



# Результаты многолетнего моноцентрового исследования эффективности лечения лимфомы Ходжкина у детей

Т.Т. Валиев, Е.С. Беляева

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Тимур Теймуразович Валиев [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

**Введение.** В настоящее время результаты терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ) являются наиболее впечатляющими достижениями онкогематологии, в связи с чем современные протоколы лечения направлены на снижение токсичности при сохранении высоких показателей излечения больных. Центральное место среди факторов прогноза при ЛХ занимает время достижения полного противоопухолевого эффекта, что позволяет выделить группу больных, которым возможна деэскалация терапии.

**Цель исследования** – оценка эффективности оригинального отечественного риск-адаптированного протокола НИИ ДОГ-ЛХ 2003, предполагающего деэскалацию терапии и отказ от лучевой терапии (ЛТ) в группе больных с ранним противоопухолевым эффектом.

**Материалы и методы.** В период с февраля 2003 г. по ноябрь 2020 г. в протокол НИИ ДОГ-ЛХ 2003 были включены 192 пациента. Средний возраст больных составил 12,8 (3–17) года. Локальные (IA–IIA) стадии были диагностированы у 48 (25 %) больных, распространенные (IIB–IVB) – у 144 (75 %). При локальных стадиях протокол НИИ ДОГ-ЛХ 2003 предполагает терапию по схеме DBVE + ЛТ, тогда как при распространенных – BEACOPP-эскалированный (BEACOPP-эск.) + ЛТ. В случае сокращения размера опухоли более чем на 70 % после 4 индукционных курсов BEACOPP-эск. дальнейшее лечение проводили по менее интенсивным схемам (ABVD, COPP/ABV). Кроме этого, в связи с высоким риском развития рака молочной железы при выполнении ЛТ на область средостения у девочек при достижении раннего противоопухолевого эффекта ЛТ им не проводилась.

**Результаты.** К моменту окончания исследования все больные с локальными стадиями живы. Бессобытийная и безрецидивная выживаемость в данной группе составила  $97,8 \pm 2,5$  % (медиана наблюдения  $181,9 \pm 4,8$  мес). При распространенных стадиях ЛХ бессобытийная выживаемость оказалась  $90,3 \pm 3,3$  % (медиана наблюдения  $179,1 \pm 4,2$  мес), безрецидивная выживаемость –  $93,5 \pm 2,1$  % (медиана наблюдения  $191,7 \pm 2,3$  мес), общая выживаемость –  $97,9 \pm 1,2$  % (медиана наблюдения  $196,3 \pm 2,6$  мес). У 48 (25 %) пациентов удалось отказаться от проведения ЛТ без снижения показателей выживаемости.

**Заключение.** Дифференцированная терапия ЛХ с учетом стадии опухолевого процесса и сроков достижения противоопухолевого эффекта является залогом успешного лечения больных. Подобный подход позволяет уменьшить суммарную токсичность терапии за счет ее деэскалации и в ряде случаев полностью отказаться от ЛТ.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, группа риска, лечение, дети

**Для цитирования:** Валиев Т.Т., Беляева Е.С. Результаты многолетнего моноцентрового исследования эффективности лечения лимфомы Ходжкина у детей. Онкогематология 2021;16(3):95–104. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-95-104.

## Results of longstanding, single-center trial for pediatric Hodgkin lymphoma treatment

T.T. Valiev, E.S. Belyaeva

Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

**Contacts:** Timur Teymurazovich Valiev [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

**Background.** Actually, treatment results of Hodgkin lymphoma (HL) are the most dramatic oncohematology achievements, therefore modern treatment protocols designed to toxicity reduction with the same high level of patients' survival. Time of complete response occupies a central position in the prognostic factors for HL and helps to find a group of patients whose treatment could be de-escalated.

**Objective:** to evaluate the efficacy of original domestic risk-adopted protocol RDC POG-HL 2003 with treatment de-escalation and refused radiation therapy (RT) for early-responded patients.

**Materials and methods.** 192 patients were enrolled in prospective RDC POG-HL 2003 protocol from February 2003 to November 2020. Median age was 12.8 years (from 3 to 17). Local stages (IA–IIA) were diagnosed in 48 (25 %) patients, disseminated (IIB–IVB) – in 144 (75 %) cases. For local (IA–IIA) stages by RCD POG-HL 2003 treatment included DBVE + RT, for disseminated (IIB–IVB) – BEACOPP escalated (esc.) + RT. In case of 70 % and more tumor reduction after 4 induction courses of BEACOPP-esc., the following treatment included less intensive schemes (ABVD, COPP/ABV). Because of high risk of breast cancer in girls after mediastinal RT, it was possible to omit a RT in case of early response.

**Results.** All patients with local stages are alive by the time of study end. Event- and relapse-free survivals in this group were  $97.8 \pm 2.5$  % (median follow up  $181.9 \pm 4.8$  months). Event-free survival for disseminated stages patients was  $90.3 \pm 3.3$  % (median follow up  $179.1 \pm 4.2$  months), relapse-free survival –  $93.5 \pm 2.1$  % (median follow up  $191.7 \pm 2.3$  months) and overall survival –  $97.9 \pm 1.2$  % (median follow up  $196.3 \pm 2.6$  months). In 48 (25 %) patients it was possible to omit RT without reducing survival rates.

**Conclusion.** Differentiated HL treatment with respect to disease stage and time of complete response is a key to success of treatment. Such approach permits us to reduce cumulative therapy toxicity by its de-escalation and, in some cases, to omit RT.

**Key words:** Hodgkin lymphoma, risk groups, treatment, children

**For citation:** Valiev T.T., Belyaeva E.S. Results of longstanding, single-center trial for pediatric Hodgkin lymphoma treatment. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(3):95–104. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-95-104.

