

## Результаты терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков с использованием протокола GPOH-HD-2003 в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

А.С. Наумова<sup>1</sup>, О.А. Тиганова<sup>1,2</sup>, Л.И. Ильенко<sup>2</sup>, Д.Б. Лаврухин<sup>1</sup>, К.Л. Кондратчик<sup>1,2</sup>,  
О.И. Байбак<sup>1</sup>, Г.О. Бронин<sup>1</sup>, М.А. Мальцева<sup>1</sup>, Г.Н. Махмудова<sup>1</sup>, Т.Ж. Махортык<sup>1</sup>, О.Ю. Муторова<sup>1</sup>,  
Н.В. Непокучицкая<sup>1</sup>, Т.С. Сапелкина<sup>1</sup>, И.Я. Томилин<sup>1</sup>, О.Ю. Фукс<sup>1</sup>, Е.А. Шершакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9; <sup>2</sup>ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Александра Сергеевна Наумова alex.naumova@gmail.com

**Актуальность.** Лимфома Ходжкина (ЛХ) является редким клональным злокачественным заболеванием лимфатической системы. На долю ЛХ в структуре онкологической заболеваемости у детей приходится 4–6 %, у подростков – 16 %. В настоящее время пациенты детского и подросткового возраста с морфологически верифицированной ЛХ в условиях отделения детской онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» получают программную терапию в рамках протокола GPOH-HD-2003. Авторами статьи представлен опыт лечения детей и подростков с ЛХ согласно протоколу GPOH-HD-2003 в условиях отделения онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

**Пациенты и методы.** С 1 января 2003 г. по 31 декабря 2018 г. 62 пациента (35 мальчиков, 27 девочек) с ЛХ получали программную терапию в рамках протокола GPOH-HD-2003. Возраст пациентов до начала специфической терапии варьировал от 4,7 до 17,6 года, медиана возраста составила 13,3 года. Все пациенты были стратифицированы на терапевтические группы (ТГ) в зависимости от стадии заболевания, в ТГ-1 входили 2 ребенка, в ТГ-2 – 30, в ТГ-3 – 30 детей. Все пациенты ТГ-1 получали 2 индукционных цикла: ОРРА для девочек, ОЕРА для мальчиков. Пациенты ТГ-2 и ТГ-3 – 2 или 4 курса соответственно: СОРР (девочки), СОРДАС (мальчики). После окончания полихимиотерапии все пациенты проходили лучевую терапию в дозе 19,8 Гр на инициально пораженные области.

**Результаты.** Наиболее частым осложнением после курсов ОЕРА у мальчиков была нейтропения I–II степени, после ОРРА у девочек – нейтропения III–IV степени. При анализе миелотоксичности курсов СОРДАС и СОРР выяснилось, что курсы СОРР более токсичны по сравнению с СОРДАС. Показатели общей (ОВ), бессобытийной (БСВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости за все время наблюдения составили 100 % (медиана наблюдения – 48,12 мес). В указанный период не было зафиксировано ни одного случая летальности, обусловленного проведением терапии, рецидива ЛХ или вторичных опухолей.

**Заключение.** Показатели 5-летних ОВ, БРВ, БСВ свидетельствуют о высокой эффективности и низкой токсичности программной терапии ЛХ по протоколу GPOH-HD-2003 вне зависимости от стадии заболевания.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, полихимиотерапия, гематотоксичность, выживаемость, дети, подростки

**Для цитирования:** Наумова А.С., Тиганова О.А., Ильенко Л.И., Лаврухин Д.Б., Кондратчик К.Л., Байбак О.И., Бронин Г.О., Мальцева М.А., Махмудова Г.Н., Махортык Т.Ж., Муторова О.Ю., Непокучицкая Н.В., Сапелкина Т.С., Томилин И.Я., Фукс О.Ю., Шершакова Е.А. Результаты терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков с использованием протокола GPOH-HD-2003 в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы». Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(1):31–40.

### Results of GPOH-HD-2003 study in treatment of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents in the Morozovskaya Children's Clinical Hospital

A.S. Naumova<sup>1</sup>, O.A. Tiganova<sup>1,2</sup>, L.I. Ilyenko<sup>2</sup>, D.B. Lavrukhin<sup>1</sup>, K.L. Kondratchik<sup>1,2</sup>, O.I. Baybak<sup>1</sup>,  
G.O. Bronin<sup>1</sup>, M.A. Maltseva<sup>1</sup>, G.N. Makhmudova<sup>1</sup>, T.Zh. Makhortyk<sup>1</sup>, O.Yu. Mutorova<sup>1</sup>,  
N.V. Nepokulchitskaya<sup>1</sup>, T.S. Sapelkina<sup>1</sup>, I.Ya. Tomilin<sup>1</sup>, O.Yu. Fuks<sup>1</sup>, E.A. Shershakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4<sup>th</sup> Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;  
<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

**Relevance.** Hodgkin's lymphoma (HL) is a rare clonal neoplasm of lymphatic tissue. In the structure of malignant neoplasms in children HL accounts for 4–6 % and for 16 % in adolescents. Now children and adolescents with confirmed histology of HL in the Department of Oncology and Hematology, Morozovskaya Children's Clinical Hospital, treated with the GPOH-HD-2003 protocol. The authors of the article presented the experience of treatment children and adolescents with HL according to recommendations of GPOH-HD-2003 in the Department of Oncology and Hematology, Morozovskaya Children's Clinical Hospital.

**Patients and methods.** From January 1, 2003 until December 31, 2018, 62 patients (35 boys, 27 girls) received therapy according to recommendations of GPOH-HD-2003 study. Age of patients ranges from 4.7 to 17.6 years, mean age was 13.3 years. All patients are allocated

to three treatment groups (TGs) based on staging, in TG-1 were 2 patients, in TG-2 – 30 patients, in TG-3 – 30 patients. TG-1 patients received two courses of for induction: OEPA for boys and OPPA for girls. TG-2 and TG-3 patients received further two or four cycles COPP (girls) or COPDAC (boys), respectively. After chemotherapy all patients received initially involved-field irradiation with 19.8 Gy.

**Results.** CTCEA grade 1 or 2 hematotoxicity was the most common recorded adverse reaction in the OEPA regimen for boys, grade 3 or 4 hematotoxicity – in the OPPA regimen for girls. Also hematotoxicity was more pronounced with COPP than COPDAC. Overall (OS), event-free (EFS) and relapse-free (RFS) survival rates at 5 years were 100 % for the period of the observation time (the median observation time was 48.12 months). No treatment-related deaths, relapses or second malignancies were recorded during this period.

