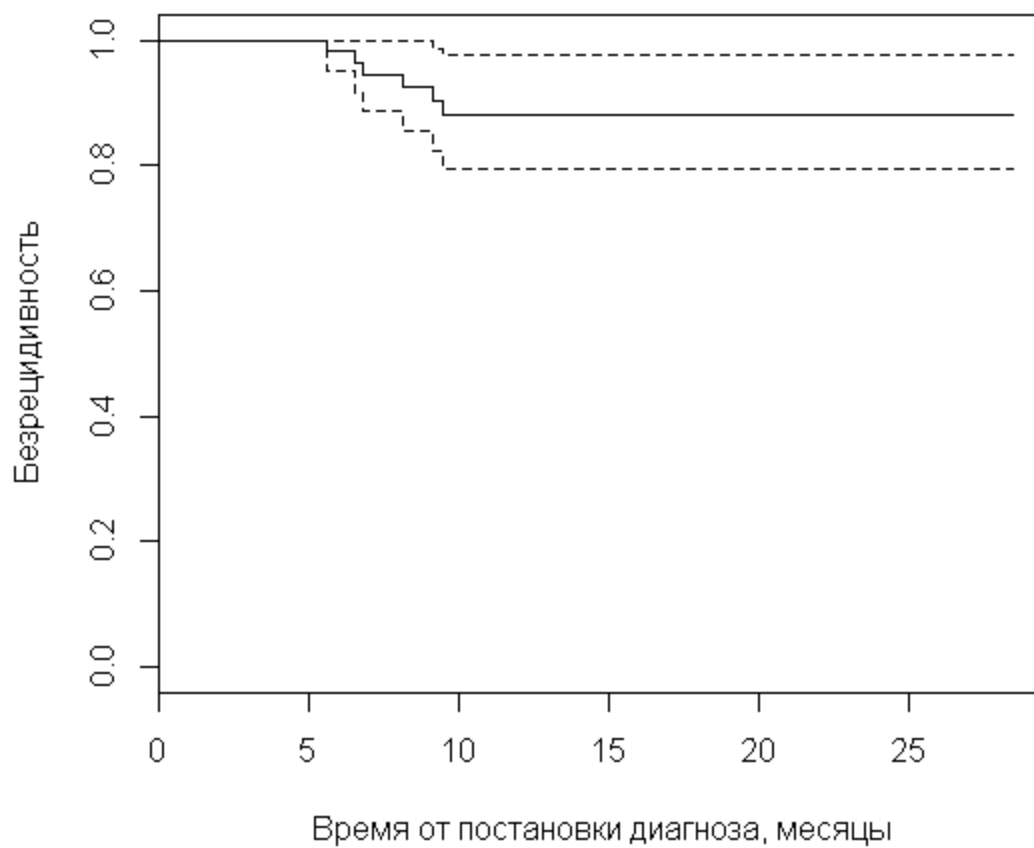


Таблица 3. Клинические характеристики пациентов, у которых наблюдалось ПЗ или рецидив заболевания.

	1 пациент	2 пациент	3 пациент	4 пациент	5 пациент	6 пациент
ПЗ - 1/Рецидив заболевания - 2	1	1	1	2	2	2
Количество дней с момента постановки диагноза	284	273	213	203	168	195
Мужчина - 1/ женщина -2	2	2	2	2	1	2
Возраст на момент постановки диагноза	31	24	23	35	22	31
Гистологический подтип						
<i>нодулярный тип лимфоидного преобладания</i>						
<i>нодулярный склероз</i>	+		+	+	+	+
<i>смешанно-клеточный</i>		+				
<i>лимфоидное истощение</i>						
<i>лимфоидное преобладание</i>						
<i>не определено</i>						
Наибольший диаметр новообразования (мм)	57	96	22	44	130	53
Стадия I						
Стадия II			+	+	+	+
Стадия III	+	+				
Стадия IV						
МПИ	0	4		0	2	1
В-симптомы	+	-	-	-	+	+
X	-	-	-	-	-	-
S	-	+	-	-	-	-
E	-	-	-	-	-	-
CD20+			+			