## Введение

Лифома Ходжкина (ЛХ) является одним из наиболее курательных онкологических заболеваний у детей и взрослых. При ЛХ 5-летняя общая выживаемость (ОВ) достигает 96,2–98 % [1, 2]. В основе успешной терапии лежат иммуноморфологическая диагностика и детальная оценка распространенности опухолевого процесса. В соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2016) выделяют следующие иммуноморфологические варианты ЛХ: нодулярная с лимфоидным преобладанием ЛХ и классическая ЛХ. В свою очередь, классическая ЛХ представлена нодулярным склерозом, лимфоидным преобладанием, лимфоидным истощением и смешанно-клеточным вариантом.

Для оценки распространенности опухолевого процесса использовались радиоизотопные исследования с  $^{99}\text{Tc}$  и  $^{67}\text{Ga}$ , рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ). В последние несколько десятилетий наиболее чувствительным и специфичным методом для определения стадии ЛХ стала позитронно-эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -фтор-дезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Данный метод оказался более точным в оценке инициальной стадии ЛХ по сравнению с рентгеновской компьютерной томографией, МРТ и радиоизотопными методами исследования. Так, чувствительность ПЭТ-КТ составляет 80–100 %, специфичность – 91–99 % [3, 4]. У 27 % детей с лимфомами стадия заболевания пересматривалась при проведении ПЭТ-КТ по сравнению с данными рентгеновской компьютерной томографии, МРТ и радиоизотопных методов исследования [5, 6].

Не только стадия, но и клинические особенности ЛХ имеют прогностическое значение. Размер опухоли  $\geq 10$  см в наибольшем измерении (bulky, в том числе

в средостении), вовлечение  $\geq 3$ –4 нодальных зон, экстранодальные поражения – факторы неблагоприятного прогноза. На основании стадии заболевания и факторов прогноза выделены группы риска при ЛХ. К группе низкого риска относятся пациенты с IA, IB, IIA (в ряде исследований IIIA) стадиями без факторов неблагоприятного прогноза. К группе промежуточного риска – пациенты с IA, IB, IIA, IIB, IIIA стадиями с факторами неблагоприятного прогноза. Для группы высокого риска характерны IIIB, IV стадии ЛХ с факторами неблагоприятного прогноза и без них.

Комплексный подход к программе терапии с учетом стадии и клинических факторов прогноза позволяет выбрать оптимальную по интенсивности схему лечения (табл. 1).

В табл. 1 представлены результаты современных протоколов терапии ЛХ у детей группы низкого риска. Используемые схемы лечения (COPP/ABV, DBVE, AVPC, OEPA/OPPA, VBVP, VAMP) хорошо переносятся и в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) на первично вовлеченные зоны позволяют получить показатели бессобытийной выживаемости (БСВ), приближающиеся к 100 % (медиана наблюдения за больными 4–10 лет). Попытки исключить ЛТ (суммарная очаговая доза (СОД) 21–40 Гр) из протокола лечения привели к незначительному снижению показателей БСВ на 4,1–8 %.

При наличии факторов неблагоприятного прогноза или при распространенных стадиях ЛХ лечение должно быть более интенсивным, что позволяет получить не менее высокие показатели выживаемости больных, как и при локальных стадиях у пациентов группы низкого риска (табл. 2).

Интенсивная полихимиотерапия (ПХТ) + ЛТ, используемая в лечении ЛХ промежуточного и высокого риска, является залогом успешного лечения больных. Показатели 4–10-летней БСВ составляют 84–97 %.

Таблица 1. Результаты лечения лимфомы Ходжкина у детей (низкий риск)

Table 1. Treatment outcomes for pediatric Hodgkin's lymphoma (low risk)

| Протокол<br>Protocol                            | Стадия<br>Stage   | Схема полихимиотерапии<br>Chemotherapy scheme   | Бессобытийная<br>выживаемость, %<br>Event-free survival, % |
|---|---|---|--|
| CCG9542 [7]                                     | IA, IB, IIA без факторов неблагоприятного прогноза<br>IA, IB, IIA without unfavorable prognostic factors                | COPP/ABV × 4 + ЛТ<br>COPP/ABV × 4 + RT  | 97,1/89,1*   |
| ANOD0431 [8]                                    | IA, IIA без bulky<br>IA, IIA without bulky  | AVPC × 3 + ЛТ<br>AVPC × 3 + RT  | 99,6   |
| POG9426 [9]                                     | IA, IIA, IIIA без bulky<br>IA, IIA, IIIA without bulky  | DBVE × 2–4 (в зависимости от ответа после 2 курсов полихимиотерапии) + ЛТ<br>DBVE × 2–4 (depending on the response after 2 chemotherapy courses) + RT | 100/95,9*  |
| GPOH [10]                                       | IA, IB, IIA без bulky<br>IA, IB, IIA without bulky  | ОЕРА (мужской пол)/ОРРА (женский пол) × 2 + ЛТ<br>OEPA (male)/OPPA (female) × 2 + RT  | 92   |
| MDH-90 [11]                                     | IA, IB, IIA, IIB  | VBVP × 4 + ЛТ<br>VBVP × 4 + RT  | 91,1   |
| Consortium Stanford, Dana Farber, St. Jude [12] | IA, IB, IIA, IIB без bulky и экстранодальных зон поражения<br>IA, IB, IIA, IIB without bulky and extranodal involvement | VAMP × 4 + ЛТ<br>VAMP × 4 + RT  | 89,4   |

\*Результаты лечения лимфомы Ходжкина при исключении ЛТ из протокола.

