

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«МОРОЗОВСКАЯ ДЕТСКАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА»
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г.МОСКВЫ

На правах рукописи

Наумова Александра Сергеевна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ И
ПОДРОСТКОВ ПО ПРОТОКОЛУ GRON-HD-2003**

14.01.08 Педиатрия

14.01.12 Онкология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ЛИМФОМА ХОДЖКИНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Введение.....	13
1.2 Исторические аспекты изучения ЛХ в XIX-XX вв.....	13
1.3 Этиология и патогенез ЛХ: современные представления.....	16
1.4 Роль ЭБВ в патогенезе ЛХ у детей.....	17
1.5 Эпидемиология.....	21
1.6 Морфология.....	22
1.7 Клиническая картина заболевания.....	27
1.8 Оценка лимфаденопатии у пациентов с ЛХ.....	28
1.9 Значение биопсии пораженных лимфатических узлов при ЛХ.....	29
1.10 Верификация диагноза.....	30
1.11 Роль ПЭТ-КТ в диагностике заболевания и контроле терапии.....	32
1.12 Определение стадии заболевания.....	34
1.13 Значение шкалы CHIPS.....	35
1.14 Эволюция подходов к лечению ЛХ у детей.....	35
1.14.1 Концепция терапии ЛХ у детей с использованием протокола GPOH-HD-2003.....	38
1.15 Отдаленные последствия терапии.....	41
1.16 Принципы катамнестического наблюдения после окончания программной терапии ЛХ.....	43
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.....	44
2.1 Характеристика пациентов.....	44
2.2 Обследование перед началом программной терапии.....	45
2.3 Определение распространенности ЛХ.....	48
2.3.1 Поражение лимфатических узлов.....	50
2.3.2 Экстранодальное поражение.....	53
2.4 Распределение пациентов по стадиям.....	57
2.5 Терапия по протоколу GPOH-HD-2003.....	61

2.5.1	Терапевтические группы протокола GPOH-HD-2003.....	61
2.5.2	Лучевая терапия.....	66
2.5.3	Определение ответа на терапию по протоколу GPOH-HD-2003	67
2.6	Контрольное обследование после окончания программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003	68
2.7	Статистические методы	69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ		71
3.1	Характеристика пациентов, включенных в анализ эффективности лечения... ..	71
3.2	Характеристика длительности анамнеза	72
3.3	Характеристика ПЭТ-КТ с 18-ФФДГ пациентов с ЛХ	76
3.4	Выполняемость протокола GPOH-HD-2003	78
3.5	Клиническая эффективность терапии по протоколу GPOH-HD-2003.....	80
3.5.1	Определение ответа на терапию по протоколу GPOH-HD-2003	80
3.5.2	Ответ на терапию в зависимости от гистологического варианта ЛХ и терапевтической группы	80
3.6	Результаты программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003	82
ГЛАВА 4. ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ ПО ПРОТОКОЛУ GPOH-HD-2003.....		86
4.1	Миелотоксичность.....	86
4.1.1	Нейтропения	86
4.1.2	Анемия и тромбоцитопения.....	88
4.2	Инфекционные осложнения	90
4.3	Органная токсичность	91
4.4	Исследование токсичности курсов ПХТ протокола GPOH-HD-2003	92
4.4.1	Исследование токсичности у пациентов мужского пола	92
4.4.2	Исследование токсичности у пациентов женского пола	93
4.5	Влияние токсичности терапии по протоколу GPOH-HD-2003 на клиническую эффективность лечения	94
4.5.1	Эффективность терапии в зависимости от пола	94
4.6	Влияние нарушения тайминга на исход заболевания.....	96
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ		99

ГЛАВА 6. АЛГОРИТМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ У ДЕТЕЙ. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА.....	111
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Заболеваемость лимфомой Ходжкина в России составляет 2,08 случая на 100000 населения в год (Каприн А.Д., 2018), в мире – 2,4-3 случая на 100000 населения в год (Foltz L., 2006; Glimelius I., 2016). В структуре злокачественных новообразований у детей младше 13 лет на долю ЛХ приходится 4–6%, тогда как у подростков ЛХ составляет 16% всех онкологических заболеваний (Агуа L., 2005; Hochberg J., 2009; Kaatch P., 2010). Дети болеют редко: в возрастной группе 0-3 года заболеваемость составляет 0,11 случаев на 100000 и достигает 0,87 случаев в подростковой группе 9-14 лет, в то время как пик заболеваемости приходится на возраст 20-29 лет и составляет 4,16 случаев (Каприн А.Д., 2018).