**Conclusion.** OS, EFS and DFS rates indicates high efficiency and low toxicity of GPOH-HD-2003 study regardless of the initial stage.

**Key words:** cHodgkin's lymphoma, chemotherapy, hematotoxicity, survival, children, adolescents

**For citation:** Naumova A.S., Tiganova O.A., Ilyenko L.I., Lavrukhin D.B., Kondratchik K.L., Baybak O.I., Bronin G.O., Maltseva M.A., Makhmudova G.N., Makhortykh T.Zh., Mutorova O.Yu., Nepokulchitskaya N.V., Sapelkina T.S., Tomilin I.Ya., Fuks O.Yu., Shershakova E.A. Results of GPOH-HD-2003 study in treatment of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents in the Morozovskaya Children's Clinical Hospital. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(1):31–40.

#### Информация об авторах

A.C. Наумова: врач-детский онколог, заведующая Центром амбулаторной онкологической помощи Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: alex.naumova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8983-0670>

O.A. Тиганова: к.м.н., врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, доцент кафедры госпитальной педиатрии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: morozov-14@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7833-935X>

L.I. Ильенко: д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, декан педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: 7660415@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8375-4569>

D.B. Лаврухин: ведущий программист отдела IT-технологий Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: dblavrukhin@mail.ru

K.L. Кондратчик: к.м.н., заведующий отделением онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, доцент кафедры онкологии и гематологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: morozov-14@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5195-4539>

O.I. Байбак: врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

G.O. Бронин: к.м.н., заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток Морозовской ДГКБ ДЗМ,

e-mail: morozov-14@yandex.ru

M.A. Мальцева: врач-гематолог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

G.N. Махмудова: врач-гематолог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

T.Zh. Махортых: к.м.н., врач-гематолог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

O.Yu. Муторова: врач-гематолог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

N.V. Непокучицкая: к.м.н., врач-гематолог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

T.S. Сапелкина: врач-гематолог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

I.Ya. Томилин: врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

O.Yu. Фуks: к.м.н., врач-гематолог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

E.A. Шершаклова: врач-гематолог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

#### Information about the authors

A.S. Naumova: Pediatric Oncologist, Head of the Center for Outpatient Cancer Care Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: alex.naumova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8983-0670>

O.A. Tiganova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Oncology and Hematology of Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: morozov-14@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7833-935X>

L.I. Ilyenko: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Dean of the Faculty of Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: 7660415@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8375-4569>

D.B. Lavrukhin: Leading Programmer IT Department of Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: dblavrukhin@mail.ru

K.L. Kondratchik: Cand. of Sci. (Med.), Head of Department of Hematology and Oncology of Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, Associate Professor Department of Oncology and Hematology of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: morozov-14@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5195-4539>

O.I. Baybak: Pediatric Oncologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

G.O. Bronin: Cand. of Sci. (Med.), Head of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

M.A. Maltseva: Hematologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

G.N. Makhmudova: Hematologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

T.Zh. Makhortykh: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

O.Yu. Mutorova: Hematologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

N.V. Nepokulchitskaya: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

T.S. Sapelkina: Hematologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

I.Ya. Tomilin: Pediatric Oncologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

O.Yu. Fuks: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

E.A. Shershakova: Hematologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

#### Вклад авторов

А.С. Наумова: сбор материала и анализ полученных данных, разработка дизайна автоматизированной базы данных, разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме

О.А. Тиганова: сбор материала и анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, анализ научного материала, научное редактирование статьи

Л.И. Ильенко: научное редактирование статьи

Д.Б. Лаврухин: создание автоматизированной базы данных, статистическая обработка полученных данных

К.Л. Кондратчик: анализ научного материала

О.И. Байбак, Г.О. Бронин, М.А. Мальцева, Г.Н. Махмудова, Т.Ж. Махортых, О.Ю. Муторова, Н.В. Непокучицкая, Т.С. Сапелкина, И.Я. Томилин, О.Ю. Фукс, Е.А. Шершакова: сбор материала

#### Authors' contributions

A.S. Naumova: collecting material and analyzing the data obtained, database development, article design development, analyzing scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

O.A. Tiganova: collecting material and analyzing the data obtained, article design development, analyzing scientific material, scientific editing of the article

L.I. Ilyenko: scientific editing of the article

D.B. Lavrukhin: creation of an automated database, statistical processing of received data

K.L. Kondratchik: analysis of scientific material

O.I. Baybak, G.O. Bronin, M.A. Malitseva, G.N. Makhmudova, T.Zh. Makhortykh, O.Yu. Mutorova, N.V. Nepokulchitskaya, T.S. Sapelkina, I.Ya. Tomilin, O.Yu. Fuks, E.A. Shershakova: collection of material

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

#### Введение

В структуре онкологической заболеваемости у детей младше 13 лет лимфома Ходжкина (ЛХ) занимает 4,6 %, у подростков — 16 % [1–3]. В раннем детском возрасте заболевание диагностируется крайне редко. Исходя из эпидемиологических особенностей, первый пик заболеваемости ЛХ приходится на возраст от 15 до 30 лет [4, 5].

ЛХ у детей является тем онкологическим заболеванием, которое потенциально излечимо у абсолютного большинства пациентов и характеризуется благоприятным прогнозом. После окончания программной терапии показатели общей выживаемости (ОВ) достигают 90 % [6].

В настоящее время в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» пациенты детского и подросткового возраста с классической ЛХ получают программную терапию согласно протоколу GPOH-HD-2003. Она включает проведение полихимиотерапии (ПХТ) и лучевой терапии (ЛТ) на область первично пораженных лимфатических узлов (ЛУ). Лечение пациентов с классической ЛХ зависит от стадии болезни, наличия или отсутствия В-симптомов и пола.

Рекомендации GPOH-HD-2003 основаны на предшествующих 6 терапевтических исследованиях DAL/GPOH, которые проводились рабочей группой в Германии с 1978 г. Их целями являлись оптимизация подходов к терапии и разработка стандартов лечения классической ЛХ у детей [6, 7]. Стоит отметить, что пациенты с вариантом нодулярного лимфоидного преобладания ЛХ (НЛПЛХ) получают терапию согласно рекомендациям EuroNet-Pediatric Hodgkin's Lymphoma Group — проведение ПХТ курсами CVP (циклофосфан, винбластин, преднизолон) [8].

Первым этапом оптимизации терапии классической ЛХ стала реализация гендерного подхода в совершенствовании курсов ПХТ, заключающаяся

в элиминации прокарбазина как наиболее гонадотоксичного агента для пациентов мужского пола.

