



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.3.004>
УДК: 616-006.442-08-035.2-053.2-053.81(476)



Марковец А.Ф.✉, Быданов О.И., Киселев Л.П.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

5-летний опыт лечения детей и молодых взрослых группы высокого риска лимфомы Ходжкина в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Марковец А.Ф. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ и интерпретация данных, написание текста; Киселев Л.П. – концепция и дизайн исследования, интерпретация данных, редактирование; Быданов О.И. – статистическая обработка материала.

Подана: 15.07.2022

Принята: 18.08.2022

Контакты: markovetc@mail.ru

Резюме

Введение. Пациенты с распространенным опухолевым процессом ЛХ представляют главную целевую группу для поиска неблагоприятных прогностических факторов, новых подходов в диагностике и лечении.

Цель исследования. Улучшить отдаленные результаты лечения пациентов детского возраста и молодых взрослых с первично распространенной ЛХ путем использования интенсивной риск-адаптированной терапии.

Материалы и методы. Представлен анализ результатов лечения детей и молодых взрослых с IV клинической стадией классической лимфомы Ходжкина (ЛХ) в Республике Беларусь за 5-летний период. В анализ включены 20 пациентов с IV стадией ЛХ (0–21 год), получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦДОГИ) с августа 2016 по декабрь 2021 г. Медиана возраста составила 15,3 года. Пациенты от 0 до 21 года с IV стадией ЛХ получали программную терапию в рамках протокола ЛХ-2017. Предложенная концепция терапии подразумевала использование системной полихимиотерапии по схеме BEACOPP-эскалированный (escBEACOPP): блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон – для интенсификации лечения на этапе индукционной терапии.

Результаты. За 5-летний период: бессобытийная выживаемость пациентов с IV стадией ЛХ была $(94\pm 6)\%$, общая выживаемость составила $(95\pm 1)\%$, показатель кумулятивной частоты рецидива констатирован на уровне $(6,2\pm 6)\%$.

Заключение. Примененная терапевтическая стратегия интенсификации системной полихимиотерапии продемонстрировала клиническую эффективность и хорошую переносимость у большинства пациентов. Однако малая группа пациентов и относительно короткий период наблюдения не позволяют в полной мере оценить позднюю токсичность лечения, что требует дальнейшего наблюдения за исследуемой когортой.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, IV стадия, дети, молодые взрослые, протокол ЛХ-2017, escBEACOPP

Markavets A.✉, Budanov O., Kisialeu L.

Republican Scientific and Practical Center for Children's Oncology, Hematology
and Immunology, Minsk, Belarus

5-year Experience in the Treatment of Children and Young Adults at High Risk of Hodgkin's Lymphoma in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Markavets A. – research concept and design, material collection, data analysis and interpretation, text writing; Kisialeu L. – research concept and design, data interpretation, editing; Budanov O. – statistical processing of the material.

Submitted: 15.07.2022

Accepted: 18.08.2022

Contacts: markovetc@mail.ru

Abstract

Patients with advanced LH tumor process represent the main target group for the search for unfavorable prognostic factors, new approaches in diagnosis and treatment in order to improve the results of therapy

Purpose. To improve the long-term results of treatment of children and young adults with primary LH by using intensive risk-adapted therapy.

Materials and methods. The analysis of the results of treatment of patients with IV clinical stage of classical Hodgkin's lymphoma (LH) in children and young adults in the Republic of Belarus for a 5-year period is presented. The analysis included 20 patients with stage IV LH (0–21 years old) who were treated at the Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (RNPCDOGI) from August 2016 to December 2021. The median age was 15.3 years. Patients with stage IV LH received program therapy under the HL-2017 protocol. The proposed therapy concept implied the use of systemic polychemotherapy according to the scheme BEACOPP escalated (escBEACOPP): bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone) to intensify treatment at the stage of induction therapy.

Results. Over a 5-year period: the event-free survival of patients with stage IV LH was (94±6)%, the overall survival was (95±1)%, the cumulative recurrence rate was found at (6,2±6)%.