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является злокачественной опухолью с высоким ответом на химиотерапию. Ее морфологические особенности обусловлены крайне малым содержанием злокачественных клеток в ткани опухоли – менее 1% общей популяции (Landgren O., 2007; Eberle F.C., 2009; Kelly K.M., 2015). Опухолевые клетки вариантов классической ЛХ (кЛХ) и типа нодулярного лимфоидного преобладания ЛХ (НЛПЛХ) отличаются степенью сохранности В-клеточной программы и, следовательно, различным иммунофенотипом, что имеет принципиальное значение для верификации диагноза и выбора протокола терапии (Swerdlow S.H., 2017). Стандарты лечения кЛХ у детей и подростков разрабатываются с 1978 г. (Dorffel W., 2003; Englund A., et al, 2018).

В настоящее время одним из распространенных протоколов терапии ЛХ является протокол GPOH-HD-2003, включающий проведение полихимиотерапии и лучевой терапии на первично пораженные области. Рекомендации GPOH-HD-2003 основаны на предшествующих шести DAL/GPOH терапевтических исследованиях, которые проводились рабочей группой в Германии с 1978 г. с целью оптимизации подходов к терапии и разработки стандартов лечения кЛХ у детей (Dorffel W., 2003; Englund A., 2018).

В отделении онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» пациенты детского и подросткового возраста с морфоиммуногистохимически подтвержденной кЛХ получают программную терапию в соответствии с рекомендациями протокола GPOH-HD-2003 с 2003 г. Настоящее исследование призвано оценить эффективность терапии ЛХ и сформулировать рекомендации по ее оптимизации.

Степень разработанности проблемы

Известно, что первым этапом оптимизации терапии кЛХ в исследованиях DAL/GPOH стала реализация гендерного подхода в совершенствовании курсов ПХТ, заключающаяся в элиминации прокарбазина как наиболее гонадотоксичного агента для пациентов мужского пола. В протоколе DAL-HD-90 впервые с целью сохранения фертильности прокарбазин был заменен на этопозид, что действительно снизило частоту нарушения фертильности у мальчиков, однако привело к снижению показателей 5-летней бессобытийной выживаемости для пациентов мужского пола (Ruhl U., 2001; Dorffel W., 2003). Впоследствии в пилотном исследовании GPOH-HD-2002 количество введений этопозида в каждом курсе было увеличено с 4 до 5 введений, одновременно была произведена замена прокарбазина на дакарбазин. Модификация протокола терапии привела к улучшению показателей 5-летней бессобытийной выживаемости (свыше 90%) пациентов всех терапевтических групп независимо от пола, что свидетельствует о высокой эффективности лечения (Mauz-Korholz C., 2010).

Цель исследования

Оптимизация лечебно-диагностических мероприятий при впервые верифицированной классической лимфоме Ходжкина у детей и подростков на основании анализа результатов программной терапии в рамках протокола GPOH-HD-2003.

Задачи исследования

1. Провести анализ инициального статуса и определить длительность анамнеза у пациентов с впервые диагностированной ЛХ.
2. Оценить клиническую эффективность протокола GPOH-HD-2003 в различных половозрастных и терапевтических группах по показателям выживаемости.
3. Проанализировать токсичность курсов полихимиотерапии протокола GPOH-HD-2003.
4. Выявить корреляцию нарушения тайминга протокола с ответом на проводимую терапию.
5. Разработать рекомендации для специалистов, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детям, по своевременной диагностике ЛХ у детей и подростков и диспансерному (катамнестическому) наблюдению детей и подростков с ЛХ в анамнезе.

