

Современные представления о лечении лимфомы Ходжкина у детей и подростков. Обзор литературы

Д.А. Евстратов, А.В. Пшонкин, Н.В. Мякова

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Дмитрий Андреевич Евстратов Evstratov.D.A@yandex.ru

Классическая лимфома Ходжкина (ЛХ) у детей и подростков является одной из наиболее хорошо излечиваемых опухолей. Однако при длительном периоде наблюдения у реконвалесцентов отмечается повышение смертности от вторичных опухолей, цереброваскулярных заболеваний и патологий сердечно-сосудистой системы. Основную роль в возникновении отсроченных осложнений играет лучевая терапия. В современных протоколах лечения ЛХ у детей и подростков проводится оптимизация терапии в зависимости от групп риска и оценки раннего ответа на индукционную терапию для максимального уменьшения возможных побочных эффектов.

Для наиболее эффективного распределения пациентов на группы риска в настоящее время используют несколько факторов риска, основанных на клинических, инструментальных и лабораторных показателях. Ведущее место в проведении стадирования заняла позитронно-эмиссионная томография. Современные подходы диагностики и лечения ЛХ требуют проведения мультицентрового исследования с централизованным пересмотром гистологических препаратов и визуализации для оптимизации терапии у детей и подростков.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, дети, подростки, позитронно-эмиссионная томография, ранний ответ, лучевая терапия, токсичность, вторичные опухоли

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-5-1-56-63

Contemporary representations about the treatment of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. Review

D.A. Evstratov, A.V. Pshonkin, N.V. Myakova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Classical Hodgkin's lymphoma (HL) in children and adolescents is one of the most well-cured tumors. However, during a long period of follow-up, the death rate from secondary tumors, cerebrovascular diseases and diseases of the cardiovascular system is increased in the reconvalescents. Radiation therapy plays a major role in the occurrence of delayed complications. Modern protocols for the treatment of HL in children and adolescents optimize therapy depending on risk groups and the level of the early response to induction therapy in order to minimize the number of possible side effects.

Nowadays for the most efficient allocation of patients to risk currently there are several risk factors based on clinical, instrumental and laboratory indicators. The leading place in the staging took positron emission tomography. Modern approaches to diagnosis and treatment of HL require a multicenter study with a centralized revision of histological preparations and visualization data to optimize therapy in children and adolescents.

Key words: Hodgkin's lymphoma, children, adolescents, positron emission tomography, early response, radiation therapy, toxicity, secondary tumors

Введение

Классическая лимфома Ходжкина (ЛХ) — это злокачественное лимфоидное новообразование В-клеточного происхождения, состоящее из одноядерных клеток Ходжкина, многоядерных клеток Рид–Штернберга, окруженных инфильтратом из неопухолевых мелких лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, гистиоцитов, плазматических клеток, фибробластов и коллагеновых волокон [1].

По данным National Cancer Institute, заболеваемость ЛХ составляет 1,2:100 000 детей и подростков до

19 лет в год [2]. Заболевание встречается во всех возрастах за исключением детей первого года и редко — до 5-летнего возраста [3]. Заболеваемость ЛХ у детей (0–14 лет) составляет 0,42–0,6:100 000 и у подростков (15–18 лет) — 2,97–3,2:100 000 [4–6].

Для диагностики ЛХ необходимо проведение биопсии пораженного лимфатического узла (ЛУ) или его конгломерата с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями.

Опухолевым субстратом ЛХ являются клетки Ходжкина и Рид–Штернберга (ХиРШ), количество

их в опухоли составляет 0,1–10 %. При иммуногистохимическом исследовании клетки ХиРШ CD30-позитивны практически во всех случаях, CD15-позитивны в большинстве (75–85 %) случаев. В 95 % случаев клетки ХиРШ экспрессируют PAX5/BSAP, что подтверждает их В-клеточную природу. Гистологический вариант ЛХ зависит от структуры реактивного микроокружения (клеточного состава) (табл. 1) [1].