Conclusion. The obtained results of treatment of patients with a widespread tumor process of LH show the high efficiency of the used program of intensification of systemic polychemotherapy. The applied therapeutic strategy has demonstrated clinical efficacy and good tolerability in most patients. It should be noted that a small group of patients and a relatively short follow-up period do not allow to fully assess the late toxicity of treatment, which requires further monitoring of the study cohort.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, stage IV, children, young adults, HL-2017-protocol, escBEACOPP



■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время лимфома Ходжкина (ЛХ) является успешно курабельным онкологическим заболеванием как у детей, так и у взрослых с возможностью достижения показателей долгосрочной общей выживаемости (ОВ) более 90% [1]. Такой результат стал возможен прежде всего благодаря использованию высокоэффективной системной полихимиотерапии. Показатели бессобытийной выживаемости (БСВ) в значительной степени зависят от степени распространения опухолевого процесса. Так, при ранних стадиях ЛХ БСВ составляет более 95%, тогда как при распространенных стадиях она снижается до 75% [1, 2]. Доля пациентов с рецидивом заболевания или отсутствием полного эффекта составляет 20–25% [3]. Интенсификация программной химиотерапии для пациентов с распространенными стадиями ЛХ позволила улучшить результаты лечения, однако не менее значимой проблемой остается обеспечение высокого качества жизни и снижение риска отдаленных эффектов терапии [4].

В настоящее время отсутствует общепринятый стандарт лечения педиатрических пациентов с распространенными стадиями ЛХ, окончательно не определены прогностические факторы, требующие интенсификации терапии, продолжается поиск молекулярно-генетических и биологических маркеров, влияющих на прогноз при ЛХ у детей [5, 6]. Вследствие худших показателей выживаемости для распространенных форм ЛХ у детей и молодых взрослых не вызывает сомнения необходимость интенсификации плана системной полихимиотерапии для данной когорты пациентов. В связи с вышеизложенным результаты лечения пациентов с IV стадией ЛХ в Республике Беларусь имеют научный и практический интерес.

В настоящем исследовании представлены результаты применения интенсивной химиотерапии по схеме escBEACOPP у 20 пациентов детского возраста (0–18 лет) и молодых взрослых (19–21 год) с IV стадией ЛХ за 5-летний период (2016–2021 гг.).

Диагностика, лечение и последующее наблюдение осуществлялись в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНЦДОГи).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты лечения пациентов детского возраста и молодых взрослых с IV стадией ЛХ путем применения интенсивной риск-адаптированной химиотерапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов

С августа 2016 по декабрь 2021 г. в исследование было включено 20 пациентов детского возраста (0–21 год) с ЛХ, диагностированной в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНЦДОГи). Всем пациентам установлена IV стадия заболевания. Пациенты были пролечены по протоколу ЛХ-2017, основанному на интенсификации полихимиотерапии путем использования режима BEACOPP-усиленного (escBEACOPP). Преобладали пациенты старше 12 лет и молодые взрослые. Соотношение мальчиков и девочек 3:1 (15 мальчиков и 5 девочек) (табл. 1).

Взрослые пациенты, родители или законные представители пациентов детского возраста подписывали информированное согласие на проведение терапии и согласие

на обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РНПЦДОГИ. Использованы данные Детского канцер-регистра (включен в Интернациональное агентство исследования рака (IARC)).

Диагноз был подтвержден гистологическим и иммуногистохимическим исследованием опухолевой ткани в 100% случаев, преобладающим был морфологический вариант нодулярного склероза (95%).

Пациентам с ЛХ осуществлялось стадирование согласно классификации Ann Arbor, все пациенты были отнесены к IV клинической стадии заболевания. Для определения степени распространения процесса всем пациентам выполнялись ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением или без него, по показаниям магнитно-резонансная томография (МРТ). Позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-флюорозедоксиглюкозой, совмещенная с КТ

Таблица 1
Распределение пациентов с IV стадией лимфомы Ходжкина по полу и возрасту
Table 1
Distribution of patients with stage IV Hodgkin's lymphoma by gender and age

Пол	7–12 лет, n (%)	12,1–18 лет, n (%)	18,1–21 год, n (%)	Всего, n (%)
Мальчики	4 (20)	5 (25)	6 (30)	15 (75)
Девочки	1 (5)	2 (10)	2 (10)	5 (25)
Всего (мальчики/девочки)	5 (80/20)	7 (71,4/28,6)	8 (75/25)	20 (75/25)