**Примечание.** Медиана наблюдения за больными 4–10 лет. ЛТ – лучевая терапия.

\*Results of Hodgkin's lymphoma treatment without RT.

Note. The median follow-up of patients is 4–10 years. RT – radiation therapy.

Одной из наиболее эффективных схем терапии ЛХ считается BEACOPP/BEACOPP-эск., при которой БСВ достигает 94–97 % [13]. При исключении ЛТ БСВ снижается незначительно – на 4–9 % (см. табл. 2).

В связи с высоким риском развития отдаленных побочных эффектов после проведенной химиолучевой терапии ЛХ, включая вторые опухоли, крайне актуальным остается вопрос выделения групп риска, в которых возможно отказаться от ЛТ [14, 15]. Так, исследователи Childrens Oncology Group подтвердили возможность исключения ЛТ из протокола лечения больных группы промежуточного риска ЛХ при раннем (после 2 курсов ПХТ) достижении полного противоопухолевого эффекта (включая 73 % с инициально bulky) без снижения эффективности. У 30 % больных группы низкого риска также оказалось возможным отказаться от ЛТ при получении полного эффекта после 2 курсов ОЕРА [1].

Таким образом, создание риск-адаптированного протокола лечения ЛХ с возможностью полного отказа от ЛТ с учетом сроков достижения полного эффекта стало целью создания протокола НИИ ДОГ-ЛХ 2003.

**Цель исследования** – оценка эффективности оригинального отечественного риск-адаптированного протокола НИИ ДОГ-ЛХ 2003, предполагающего дез-

эскаляцию терапии и отказ от ЛТ в группе больных с ранним противоопухолевым эффектом.

### Материалы и методы

С февраля 2003 г. по ноябрь 2020 г. в исследовательский протокол НИИ ДОГ-ЛХ 2003 были включены 192 пациента с впервые установленным диагнозом ЛХ. Медиана возраста составила 12,8 (3–17) года, соотношение пациентов мужского и женского пола – 1:1 (табл. 3).

Крайне редко (7,3 %) ЛХ диагностировали в возрастной группе от 3 до 7 лет, в отличие от пациентов пубертатного возраста, доля которых в исследовании составила 67,2 % ( $p < 0,05$ ).

Всем больным диагноз ЛХ устанавливали в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2008, 2016) [16, 17]. У 169 (88 %) пациентов была диагностирована классическая ЛХ (нодулярный склероз).

Стадию ЛХ определяли в соответствии с клинической классификацией ЛХ (Ann–Arbor, 1971; дополненная в Costwald 1989) на основании данных рентгеновской компьютерной томографии, МРТ, радиоизотопных исследований с  $^{99}\text{Tc}$  и  $^{67}\text{Ga}$  (с 2003 по 2008 г. у 126 (65,6 %)

Таблица 2. Результаты лечения лимфомы Ходжкина у детей (промежуточный и высокий риск)

Table 2. Treatment outcomes for pediatric Hodgkin's lymphoma (intermediate and high risk)

| Протокол<br>Protocol | Группа риска<br>Risk group   |   | Схема полихимиотерапии<br>Chemotherapy scheme   | Бессобытийная<br>выживаемость, %<br>Event-free survival, % |
|----------------------|--|---|---|--|
| CCG9542 [7]          | Промежуточный (стадии IA, IB, IIA с факторами неблагоприятного прогноза, IIB, III)<br>Intermediate (stage IA, IB, IIA with unfavorable prognostic factors, IIB, III)   |   | COPP/ABV × 6 + ЛТ<br>COPP/ABV × 6 + RT  | 87/83*   |
|                      | Высокий (стадия IV)<br>High (stage IV)   |   | COPP/ABV, CHOP, этопозид/<br>цитарабин × 2 + ЛТ<br>COPP/ABV, CHOP, etoposide/<br>cytarabine × 2 + RT  | 90/81*   |
| CCG59704 [13]        | IIB/IIIB с bulky<br>IIB/IIIB with bulky  | Ранний<br>противоопухолевый ответ<br>Early response | BEACOPP × 4, ABVD × 2 (муж-<br>ской пол) + ЛТ<br>BEACOPP × 4, COPP/ABV ×<br>4 (женский пол) + ЛТ<br>BEACOPP × 4, ABVD × 2 (male) + RT<br>BEACOPP × 4,<br>COPP/ABV × 4 (female) + RT | 97   |
|                      |  | Поздний<br>противоопухолевый ответ<br>Late response | BEACOPP × 8 + ЛТ<br>BEACOPP × 8 + RT  | 94   |
| POG9425 [18]         | Промежуточный (стадии IB, IIA с bulky, IIIA с bulky)<br>Intermediate (stage IB, IIA with bulky, IIIA with bulky)   |   | DBVE-PC × 3–5<br>(в зависимости от ответа после<br>3 курсов полихимиотерапии) + ЛТ<br>DBVE-PC × 3–5<br>(Depending on the response after<br>3 chemotherapy courses) + RT             | 84   |
|                      | Высокий (стадии IIB, IIIB, IV)<br>High (stage IIB, IIIB, IV)   |   |   | 85   |
| GPOH [10]            | Промежуточный (стадии IA, IB с экстранодальными поражениями, IIA с экстранодальными поражениями, IIB, IIIA)<br>Intermediate (stage IA, IB with extranodal involvement, IIA with extranodal involvement, IIB, IIIA) |   | OEPA (мужской пол)/OPPA<br>(женский пол) × 2;<br>COPDAC × 2 + ЛТ<br>OEPA (male)/OPPA (female) × 2;<br>COPDAC × 2 + RT   | 88,3   |
|                      | Высокий (стадия IIB с экстранодальными поражениями, IIIA, IIIB с экстранодальными поражениями, IV)<br>High (stage IIB with extranodal involvement, IIIA, IIIB with extranodal involvement, IV)                     |   | OEPA (мужской пол)/OPPA<br>(женский пол) × 2;<br>COPDAC × 4 + ЛТ<br>OEPA (male)/OPPA (female) × 2;<br>COPDAC × 4 + RT   | 86,9   |

\*Результаты лечения лимфомы Ходжкина при исключении ЛТ из протокола.