Таблица 1. Краткая характеристика гистологических вариантов классической ЛХ

| Гистологический вариант | Характеристика |
|----------------------------|---|
| Нодулярный склероз | Характеризуется наличием коллагеновых тяжей, а также клеток ХиРШ лакунарного типа |
| Смешанно-клеточный вариант | Вариант, при котором клетки ХиРШ рассеяны на фоне воспалительного неопухового инфильтрата. Может носить диффузный или нодулярный характер, но без признаков фиброза |
| Лимфоидное преобладание | Клетки ХиРШ рассеяны на фоне диффузного или нодулярного микроокружения. Микроокружение содержит мелкие лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы отсутствуют |
| Лимфоидное истощение | Диффузный подтип классической ЛХ, богатый клетками ХиРШ и/или бедный неопуховыми лимфоцитами. Встречается в < 1 % всех случаев ЛХ в странах Запада |

Table 1. Brief characteristic of histological variants of the classical HL

| Histological type | Characteristic |
|---------------------|---|
| Nodular sclerosis | Characterized by the presence of collagen strands, as well as lacunar type of Reed–Sternberg cells |
| Mixed cellularity | A variant in which Reed–Sternberg cells are dispersed against the background of inflammatory tumor infiltration. May be diffuse or nodular, but without signs of fibrosis |
| Lymphocyte rich | Reed–Sternberg cells are scattered against the background of diffuse or nodular microenvironment. The microenvironment contains small lymphocytes, neutrophils and eosinophils are absent |
| Lymphocyte depleted | Diffuse subtype of classical HL, rich in Reed–Sternberg cells and / or poor in non-tumor lymphocytes. Occurs in < 1 % of all LH cases in Western countries |

Определение групп риска

Для определения группы риска и назначения риска-адаптированной терапии при ЛХ необходимо адекватное стадирование. Определение стадии заболевания проводится по системе Энн-Арбор (Котсуолдский пересмотр стадирования, принятого на конференции в Энн-Арбор) (табл. 2).

Таблица 2. Котсуолдский пересмотр классификации, принятой на конференции в Энн-Арбор

| Стадия | Описание |
|-----------------------------------|---|
| I | Вовлечен единственный лимфатический регион/лимфатическая структура |
| II | Вовлечено 2 или более лимфатических регионов по одну сторону диафрагмы |
| III | Вовлечение лимфатических регионов/структур по обе стороны диафрагмы |
| IV | Экстранодальное поражение, кроме обозначенного литерой E |
| Дополнительное определение | |
| A | Отсутствие В-симптомов |
| B | Хотя бы одно из следующего: - необъяснимая потеря массы тела более 10 % за прошедшие 6 мес - необъяснимая лихорадка выше 38 °С - проливные ночные поты |
| E | Вовлечение экстранодального участка, прилегающего к вовлеченному лимфатическому региону |

Table 2. The Cotswold's modification of the Ann Arbor staging classification for Hodgkin's lymphoma

| Stage | Description |
|------------------------------|---|
| I | A single lymph region is involved/lymphatic structure |
| II | 2 or more lymph regions are involved on one side of the diaphragm |
| III | Involvement of lymph regions / structures on both sides of the diaphragm |
| IV | Extranodal involvement, except as indicated by E |
| Additional definition | |
| A | Absence of B-symptoms |
| B | At least one of the following: - unexplained weight loss of more than 10 % over the past 6 months - unexplained fever above 38 °C - night sweats |
| E | Involvement of an extranodal site adjacent to the involved lymphatic region |

До недавнего времени стандартными методами для стадирования считались данные компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением и магнитно-резонансной томографии (МРТ), дополненные трепанобиопсией костного мозга и при необходимости скинтиграфией скелета.

В настоящее время стандартом обследования при ЛХ является позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -флюорозезоксиглюкозой, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ). При сравнении ПЭТ/КТ с другими методами визуализации (МРТ, КТ, ультразвуковое исследование, сцинтиграфия костей скелета) и трепанобиопсией костного мозга было показано, что и специфичность (96,5–98 % против 77–87,5 %), и чувствительность (99,6–100 % против 60–98 %) у ПЭТ/КТ выше [7–9]. ПЭТ/КТ на этапе диагностики позволяет точнее определить вовлеченные в опухолевый процесс области, а следовательно, определить стадию, объем химио- (ХТ) и лучевой (ЛТ) терапии. В ряде исследований у взрослых данные ПЭТ/КТ позволили модифицировать ЛТ у 30 % пациентов в основном в сторону увеличения объема облучения. Кроме того, значение промежуточной ПЭТ/КТ является важным прогностическим фактором [9–11].

Однако оценка накопления глюкозы при этом методе является субъективной. Проведенное исследование, в котором 5 независимых экспертов оценивали результаты ПЭТ/КТ по 5-балльной шкале Deauville после 2 блоков ОЕРА (винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубин), показало, что только в 42 % случаев совпали результаты у 2 экспертов [12]. Таким образом, становится понятной необходимость создания референс-центров по пересмотру визуализации больных ЛХ.