Таблица 2
Клиническая характеристика пациентов
Table 2
Clinical characteristics of patients

Показатель	n	%
Количество пациентов	20	100
Возраст:		
7–12 лет	5	25
12–18 лет	7	35
18–21 год	8	40
Пол:		
мальчики	15	75
девочки	5	25
Системные симптомы:		
A	7	35
B	13	65
Морфологический вариант:		
классическая ЛХ с нодулярным склерозом (9663/3)	19	95
классическая ЛХ с лимфоцитарным истощением (9653/3)	1	5
Зоны поражения:		
поражение средостения	18	90
диссеминированное поражение легких	12	60
поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы	12	60
поражение лимфатических узлов выше уровня диафрагмы	7	35
поражение костей / костного мозга	9	45
плеврит	3	15
поражение печени	1	5



(ПЭТ/КТ), была выполнена всем пациентам при первичной диагностике, для промежуточного контроля и финальной оценки эффекта терапии после этапа ПХТ. Трепанобиопсия костного мозга выполнена у 13 (65%) пациентов.

Оценка эффективности терапии проводилась на основании данных ПЭТ/КТ по показателю критерия Deauville (DS) по пятибалльной шкале (Deauville, 2009).

Опухолевое поражение по обе стороны диафрагмы выявлено у 12 (60%) пациентов. Поражение лимфатических узлов выше уровня диафрагмы зафиксировано у 7 (35%) пациентов. Наиболее частой зоной поражения были лимфатические узлы средостения – 18 (90%) пациентов, плеврит был выявлен у 3 (15%) пациентов. IV стадия ЛХ была выставлена в связи с диссеминированным поражением легких у 12 (60%) пациентов, поражением костей / костного мозга – 9 (45%), печени – 1 (5%).

Системные симптомы интоксикации группы В (не связанное с другими причинами повышение температуры выше 38 °С, потеря 10% и более от массы тела в течение предыдущих 6 месяцев или сильная ночная потливость) присутствовали у 14 (70%) пациентов.

Анализ результатов лечения выполнен по состоянию на июль 2022 г. Сроки наблюдения за пациентами составили от 2 месяцев до 5 лет 1 месяца (медиана 2,2 года).

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Программа лечения

Общий план терапии представлен на рис. 1. Детали режимов системной полихимиотерапии представлены в табл. 3.

Все пациенты с IV стадией ЛХ получали 4 индукционных курса химиотерапии в режиме escBEACOPP (BEACOPP-усиленный) с интервалом 21 день. После индукции проводилась оценка эффекта терапии путем клинического осмотра и инструментального обследования (УЗИ, КТ зон инициального поражения, ПЭТ/КТ). Оценка

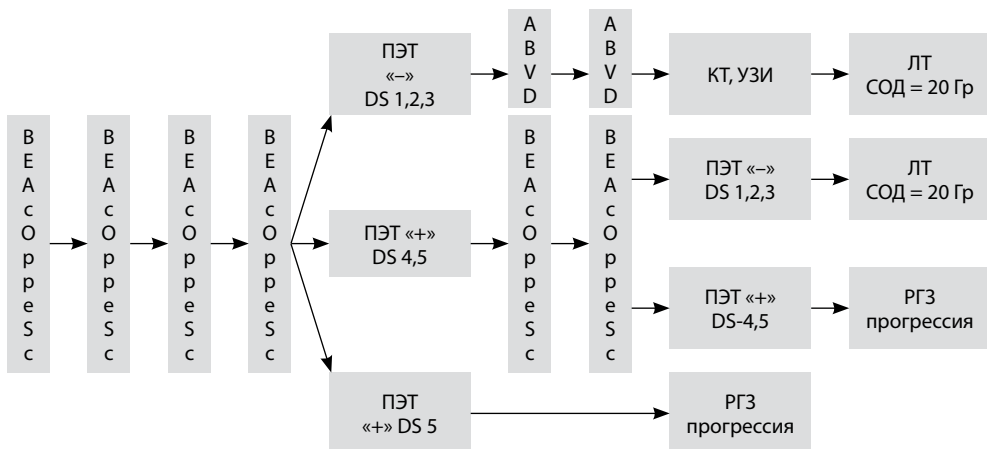


Рис. 1. Схема лечения пациентов с IV стадией ЛХ
Fig.1. Treatment regimen for patients with HL stage IV

Примечание: РГЗ – рецидивная группа 3 (2-я линия терапии).