гистологического исследования. У двоих гистологический подтип ЛХ - нодулярный склероз, у третьего пациента - смешанно-клеточный вариант заболевания. У двух пациентов наблюдалась стадия II и только у одного - распространенная стадия ЛХ (стадия III). МПИ не был определен перед началом лечения у одного пациента, у других он составлял 0 и 4 балла, соответственно. Один пациент имел В-симптомы, другой - S, третий - CD20+ клетки в популяции. Пациент, у которого ИГХ исследование выявило CD20+ экспрессию, получал лечение по стандартным протоколам с добавлением ритуксимаба.

Всем пациентам с ПЗ в дальнейшем была проведена ВДХТ с последующей АутоТСК. На момент завершения лечения все пациенты находились в ПР.

У пациентов с рецидивом заболевания, последний произошел в среднем через $188,67 \pm 18,34$ дней ($n=3$) от момента постановки диагноза. У всех пациентов гистологический подтип ЛХ - нодулярный склероз; стадия II. МПИ 0, 1 и 2 балла соответственно. Двое пациентов имели В-симптомы.

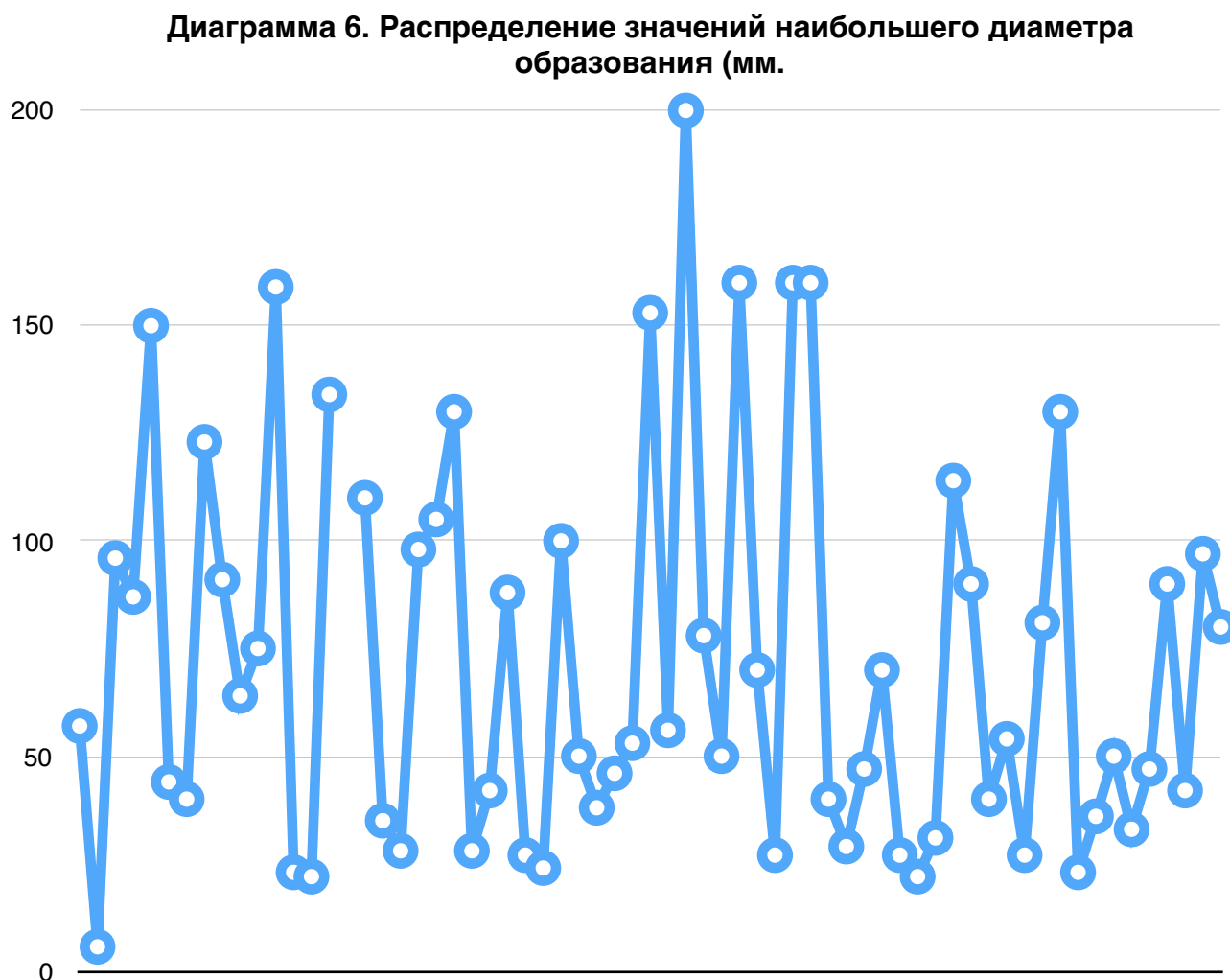
Один пациент с рецидивом заболевания получил 2 курса бендамустина в качестве монотерапии второй линии. Еще одна пациентка получила несколько линий ВДХТ с последующим проведением АутоТСК. Судьба еще одной пациентки не известна.