Взрослые пациенты с ранними и продвинутыми стадиями ЛХ делятся на больных с благоприятным и неблагоприятным прогнозом в зависимости от наличия факторов риска. Для ранних стадий заболевания прогностические характеристики представлены в табл. 3. Для продвинутых стадий у взрослых пациентов с ЛХ применяется Международный прогностический индекс (International Prognostic Index, IPI), в котором учитываются 7 параметров. Каждый параметр снижает 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) на 8 % (табл. 4) [13]. Исследовательская группа Children's Oncology Group (COG) разработала аналогичный прогностический индекс (Childhood Hodgkin International Prognostic Score, CHIPS) для детей и подростков до 22 лет с промежуточными стадиями заболевания (исключая стадии I/IIA без массивной опухоли, IIIВ и IVВ) (табл. 5). Все пациенты получали одинаковую терапию – 4 блока АВВЕ-РС и ЛТ в дозе 21 Гр. Бессобытийная выживаемость (БСВ) через 4 года для пациентов с CHIPS 0 составляла 93,1 %, для CHIPS 1 – 88,5 %, для CHIPS 2 – 77,6 %, для CHIPS 3 – 69,2 %. CHIPS 4 был у пациентов с IVВ стадией, которые не входили в анализ. Данный прогностический индекс нельзя интерпретировать для пациентов со стадиями, исключенными из исследования, и получающих терапию по другим протоколам. CHIPS можно использовать в качестве дополнительного фактора для кли-

нических исследований. В современных протоколах для лечения ЛХ у детей основными факторами риска являются стадия заболевания, наличие В-симптомов, экскранодальные поражения, скорость оседания эритроцитов, объем первичной опухоли и ответ на терапию [14].

Терапия и ее осложнения

У детей и подростков ЛХ является одной из наиболее хорошо излечиваемых опухолей. По данным канцер-регистров из 19 европейских стран, 5-летние ОВ и БСВ в этой группе больных увеличились с 87 и 80 % в 1978–1982 годах до 93 и 88 % в 1993–1997 годах [4, 15]. Однако, несмотря на отличные результаты терапии, сохраняются проблемы, связанные с поздними побочными эффектами, – снижение фертильности у мальчиков, высокий риск вторичных опухолей и сердечно-сосудистых заболеваний. При анализе долгосрочной выживаемости пациентов с ЛХ, получавших терапию по протоколам группы Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung (DAL) с 1978 по 1995 г., 20-летняя выживаемость составила 90 %, и в последующие 10 лет она снизилась до 80 % у девочек и 81 % у мальчиков, в том числе и за счет поздних осложнений терапии [16].

Химиолучевая терапия (ХЛТ) является стандартом лечения детей и подростков с ЛХ. В настоящее время с успехом применяются различные режимы полихимиотерапии. Большинство из них являются дерииватами еще первых схем, примененных в лечении ЛХ, – МОРР (мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизолон) и АВВД (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин). У пациентов с продвинутыми стадиями ЛХ могут применяться и более интенсивные режимы ХТ [17].

Среди больных ЛХ, переживших первые 5 лет, основными причинами смерти являются как рецидивы ЛХ, так и вторичные опухоли, в том числе и доброкачественные, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, неопухолевые заболевания респираторного тракта и др. Причем ЛХ была преобладающей причиной смерти в первые 10 лет, в то время как смертность по причине вторичных опухолей, цереброваскулярных заболеваний и патологий сердечно-сосудистой системы увеличивалась с течением времени. У 70 % пациентов этой группы отмечается хотя бы одно хроническое заболевание, а у 27 % – наличие инвалидизирующего или хронического заболевания тяжелой степени. На снижение выживаемости больных ЛХ, переживших первые 5 лет, влияло наличие алкилирующих агентов, антрациклинов, большой объем и/или высокая суммарная доза (выше 30 Гр) ЛТ [18]. Поэтому все современные исследования направлены на баланс между сохранением высокой БСВ и снижением смертности от осложнений терапии.