В исследовании DAL-HD-90 прокарбазин впервые был заменен на этопозид в целях сохранения фертильности. Кумулятивная доза этопозиды составила 500 мг/м<sup>2</sup> за 1 курс, введение проводилось в течение 4 дней; общая доза этопозиды за 2 курса ОЕРА (винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубин) — 1000 мг/м<sup>2</sup>. Таким образом, показатели 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) для мальчиков приблизительны к таковым для девочек (89 % и 91 % соответственно). ОВ за 5 лет в обеих группах составила 98 % [9]. Применение этопозиды значительно снизило частоту нарушения фертильности у мальчиков, получавших терапию курсами ОЕРА, но у детей, лечившихся курсами СОРР (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, прокарбазин), определялось нарушение содержания фолликулостимулирующего гормона [10].

В следующем исследовании GPOH-HD-95 показатели 5-летней БСВ для пациентов мужского пола составили 86 %, тогда как для девочек этот показатель равнялся 93 %. Вероятно, это было обусловлено заменой прокарбазина на этопозид в курсе ОЕРА для мальчиков [7, 11]. Одновременно мужской пол был отнесен к неблагоприятным прогностическим факторам в Международном прогностическом индексе (International Prognostic Score, IPS), разработанном для пациентов старше 18 лет [7].

Тем не менее в пилотном исследовании GPOH-HD-2002 химиотерапия (ХТ) без прокарбазина для пациентов мужского пола не потеряла приоритета. Количество введений этопозиды в каждом курсе увеличилось с 4 до 5 (ОЕРА), таким образом, кумулятивная доза за 2 курса составила 1250 мг/м<sup>2</sup>. Однако это значение осталось ниже критической кумулятивной дозы этопозиды в 2000 мг/м<sup>2</sup>, приводящей впо-

следствии к высокому риску развития вторичного острого миелобластного лейкоза [10, 12, 13]. В целях исключения прокарбазина курс COPP был модифицирован в COPDAC с применением дакарбазина. Как и прокарбазин, дакарбазин принадлежит к классу алкилирующих агентов, его действие основано на ингибировании синтеза ДНК и РНК в опухолевых клетках.

По окончании ХТ все пациенты получают ЛТ с ограниченными полями облучения в суммарной очаговой дозе (СОД) 20 Гр на первично пораженные области. Граница планируемого лучевого воздействия определяется размерами опухоли по окончании ХТ с дополнительным захватом 1–2 см. Однако в случае поражения средостения, парааортальных ЛУ, области таза облучение производится с минимизацией воздействия на соседние интактные ткани.

Показатели 5-летней БСВ пациентов всех терапевтических групп (ТГ), получавших терапию согласно рекомендациям GPOH-HD-2002, составляют 90 %, что свидетельствует о высокой эффективности лечения [10].

Таким образом, рекомендации протокола GPOH-HD-2003 были составлены с учетом опыта предшествующих исследований, что позволило достичь высоких показателей эффективности лечения и снизить токсичность терапии.

В мультицентровом исследовании Children's Oncology Group (COG) все пациенты получали 4 индукционных курса BEACOPPesc (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон), после чего проводилось контрольное обследование. В случае быстрого раннего ответа (редукция объема инициального поражения на 70 % и более по результатам компьютерной томографии (КТ)) девочки получали 4 курса COPP/ABV (доксорубин, блеомицин, винбластин), мальчики – 2 курса ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), в дальнейшем мальчикам проводилась ЛТ на инициально пораженные области. В случае отсутствия раннего быстрого ответа пациенты вне зависимости от пола получали 4 курса BEACOPPesc с последующей ЛТ. В данном исследовании показатели 5-летней БСВ составили 94 %, показатели 5-летней ОВ – 97 % [14].

В проведенном группой COG исследовании ANOD0031 всем больным с промежуточными стадиями заболевания вне зависимости от пола проводились 2 индукционных курса ABVE-PC (доксорубин, блеомицин, винкристин, этопозид, циклофосфамид, преднизолон). При достижении быстрого раннего ответа (уменьшение объема инициального поражения на 60 % и более по результатам КТ) пациенты получали 2 курса ABVE-PC. В дальнейшем после достижения полной ремиссии проводилась рандомизация на получение или отсутствие ЛТ. В результате исследования показатели 5-летней БСВ составили 94 %, показатели 5-летней ОВ – 97 % [15].

Также в ретроспективном моноцентровом исследовании COG изучалась эффективность терапии ЛХ у детей и подростков курсами ABVD с последующей ЛТ. Абсолютно всем пациентам проводились 2 индукционных курса ABVD, после чего в зависимости от результатов промежуточного контрольного исследования выполнялись 2 или 4 курса ABVD с последующей ЛТ. По результатам исследования показатели 4-летней БСВ составили 88 % [13].

## Пациенты и методы

### Пациенты и дизайн исследования

В исследование были включены дети и подростки младше 18 лет с морфологически подтвержденным диагнозом ЛХ (классическая ЛХ, НЛПЛХ). Критериями исключения являлись: рецидив ЛХ, ЛХ как вторичная опухоль, предшествующие ХТ или ЛТ. Родители или законные представители пациентов подписывали информированное согласие на проведение ПХТ в рамках протокола GPOH-HD-2003, а также согласие на обработку персональных данных.

Таким образом, с 1 января 2003 г. по 31 декабря 2018 г. в исследование вошли 62 пациента детского и подросткового возраста с ЛХ, проходивших программную терапию в рамках протокола GPOH-HD-2003 в отделении онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». В соответствии с критериями из протокола лечения были исключены 4 пациента: 2 больных с НЛПЛХ по данным морфоиммуногистохимического исследования, 1 подросток в связи с достижением возраста 18 лет в процессе диагностики, 1 пациентка самостоятельно прекратила лечение (возраст 17 лет, осталась без попечения родителей, при этом сама имела дочь в возрасте 1 года).

Из включенных в исследование пациентов соотношение мальчики:девочки составило 35:27 (56 %:44 %). Возраст пациентов до начала специфической терапии был от 4,7 до 17,6 года, медиана возраста составила 13,3 года. Подростки старше 13 лет преобладали и среди мальчиков (63 %), и среди девочек (81 %). Возраст девочек до начала специфической терапии варьировал от 7 до 17 лет, медиана возраста составила 14 лет. Возраст мальчиков до начала специфической терапии варьировал от 4,7 до 17,6 года, медиана возраста составила 12,8 года.

Пациентами детского возраста считались мальчики и девочки младше 13 лет, подросткового возраста – 13 лет и старше. Подобная возрастная градация использовалась в оценке эффективности пилотного протокола GPOH-HD-2002, что объясняет ее применение и в нашем исследовании.

Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1 и на рис. 1.