Примечание. Медиана наблюдения за больными 4–10 лет. ЛТ – лучевая терапия.

\*Results of Hodgkin's lymphoma treatment without RT.

Note. The median follow-up of patients is 4–10 years. RT – radiation therapy.

больных). С 2010 г. по мере повышения доступности метода ПЭТ-КТ у 66 (34,4 %) пациентов оценку распространенности опухолевого процесса проводили по результатам ПЭТ-КТ с визуальным анализом данных по 5-бальной шкале (Deauville, 2009) (табл. 4).

Среди больных, включенных в исследование, преобладали пациенты с распространенными (IIB–IVB) стадиями ЛХ – 144 (75 %). В-симптомы отмечены у 114 (59,4 %) детей.

В зависимости от стадии ЛХ протокол НИИ ДОГ-ЛХ 2003 предполагает проведение дифференцированной

терапии. Так, при стадии IA проводится 1 курс ПХТ по схеме DBVE + ЛТ (СОД 20 Гр), при стадии IB – 2 курса DBVE + ЛТ (СОД 26 Гр), при стадии IIA – 4 курса DBVE + ЛТ (СОД 26 Гр).

Схема DBVE включает доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (в/в) в 1-й, 15-й дни, блеомицин 10 МЕ/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 15-й дни, винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимально 2 мг) в/в в 1-й, 15-й дни, этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни.

При распространенных (IIB–IVB) стадиях ЛХ проводили 4 курса интенсивной ПХТ по схеме

Таблица 3. Распределение больных лимфомой Ходжкина по полу и возрасту, n (%)

Table 3. Distribution of patients with Hodgkin's lymphoma by gender and age, n (%)

| Пол<br>Gender     | 3–7 лет<br>3–7 years | 7,1–12 лет<br>7.1–12 years | 12,1–17 лет<br>12.1–17 years | Всего<br>Total |
|-------------------|----------------------|----------------------------|------------------------------|----------------|
| Мужской<br>Male   | 11 (5,7)             | 28 (14,6)                  | 59 (30,7)                    | 98 (51,0)      |
| Женский<br>Female | 3 (1,6)              | 21 (10,9)                  | 70 (36,5)                    | 94 (49,0)      |
| Всего<br>Total    | 14 (7,3)             | 49 (25,5)                  | 129 (67,2)                   | 192 (100)      |

ВЕАСОРР-эск., после чего оценивали ответ на терапию и в зависимости от сокращения размера опухоли выбирали дальнейшую тактику.

Схема ВЕАСОРР-эск. включает блеомицин 10 МЕ/м<sup>2</sup> в/в в 8-й день, этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1, 2, 3-й дни, доксорубин 35 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день, циклофосфамид 1200 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день, винкристин 2 мг/м<sup>2</sup> в/в в 8-й день, прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–7-й дни, преднизолон 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни.

Схема СОРР/АВВ: циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день, винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–7-й дни, преднизолон 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни, доксорубин 35 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 8-й день, блеомицин 10 МЕ/м<sup>2</sup> в/в в 8-й день, винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> в/в в 8-й день.

Схема АВВД: доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup>, блеомицин 10 МЕ/м<sup>2</sup>, винбластин 6 мг/м<sup>2</sup>, дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup>.

Критерии оценки противоопухолевого эффекта после 4 индукционных курсов были следующими:

- полная ремиссия — отсутствие признаков заболевания, в том числе выявляемых с помощью лабо-

раторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения;

- частичная ремиссия 1 — купирование симптомов интоксикации, сокращение опухолевого объема на 70 % и более, нормальное распределение <sup>67</sup>Ga, регресс очагов поражения в легочной ткани, снижение уровня накопления <sup>99m</sup>Tc в костях, менее 4 баллов по шкале Deauville по данным ПЭТ-КТ;
- частичная ремиссия 2 — купирование симптомов интоксикации, сокращение опухолевого объема более чем на 50 %, менее 4 баллов по шкале Deauville по данным ПЭТ-КТ;
- стабилизация заболевания — отсутствие критериев полной и частичной ремиссии или прогрессирования;
- прогрессирование заболевания — любой значимый рост опухоли и/или появление новых зон поражения, подтвержденных морфологически.

После оценки противоопухолевого ответа на индукционный этап терапии проводили дифференцированную консолидацию с учетом пола пациента в целях снижения гонадотоксичности и риска вторых опухолей (в том числе рака молочной железы у девочек). Так, при достижении полной ремиссии/частичной ремиссии 1 мальчики получали 2 курса по схеме АВВД с последующей ЛТ (СОД 20 Гр) на зоны инициального поражения, тогда как девочки — 4 курса СОРР/АВВ без ЛТ. При частичной ремиссии 2/стабилизации заболевания консолидация включала еще 4 курса ВЕАСОРР-эск. с последующей ЛТ (СОД 26 Гр). В случаях прогрессирования заболевания пациентов исключали из протокола и переводили на программы 2-й линии (ViGePP, ICE, брентуксимаб ведотин) (рис. 1).