Таблица 3. Стратификация риска пациентов с ранними стадиями ЛХ в зависимости от исследовательской группы

| Исследовательская группа | Фактор риска | Стратификация |
|--------------------------|--|--|
| GHSG (Германия) | Вовлечено ≥ 3 лимфатических регионов, массивная опухоль в средостении*, СОЭ ≥ 50 мм/ч или СОЭ ≥ 30 мм/ч + В-симптомы, экстранодальное поражение | Благоприятный прогноз: стадия I–II без факторов риска Неблагоприятный прогноз: стадия I–IIA с ≥ 1 фактором риска или стадия IIB без массивной опухоли средостения или вовлечения экстранодальных органов |
| EORTC | Возраст ≥ 50 лет, массивная опухоль в средостении, СОЭ > 50 мм/ч или > 30 мм/ч + В-симптомы, ≥ 4 нодальных регионов | Благоприятный прогноз: стадия I–II с поражением выше диафрагмы без факторов риска Неблагоприятный прогноз: стадия I–II с поражением выше диафрагмы с ≥ 1 фактором риска |
| GELA (Франция) | Ускорение СОЭ, возраст > 45 лет, экстранодальное поражение, гемоглобин $\leq 10^5$ г/л, лимфоциты $\leq 0,6 \times 10^9$ /л, мужской пол | Благоприятный прогноз: I–II стадия без факторов риска Неблагоприятный прогноз: стадия I–II с ≥ 1 фактором риска |
| ECOG/NCI (США) | Массивная опухоль, В-симптомы | Ранние стадии = отсутствие факторов риска, продвинутые стадии = ≥ 1 фактор риска |
| NCRI (Великобритания) | Массивная опухоль**, В-симптомы | Ранние стадии = отсутствие факторов риска, продвинутые стадии = ≥ 1 фактор риска |

Примечание. GHSG – German Hodgkin Study Group; EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GELA – Group d’Etudes des lymphomes de l’Adult; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; NCI – National Cancer Institute; NCRI – National Cancer Research Institute; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; В-симптомы: необъяснимая лихорадка, ночные поты, потеря массы тела $> 10\%$ за прошедшие 6 мес; * – опухоль в средостении $> 0,35$ диаметра грудной клетки; ** – опухоль в средостении $> 0,35$ диаметра грудной клетки, опухоль другой локализации > 10 см в максимальном измерении.

Table 3. Risk stratification of patients with early-stage HL, depending on the research group

| Research group | Risk factors | Stratification |
|----------------------|---|---|
| GHSG (Germany) | Involved ≥ 3 lymph regions, massive mediastinal tumor*, ESR ≥ 50 mm/h or ESR ≥ 30 mm/h + B-symptoms, extranodal lesion | Favorable prognosis: stage I–II without risk factors Poor prognosis: stage IIIA with ≥ 1 risk factor or stage IIB without massive mediastinal tumor or involvement of extranodal organs |
| EORTC | Age ≥ 50 years, massive mediastinal tumor, ESR > 50 mm/h or > 30 mm/HR + B-symptoms ≥ 4 nodal regions | Favorable prognosis: stage I–II with a lesion above the diaphragm without risk factors Poor prognosis: stage I–II with lesion above the diaphragm with ≥ 1 risk factor |
| GELA (France) | Increased ESR, age > 45 years, extranodal lesion, hemoglobin $\leq 10^5$ g/l, lymphocytes $\leq 0.6 \times 10^9$ /l, male | Favorable prognosis: I–II stage without risk factors Poor prognosis: stage I–II with ≥ 1 risk factor |
| ECOG/NCI (USA) | Massive tumor, B-symptoms | Early stages = no risk factors, advanced stages = ≥ 1 risk factor |
| NCRI (Great Britain) | Massive tumor**, B- symptoms | Early stages = no risk factors, advanced stages = ≥ 1 risk factor |

Note. GHSG – German Hodgkin Study Group; EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GELA – Group d’Etudes des lymphomes de l’Adult; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; NCI – National Cancer Institute; NCRI – National Cancer Research Institute; ESR – erythrocyte sedimentation rate; B-symptoms: unexplained fever, night sweats, weight loss $> 10\%$ over the past 6 months; * – tumor in the mediastinum > 0.35 diameter of the chest; ** – tumor in the mediastinum > 0.35 diameter of the chest, tumor of other localization > 10 cm in maximum dimension.