Научная новизна

В работе впервые в России на клиническом материале проведен анализ результатов лечения по протоколу GPOH-HD-2003 62 пациентов детского и подросткового возраста с морфоиммуногистохимически подтвержденной классической лимфомой Ходжкина. Анализ показал высокую клиническую эффективность программы GPOH-HD-2003, превосходящую результаты предшествующего протокола DAL-HD-90 по лечению классической ЛХ у детей. Модификация терапии в протоколе GPOH-HD-2003 по дозе этопозида и замена прокарбазина на дакарбазин у мальчиков, а также выбор объема лечения соответственно терапевтической группе нивелировали влияние возраста, пола, гистологического варианта ЛХ и распространенности процесса на результаты лечения. Показана более высокая эффективность сочетания схем OE*PA (винкристин, преднизолон, этопозид, доксорубин) и COPDAC

(циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин) по сравнению с сочетанием схем ОРРА (винкристин, преднизолон, прокарбазин, доксорубицин) и СОРР (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, прокарбазин) при проведении терапии по протоколу GPOH-HD-2003. Частота общей полной ремиссии регистрировалась чаще и достоверно реже констатирована парциальная ремиссия при проведении терапии курсами ОЕ*РА+СОРДАС. Проведенный дополнительный анализ показал, что более высокая эффективность этого сочетания связана с его меньшей миелотоксичностью, что привело к снижению частоты инфекционных осложнений и более четкому соблюдению тайминга при проведении лечения. Однако не установлено корреляции между нарушением тайминга терапии и возникновением нежелательных событий (смерть во время терапии, прогрессия во время терапии, рецидив). Показано важное значение ПЭТ-КТ в диагностике, контроле терапии и оценке эффективности лечения у детей с классической ЛХ.

Практическая значимость

На основании анализа первичного обследования детей с верифицированным диагнозом лимфомы Ходжкина, разработан алгоритм мероприятий по ранней дифференциальной диагностике этого заболевания у детей с лимфаденопатией для общей клинической практики. Предлагаемый диагностический алгоритм не только способствует быстрой верификации диагноза и выявлению заболевания на более ранних стадиях болезни, но и позволяет дифференцированно подойти к выбору объема терапии. Риск-адаптированный и гендер-ориентированный протокол GPOH-HD-2003 по лечению классической лимфомы Ходжкина у детей и подростков выполнен на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г.Москвы. Протокол показал высокую эффективность, низкую токсичность, определившую более четкое соблюдение тайминга и возможность выполнения полного объема терапии у абсолютного большинства пациентов в условиях гематологических и

онкологических отделений. Разработан план диспансерного наблюдения пациентов, получавших терапию по поводу ЛХ, с определением показаний к проведению ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ для пациентов с остаточной опухолью.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала оценку клинической эффективности протокола GPOH-HD-2003 в лечении ЛХ у пациентов детского и подросткового возраста. Был произведен отбор больных, включенных в ретроспективное и проспективное клиническое исследование, с использованием лабораторных методов исследования, методов функциональной, лучевой и радиоизотопной диагностики. Проведена статистическая обработка полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. В половозрастной структуре заболеваемости классической лимфомой Ходжкина преобладают пациенты мужского пола предподросткового и подросткового возраста, при этом наиболее распространенным гистологическим вариантом является вариант нодулярного склероза классической лимфомы Ходжкина.

2. Пол, возраст, гистологический вариант классической лимфомы Ходжкина, клинические особенности течения заболевания не оказывают влияния на значения показателей выживаемости.

3. Протокол GPOH-HD-2003, применяемый для лечения детей и подростков с классической лимфомой Ходжкина, обладает высокой эффективностью и приемлемой миело- и органной токсичностью.

4. Реализация гендерного подхода к терапии классической лимфомы Ходжкина в рамках протокола GPOH-HD-2003 оказывает влияние на становление общей полной ремиссии и частичной ремиссии у пациентов разного пола.

5. Нарушение тайминга полихимиотерапии отрицательно сказывается на клиническом ответе на терапию – реже регистрируется общая полная ремиссия.

6. Катамнестическое наблюдение в течение 5 лет после окончания программной терапии классической лимфомы Ходжкина позволяет не только своевременно диагностировать рецидивы, но и является инструментом исследования отдаленных последствий терапии.