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием пакета статистических программ SPSS 19.0. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с помощью критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по  $\chi^2$ -критерию Пирсона. Для определения выживаемости строили кривые по методу Каплана—Майера со стандартной ошибкой Гринвуда.

Таблица 4. Распределение больных лимфомой Ходжкина по стадиям

Table 4. Distribution of patients with Hodgkin's lymphoma by stage

| Стадия<br>Stage | n   | %    |
|-----------------|-----|------|
| IA              | 1   | 0,5  |
| IB              | 2   | 1,0  |
| IIA             | 45  | 23,5 |
| IIB             | 41  | 21,3 |
| IIIA            | 11  | 5,7  |
| IIIB            | 24  | 12,5 |
| IVA             | 21  | 11,0 |
| IVB             | 47  | 24,5 |
| Всего<br>Total  | 192 | 100  |



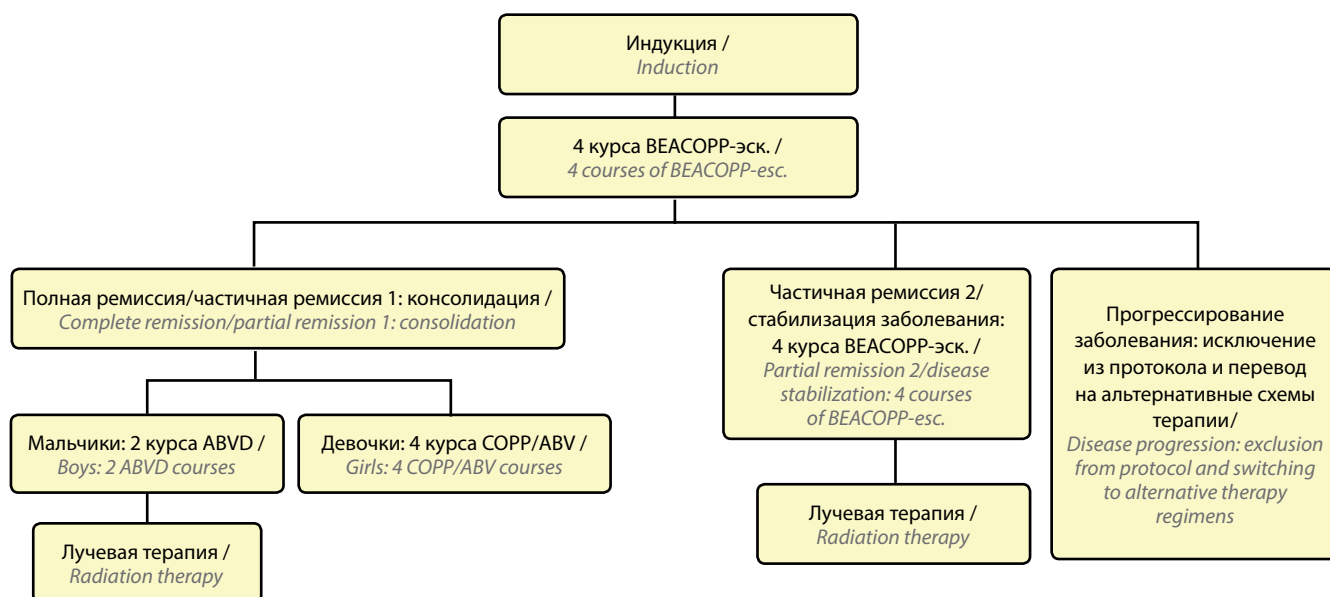


Рис. 1. Схема протокола НИИ ДОГ-ЛХ 2003 для IIB–IVB стадий лимфомы Ходжкина  
Fig. 1. RDC POG-HL 2003 protocol for IIB–IVB stages of Hodgkin's lymphoma

Результаты выживаемости определяли за 17 лет наблюдения с 95 % доверительным интервалом. Для сравнительного анализа выживаемости различных групп использовали двусторонний *log-rank*-тест. Разницу между группами считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

При анализе результатов лечения оценивали показатели ОВ, БСВ и безрецидивной выживаемости.

Общая выживаемость — время от начала лечения до окончания исследования (01.11.2020) или смерти больного.

Безрецидивная выживаемость — время от момента наступления ремиссии до возникновения рецидива, оценивалась у больных с полной ремиссией.

Бессобытийная выживаемость — время от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от причины, приведшей к ней. Кроме этого, к событию относили отсутствие полной ремиссии, смерть в индукции ремиссии или в полной ремиссии от любой причины.

### Результаты

Из 48 больных с локальными (IA–IIA) стадиями ЛХ, которым проводилась ПХТ по схеме DBVE + ЛТ, живы все пациенты. Индукционной летальности и смертности на фоне проведения терапии не зарегистрировано. Рецидив отмечен у 1 (2,1 %) пациентки, но терапия 2-й линии (ViGePP + брентуксимаб ведотин с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК)) привела ко 2-й полной ремиссии, которая продолжается уже более 3 лет. БСВ и безрецидивная выживаемость при локальных стадиях ЛХ составили  $97,8 \pm 2,5$  % (медиана наблюдения  $181,9 \pm 4,8$  мес), ОВ — 100 %.

У 125 (86,8 %) из 144 больных с распространенными (IIB–IVB) стадиями ЛХ отмечено сокращение

размера опухолевого конгломерата более чем на 70 % после проведенной индукции (4 курса BEACOPP-эск.) (табл. 5).

Среди 125 (86,8 %) больных с полной ремиссией/частичной ремиссией 1 у 48 девочек удалось избежать проведения ЛТ. Рецидивы в данной группе больных отмечены в 5 (10,4 %) случаях. Лечение по протоколу (4 курса BEACOPP-эск. с последующей ЛТ) продолжили 19 (13,2 %) больных с частичной ремиссией 2/стабилизацией заболевания.