Проблема снижения фертильности, особенно у мальчиков, также остается актуальной. Известно, что прокарбазин является гонадотоксичным препаратом [19]. Кумулятивная доза прокарбазина напрямую влияет на снижение фертильности у мальчиков [20, 21]. У женщин применение прокарбазина повышает риск развития преждевременной недостаточности

яичников на 11 % на каждые 1,4 г/м² кумулятивной дозы [22]. Исследовательская группа DAL в исследовании DAL-HD90 показала, что прокарбазин может быть заменен на этопозид в индукционных блоках у мальчиков без потери эффективности. Хотя в следующем исследовании GPOH-HD-95 (German Society of Pediatric Oncology and Hematology – Hodgkin’s Disease)

Таблица 4. Международный прогностический индекс (IPI)

Table 4. International Prognostic Index (IPI)

| |
|---|
| Возраст > 45 лет <i>Age > 45 years</i> |
| Мужской пол <i>Male</i> |
| Альбумин сыворотки < 40 г/л <i>Serum albumin < 40 g/l</i> |
| Гемоглобин < 105 г/л <i>Hemoglobin < 105 g/l</i> |
| Стадия IV <i>Stage IV</i> |
| Лейкоцитоз (> 15 × 10 ⁹ /л) <i>Leukocytosis (> 15 × 10⁹/l)</i> |
| Лимфопения (< 0,6 × 10 ⁹ /л или < 8 % общего числа лейкоцитов) <i>Lymphopenia (< 0.6 × 10⁹/l or < 8 % of the total number of leukocytes)</i> |

Таблица 5. Детский международный прогностический индекс (CHIPS)

Table 5. Childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS)

| |
|--|
| Стадия IV <i>Stage IV</i> |
| Массивная опухоль в средостении (> 0,33 диаметра грудной клетки) <i>Massive tumor in the mediastinum (> 0.33 of the diameter of the chest)</i> |
| Альбумин менее 35 г/л <i>Albumin < 35 g/l</i> |
| Лихорадка <i>Fever</i> |

у мальчиков, получавших ОЕРА, 5-летняя БСВ была достоверно ниже, чем у девочек, получавших ОРРА (винкристин, доксорубин, прокарбазин, преднизолон) [23]. Поэтому в протоколе GPOH-HD-2002 все мальчики не получали прокарбазин: в индукционных блоках ОЕРА было добавлено 1 введение этопозиды, а в консолидирующих блоках СОРР (циклофосфан, прокарбазин, винкристин, преднизолон) прокарбазин был заменен на дакарбазин (СОРДАС). Разницы в БСВ между мальчиками и девочками в этом исследовании не было [24]. В следующем европейском протоколе EuroNet-PHL-C1 (EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group) проводилась рандомизация на СОРР и СОРДАС вне зависимости от пола. Всего были рандомизированы 800 пациентов, рандомизация была остановлена после предварительного анализа, который показал одинаковые результаты. Все больные, включенные позже, получали терапию блоками СОРДАС. Несмотря на принятие решения об окончании рандомизации, данные еще «сырые» и окончательные результаты не опубликованы.

В Российской Федерации дакарбазин вместо прокарбазина успешно применяется с 2007 г. [25].

В первые протоколы лечения ЛХ была обязательно включена широкопольная ЛТ. В исследовании GHSB HD8 у взрослых, в котором все пациенты получали ХЛТ, было показано, что ЛТ только на вовлеченные поля имеет такую же эффективность как терапия с расширенным полем облучения [26]. ЛТ на вовлеченные поля в настоящее время является стандартом, однако существуют новые методики, позволяющие уменьшить объем облучения еще больше. ЛТ на вовлеченные ЛУ и вовлеченные места позволяет уменьшить объем облучения окружающих опухоль тканей [27, 28].

Ранние протоколы включали в себя ЛТ в высоких дозах (35–44 Гр). Со временем стало очевидно, что доза облучения при комбинированном лечении может быть ниже. Кроме того, именно отсроченный эффект ЛТ является определяющим для возникновения вторичных опухолей. Появилась необходимость выявить группы пациентов, которым можно было бы уменьшить дозу облучения или вообще отказаться от ЛТ.

В мультицентровом исследовании, проводимом Stanford, Dana Farber and St. Jude Consortium до 1998 г., пациенты до 21 года с ранними стадиями ЛХ (I и II, без массивной опухоли, с/без В-симптомов) получали терапию 2 циклами VAMP (винбластин, доксорубин, метотрексат, преднизолон). Далее больные, достигшие полной ремиссии (ПР), получали ЛТ в суммарной облучающей дозе (СОД) 15 Гр; пациенты с частичной ремиссией (ЧР) получали ЛТ в СОД 25,5 Гр. Далее они получали еще 2 цикла VAMP. Десятилетняя БСВ была выше у пациентов с ПР после 2 курсов VAMP, чем у больных с ЧР 95 % и 84,5 % ($p = 0,02$). Статистически значимой разницы в ОВ не отмечалось. Однако надо иметь в виду, что 30 % пациентов в исследовании были с нодулярным вариантом лимфоидного преобладания ЛХ, т. е. группа была неоднородной [29].