Таблица 3
Детали режимов химиотерапии
Table 3
Details of chemotherapy regimens

escBEACOPP (BEACOPP-усиленный), повторение курсов каждый 21 день
(B) Блеомицин 10 мг/м ² внутривенно, день 8
(E) Этопозид 200 мг/м ² внутривенно, дни 1, 2, 3
(A) Доксорубицин 35 мг/м ² внутривенно, день 1
(C) Циклофосфамид 1250 мг/м ² внутривенно, день 1
(O) Винкристин 1,4 мг/м ² (максимально 2 мг) внутривенно струйно, день 8
(P) Преднизолон 40 мг/м ² в день внутрь, дни 1–14
(P) Прокарбазин 100 мг/м ² в день внутрь, дни 1–7
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) 5 мкг/кг в день, подкожно, старт в день 8, до достижения числа лейкоцитов более 1000/мкл
ABVD, повторение курсов каждые 28 дней
(A) Доксорубицин 25 мг/м ² внутривенно, дни 1, 15
(B) Блеомицин 10 мг/м ² внутривенно, дни 1, 15
(V) Винбластин 6 мг/м ² внутривенно, дни 1, 15
(D) Дакарбазин 375 мг/м ² внутривенно, дни 1, 15

эффективности терапии осуществлялась на основании данных ПЭТ/КТ по пятибалльной шкале (Deauville, 2009). Пациенты с адекватным ответом по данным ПЭТ/КТ (DS1, 2, 0) далее получали 2 курса химиотерапии по схеме ABVD (этопозид, доксорубицин, блеомицин, винкристин, дакарбазин). Пациенты с замедленным ответом на индукционную терапию (DS4 по данным ПЭТ/КТ) продолжали терапию в режиме escBEACOPP до 6 курсов суммарно. Прогрессия ЛХ являлась показанием для исключения из исследования.

После окончания ПХТ все пациенты получали лучевую терапию (ЛТ) на области инициального поражения. Стандартная доза СОД составляла 20 Гр (фракции по 2 Гр), дополнительно облучалась область с остаточной массой опухоли >50 мл в дозе 6–10 Гр. Легкие и почки не включали в программу ЛТ в случае полной регрессии опухолевых очагов в процессе ПХТ. ЛТ проводилась с использованием гамма-терапевтических установок с источником ⁶⁰Co и линейных ускорителей.

После окончания лечения пациенты наблюдались Детским канцер-субрегистром Республики Беларусь.

Статистические методы

Эффективность лечения оценивалась по показателю достижения ремиссии, числу случаев прогрессий и рецидивов, смертей, вторых опухолей, показателям общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ). Длительность бессобытийной выживаемости (БСВ), общей выживаемости (ОВ) и кумулятивной частоты рецидива (КЧР) исчислялась от даты постановки инициального диагноза.

Неблагоприятные события: первичная прогрессия ЛХ – прогрессирование в период 1-й линии терапии или в течение 3 месяцев после ее окончания; ранний рецидив – рецидив, возникший в пределах 3–12 месяцев после окончания 1-й линии терапии; поздний рецидив – рецидив, выявленный через 12 месяцев и позже после окончания терапии 1-й линии.



Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы R-statistics версии 3.2.0, R Foundation for Statistical Computing, лицензия GNU GPL.