У всех пациентов диагноз ЛХ был морфологически верифицирован. Гистологический диагноз устанавливался при исследовании биопсийного материала с обязательным иммуногистохимическим исследованием полученного при открытой биопсии поражен-

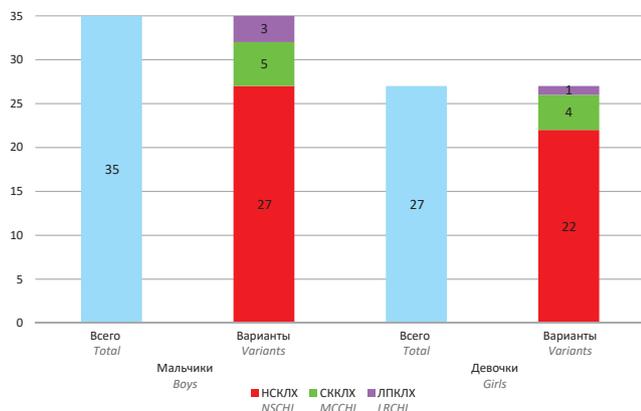
**Таблица 1.** Демографические и клинические характеристики пациентов

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of patients

Показатель Indicator	Мальчики Boys		Девочки Girls	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Общее число пациентов, n Total number of patients, n	35	100	27	100
Возраст Age				
< 13	13	37	5	19
> 13	22	63	22	81
Гистологический вариант Histological variant				
НСКЛХ NSCHL	27	77	22	81
СККЛХ MCCHL	5	14	4	15
ЛПКЛХ LRCHL	3	9	1	4
ЛИКЛХ LDCHL	0		0	
Стадия Stage				
I	2	6	0	
II	15	43	15	55
III	10	29	8	30
IV	8	22	4	15
Системные симптомы System symptoms				
A	9	26	2	7
B	26	74	25	93
ТГ Treatment group (TG)				
ТГ-1 TG-1	2	6	0	
ТГ-2 TG-2	15	43	15	56
ТГ-3 TG-3	18	51	12	44

**Примечание.** НСКЛХ – вариант нодулярного склероза классической ЛХ; СККЛХ – смешанно-клеточный вариант классической ЛХ; ЛПКЛХ – вариант лимфоидного преобладания классической ЛХ; ЛИКЛХ – вариант лимфоидного истощения классической ЛХ.

**Note.** NSCHL – nodular sclerosing classical HL; MCCHL – mixed cellularity classical HL; LRCHL – lymphocyte rich classical HL; LDCHL – lymphocyte depleted classical HL.



**Рис. 1.** Половозрастное распределение пациентов с учетом гистологических вариантов

**Fig. 1.** Patient age-sex distribution taking into account histological options

ного ЛУ или иного органа. Гистологический диагноз соответствовал гистологической классификации ВОЗ 2008 г., согласно которой выделяются 2 варианта ЛХ: классическая ЛХ и НЛПЛХ. Классическая ЛХ разделяется на следующие гистологические подварианты: НСКЛХ, СККЛХ, ЛИКЛХ и ЛПКЛХ [16].

Определение стадии заболевания осуществлялось при проведении КТ мягких тканей шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием или позитронно-эмиссионной томографии с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ) [17–20]. В нашем исследовании в целях уточнения распространенности поражения 56 пациентам инициально проводилась КТ, 6 больным – ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ. Всем пациентам выполнялись ультразвуковое исследование всех групп периферических ЛУ, органов брюшной полости и малого таза, пункционная биопсия костного мозга, трепанобиопсия костного мозга. При наличии показаний – магнитно-резонансная томография (МРТ).

После проведения 2 курсов ПХТ у всех пациентов оценивался ответ на терапию. Его определение проводилось по данным КТ или ПЭТ-КТ инициально пораженных регионов. У 51 ребенка КТ использовалась на всех этапах: для стадирования заболевания, контроля терапии (после 2-го курса ПХТ) и оценки эффективности лечения (после 4-го и 6-го курсов ПХТ). Одиннадцати пациентам на разных этапах терапии выполнялась ПЭТ-КТ, из них:

- 1 пациенту ПЭТ-КТ выполнялась только инициально (в процессе терапии и для оценки эффективности лечения проводилась КТ);
- 1 пациенту ПЭТ-КТ выполнялась после 2-го курса ПХТ и после окончания лечения (инициально проводилась КТ);
- 1 пациенту ПЭТ-КТ выполнялась после 4-го курса ПХТ и после окончания лечения (инициально проводилась КТ);
- 3 пациентам ПЭТ-КТ выполнялась инициально и после последнего курса ПХТ (для контроля лечения после 2-го курса ПХТ проводилась КТ);
- 3 пациентам ПЭТ-КТ выполнялась только после окончания программного лечения (инициально и в процессе терапии проводилась КТ);
- 2 пациентам ПЭТ-КТ проводилась инициально, для контроля терапии и оценки эффективности проведенного лечения.

В проведенном исследовании использование ПЭТ-КТ было ограничено в связи с отсутствием данного метода в перечне исследований, доступных по программе обязательного медицинского страхования, до 2017 г.

После окончания ПХТ все пациенты направлялись на проведение ЛТ.

Стадирование ЛХ осуществлялось согласно классификации Ann Arbor 1971 г., которая до настоящего времени считается стандартом для определения стадии данного заболевания у детей [21].

I стадия. Вовлечение одной группы ЛУ или 1 экстранодальный очаг поражения.

II стадия. Вовлечение 2 и более групп ЛУ по одну сторону диафрагмы или 1 экстранодальный очаг поражения в сочетании с поражением одной или более групп ЛУ по одну сторону диафрагмы (II<sub>Е</sub>).

III стадия. Вовлечение ЛУ или регионов по обе стороны диафрагмы, которое может сопровождаться поражением селезенки (III<sub>С</sub>), наличием другого экстранодального очага (III<sub>Е</sub>) или их сочетанием (III<sub>ЕС</sub>).

IV стадия. Диссемированное поражение одного или нескольких нелимфатических органов и тканей с/без поражения ЛУ.

Поражение печени и/или костного мозга всегда относится к стадии IV.

Для клинической характеристики в соответствии с данной классификацией применялись литерные обозначения: А (отсутствие симптомов интоксикации), В (наличие хотя бы одного из системных симптомов: необъяснимое повышение температуры тела выше 38 °С, потеря 10 % и более от массы тела в течение предыдущих 6 мес, «привливающие» ночные поты, кожный зуд, сыпь) [22–24].

В зависимости от стадии заболевания пациенты были разделены на 3 ТГ (табл. 2).