В исследовании у детей GPOH-HD-95 пациенты как с ранними, так и с продвинутыми стадиями заболевания при достижении ПР не получали ЛТ. Ремиссия оценивалась по завершению ХТ. Критерием ПР считалось сокращение суммарного объема опухоли на 95 % или более, но остаточный объем образования не должен был превышать 2 мл. К 1-й терапевтической группе (ТГ1) относились пациенты с IА/В и IIА стадиями; ко 2-й (ТГ2) – больные с IIВ, IIIА, I_ЕА, I_ЕВ, к 3-й (ТГ3) – с IIIВ, IV, II_ЕВ, III_ЕА, III_ЕВ. Пациенты из ТГ1 получали 2 блока ОРРА, ОЕРА; больные из ТГ2 помимо индукционных блоков получали 2 блока СОРР, а в ТГ3 – 4 блока СОРР. ЛТ не проводили 18 % пациентов: 20 % больных из ТГ1, 15 % – из ТГ2, 16 % – из ТГ3. Среди всех пациентов, получавших ЛТ, БСВ через 5 и 10 лет была 91,8 % и 90,7 %, что оказалось достоверно выше, чем у пациентов без ЛТ – 87,1 % и 84,4 % соответственно ($p = 0,03$). Однако статисти-

чески значимой разницы в ОВ не наблюдалось. Это исследование показало, что ЛТ, вероятно, может быть отменена пациентам с ранними стадиями заболевания, достигших ПР. В ТГ2 БСВ пациентов, получавших ЛТ, была выше, чем у пациентов с ПР. Эта тенденция сохранялась и для больных из ТГ3, но статистически достоверных различий не было достигнуто [23].

В исследовании Children's Cancer Group (CCG) 5942 пациенты в зависимости от стадии получали 4 или 6 блоков СОРР/АВУ (циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон/доксорубицин, блеомицин, винбластин) или 6 блоков с высокими дозами цитозара и этопозид. Больные, достигшие полного ответа (ПО) по окончании ХТ, рандомизировались на получение ЛТ в СОД 21 Гр и отсутствие ЛТ. Под ПО понимали сокращение объема опухоли на 80 % вместе с негативным результатом сканирования с галлием при инициальном позитивном. Исследование началось в 1995 г. и было досрочно завершено по причине низкой беспродвижительной выживаемости в группе без ЛТ. Десятилетняя БСВ у пациентов с ЛТ и без была 91,2 % и 82,9 % соответственно ($p = 0,004$). Достоверных различий в ОВ через 10 лет среди рандомизированных пациентов не было [30].

Таким образом, становится ясно, что одно определение полного анатомического ответа на ХТ не может являться критерием для решения вопроса об отмене ЛТ. Отсутствие разницы в ОВ в исследованиях GPOH-ND-95 и CCG 5942 при наличии разницы в БСВ говорит об эффективности 2-й/3-й линий терапии. Противорецидивная терапия всегда более интенсивная, чем терапия 1-й линии. В ее состав входят и ЛТ, и высокодозная ХТ с трансплантацией аутологичных стволовых клеток. Такие агрессивные подходы естественно будут негативно влиять на долгосрочную выживаемость, и снижение ОВ будет наблюдаться позже, чем через 10 лет наблюдения.

Значение промежуточной позитронно-эмиссионной томографии

С активным внедрением ПЭТ/КТ в диагностику лимфом началась новая эра в лечении ЛХ у детей. Так, ПЭТ/КТ стали активно применять не только для стадирования, но и для оценки статуса ремиссии и раннего ответа на терапию. По сути, быстрое достижение ПЭТ-негативности является своеобразным маркером чувствительности опухоли к ХТ.