Показатели выживаемости рассчитывались по методу Каплана – Мейера [7], статистическая значимость различий в группах определялась Log-Rank тестом. Кумулятивная частота рецидивов определялась методом конкурирующих рисков, статистическая значимость различий в группах определялась тестом Gray. Сравнительный анализ категориальных признаков между группами пациентов проводился с помощью непараметрического критерия χ^2 . Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ответ на терапию

Ответ на индукционную терапию оценивался после 4 курсов химиотерапии по схеме escBEACOPP на основании данных ПЭТ/КТ по пятибалльной шкале (Deauville, 2009). У 18 (90%) пациентов был получен хороший ранний ответ с критерием Deauville DS1–3, и они классифицировались как имеющие ранний ответ на терапию. 2 (10%) пациента показали ответ по критерию Deauville DS4 и считались респондентами с замедленным ответом на терапию. Они продолжали терапию до 6 курсов в режиме escBEACOPP.

Оценка эффекта после 4 курсов химиотерапии по схеме escBEACOPP на основании данных ПЭТ/КТ по пятибалльной шкале (Deauville, 2009) представлена в табл. 4.

Токсичность

Острые токсические эффекты на этапе химиотерапии ЛХ IV стадии по схеме escBEACOPP представлены в табл. 5.

По результатам анализа данных, приведенных в табл. 5, установлено, что острые токсические эффекты 3-й и 4-й степени, отмеченные на этапе химиотерапии по схеме escBEACOPP, главным образом представлены гематологической токсичностью. У всех пациентов отмечена лейкопения и нейтропения 3–4-й степени. Случаев глубокой тромбоцитопении ($< 25 \times 10^9/\text{л}$) констатировано не было. В единичных случаях регистрировалась выраженная анемия, которая в 3 (15%) случаях потребовала заместительных трансфузий препаратами эритроцитов. У 4 (20%) пациентов отмечена

Таблица 4
Ответ после 4 курсов химиотерапии по схеме escBEACOPP
Table 4
Response to 4 cycles of escBEACOPP

Ответ по ПЭТ/КТ (4)	n	%
Ранний ответ (DS1–3)	18	90
DS1	2	10
DS2	9	45
DS3	7	35
Замедленный ответ (DS4)	2	10

Примечания: DS – критерий Deauville по пятибалльной шкале (Deauville, 2009); ПЭТ/КТ (4) – оценка данных ПЭТ/КТ после 4 курсов химиотерапии.

Таблица 5
Острые токсические эффекты на этапе химиотерапии по схеме escBEACOPP
Table 5
Acute toxicities of escBEACOPP

Токсичность	n	%
Нейтропения	20	100
III степень	16	80
IV степень	4	20
Тромбоцитопения	15	75
III степень	5	25
IV степень	–	–
Анемия	20	100
III степень	8	40
IV степень	1	5
Стоматит	3	15
Инфекция	11	55
Фебрильная нейтропения (температура неизвестного происхождения)	4	20
Аллергическая реакция	1	5

незначительная гепатотоксичность (повышение уровня трансаминаз до 3 норм либо уровня билирубина до 2 норм).

Фебрильная нейтропения и эпизоды инфекции зафиксированы у 15 (75%) пациентов, при этом очаг инфекции был выявлен в 11 (55%) случаях. В 4 случаях отмечена инфекция в легких (бронхит, пневмония), в 2 – в кишечнике, в 1 – гнойный абсцесс мягких тканей, в 4 – синусит.

Из негематологической токсичности у 2 (10%) пациентов отмечены периферическая полинейропатия, у 2 (10%) – тошнота (рвота). У 1 пациента развилась аллергическая реакция на этопозид в виде крапивницы и отека Квинке, в связи с чем пациент получил 2 блока escBEACOPP из 4 планируемых и 4 блока по схеме ABVD.

Выживаемость пациентов с IV стадией ЛХ

У 19 (95%) пациентов сохраняется состояние полной ремиссии на момент анализа. У 1 (5%) зафиксирована рефрактерная форма заболевания. Также в этом случае был констатирован замедленный метаболический ответ по данным ПЭТ/КТ после 4 блоков химиотерапии (DS4) и в дальнейшем отмечено прогрессирование заболевания через 2 месяца после окончания терапии 1-й линии. После проведения химиотерапии 2-й линии (схема BV-DHAP) был достигнут полный метаболический ответ по данным ПЭТ/КТ (DS2), однако пациент умер в раннем периоде после ауто-ТКМ от кандидозного сепсиса.