Таблица 5. Оценка противоопухолевого эффекта после 4 курсов BEACOPP-эск.

Table 5. Antitumor effect assessment after 4 courses of BEACOPP-esc.

| Эффект<br>Effect                                    | n   | %    |
|---|-----|------|
| Полная ремиссия<br>Complete remission               | 46  | 31,9 |
| Частичная ремиссия 1<br>Partial remission 1         | 79  | 54,9 |
| Частичная ремиссия 2<br>Partial remission 2         | 17  | 11,8 |
| Стабилизация заболевания<br>Disease stabilization   | 2   | 1,4  |
| Прогрессирование заболевания<br>Disease progression | 0   | 0    |
| Всего<br>Total                                      | 144 | 100  |

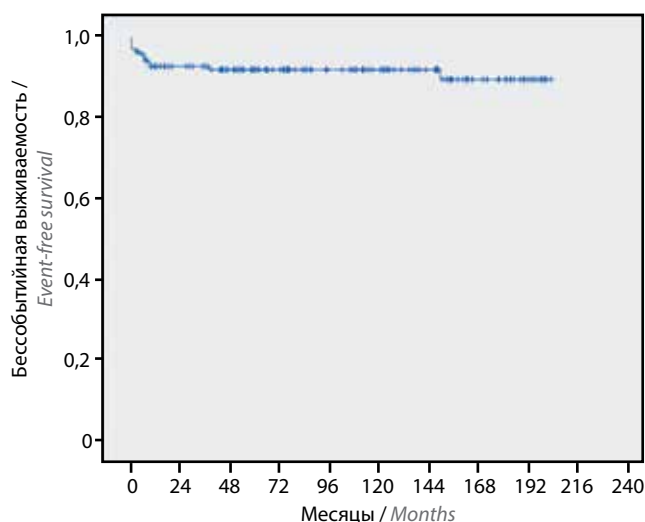


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина

Fig. 2. Event-free survival of children with advanced stages of Hodgkin's lymphoma

Все больные с распространенными (IIВ–IVВ) стадиями ЛХ, включенные в протокол, завершили лечение. БСВ составила  $90,3 \pm 3,3$  % (медиана наблюдения  $179,1 \pm 4,2$  мес) (рис. 2).

Среди событий наиболее часто встречались рецидивы ЛХ – 6,2 %. Структура событий, учтенных при оценке БСВ, представлена в табл. 6.

Таблица 6. Структура событий у больных с распространенными (IIВ–IVВ) стадиями лимфомы Ходжкина (n = 144)

Table 6. Events in patients with advanced (IIВ–IVВ) stages of Hodgkin's lymphoma (n = 144)

| Событие<br>Event                            | n  | %   |
|---|----|-----|
| Рецидив<br>Relapse                          | 9  | 6,2 |
| Рефрактерное течение<br>Refractory          | 4  | 2,8 |
| Вторая опухоль<br>Second malignancies       | 1  | 0,7 |
| Индукционная летальность<br>Induction death | 0  | 0   |
| Смерть в полной ремиссии<br>Remission death | 0  | 0   |
| Всего<br>Total                              | 14 | 9,7 |

Следует отметить, что благодаря высокоэффективным алгоритмам сопроводительной терапии случаев индукционной летальности, а также на консолидирующих этапах лечения в нашем исследовании не зафиксировано. У 1 (0,7 %) больного через 12 лет после завершения программной химиолучевой терапии,

включавшей ЛТ на область шеи, развилась вторая опухоль – рак щитовидной железы, по поводу которого проведено хирургическое лечение (в течение 5 лет после операции больной жив без признаков ЛХ и рака щитовидной железы). Рефрактерное течение ЛХ отмечено у 4 (2,8 %) детей, у 2 из них была стабилизация заболевания после 4 индукционных курсов по схеме ВЕАСОРР-эск. Всем 4 пациентам проводилась ПХТ 2-й линии (1 пациенту – ICE + брентуксимаб ведотин с последующей аутоТГСК, 3 пациентам – ViGePP + брентуксимаб ведотин с последующей аутоТГСК). Среди 4 больных с рефрактерным течением ЛХ 3 пациентов живы во 2-й полной ремиссии, 1 погиб от дальнейшего прогрессирования заболевания.

Рецидивы зарегистрированы у 9 (6,2 %) больных, как правило, в зонах первичного поражения. Безрецидивная

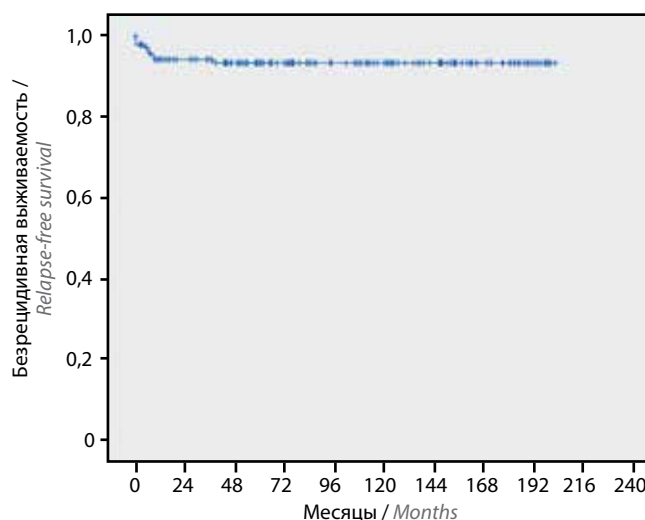


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина

Fig. 3. Relapse-free survival of children with advanced stages of Hodgkin's lymphoma