Степень достоверности результатов

Основные положения диссертационной работы основаны на клиническом материале и полностью ему соответствуют. Достаточный объем выборки (62 пациента) для проведения анализа при редко встречающемся онкологическом заболевании среди пациентов детского и подросткового возраста (от 0,11 случаев на 100000 в РФ в возрасте 0-3года до 0,87 в возрасте 9-14 лет), применение современных высокотехнологических методов обследования и контроля ответа на проводимое лечение, анализ клинической эффективности риск-адаптированной терапии (у 100% пациентов достигнута ремиссия, показатели 5-летней общей выживаемости, бессобытийной выживаемости, безрецидивной выживаемости составляют 100%), длительный период наблюдения (медиана 48,12 месяцев: от 3 месяцев до 12 лет 3 месяцев) позволяют судить о достоверности полученных результатов. Научные положения, выводы и практические рекомендации подтверждены результатами, полученными в исследовании и наглядно представленными в приведенных таблицах, рисунках и схемах. Сформулированные в ходе исследования выводы полноценно отражают результаты проведенной работы.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в практику Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая

больница» Департамента здравоохранения г. Москвы и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»

Апробация работы

Материалы и основные результаты работы представлены и обсуждены на московских, российских и международных конференциях и конгрессах: на XII Международной научно-практической конференции «Специализированная медицинская помощь детям: актуальные вопросы педиатрии, детской хирургии и психоневрологии» (Москва, 2019); VII Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям головы и шеи (Москва, 2019); IV Образовательном пленуме правлений научно-практических обществ оториноларингологов и педиатров Московской области (Москва, 2019); XXIII Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2019); XVIII Городской научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии» (Москва, 2019); V Московском городском съезде педиатров (Москва, 2019); научно-практической конференции «Студеникинские чтения» (Москва, 2019); III Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2020); XV Международной Пироговской научной медицинской конференции (Москва, 2020); VIII Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям головы и шеи (Москва, 2020); XIX Конгрессе детских инфекционистов России с международным участием (Москва, 2020).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе, 4 в журналах, рекомендуемых перечнем ВАК.

Личное участие автора

Лично автором проведена вся работа с архивным материалом, разработана база данных, использованная в рамках диссертационного исследования в целях хранения и статистической обработки информации, проведен анализ литературных данных. Автор осуществлял обследование, лечение и катamnестическое наблюдение включенных в исследование пациентов.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.08 – Педиатрия. Результаты исследования соответствуют области исследования специальности, а именно п.6., п.7. Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.12 – Онкология. Результаты исследования соответствуют области исследования специальности, а именно п.2., п.6., п.7.

Структура и объем диссертации

Диссертация включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание используемых в работе материалов и методов исследований, представление результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, алгоритмы дифференциальной диагностики лимфаденопатий у детей, диспансерное наблюдение детей с лимфомой Ходжкина, выводы и практические рекомендации. Работа содержит 31 таблицу, 15 рисунков, занимает 134 страницы машинописного текста. Библиография включает 15 источников отечественной и 131 источник иностранной литературы.

ГЛАВА 1. ЛИМФОМА ХОДЖКИНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) привлекает внимание клиницистов, патологов и исследователей не только как опухоль с необычными особенностями биологии и эпидемиологии, но и как первая злокачественная опухоль, показавшая высокий ответ на химиотерапию.

Особенности клинической картины ЛХ (такие как лихорадка, снижение массы тела, лимфаденопатия) в дебюте заболевания схожи с картиной инфекционного процесса, что часто увеличивает время диагностики злокачественного образования. Пациенты с неспецифическими синдромами, как правило, обращаются к специалистам первичного звена медицинской помощи. Ошибочная интерпретация совокупности клинических симптомов и отсутствие онкологической настороженности у педиатра лечебного учреждения, оказывающего первичную медико-санитарную помощь, или врача общей практики зачастую откладывают установление диагноза. Учитывая, что основой современных подходов терапии ЛХ является риск-адаптированная терапия, необходимо стремиться к максимально ранней верификации онкологического процесса.

1.2 Исторические аспекты изучения ЛХ в XIX-XX вв.

Первое описание заболевания было представлено в 1832 г. английским врачом Томасом Ходжкиным (1798 – 1866 гг.). В его статье «On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen» были представлены результаты наблюдения и данные аутопсии 6 собственных пациентов и 1 пациента коллеги R.Carswell. Клиническими особенностями заболевания являлись лихорадка, прогрессирующая потеря веса, массивное увеличение лимфатических узлов и селезенки, что в совокупности неизменно приводило к летальному исходу.