Таблица 2. ТГ протокола терапии GPOH-HD-2003

Table 2. TG of GPOH-HD-2003 study

ТГ TG	Стадии Stages
ТГ-1 TG-1	IA/B, IIA
ТГ-2 TG-2	IEA/B, IIEA, IIIB, IIIA
ТГ-3 TG-3	IIIEB, IIIIEA/B, IIIB, IVAB

Всем пациентам ТГ-1 женского пола проводилось 2 курса ОРРА (винкристин, прокарбазин, преднизолон, доксорубин), мужского пола – ОЕРА. Пациенты ТГ-1 дальнейшей ХТ не получали.

Пациентам ТГ-2 и ТГ-3 проводились еще 2 или 4 курса ХТ соответственно. Девочки получали 2 или 4 курса СОРР, мальчики – СОРДАС (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин) [10].

Схема протокола терапии GPOH-HD-2003 представлена на рис. 2.

ЛУ считались пораженными, если их максимальный размер превышал 2 см, и интактными, если их максимальный размер составлял менее 1 см. ЛУ считался сомнительным в случае размеров от 1 до 2 см, решение вопроса о его поражении принималось, исходя из данных клинической картины и ответа на терапию (если пораженные ЛУ после терапии хорошо сократились, а размеры сомнительного ЛУ остались прежними, он считается не вовлеченным). Объем опухоли определялся как произведение 3 размеров

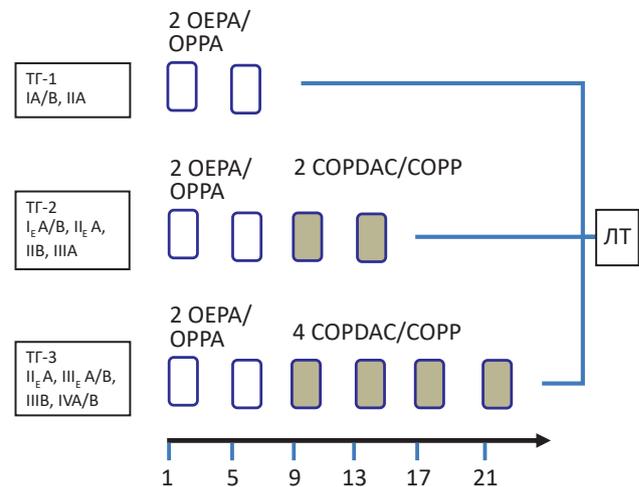


Рис. 2. Схема протокола GPOH-HD-2003

Fig. 2. Design of GPOH-HD-2003 study

опухоли (a, b, и c) или по формуле  $V = (a \times b \times c) / 2$  (если пораженный ЛУ или конгломерат ЛУ были эллипсоидной формы). Ответ на терапию определялся согласно ответу опухоли во всех пораженных областях.

Ответ на ХТ после 2, 4 или 6-го курсов определялся как полная ремиссия, если уменьшение опухоли составляло 95 % и остаточный объем опухоли  $\leq 2$  мл. Неподтвержденная полная ремиссия (НПР) определялась, если сокращение объема опухоли составляло 75 % или остаточный объем опухоли  $\leq 2$  мл, частичная ремиссия – если объем опухоли составлял 50 % от первоначального или остаточный объем опухоли  $\leq 5$  мл.

Все пациенты ТГ-1 получали 2 индукционных цикла: ОРРА – для девочек, ОЕРА – для мальчиков. Пациенты ТГ-2 и ТГ-3 получали 2 или 4 курса соответственно: СОРР (девочки), СОРДАС (мальчики).

Курс ОРРА включает преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> перорально (п/о) в дни 1–15; винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (в/в) в дни 1, 8, 15; прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> п/о в дни 1–15; доксорубин 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1, 15.

Курс ОЕРА включает преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> п/о в дни 1–15; винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1, 8, 15; доксорубин 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1, 15; этопозид 125 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1–5.

СОРР включает циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1, 8; винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1, 8; прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> п/о в дни 1–15; преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> п/о в дни 1–15.

СОРДАС идентичен СОРР за исключением замены прокарбазина дакарбазином в дозировке 250 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1–3. Токсичность ХТ оценивалась по критериям токсичности СТСЕА v.3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, 2006 г.) [25].

После окончания ПХТ пациенты всех ТГ проходили ЛТ первично пораженных областей с ограниченными полями облучения. Такие облучаемые зоны,

как верхняя и нижняя части шеи; надключичные области; верхнее, среднее, нижнее средостение; верхние и нижние парааортальные области облучаются с максимальным снижением воздействия на здоровые окружающие ткани. Стандартная СОД составила 19,8 Гр (фракции по 1,8 Гр). На области, где опухоль сократилась менее чем на 25 %, был рекомендован буст 30 Гр. На области с остаточной массой опухоли > 100 мл – буст 35 Гр. У пациентов с IV стадией и поражением легких они облучались в том случае, если очаги в легочной ткани определялись после 2 циклов ПХТ. СОД на легкие и печень составила 12–15 Гр (фракции по 1–1,2 Гр).

### Статистические методы

Результаты терапии оценивались по кривым безрецидивной (БРВ), БСВ и ОВ, построенным по методу Каплана–Майера.

ОВ рассчитывалась от даты начала специфической программной терапии до даты последнего наблюдения пациента или смерти от любой причины. Она характеризует фактическую выживаемость на срок наблюдения.

БРВ рассчитывалась от даты подтверждения ремиссии до даты выявления рецидива или даты последнего наблюдения пациента, если рецидив не наступил. Она характеризует больных, достигших полной ремиссии, т. е. пациентов с наилучшими результатами терапии.

БСВ рассчитывалась от даты начала специфической программной терапии до даты последнего наблюдения пациента или наступления «отрицательного» события (прогрессирование, рецидив, появление второй опухоли, смерть от любой причины). Она характеризует всю группу больных, вошедших в исследование, и отражает длительность и качество жизни.

Статистическая обработка материала производилась при помощи программы математической обработки STATISTICA 10.0 на основе созданной базы данных. Оценка включала корреляционный анализ, анализ по таблицам сопряженности с применением критерия  $\chi^2$ , построение кривых выживаемости по методике Каплана–Майера.

### Результаты

#### Токсичность программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003

Токсичность ХТ оценивалась в соответствии с критериями токсичности СТСЕА v.3.0 [25].

Наиболее частым осложнением терапии по протоколу GPOH-HD-2003 среди пациентов, включенных в исследование, была нейтропения. Такие миелотоксические осложнения, как анемия и тромбоцитопения, носили единичный характер – у 1 больного из ТГ-2 отмечалась тромбоцитопения, у 1 пациентки из ТГ-2 – анемия.

Гематологическая токсичность курсов ПХТ протокола GPOH-HD-2003 для разных ТГ представлена в табл. 3.