3.3 Факторы прогноза

Одной из задач нашей работы являлась попытка выявления дополнительных факторов прогноза у пациентов с ЛХ.

Установление корреляции между видом выбранной терапевтической стратегии и ответом определила $p=0,137$. Это демонстрирует отсутствие связи между указанными категориями. Использовался точный тест Фишера.

Корреляция между наибольшим диаметром новообразования и ответом на лечение по результатам КТ также отсутствует - $p=0,7$. Использовался точный тест Фишера. Распределение значений наибольшего диаметра образования ЛХ представлена на диаграмме 6.



Связь между выбранным алгоритмом ведения пациента и ответом на лечение по ПЭТ-КТ также отсутствует ($p=0,10$). Определялся с использованием порядковой логистической регрессии.

С математической точки зрения, имеется связь между выбранной терапевтической стратегией и возможностью развития рецидива - $p<0,0001$. Отражено в таблице 4. Однако, с точки зрения здравого смысла, корреляция отсутствует. Связь в данном случае возникла благодаря

небольшому количеству пациентов с интенсификацией лечения (n=1), а потому не является достоверной.

Установлено, что корреляция между стадией и риском развития рецидива отсутствует.

Имеется тенденция к наличию связи между симптомом bulky и вероятностью развития рецидива (p=0,067). Однако, связь является обратной: 5 из 6 пациентов, у которых возник рецидив заболевания, не имели X-симптома.