Патологоанатомические находки сводились к значительному увеличению лимфатических узлов разных анатомических локализаций и спленомегалии, при этом поражение лимфатических узлов нельзя было назвать инфекционным, воспалительным или метастатическим. Таким образом, был сделан вывод о том, что данное поражение является самостоятельным заболеванием лимфатической системы. Интересно, что Т.Ходжкин упоминает о первом случае подобной болезни, описанном в 1666 г. известным патологоанатомом М.Мальпиги [25].

В течение 3 десятилетий работа Т.Ходжкина не получала широкого распространения. Однако в 1865 г. S.Wilks описал еще 15 случаев подобного заболевания и назвал его «болезнью Ходжкина». До конца 19 в. описательное название болезни многократно менялось: лимфаденома (Cornil, 1855); лимфосаркома (Virchow, 1864); псевдолейкоз (Cohnheim, 1865); аденит (Trousseau, 1865); злокачественная лимфома (Billroth, 1871); злокачественная лимфосаркома (Langhans, 1972).

Морфологическая характеристика болезни оставляла много вопросов до 1890 г., когда в Москве С.Я.Березовский выделил в тканях пораженных лимфатических узлов гигантские многоядерные клетки и предположил, что именно они имеют опухолевое происхождение и диагностическое значение. В дальнейшем в 1898 г. в Вене Carl Sternberg также описал гигантские многоядерные клетки, назвав их диагностическими для болезни Ходжкина, он же выдвинул гипотезу о связи болезни Ходжкина с туберкулезом. Классическая характеристика многоядерных клеток принадлежит английской исследовательнице Dorothy Reed (1902 г.), описавшей также обилие лимфоцитов и эозинофилов в микроокружении опухолевых клеток [4]. Проанализировав 8 случаев пациентов с болезнью Ходжкина, она выявила у них иммунологическую анемию к туберкулину, опровергнув тем самым гипотезу С.Sternberg [128]. Однако и D.Reed предполагала, что основу патогенеза заболевания составляет воспаление. В 1904 г. на VII съезде патологов в Вене по инициативе С.Sternberg болезни Ходжкина было присвоено название «лимфогранулематоз», использовавшееся длительное время. Что касается опухолевых клеток, в

русскоязычной литературе они стали называться клетками Березовского-Рид-Штернберга или Березовского-Штернберга (БШР), а в зарубежной – клетками Штернберга-Рид или Ходжкина/Рид-Штернберга [10].

Изучение патологического субстрата при лимфогранулематозе проводилось в течение всего 20 века. Значительные затруднения были обусловлены тем, что клетки БШР не имеют аналогов в нормальном лимфопоэзе. В ранних исследованиях фенотипа опухолевых клеток ЛХ предполагалось, что их предшественниками являются макрофаги, дендритные клетки или гранулоциты [10]. И только осуществленная R.Kuppers в 1994 г. идентификация клональной реаранжировки генов иммуноглобулина методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в отдельных изолированных клетках БШР доказала не только определенно злокачественный характер клеток, но и их происхождение от В-клеток [75]. Проведенное в 2004 г. R.K.Thomas исследование показало, что предшественниками БШР являются низкоаффинные выбранные В-лимфоциты зародышевого центра лимфатического узла, которые потеряли свою В-клеточную программу и потому были выбракованы, однако у них был заблокирован сигнал к апоптозу [130]. Свое современное патогенетическое название «лимфома Ходжкина» болезнь получила в классификации Всемирной организации здравоохранения 2001 г. [68].

Претерпела значительные изменения и классификация ЛХ. Впервые морфологическая классификация была предложена H.Jakson и F. Parker в 1947 г., согласно которой выделялись гранулема Ходжкина, саркома Ходжкина, парагранулема Ходжкина. Поскольку данная классификация основывалась на морфологических особенностях опухолевых клеток, не удалось выявить корреляции предложенных вариантов с клиническими особенностями заболевания. Вторая классификация ЛХ была предложена в 1966 г. в Райе (США) учеными R.J.Lukes и J.J.Butler, в которой выделялись вариант нодулярного склероза, смешанно-клеточный вариант, лимфоидное преобладание и лимфоидное истощение [51]. Эта классификация использовалась до середины 90-

х гг., когда с внедрением метода ПЦР стало возможным установить интактные клетки-предшественники малигнизированных клеток при лимфомах.