В исследовании ANOD0031, проведенном группой COG, пациенты до 22 лет с промежуточными стадиями заболевания, достигшие быстрого раннего ответа после 2 блоков АВВЕ-РС (доксорубицин, блеомицин, винкристин, этопозид, циклофосфамид, преднизолон)

и достигшие ПР после еще 2 блоков АВВЕ-РС, были рандомизированы на получение ЛТ в СОД 21 Гр и отсутствие ЛТ. Под быстрым ранним ответом понимали снижение объема опухоли на 60 % по данным КТ. Под ПР понималось уменьшение суммарного объема опухоли на 80 % и более, наличие резидуальной опухолевой массы вне средостения не более 2 см, отсутствие остаточной опухоли в неизмеряемых участках и достижение ПЭТ-негативности или негативного результата сканирования с галлием. По результатам этого исследования, ЛТ не улучшила БСВ у пациентов с быстрым ранним ответом и ПР. Достижение раннего ответа являлось независимым прогностическим фактором и влияло как на ОВ, так и на БСВ [31].

В мультицентровом исследовании, проводимом Stanford, Dana Farber and St. Jude Consortium пациенты до 21 года с I и II стадиями ЛХ без факторов риска (не более 3 лимфатических регионов, без В-симптомов, без массивной опухоли в средостении и без экстранодального поражения) получали терапию блоками VAMP, как было описано выше [29]. Всем больным проводилась оценка раннего ответа на терапию после 2 блоков VAMP методами КТ- и ПЭТ-сканирования или сканирования с галлием. Пациенты с ПО (уменьшение объема опухоли на 75 % и более и негативные ПЭТ-сканирование или сканирование с галлием) получали 2 блока VAMP. Больные, не достигшие ПО, получали 2 блока VAMP и ЛТ в СОД 25,5 Гр. БСВ через 2 года составляла 90,8 % и не зависела от ЛТ. Однако в это исследование были включены и пациенты с нодулярным вариантом лимфоидного преобладания ЛХ (36 %). Стоит отметить, что большинство больных с ранним ответом на ХТ были именно с этим гистологическим вариантом (55 %) [32].

В исследовании EuroNet-PHL-C1 оценка раннего ответа на терапию проводилась при сопоставлении данных методов стандартной визуализации и ПЭТ. Пациенты с адекватным ответом по окончании ХТ-индукции (2 блока ОЕРА) ЛТ не получали. Предварительные результаты показали, что данная стратегия является эффективной, однако деэскалация терапии привела к необходимости изменить классическую стратификацию риска: больные с СОЭ > 30 мм/ч и объемом опухоли > 200 мл с I и IIa стадиями заболевания переведены в ТГ2. Отмена ЛТ пациентам в ТГ1 привела к снижению БСВ. В текущем исследовании EuroNet-PHL-C2 больные с ранними стадиями заболевания, относящиеся к терапевтическому уровню 1 (ТГ1 с учетом факторов риска) с ПЭТ-негативной ремиссией получают 1 дополнительный блок ХТ СОРДАС после индукционных блоков [14].

Заключение

Очевидно, что стандартом терапии детей и подростков с ЛХ должны быть современные риск-адаптивные протоколы ХЛТ. Все большая доступность ПЭТ/КТ в нашей стране позволяет активно использовать это исследование для стадирования и оценки ответа на терапию. К сожалению, его системное применение еще не внедрено. Кроме того, отдельной проблемой в России является отсутствие референсного пересмотра как гистологических препаратов, так и данных инструментальных исследований. Поэтому для оптимизации терапии, снижения токсичности без ущерба для эффективности лечения ЛХ у детей и под-