Выполнен анализ выживаемости пациентов детского возраста и молодых взрослых с IV стадией ЛХ за 5-летний период наблюдения. Проведен сравнительный анализ результатов лечения по интенсифицированной программе (протокол ЛХ-2017) с ранее использовавшимся протоколом терапии (DAL-HL-90(м)).

Ретроспективные данные по значениям 23-летней выживаемости для пациентов с IV стадией ЛХ, получивших лечение по протоколу DAL-HL-90(м) (1998–2016 гг.), представлены на рис. 2.

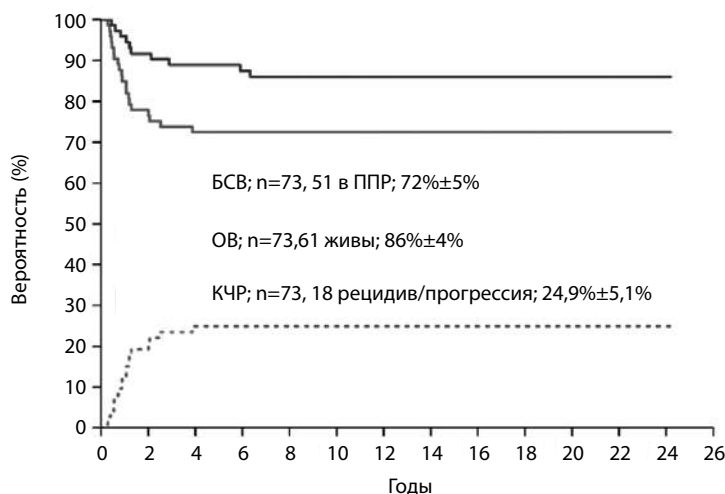


Рис. 2. Ретроспективные данные по показателям 23-летней ОВ, БСВ для пациентов с ЛХ IV стадии, получавших лечение по протоколу DAL-HL-90(м) (1998–2016 гг.)

Fig. 2. Retrospective of 23-year OS, EFS for patients with HL stage IV treated to the DAL-HL-90(m) protocol (1998–2016)

Как представлено на рис. 2, БСВ пациентов с IV стадией ЛХ до интенсификации терапии (1998–2016 гг.) была (72±5)%, ОВ составила (86±4)%, показатель КЧР отмечен на уровне (24,9±5) %.

Данные по значениям 5-летней выживаемости для пациентов с IV стадией ЛХ, получивших лечение по протоколам ЛХ-2017 (2016–2021 гг.) и DAL-HL-90(м) (1998–2016 гг.), представлены на рис. 3.

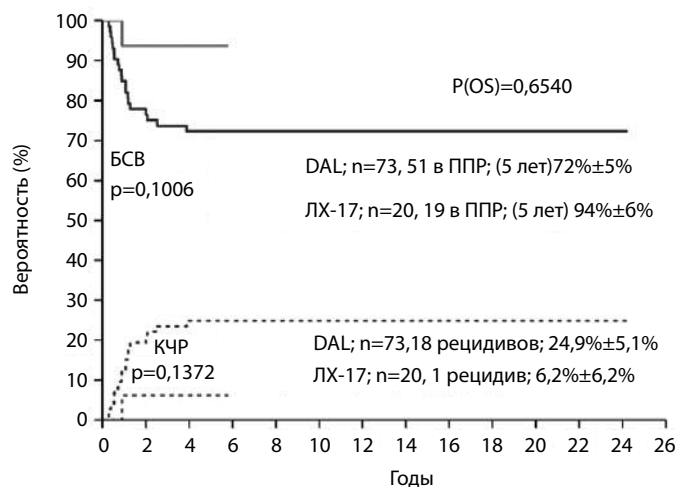


Рис. 3. Показатели 5-летней БСВ и КЧР для пациентов с ЛХ IV стадии, получавших лечение по протоколам ЛХ-2017 (2016–2021 гг.) и DAL-HL-90(м) (1998–2016 гг.)