Нейтропении не было отмечено в 15 % случаев после проведения ОЕРА у мальчиков и в 20 % – после проведения ОРПА у девочек ( $p > 0,05$ ). Нейтропения I–II степени наблюдалась в 45 % случаев после проведения ОЕРА у мальчиков и в 33 % – после проведения ОРПА у девочек ( $p > 0,05$ ). Нейтропения III–IV степени развивалась в 40 % случаев после проведения курсов ОЕРА у мальчиков и в 47 % – после проведения ОРПА у девочек ( $p > 0,05$ ). Таким образом, достоверных различий в частоте возникновения нейтропении при проведении курсов ОЕРА и ОРПА выявлено не было.

При анализе миелотоксичности курсов СОРДАС и СОРР выяснилось, что нейтропения III–IV степени после проведения курса СОРДАС развивалась в 9 % случаев, после СОРР – в 26 % ( $p < 0,01$ ). Нейтропения I–II степени после проведения СОРДАС была выявлена в 33 % наблюдений, после СОРР – в 44 % ( $p > 0,05$ ). Нейтропения отсутствовала в 57 % случаев после проведения СОРДАС и в 30 % – после проведения СОРР ( $p < 0,01$ ). Исходя из полученных данных, среди наших пациентов миелотоксичность курса СОРР оказалась более выраженной по сравнению с СОРДАС.

При анализе частоты возникновения нейтропении III–IV степени у пациентов различных ТГ не было выявлено нарастания миелотоксичности в зависимости от продолжительности терапии. Из 3 пациентов ТГ-1 нейтропения III–IV степени отмечалась у 2 мальчиков, из 30 больных ТГ-2 – у 25 (11 мальчиков, 14 девочек), из 29 пациентов ТГ-3 – у 23 (12 мальчиков, 11 девочек). Данные представлены на рис. 3.

Таблица 3. Гематологическая токсичность курсов ПХТ протокола GPOH-HD-2003

Table 3. Hematotoxicity of chemotherapy cycles in the GPOH-HD-2003 study

Степень токсичности, нейтропения Grade of toxicity, neutropenia	Режимы ПХТ, число документированных клинических случаев Chemotherapy regimens, value of verified clinical cases							
	ОЕРА (n = 73, 100 %)		ОРПА (n = 54, 100 %)		СОРДАС (n = 105, 100 %)		СОРР (n = 74, 100 %)	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
0	11	15	11	20	60	57	22	30
I	19	26	5	9	24	23	18	24
II	14	19	12	22	12	11	15	20
III	15	21	15	28	7	7	9	12
IV	14	19	11	20	2	2	10	14

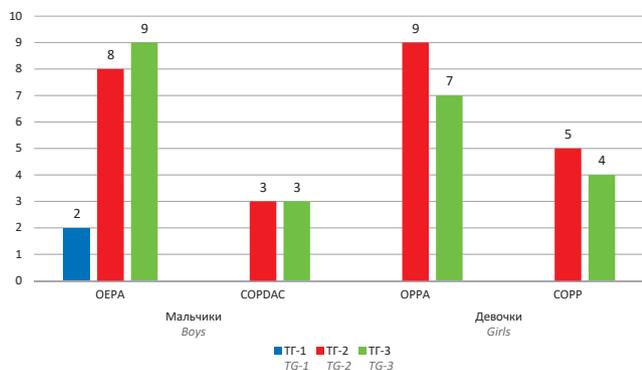


Рис. 3. Динамика частоты возникновения нейтропении III–IV степени у пациентов, получавших терапию по протоколу GPOH-HD-2003

Fig. 3. Dynamics of the frequency of occurrence of grade III–IV neutropenia in patients receiving GPOH-HD-2003 protocol therapy

### Эффективность программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003

По результатам контрольного обследования после окончания программной ХТ у 18 % пациентов ( $n = 11$ ) установлена общая полная ремиссия (ОПР), у 31 % ( $n = 19$ ) – парциальная ремиссия (ПР), у 52 % ( $n = 32$ ) – НПР.

У пациентов ТГ-1 в 67 % случаев ( $n = 2$ ) установлена ОПР, в 33 % ( $n = 1$ ) – НПР. У больных ТГ-2 ОПР установлена в 16 % случаев ( $n = 5$ ), НПР – в 57 % ( $n = 17$ ), ПР – в 27 % ( $n = 8$ ). Среди пациентов ТГ-3 ОПР установлена в 14 % случаев ( $n = 4$ ), НПР – в 48 % ( $n = 14$ ), ПР – в 38 % ( $n = 11$ ).

Таким образом, в относительном выражении доля пациентов с НПР в ТГ-2 больше по сравнению с ТГ-3, с ПР – в ТГ-2 меньше по сравнению с ТГ-3 (рис. 4). В сравнении не учитывались больные ТГ-1 в связи с малым числом детей, получавших терапию в рамках данной ТГ ( $n = 3$ ) (табл. 4).

### Результаты программной терапии

Медиана наблюдения пациентов составила 48,12 мес. Не было зафиксировано ни одного случая летальности, обусловленного проведением терапии в рамках протокола GPOH-HD-2003. К 31 декабря 2018 г. 1 больной считался вышедшим из-под наблюдения, 61 пациент жив, не зарегистрировано ни

Таблица 4. Эффект терапии в зависимости от программы лечения ТГ

Table 4. Effect of therapy depending on the treatment program for TG

Эффект терапии Response to therapy	ТГ-1 ( $n = 3, 100\%$ ) TG-1		ТГ-2 ( $n = 30, 100\%$ ) TG-2		ТГ-3 ( $n = 29, 100\%$ ) TG-3		Всего ( $n = 62, 100\%$ ) Total	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
ОПР Total complete remission (TCR)	2	67	5	16	4	14	11	18
НПР Unconfirmed complete remission (UCR)	1	33	17	57	14	48	32	52
ПР Partial remission (PR)			8	27	11	38	19	30

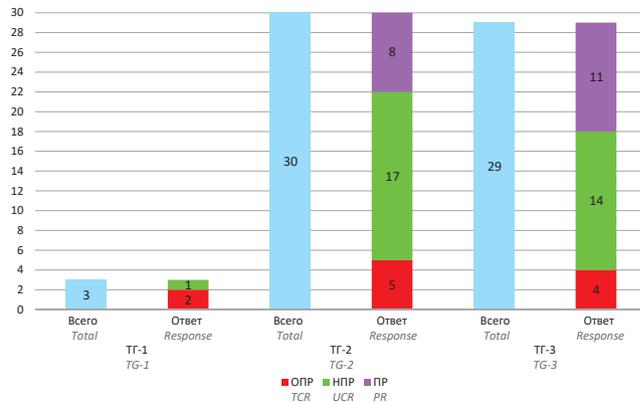


Рис. 4. Сравнение эффективности терапии в зависимости от программ лечения ТГ

Fig. 4. Comparison of the effectiveness of therapy depending on treatment programs for TG

одного случая рецидива ЛХ или развития вторичных опухолей (табл. 5).