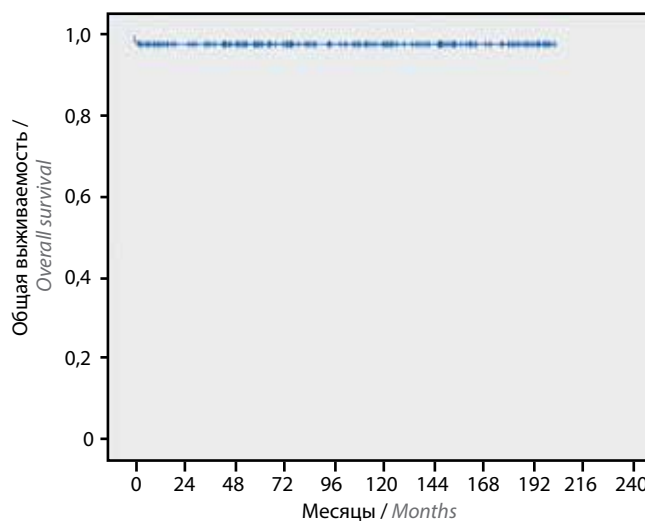


Рис. 4. Общая выживаемость детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина

Fig. 4. Overall survival of children with advanced stages of Hodgkin's lymphoma

выживаемость составила  $93,5 \pm 2,1$  % (медиана наблюдения  $191,7 \pm 2,3$  мес) (рис. 3).

Практически одинаково часто встречались ранние рецидивы (до 1 года после завершения терапии) — у 4 больных и поздние рецидивы (развившиеся более чем через 1 год после завершения лечения) — у 5 больных. У 6 пациентов (4 с ранним и 2 с поздним рецидивами) проводилась аутоТГСК. При поздних рецидивах ( $n = 3$ ) терапия включала 6 курсов ПХТ по схеме ViGePP + брентуксимаб ведотин (без аутоТГСК). В результате среди 9 больных с рецидивами ЛХ живы 7 пациентов (1 погиб в раннем посттрансплантационном периоде от сепсиса и 1 — от прогрессирования ЛХ). В результате ОВ больных с распространенными стадиями ЛХ оказалась  $97,9 \pm 1,2$  % (медиана наблюдения  $196,3 \pm 2,6$  мес) (рис. 4).

Различий в показателях ОВ среди мальчиков и девочек не отмечено, даже с учетом того, что 48 девочек не получили ЛТ в связи с сокращением размера опухолевого конгломерата более чем на 70 % после индукционного этапа лечения.

**Токсичность протокола НИИ ДОГ-ЛХ 2003.** Терапия по схеме DBVE не сопровождалась выраженными побочными и токсическими эффектами со стороны органов и систем. Из зарегистрированных проявлений токсичности отмечалась лейкопения III–IV степени у 2 (4,2 %) из 48 пациентов. Нейтропения IV степени наблюдалась в 13 (27,1 %) случаях.

Проведение химиотерапии по схеме BEACOPP-эск. вызывало главным образом гематологическую токсичность. У всех детей отмечено снижение количества лейкоцитов и гранулоцитов периферической крови в той или иной степени. В 85 % случаев наблюдалось снижение количества лейкоцитов III–IV степени, в 95 % — гранулоцитопения ниже  $0,9 \times 10^9/\text{л}$ . Глубокая тромбоцитопения ( $<25 \times 10^9/\text{л}$ ) и анемия (уровень гемоглобина  $<65$  г/л) регистрировались в единичных случаях и только после проведения 7–8 курсов BEACOPP-эск. Также в единичных случаях отмечены токсическая энтеропатия и гепатотоксичность III–IV степени.

Следовательно, дифференцированная риск-адаптированная терапия ЛХ по протоколу НИИ ДОГ-ЛХ 2003 является высокоэффективной и позволяет отказаться от ЛТ при сокращении размера опухоли более

чем на 70 %. Дезэскалация программной терапии за счет отказа от ЛТ при хорошем ответе на индукционный этап лечения особенно актуальна у больных женского пола с учетом высокого риска развития вторичного рака молочной железы при проведении ЛТ на область средостения (табл. 7).

### Обсуждение

Современная стратегия терапии ЛХ базируется на риск-адаптированных протоколах, которые предполагают использование дифференцированной по интенсивности ПХТ, в зависимости от стадии и прогностических факторов риска. Срок достижения полного противоопухолевого эффекта — важный фактор прогноза, позволяющий дезэскалировать терапию. Особенно актуальна возможность дезэскалации в свете отсроченных неблагоприятных эффектов терапии в виде развития вторых злокачественных опухолей у лиц, излеченных в детстве от ЛХ. Разработка программы лечения ЛХ, учитывающей стадию заболевания и сроки достижения полного эффекта, а также выделение группы больных, которым можно не проводить ЛТ, стала основой создания протокола НИИ ДОГ-ЛХ 2003.

При локальных (IA–IIA) стадиях ЛХ оказывается достаточным проведение ПХТ по схеме DBVE + ЛТ. Данная схема лечения хорошо переносится больными, и 15-летняя ОВ составляет 100 %.

Распространенные (IIB–IVB) стадии ЛХ требуют терапии по интенсивным схемам (BEACOPP-эск.), но при сокращении размера опухолевого конгломерата более чем на 70 % после 4 индукционных курсов терапии проводится дезэскалация с переходом на менее интенсивные схемы (ABVD, COPP/ABV). В случаях уменьшения размера опухоли менее чем на 70 % проводится консолидирующий этап лечения по схеме BEACOPP-эск. с ЛТ на первично вовлеченные зоны. При данном подходе 15-летняя ОВ составила  $97,9 \pm 1,2$  %. Однако не только дезэскалация химиотерапевтических режимов оказалась возможна при достижении хорошего противоопухолевого эффекта после 4 индукционных курсов ПХТ, но и полный отказ в группе больных женского пола от ЛТ, которая традиционно сопряжена с высоким риском развития рака молочной железы.