Fig. 3. 5-year OS, EFS for patients with HL stage IV treated to the HL-2017 (2016–2021) and DAL-HL-90(m) (1998–2016)

Таблица 6
Сравнение результатов лечения пациентов с IV стадией ЛХ, получавших разные варианты терапии
Table 6
Comparison of treatment results of patients with HL stage IV receiving different therapy options

Показатель	DAL-HL-90(м)		ЛХ-2017		p
	n	%	n	%	
Всего	73	100	20	100	
Ранняя смерть (на лечении)	0	0,0	0	0	–
Рецидив/прогрессия	18	24,6	1	5	0,0134
Смерть в ремиссии	1	1,4	0	0	0,5987
Вторая опухоль	1	1,4	0	0	0,5987
Потерян из наблюдения (LFU)	2	2,7	0	0	0,4543
Полная продолжительная ремиссия (CCR)	51	69,9	19	95	0,0210
5-летняя ОВ (OS)	(86±4)%		(95±6)%		0,6540
5-летняя БСВ (EFS)	(72±5)%		(94±6)%		0,1006
Кумулятивная частота рецидива (КЧР)	(24,9±5)%		(6,2±6)%		0,1372

Сравнение результатов лечения пациентов с IV стадией ЛХ, получавших разные варианты терапии, представлено в табл. 6.

По результатам анализа данных, представленных в табл. 6, установлено, что подавляющее большинство прогрессий и рецидивов (24,6%) происходило у пациентов с IV клинической стадией ЛХ, получивших терапию по протоколу DAL-HL-90(м). Ранних смертей, связанных с проводимым лечением, отмечено не было. Из группы DAL-HL-90(м) у 1 пациента развилась вторая опухоль (папиллярный рак щитовидной железы) и 1 умер в ремиссии (суицид). 5-летняя БСВ у пациентов, пролеченных интенсифицированными схемами, оказалась значительно выше по сравнению с группой стандартной терапии: (94±6)% и (72±5)% соответственно. Кумулятивная частота рецидивов также была значимо ниже в группе ЛХ-2017: (6,2±6)% и (24,9±5)% соответственно.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ заболеваемости лимфомой Ходжкина у детей в Беларуси показал, что распространенный опухолевый процесс у первичных пациентов выявляется в 15% случаев [8]. Долгосрочные результаты лечения пациентов с ЛХ в Республике Беларусь более чем за 20-летний период продемонстрировали, что пациенты с IV стадией заболевания имеют более высокую кумулятивную частоту рецидивов (24,9%) и более низкие результаты БСВ ((72±5)%), что выявило необходимость поиска новых дополнительных терапевтических опций для этой категории пациентов [8]. 23-летняя БСВ для пациентов с IV стадией ЛХ в РБ, получавших лечение по стандартным (неинтенсивным) схемам химиотерапии (OPPA-COPP), уступает результатам оригинального протокола GPOH-HD-95 (German Society of Pediatric Oncology and Hematology – Hodgkin’s Disease), где 10-летняя выживаемость без прогрессии была 79,3% [9].

Более высокую выживаемость без прогрессирования имели также пациенты, получившие режимы интенсивной химиотерапии Stanford V (5-летняя выживаемость без прогрессирования 89%) [10] и escBEACOPP (3-летняя БСВ 82%) [4, 11].



Результаты нашего пилотного исследования показали, что интенсификация химиотерапии по схеме escBEACOPP оказалась высокоэффективной у детей и молодых взрослых с IV стадией ЛХ. Показатель раннего ответа на индукционную терапию после 4 курсов escBEACOPP достиг 90%. В данном исследовании 5-летняя БСВ оказалась на 22% выше, по сравнению с использованием предыдущего плана терапии (базируется на протоколе DAL-HD-90). Кумулятивная частота рецидивов составила $(24,9 \pm 5)\%$ в группе DAL-HD-90(м) и $(6,2 \pm 6)\%$ в группе escBEACOPP. Следует отметить, что дальнейшая интенсификация плана терапии до 8 курсов по схеме escBEACOPP, применяемой у взрослых пациентов немецкой группой German Hodgkin Study Group (GHSg) в исследовании HD9, ассоциировалась с высокой ранней и поздней токсичностью [12, 13]. При этом для случаев с полным метаболическим ответом после 2 циклов escBEACOPP оказалась эффективной сокращенная программа терапии, включавшая всего 4 цикла escBEACOPP: 5-летняя БСВ составила 91,2% (91,8% в группе пациентов, получивших 6–8 аналогичных циклов химиотерапии) [14]. В нашем исследовании, благодаря высокой частоте ранних ответов, 18 (90%) из 20 пациентов получили 4 цикла escBEACOPP и смогли избежать усиления ранней токсичности, связанной с продолжающейся интенсификацией химиотерапии.