Таблица 5. Результаты терапии пациентов с ЛХ по протоколу GPOH-HD-2003

Table 5. Results of GPOH-HD-2003 study in treatment of patients with HL

Показатель Indicator	$n$	%
Все пациенты All patients	62	100
Смерть в индукции Induction death	0	0
Не ответили на терапию Did not respond to therapy	0	0
Достигли ремиссии Remission	62	100
Рецидив Relapse	0	0
Смерть в ремиссии Death in remission	0	0
Вторичная опухоль Secondary tumor	0	0
Потеря из-под наблюдения Lost of follow-up	1	1,6
Полная продолжительная ремиссия Long complete remission	61	98,3

Значения 5-летних показателей ОВ представлены на рис. 5.

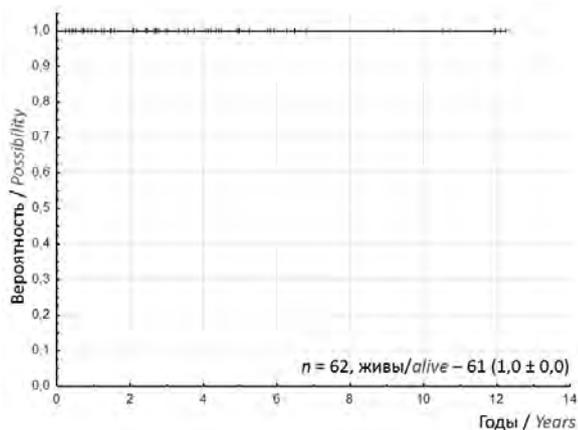


Рис. 5. Пятилетние показатели ОВ пациентов с ЛХ после программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003

Fig. 5. Five-year OS rates of patients with HL after program therapy using the GPOH-HD-2003 protocol

Значения 5-летних показателей БРВ представлены на рис. 6.

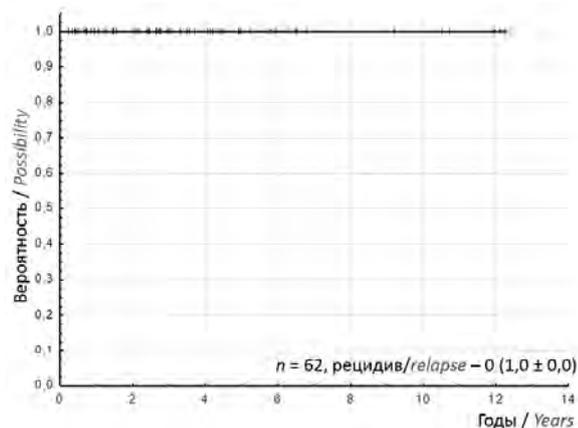


Рис. 6. Пятилетние показатели БРВ пациентов с ЛХ после программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003

Fig. 6. Five-year RFS rates for patients with HL after program therapy using the GPOH-HD-2003 protocol

Значения 5-летних показателей БСВ представлены на рис. 7.

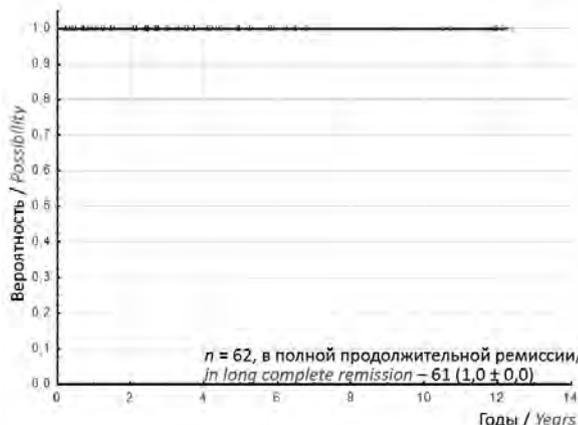


Рис. 7. Пятилетние показатели БСВ пациентов с ЛХ после программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003

Fig. 7. Five-year EFS rates for patients with HL after program therapy using the GPOH-HD-2003 protocol

## Обсуждение

В 2002 г. решением исследовательской группы GPOH-HD были внесены изменения в протокол терапии ЛХ для детей и подростков для пациентов мужского пола. Эффективность терапии по протоколам DAL-HD-90 и GPOH-HD-95 у мальчиков была несколько ниже по сравнению с девочками, в связи с чем доза этопозида в курсе ОЕРА была увеличена на 25 %.

В изучаемой группе пациентов проведение терапии курсами ОРРА + СОРР по сравнению с ОЕРА + СОРДАС достоверно чаще приводило к выраженной миелотоксичности (нейтропения III–IV степени): 20 % и 36 % соответственно,  $p < 0,05$ . В то же время после окончания терапии в случаях нарушения тайминга ПХТ при проведении курсов ОРРА + СОРР ОНР регистрируется достоверно реже по сравнению с курсами ОЕРА + СОРДАС (15 % и 37 % соответственно,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, курсы ПХТ протокола GPOH-HD-2003 для мальчиков обладают меньшей токсичностью и большей эффективностью по сравнению с курсами для девочек.

В нашем исследовании 2 пациенткам курсы СОРР были заменены на СОРДАС в связи с прекращением поставок прокарбазина на территорию Российской Федерации в августе 2018 г. У данных больных миелотоксичность не превышала II степени, и в качестве ответа на терапию регистрировалась ННР, что подтвердило необходимость проведения дальнейшего исследования у девочек, которые получали курсы СОРДАС.

Вне зависимости от степени токсичности и эффекта терапии за весь период наблюдения пациентов после окончания программной терапии в рамках протокола GPOH-HD-2003 не было зафиксировано как ни одного рецидива ЛХ, так и вторичных опухолей.