**Таблица 7.** Показатели 15-летней выживаемости больных лимфомой Ходжкина в зависимости от стадии заболевания, %

Table 7. 15-year survival rate of patients with Hodgkin's lymphoma, depending on disease stage, %

| Стадия<br>Stage                                  | Бессобытийная<br>выживаемость<br>Event-free survival | Безрецидивная<br>выживаемость<br>Relapse-free survival | Общая<br>выживаемость<br>Overall survival |
|--|--|--|---|
| Локальная (IA–IIA)<br>Local (IA–IIA)             | $97,8 \pm 2,5$                                       | $97,8 \pm 2,5$   | 100                                       |
| Распространенная (IIB–IVB)<br>Advanced (IIB–IVB) | $90,3 \pm 3,3$                                       | $93,5 \pm 2,1$   | $97,9 \pm 1,2$                            |



## Заключение

По мере увеличения продолжительности жизни лиц, излеченных в детстве от ЛХ, большую актуальность приобретает проблема отдаленных эффектов проведенного противоопухолевого лечения, центральное место среди которых занимают вторые опухоли. В связи с этим целью современных программ терапии ЛХ у детей является не только получение высоких показателей ОВ больных, но и снижение отсроченной токсичности. Это может быть достигнуто за счет использования разработанных дифференцированных протоколов терапии ЛХ, а также оценки противоопухолевого эффекта на более ранних

(после 2-го курса ПХТ) сроках лечения с применением высокочувствительных и специфичных диагностических методов (ПЭТ-КТ). Подобный подход позволит выделить группу пациентов с максимально ранним регрессом опухоли, у которых возможна дезэскалация терапии в более ранние сроки и, следовательно, редукция суммарной токсичности. Снижение неблагоприятного прогностического влияния распространенной стадии ЛХ, наличия симптомов интоксикации, поражения экстранодальных и более 3 нодальных зон, возможно, станет основанием для включения таргетных препаратов (брентуксимаб ведотин) в протоколы 1-й линии терапии ЛХ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kelly K.M. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:514–21. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.514.
- Burnelli R., Fiumana G., Rondelli R. et al. Comparison of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. A twenty year experience with MH'96 and LH2004 AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology) protocols. *Cancers (Basel)* 2020;12(6):1620. DOI: 10.3390/cancers12061620.
- Ferrari C., Asabella A.N., Merenda N. et al. Pediatric Hodgkin lymphoma: predictive value of interim <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in therapy response. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(5):e5973. DOI: 10.1097/MD.0000000000005973.
- Grellier J.F., Vercellino L., Leblanc T. et al. Performance of FDG PET/CT at initial diagnosis in a rare lymphoma: nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(11):2023–30. DOI: 10.1007/s00259-014-2825-4.
- London K., Cross S., Onikul E. et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in paediatric lymphoma: comparison with conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(2):274–84. DOI: 10.1007/s00259-010-1619-6.
- Riad R., Omar W., Kotb M. et al. Role of PET/CT in malignant pediatric lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(2):319–29. DOI: 10.1007/s00259-009-1276-9.
- Wolden S.L., Chen L., Kelly K.M. et al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3174–80. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.1819.
- Keller F.G. A phase III study for the treatment of children and adolescents with newly diagnosed low risk Hodgkin lymphoma (HL). *Blood* 2010;116(21). Abstract 767.
- Tebbi C.K., Mendenhall N.P., London W.B. et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(7):1259–65. DOI: 10.1002/pbc.24279.
- Mauz-Körholz C., Hasenclever D., Dörffel W. et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPE-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3680–6. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.9381.
- Landman-Parker J., Pacquement H., Leblanc T. et al. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy—results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol* 2000;18(7):1500–7. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.7.1500.
- Donaldson S.S. Finding the balance in pediatric Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3158–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.6890.
- Kelly K.M., Spoto R., Hutchinson R. et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group CCG59704 clinical trial. *Blood* 2011;117(9):2596–603. DOI: 10.1182/blood-2010-05-285379.
- Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *РМЖ. Мать и дитя* 2020;3(2):149–53. [Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. *RMZH. Mat' i ditya* = Russian Journal of Woman and Child Health 2020;3(2):149–53. (In Russ.)].
- Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т. Вторые злокачественные опухоли у лиц, перенесших онкологическое заболевание в детстве. *Педиатрия. Consilium Medicum* 2020;(2):12–6. [Pavlova T.Yu., Valiev T.T. Second malignant tumors in childhood cancer survivors. *Pediatrics. Consilium Medicum* 2020;(2):12–6. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/26586630.2020.2.200234.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edn. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2008. 439 p.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, 2017. 581 p.
- Schwartz C.L., Constine L.S., Villaluna D. et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood* 2009;114(10):2051–9. DOI: 10.1182/blood-2008-10-184143.

**Вклад авторов**

Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи;

Е.С. Беляева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, окончательное одобрение рукописи.

**Authors' contributions**

T.T. Valiev: concept and design development, article writing, review of publications on the article topic, data collection and analysis, scientific article editing, final approval of the article;

E.S. Belyaeva: concept and design development, data collection and analysis, final approval of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Е.С. Беляева / E.S. Belyaeva: <https://orcid.org/0000-0002-5303-8411>

**Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.**

Financing. The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол от 15.01.2003.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol dated 15.01.2003.

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.