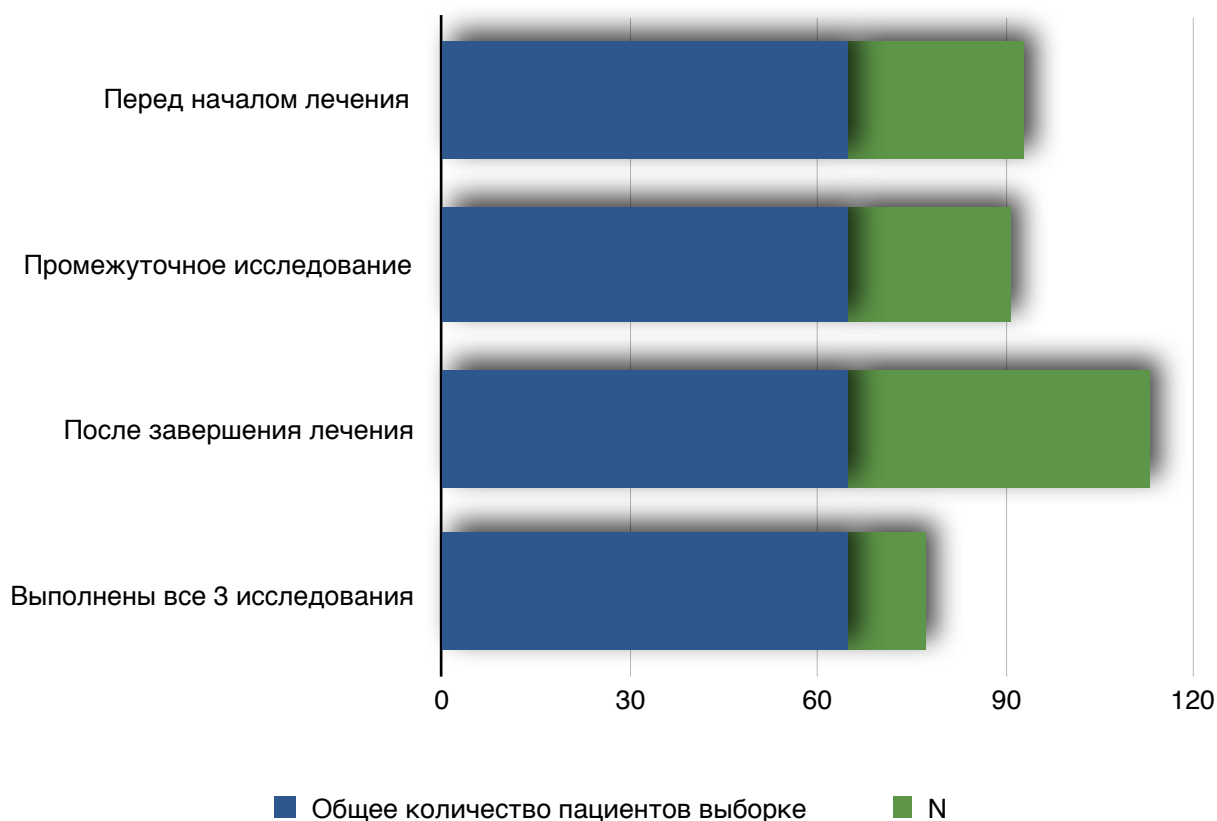
Таблица 4. Связь между выбранной терапевтической стратегией и вероятностью развития рецидива.

	N	Observed	Expected	(O-E)^2/E	(O-E)^2/V
ABVD	32	3,812	2,4925	0,699	1,302
BEACOPP esc	15	0,924	1,5132	0,229	0,327
ABVD→BEACOPP esc	1	0,983	0,0358	25,060	25,752
BEACOPP esc→ABVD	17	0,000	1,6777	1,678	2,503

3.4 Значение ПЭТ-КТ в лечение пациентов с ЛХ

Согласно современным рекомендациям, ПЭТ-КТ является основным методом исследования и контроля в процессе лечения пациентов с ЛХ. Однако, в связи с тем, что в Российской Федерации метод является достаточно дорогостоящим и его проведение не оплачивается

Диаграмма 7. Количество пациентов, которым было проведено ПЭТ-КТ на различных этапах лечения.



федеральным бюджетом, возможность применения методики у всех пациентов отсутствует.

В проанализированной нами выборке всего у 15 пациентов из 65 были проведены все три исследования. Количество пациентов, у которых ПЭТ-КТ было проведена перед началом лечения и стала одним из факторов стратификации, достигало 28 человек. У 26 пациентов было проведено промежуточное исследование с использованием ПЭТ-КТ. Это стало ключевым критерием для проведения деэскалации терапии для большинства из них. 48 пациентам была проведена ПЭТ-КТ после завершения запланированного лечения. У всех результаты были трактованы как ПЭТ-.

Небольшому количеству пациентов из выборки ПЭТ-КТ проводилась в качестве исследования-контроля. Необходимо отметить, что такая стратегия в мировом сообществе не рассматривается как оптимальная. Наиболее рациональным методом контроля является применение КТ

каждые 3 месяца на протяжении 1-2 лет с момента завершения лечения пациента с ЛХ.