Однако стоит отметить, что классификация «Lukes-Butler» почти полностью вошла в REAL-классификацию (Revised European American Lymphoma Classification — пересмотренная Европейско-Американская классификация лимфом), созданную с учетом иммунофенотипа опухолевых клеток, морфологических и генетических особенностей, а также клинической картины заболевания. На основании иммунофенотипического анализа из варианта с лимфоидным преобладанием были выделены классический тип, богатый лимфоцитами, и тип лимфомы Ходжкина с нодулярным лимфоидным преобладанием (НЛПЛХ). Тип НЛПЛХ отличается от классической ЛХ тем, что при этом заболевании В-клеточная программа в основном сохранена, хотя и может быть частичная потеря В-клеточного фенотипа. С учетом внесенных изменений классификация и вошла в уже упоминавшуюся классификацию ВОЗ 2001 г. и последующие издания 2008 и 2017 гг.

В настоящее время используется пересмотренная гистологическая классификация ВОЗ 2017 г. [126].

1.3 Этиология и патогенез ЛХ: современные представления

Принято следующее определение лимфомы Ходжкина: «лимфома Ходжкина (ЛХ) — это злокачественное заболевание лимфатической системы с особенностями развития клинической картины, определенными морфологическими и иммунологическими характеристиками опухолевых клеток. Опухоль возникает при нарушении нормального лимфопоэза в зародышевом центре лимфатического узла» [125].

Принимая во внимание длительный период изучения болезни, выдвигались гипотезы об инфекционной и аутоиммунной этиологии ЛХ, основанием для которых служила плеоморфная картина клеточной инфильтрации. Однако после

установления В-клеток в качестве интактных аналогов опухолевых клеток, была принята вирусная теория лимфомогенеза при ЛХ.

1.4 Роль ЭБВ в патогенезе ЛХ у детей

Роль инфекционного фактора в этиологии заболевания подтверждается взаимосвязью педиатрической ЛХ и инфицированием вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ).

Вирус Эпштейна-Барр – это первый онкогенный вирус человека; в 1960-х гг. он был выделен из клеток лимфомы Беркитта. Кроме лимфомы Беркитта, ЭБВ вовлечен в патогенез таких злокачественных новообразований как лимфома Ходжкина, рак носоглотки, рак желудка, а также иных онкологических заболеваний (например, лейомиосаркомы) у иммунокомпрометированных пациентов [34]. Кроме того, в настоящее время ЭБВ признан фактором риска для возникновения рассеянного склероза [42].

Очевидно, что у большинства лиц, инфицированных онкогенными вирусами, не наблюдается развития злокачественных новообразований. Непосредственно факт персистенции вируса, обладающего онкогенным потенциалом, является одним из этапов многофакторного процесса канцерогенеза. Группу риска составляют пациенты с иммунодефицитными состояниями, так как цитотоксические Т-клетки памяти осуществляют иммунный контроль посредством киллерных действий любых презентующих антигенный пептид клеток (в частности, зараженных вирусом клеток). Однако опухоли, ассоциированные с онкогенными вирусами, возникают и у людей с сохранным иммунитетом, что объясняется способностью инфицированных вирусом клеток или их предшественников ускользать от иммунного ответа [28].

Впервые наличие ДНК вируса Эпштейна-Барр в опухолевых клетках ЛХ было продемонстрировано в работе L.Weiss и соавт. (1989 г.) [144], положившей начало дальнейшим исследованиям роли ЭБВ в патогенезе ЛХ.

Заболееваемость ЭБВ-ассоциированной ЛХ в странах Западной Европы и Северной Америке варьируется от 20% до 50% [71], тогда как эпидемиологические исследования в Центральной и Южной Африке показывают, что частота ЭБВ-ассоциированной ЛХ у детей составляет 80% [84]. Утрата иммунного надзора при состояниях иммунодефицита, таких как ВИЧ-инфекция, может предрасполагать людей к развитию ЭБВ-ассоциированной ЛХ. Также существуют и различия между городскими и сельскими районами. Например, НСКЛХ чаще встречается в городских районах, тогда как ЭБВ-положительная СККЛХ чаще встречается в сельских районах [126]. Эти данные позволяют сделать предположения о значимости социально-экономических факторов в развитии ЭБВ-ассоциированной ЛХ у пациентов детского возраста.