ростков необходимо проведение мультицентрового исследования с централизованным пересмотром гистологических препаратов и визуализации.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swerdlow S., Campo E., Lee Harris N. et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC, 2008.
2. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
3. Belgaumi A., Al-Kofide A., Joseph N. et al. Hodgkin lymphoma in very young children: Clinical characteristics and outcome of treatment. *Leuk Lymphoma* 2008;49(5):910–6. doi: 10.1080/10428190801947492.
4. Clavel J., Steliarova-Foucher E., Berger C., Danon S., Valerianova Z. Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978–1997): report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2037–49. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.012.
5. Sharp L., Cotton S., Little J. Descriptive epidemiology. In: *Epidemiology of childhood cancer*. Edited by Little J. Lyon (IARC Scientific Publications No. 149). France: IARC Press, 1999. Pp. 10–66.
6. Parkin D.M., Kramárová E., Draper G.J. et al. International incidence of childhood cancer. International incidence of childhood cancer. IARC Scientific Publication Lyon, 1998; vol. II (144). ISBN-13 (Print Book).
7. Kabickova E., Sumerauer D., Cumlivska E. et al. Comparison of ¹⁸F-FDG-PET and standard procedures for the pretreatment staging of children and adolescents with Hodgkin's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(9):1025–31. doi: 10.1007/s00259-005-0019-9.
8. London K., Cross S., Onikul E., Dalla-Pozza L., Howman-Giles R. ¹⁸F-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.
9. Robertson V.L., Anderson C.S., Keller F.G. et al. Role of FDG-PET in the definition of involved-field radiation therapy and management for pediatric Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(2):324–32. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.002.
10. Paulino A.C., Margolin J., Dreyer Z., Teh B.S., Chiang S. Impact of PET-CT on involved field radiotherapy design for pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(6):860–4. doi: 10.1002/pbc.23273.
11. Metwally H., Courbon F., David I. et al. Coregistration of prechemotherapy PET-CT for planning pediatric Hodgkin's disease radiotherapy significantly diminishes interobserver variability of clinical target volume definition. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(3):793–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.024.
12. Kluge R., Chavdarova L., Hoffmann M. et al. Inter-Reader Reliability of Early FDG-PET/CT Response Assessment Using the Deauville Scale after 2 Cycles of Intensive Chemotherapy (OEPA) in Hodgkin's Lymphoma. *PLoS One* 2016;11(3):e0149072. doi: 10.1371/journal.pone.0149072.
13. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339(21):1506–14. doi: 10.1056/NEJM199811193392104.
14. Mauz-Körholz C., Metzger M.L., Kelly K.M. et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2015;33(27):2975–85. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4853.
15. Smith M.A., Altekruse S.F., Adamson P.C., Reaman G.H., Seibel N.L. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 2014;120(16):2497–506. doi: 10.1002/cncr.28748.
16. Schellong G., Riepenhausen M., Ehlert K. et al.; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence--an observational study with up to 33-year follow-up. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(1–2):3–9. doi: 10.3238/arztebl.2014.0003.
17. Weinstein H.J., Hudson M.M., Link M.P. *Pediatric Lymphomas*. Springer, 2007. Pp. 47–48.
18. Castellino S.M., Geiger A.M., Mertens A.C. et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2011;117(6):1806–16. doi: 10.1182/blood-2010-04-278796.
19. Kreuser E.D., Xiros N., Hetzel W.D., Heimpel H. Reproductive and endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113(3):260–6. PMID: 3108263.
20. Brämwig J.H., Heimes U., Heiermann E. et al. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function: Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer* 1990;65(6):1298–302. PMID: 2106384.
21. Gerres L., Brämwig J.H., Schlegel W., Jürgens H., Schellong G. The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1998;83(10):2217–22. PMID: 9827728.
22. Biasoli I., Falorio S., Luminari S., Spector N., Federico M. Fertility in female survivors of Hodgkin's Lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012;34(1):48–53. doi: 10.5581/1516-8484.20120014.
23. Dörffel W., Rühl U., Lüders H. et al. Treatment of children and adolescent with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients with complete remission after chemotherapy: final results of multinational trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1562–8. doi: 10.1200/JCO.2012.45.3266.

24. Mauz-Körholz C., Hasenclever D., Dörfel W. et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPFA-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.
25. Феоктистов Р.И. Результаты и осложнения химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Feoktistov R.I. Results and complications of chemoradiotherapy of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. Dissert. candidate of medical sciences. M., 2011. (In Russ.)].
26. Engert A., Schiller P., Josting A. et al.; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(19):3601–8. doi: 10.1200/JCO.2003.03.023.
27. 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(4):854–62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.005.
28. Girinsky T., van der Maazen R., Specht L. et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006;79(3):270–7. doi: 10.1016/j.radonc.2006.05.015.
29. Donaldson S.S., Link M.P., Weinstein H.J. et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25(3):332–7. doi: 10.1200/JCO.2006.08.4772.
30. 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's lymphoma—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3174–80. doi: 10.1200/JCO.2011.41.1819.
31. Friedman D.L., Chen L., Wolden S. et al. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031. *J Clin Oncol* 2014;32(32):3651–8. doi: 10.1200/JCO.2013.52.5410.
32. Metzger M.L., Weinstein H.J., Hudson M.M. et al. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. *JAMA* 2012;307(24):2609–16. doi: 10.1001/jama.2012.5847.

Статья поступила в редакцию: 23.08.2017. Принята в печать: 20.10.2017.
Article was received by the editorial staff: 23.08.2017. Accepted for publication: 20.10.2017.