Проанализировав все протоколы исследований пациентов, которым проводилось исследование ПЭТ-КТ, стало очевидным наличие двух ключевых проблем.

Во-первых, многие из протоколов исследований не отражали степень накопления ЛХ контраста по шкале Deuville. Альтернативой служила градация с использованием значения SUV. Такой подход к проведению исследования значительно снижает его клиническую значимость.

Во-вторых, при комплексном анализе временного промежутка между датой последнего перед ПЭТ-КТ курса ХТ и датой непосредственного проведения исследования, было установлено, что в большинстве случаев рекомендуемый интервал в 3-4 недели между двумя указанными выше событиями не выдерживается.

То есть, важным является не только факт проведения исследования, но и интервал, через который оно было проведено, а также компетентность составленной специалистом лучевой диагностики трактовки исследования.

Заключение

Взгляд на лечение ЛХ в современном мире является относительно сформированным. Однако, возможность реализации этого в рамках различных систем здравоохранения не всегда представляется возможным. В связи с этим, важным является модернизировать и адаптировать существующие рекомендации ведения пациентов ЛХ.

Алгоритм принятия решений относительно пациентов с ЛХ в ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2015 по 2016 годы демонстрирует высокую степень эффективности. Показатели выживаемости пациентов с указанной патологией в заданный период эквивалентны подобным в мировой практике.

Пациенты, получавшие терапию на базе данного федерального учреждения, часто требовали высокоиндивидуализированного подхода, то есть классическая модель стратификации пациентов с ЛХ не всегда была к ним применима.

Высока роль применения ПЭТ/ПЭТ-КТ на всех этапах лечения пациента с ЛХ. Это позволяет избежать ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов лечения, адекватно оценить прогноз и сформировать рациональную тактику ведения пациентов.

Особенно необходимо подчеркнуть важность выполнения промежуточных исследований, в частности, ПЭТ-КТ. Удовлетворительный промежуточный результат позволяет успешно применять механизмы интенсификации и деэскалации терапевтических подходов. Это помогает снизить риск развития возможных инфекционных осложнений, а также уменьшить вероятность возникновения отдельных осложнений.

Критическое отношение к применяемому на настоящий момент МПИ необходимо при ведении пациента с ЛХ. Как было показано на выборке,

общепринятые факторы прогноза не всегда ассоциированы с высоким риском развития рецидива или возникновения ПЗ.

В целом, данные, полученные в ходе анализа пациентов, с ЛХ, проходивших лечение в вышеуказанном учреждении с момента реорганизации Химиотерапевтического отделения онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, говорят о высоком уровне организации медицинской помощи.

Для получения более достоверных отдаленных результатов требуется более продолжительный контроль за существующей выборкой пациентов с ЛХ.

Выводы

1. Ретроспективная характеристика пациентов по прогностическим группам для выбора терапии при ЛХ демонстрирует рациональность их стратификации при выборе терапевтической стратегии.
2. Эффективность лечения пациентов с ЛХ при использовании различных терапевтических подходов является удовлетворительной. Показатели БРВ и ОВ в выборке демонстрируют высокий уровень оказания специализированной помощи в рассматриваемом учреждении.
3. Дополнительные факторы прогноза выявлены не были.

Список литературы

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний Под руководством профессора И.В. Поддубной, профессора В.Г. Савченко. М.: Медиа Медика, 2013. - 104 с.: ил.
2. Abuzetun JY, Loberiza F, Vose J, et al. The Stanford V regimen is effective in patients with good risk Hodgkin lymphoma but radiotherapy is a necessary component. *Br J Haematol* 2009;144:531-537.
3. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Mature Results of a Phase II Study of Rituximab Therapy for Nodular Lymphocyte– Predominant Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:912-918.
4. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014.
5. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al. International Validation Study for Interim PET in ABVD-Treated, Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Interpretation Criteria and Concordance Rate Among Reviewers. *J Nucl Med* 2013;54:683-690.
6. Carde PP, Karrasch M, Fortpied C, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles => 4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): First results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30:Abstract 8002.
7. Charpentier A-M, Conrad T, Sykes J, et al. Active breathing control for patients receiving mediastinal radiation therapy for lymphoma: Impact on normal tissue dose. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:174-180.