Показатели острой токсичности интенсифицированного лечения оказались приемлемыми. Гематологическая токсичность была констатирована у всех (100%) пациентов. Следует отметить, что, несмотря на развитие нейтропений 3-й и 4-й степени, частота тяжелых инфекций была низкой (15%). случаев летальности, связанных с лечением, отмечено не было, что может свидетельствовать об адекватных подходах в использовании противомикробной терапии. Вследствие использования разработанной стратегии ожидается развитие невыраженных эффектов поздней токсичности, однако для подтверждения этого предположения необходимо более длительное долгосрочное наблюдение.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа свидетельствуют, что программа лечения пациентов с распространенным опухолевым процессом ЛХ по протоколу ЛХ-2017 с индукцией ремиссии интенсивной системной полихимиотерапией по схеме escBEACOPP продемонстрировала высокие показатели выживаемости у детей и молодых взрослых наряду с приемлемым уровнем ранней токсичности. Пациенты с IV стадией ЛХ представляют основную целевую группу для дальнейшего поиска прогностических маркеров и новых подходов в лечении в целях установления оптимального баланса между показателями выживаемости и токсичностью терапии. Динамическая ПЭТ-оценка опухолевого ответа, раннее прогнозирование резистентности новообразования на основании молекулярного профиля, а также инкорпорация таргетных лекарственных агентов в 1-ю линию терапии могут рассматриваться в качестве основных перспективных опций.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mauz-Körholz C., Metzger M.L., Kelly K.M. Pediatric Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:2975–85. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4853
2. Kelly K.M. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: Improving the therapeutic index. *Hematol (United States).* 2015;1:514–21. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.514

3. Radhakrishnan V., Dhanushkodi M., Ganesan T.S. Pediatric Hodgkin lymphoma treated at Cancer Institute, Chennai, India: Long-term outcome. *J Glob Oncol.* 2017;3(5):545–54. doi: 10.1200/JGO.2016.005314
4. Kelly K.M., Hutchinson R.J., Spoto R. Feasibility of upfront dose-intensive chemotherapy in children with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Preliminary results from the Children's Cancer Group study CCG-59704. *Ann Oncol.* 2002;13(suppl. 1):107–11. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/13.S1.107>. doi: 10.1093/annonc/13. S 1.107
5. Nagpal P., Akl M.R., Ayoub N.M. Pediatric Hodgkin lymphoma- biomarkers, drugs, and clinical trials for translational science and medicine. *Oncotarget.* 2016;41:67551–73. doi: 10.18632/oncotarget.11509
6. Mottok A., Steidl C. Biology of classical Hodgkin lymphoma: Implications for prognosis and novel therapies. *Blood.* 2018;131(15):1654–65. doi: 10.1182/blood-2017-09-772632
7. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete samples. *J Am Stat Assoc.* 1958;53(282):457–81. Available at: <http://www.jstor.org/stable/2281868>.
8. Markavets A.F., Bydanov O.I., Kisialeu L.P. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents in Belarus Republic: 23-year survival rate of 606 pediatric patients. *Pediatr Hematol Immunopathol.* 2022;21(1):36–41. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-36-41. (in Russian)
9. Dörffel W., Rühl U., Lüders H. Treatment of children and adolescents with hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: Final results of the multinational trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol.* 2013;31(12):1562–8. doi: 10.1200/JCO.2012.45.3266
10. Horning S.J., Hoppe R.T., Breslin S., Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):630–7. doi: 10.1200/JCO.20.3.630
11. Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. *Russ J Woman Child Heal.* 2020;3(2):149–54. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154. (in Russian)
12. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M.I. Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2386–95. doi: 10.1056/nejmoa022473
13. Engert A., Diehl V., Franklin J. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 Years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4548–54. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8820
14. Kreissl S., Goergen H., Buehnen I. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(6):398–409. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00101-0