## Заключение

Показатели 5-летних ОВ, БРВ и БСВ свидетельствуют о высокой эффективности программной терапии ЛХ по протоколу GPOH-HD-2003 вне зависимости от стадии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):277–85. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.02.003.
- Arya L., Dinand V. Current Strategies in the Treatment of Childhood Hodgkin's Disease. *Ind Ped* 2005;42:1115–28. PMID: 16340052.
- Hochberg J., Waxman I.M., Kelly K.M., Morris E., Cairo M.S. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science. *Br J Haematol* 2009;144(1):24–40. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07393.x.
- Ekstrand B., Horning S. Hodgkin's Disease. *Blood rev* 2002;16(2):111–7. doi: 10.1054/blre.2002.0190.
- Georgakis M.K., Karalexi M.A., Agius D., Antunes L., Bastos J., Coza D., Demetriou A., Dimitrova N., Eser S., Florea M., Ryzhov A., Sekerija M., Žagar T., Zborovskaya A., Zivkovic S., Bouka E., Kanavidis P., Dana H., Hatzipantelis E., Kourti M., Moschovi M., Polychronopoulou S., Stiakaki E., Kantzanou M., Pourtsidis A., Petridou E.T. Incidence and time trends of childhood lymphomas: findings from 14 Southern and Eastern European cancer registries and Surveillance, Epidemiology and End Results, USA. *Cancer Causes Control* 2016;27(11):1381–94. doi: 10.1007/s10552-016-0817-3.
- Englund A., Glimelius I., Rostgaard K., Smedby K.E., Eloranta S., Molin D., Kuusk T., Brown P.N., Kamper P., Hjalgrim H., Ljungman G., Hjalgrim L.L. Hodgkin lymphoma in children, adolescents and young adults comparative study of clinical presentation and treatment outcome. *Acta Oncol* 2018;57(2):276–82. doi: 10.1080/0284186X.2017.1355563.
- Dörffel W., Lüders H., Rühl U., Albrecht M., Marciniak H., Parwaresch R., Pötter R., Schellong G., Schwarze E.W., Wickmann L. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003;215(3):139–45. PMID: 12838937.
- Shankar A.G., Kirkwood A.A., Hall G.W., Hayward J., O'Hare P., Ramsay A.D. Childhood and adolescent nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma – A review of clinical outcome based on the histological variants. *Br J Haematol* 2015;171(2):254–62. doi: 10.1111/bjh.13540.
- Dieckmann K., Poetter R., Wagner W., Prott F.J., Hoernig-Franz I., Rath B., Schellong G. Up-front centralized data review and individualized treatment proposals in a multicenter pediatric Hodgkin's disease trial with 71 participating hospitals: the experience of the German-Austrian pediatric multicenter trial DAL-HD-90. *Radiother Oncol* 2002;62(2):191–200. PMID: 11937246.
- Mauz-Körholz C., Hasenclever D., Dörffel W., Ruschke K., Pelz T., Voigt A., Stiefel M., Winkler M., Vilser C., Dieckmann K., Karlén J., Bergsträsser E., Fossa A., Mann G., Hummel M., Klapper W., Stein H., Vordermark D., Kluge R., Körholz D. 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.
- Rühl U., Albrecht M., Dieckmann K., Lüders H., Marciniak H., Schellenberg D., Wickmann L., Dörffel W. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(5):1209–18. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01798-9.
- Zubizarreta P.A., Alfaro E., Gutter M., Sanchez La Rosa C., Galluzzo M.L., Millán N., Fiandrino F., Felice M.S. Children and Adolescent Hodgkin Lymphoma in Argentina: Long-term Results After Combined ABVD and Restricted Radiotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39(8):602–8. doi: 10.1097/MPH.0000000000000943.
- Marr K.C., Connors J.M., Savage K.J., Goddard K.J., Deyell R.J. ABVD chemotherapy with reduced radiation therapy rates in children, adolescents and young adults with all stages of Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28(4):849–54. doi:10.1093/annonc/mdx005.
- Kelly K.M., Spoto R., Hutchinson R., Massey V., McCarten K., Perkins S., Lones M., Villaluna D., Weiner M. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011;127(9):2596–603. doi: 10.1182/blood-2010-05-285379.
- Charpentier A.M., Friedman D.L., Wolden S., Schwartz C., Gill B., Sykes J., Albert-Green A., Kelly K.M., Constine L.S., Hodgson D.C. Predictive Factor Analysis of Response-Adapted Radiation Therapy for Chemotherapy-Sensitive Pediatric Hodgkin Lymphoma: Analysis of the Children's Oncology Group AHOD 0031 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(5):943–50. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.07.015.
- Campo E., Swerdlow S., Harris N., Pileri S., Stein H., Jaffe E.S. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117(19):5019–32. doi: 10.1182/blood-2011-01-293050.
- Korholz D., Kluge R., Wickmann L., Hirsch W., Luders H., Lotz I. Importance of F18-fluorodeoxy-D-2-glucose positron emission tomography (FDGPET) for staging and therapy control of Hodgkin's lymphoma in childhood and adolescence – consequences for the GPOH-HD 2003 protocol. *Onkologie* 2003;26(5):489–93. doi: 10.1159/000072984.
- Kluge R., Korholz D. Role of FDG-PET in staging and therapy of children with Hodgkin lymphoma. *Klin Padiatr* 2011;223(6):315–9. doi: 10.1055/s-0031-1287834.
- Sickinger M.T., von Tresckow B., Kobe C., Borchmann P., Engert A., Skoetz N. PET-adapted omission of radiotherapy in early stage Hodgkin lymphoma – a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;101:86–92. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.03.005.
- Isik E.G., Kuyumcu S., Kebudi R., Sanli Y., Karakas Z., Cakir F.B., Unal S.N. Prediction of outcome in pediatric Hodgkin lymphoma based on interpretation of <sup>18</sup>FDG-PET/CT according to  $\Delta SUV_{max}$  Deauville 5-point scale and IHP criteria. *Ann Nucl Med* 2017;31(9):660–8. doi: 10.1007/s12149-017-1196-x.
- Gobbi P.G., Ferreri A.J., Ponzoni M., Levis A. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;85(2):216–37. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.07.002.
- Mathas S., Hartmann S., Küppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and Biology. *Semin Hematol* 2016;53(3):139–47. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.05.007.
- Sherief L.M., Elsafy U.R., Abdelkhalik E.R., Kamal N.M., Elbeheedy R., Hassan T.H., Sherbiny H.S., Beshir M.R., Saleh S.H. Hodgkin lymphoma in childhood: clinicopathological features and therapy outcome at 2 centers from a developing country. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(15):e670. doi: 10.1097/MD.0000000000000670.
- Kelly K.M. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. *Blood* 2015;126:2452–8. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.07.002.
- Trotti A., Byhardt R., Stetz J., Gwede C., Corn B., Fu K., Gunderson L., McCormick B., Morrisintegral M., Rich T., Shipley W., Curran W. Common toxicity criteria: Version 2.0 – An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: Impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1):13–47. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00559-3.

Статья поступила в редакцию: 26.12.2019. Принята в печать: 17.01.2020.

Article was received by the editorial staff: 26.12.2019. Accepted for publication: 17.01.2020.