8. Chen RW, Palmer J, Martin P, et al. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin As First Line Salvage Therapy in Relapsed/Refractory HL Prior to AHCT [abstract]. *Blood* 2014;124:Abstract 501.
9. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068.
10. Dann EJ, Bairey O, Bar-Shalom R, et al. Tailored Therapy in Hodgkin Lymphoma, Based on Predefined Risk Factors and Early Interim PET/CT: Israeli H2 Study [abstract]. *Blood* 2014;124:Abstract 4409.
11. Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A, et al. Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. *Blood* young female patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Radiat Oncol* 2014;9:94-94.
12. Dann EJ, Blumenfeld Z, Bar-Shalom R, et al. A 10-year experience with treatment of high and standard risk Hodgkin disease: six cycles of tailored BEACOPP, with interim scintigraphy, are effective and female fertility is preserved. *Am J Hematol* 2012;87:32-36.
13. Dann EJ. PET/CT adapted therapy in Hodgkin disease: current state of the art and future directions. *Curr Oncol Rep* 2012;14:403-410.
14. DeVita VT, Jr., Simon RM, Hubbard SM, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern* [abstract]. *Blood* 2014;124:Abstract 499.
15. El-Galaly T, Mylam KJ, Brown P, et al. PET/CT surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission is associated with low positive predictive value and high costs. *Haematologica* 2012 97:931-936.
16. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4508-4514.

17. El-Galaly TC, Mylam KJ, Bogsted M, et al. Role of routine imaging in detecting recurrent lymphoma: A review of 258 patients with relapsed aggressive non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2014;89:575-580.
18. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* 2012;379:1791-1799.
19. Filippi AR, Ciammella P, Piva C, et al. Involved-site image-guided intensity modulated versus 3D conformal radiation therapy in early stage supradiaphragmatic Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:370-375.
20. Filippi AR, Ragona R, Fusella M, et al. Changes in breast cancer risk associated with different volumes, doses, and techniques in female Hodgkin lymphoma patients treated with supra-diaphragmatic radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2013;3:216-222.
21. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica* 2014;99:1107-1113.
22. Gallamini A, Kostakoglu L. Interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: a compass for a safe navigation in clinical trials? *Blood* 2012;120:4913-4920.
23. Gallamini A, Rossi A, Patti C, et al. Early treatment intensification in advanced-stage high-risk hodgkin lymphoma (HL) patients, with a positive FDG-PET scan after two ABVD courses—second interim analysis of the GITIL/FIL HD0607 clinical trial [abstract]. *Haematologica* 2013;98 (Suppl 2):Abstract P006.
24. Geller SA. Thomas Hodgkin: the "man" and "his disease": *humani nihil a se alienum putabit* (nothing human was foreign to him). *Virchows Arch.* ; 2013 Sep 3.

25. Girinsky T, M'Kacher R, Lessard N, et al. Prospective coronary heart disease screening in asymptomatic Hodgkin lymphoma patients using coronary computed tomography angiography: results and risk factor analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:59-66.
26. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized Phase III Trial of ABVD Versus Stanford V With or Without Radiation Therapy in Locally Extensive and Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: An Intergroup Study Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 2013;31:684-691.
27. Hay AE, Klimm B, Chen BE, et al. An individual patient-data comparison of combined modality therapy and ABVD alone for patients with limited-stage Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2013;24:3065-3069.
28. Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, et al. Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:449-455.
29. Hoskin PJ, Diez P, Williams M, et al. Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25:49-58.
30. Johnson P, Federico M, Fossa A, et al. Responses and chemotherapy dose adjustment determined by PET-CT imaging: first results from the international response adapted therapy in advanced hodgkin lymphoma (RATHL) study [abstract]. *Hematological Oncology* 2013;31(Suppl 1):Abstract 126.
31. Kedmi M, Apel A, Davidson T, et al. High Risk Advanced Stage Hodgkin Lymphoma Is Well Controlled with 2 Cycles of Escalated Beacopp Followed By 4 Cycles of ABVD in Patients Who Rapidly Achieve Metabolic CR on Interim PET/CT Scan [abstract]. *Blood* 2014;124:Abstract 4442.
32. Koontz MZ, Horning SJ, Balise R, et al. Risk of Therapy-Related Secondary Leukemia in Hodgkin Lymphoma: The Stanford University Experience Over Three Generations of Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2013;31:592-598.

33. Kostakoglu L, Schoder H, Johnson JL, et al. Interim [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in stage I-II non-bulky Hodgkin lymphoma: would using combined positron emission tomography and computed tomography criteria better predict response than each test alone? *Leuk Lymphoma* 2012;53:2143-2150.
34. Markova J, Kahraman D, Kobe C, et al. Role of [18F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone. *Leuk Lymphoma* 2012;53:64-70.
35. Meignan M, Gallamini A, Itti E, et al. Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1876-1881.
36. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2012;366:399-408.
37. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales M-A, et al. Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:456-460.
38. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012;119:1665-1670.
39. Moskowitz CH, Nadamanee A, Masszi T, et al. The Aethera Trial: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin in the Treatment of Patients at Risk of Progression Following Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin Lymphoma [abstract]. *Blood* 2014;124:Abstract 673.

40. Mounier N, Brice P, Bologna S, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles ≥ 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol* 2014;25:1622-1628.
41. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. National Comprehensive Cancer Network; 2015. (Version 2) Available at: URL: www.nccn.org
42. Ng AK, Garber JE, Diller LR, et al. Prospective Study of the Efficacy of Breast Magnetic Resonance Imaging and Mammographic Screening in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2282-2288.
43. Oki Y, Chuang H, Chasen B, et al. The prognostic value of interim positron emission tomography scan in patients with classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014;165:112-116.
44. Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J, et al. Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1522-1527.
45. Picardi M, Pugliese N, Cirillo M, et al. Advanced-stage Hodgkin lymphoma: US/chest radiography for detection of relapse in patients in first complete remission--a randomized trial of routine surveillance imaging procedures. *Radiology* 2014;272:262-274.
46. Press OW, LeBlanc M, Rimsza LM, et al. A phase II trial of response-adapted therapy of stages III-IV Hodgkin Lymphoma using early interim FDG-PET imaging: US INTERGROUP S0816. *Hematological Oncology* 2013;31(Suppl_1):Abstract 124. Advani RH, Hoppe RT. How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2013;122:4182-4188.
47. Radford J, Barrington S, Counsell N, et al. Involved Field Radiotherapy Versus No Further Treatment in Patients with Clinical Stages IA and IIA Hodgkin Lymphoma and a 'Negative' PET Scan After 3 Cycles ABVD.

- Results of the UK NCRI RAPID Trial [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 547.
48. Raemaekers JMM, André MPE, 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/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1188-1194.
 49. Sasse S, Klimm B, Gorgen H, et al. Comparing long-term toxicity and efficacy of combined modality treatment including extended- or involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2012;23:2953-2959.
 50. Shankar A, Hall GW, Gorde-Grosjean S, et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma - an Anglo-French collaborative report. *Eur J Cancer* 2012;48:1700-1706.
 51. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29.
 52. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:854-862.
 53. Sureda A, Canals C, Arranz R, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012;97:310-317.
 54. van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, et al. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and

- Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *J Clin Oncol* 2012;30:291-299.
55. 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;30:907-913.
56. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-2189. Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015;125:1236-1243.
57. Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, et al. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:4-12.