Следует отметить, что риск развития лимфомы Ходжкина, ассоциированной с ЭБВ, значительно выше в первые 4 года после перенесенного инфекционного мононуклеоза (ИМ); в течение последующих 10 лет риск снижается [60, 61, 92]. Существуют две альтернативные гипотезы лимфомогенеза относительно возникновения ЭБВ-ассоциированной ЛХ после перенесенного ИМ. Первая гипотеза заключается в том, что одновременно с сероконверсией у некоторых пациентов Эпштейн-Барр вирусная инфекция протекает в форме ИМ и впоследствии возникает ЛХ. Вторая – в том, что такой этап патогенеза ИМ, как фолликулярная гиперплазия лимфатических узлов, инициирует развитие ЛХ [81, 141].

Таким образом, выделяется три типа кЛХ в зависимости от ассоциации с ЭБВ: педиатрическая ЛХ (ЭБВ-положительная, вариант СККХЛ), ЛХ молодых людей (ЭБВ-отрицательная, вариант НСКХЛ) и ЛХ пожилых людей (ЭБВ-положительная, вариант СККХЛ) [28] (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение эпидемиологических и клинических характеристик между различными возрастными группами пациентов с лимфомой Ходжкина (с изменениями по [96])

Характеристики	Педиатрическая ЛХ	ЛХ молодых взрослых	ЛХ пожилых людей
Возраст	0-14	15-34	>35
Частота заболеваемости	6 на 1000000 в год	32 на 1000000 в год	28 на 1000000 в год
Превалирующий пол	Мужской	Женский (15-19), мужской (<20)	Мужской
Гистологический вариант	НС (76%) СК (22% - <10 лет)	НС (76%)	НС (61%)
Преимущественная стадия на момент диагноза	II	II	II
Наиболее общие симптомы	Безболезненное увеличение надключичных лимфатических узлов или шейных лимфатических узлов	Бессимптомное поражение медиастинальных лимфатических узлов	Бессимптомная лимфаденопатия (<80%), В-симптомы (40%), периодическая лихорадка (35%)
Ассоциация с ЭБВ	Да (<10 лет: 80%)	Нет (<30%)	Нет (20-50 лет) Да (>60 лет: 70%)
Исход терапии (5-летняя общая выживаемость)	90-95%	90%	85-90%

ЛХ у детей, особенно у мальчиков в возрасте младше 10 лет, чаще ЭБВ-положительна по сравнению с ЛХ у молодых взрослых. Разные гистологические варианты ЛХ также не в одинаковой степени ассоциированы с ЭБВ. В настоящее время тип нодулярного лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина (НЛПЛХ) принято считать ЭБВ-негативной ЛХ [71, 126]. Среди вариантов

классической ЛХ (кЛХ) к ЭБВ-положительным у детей чаще всего относится смешанно-клеточный вариант (СККХЛ), вторым по частоте встречаемости является вариант вариант нодулярного склероза (НСКЛХ) [30].

В случае ЭБВ-ассоциированной кЛХ моноклональный вирусный геном обычно обнаруживается во всех опухолевых клетках, показывая, что инфицирование ЭБВ явилось ранним событием лимфогенеза [122].

Выделяется три главных типа вирусной латенции в зависимости от экспрессии вирусного генома в ЭБВ-ассоциированных опухолях (Таблица 2).

Таблица 2 – Экспрессия вирусного генома в инфицированных ЭБВ клетках [64]

Тип латенции	Экспрессия вирусных генов	Ассоциированные новообразования
I	EBERs, BARTs, EBNA1	Лимфома Беркитта
II	EBERs, BARTs, EBNA1, LMP1, LMP2A, LMP2B	Рак носоглотки Лимфома Ходжкина
III	EBERs, BARTs, EBNA1, EBNA2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, EBNA leader protein (LP), LMP1, LMP2A, LMP2B	Посттрансплантационная лимфопролиферативная болезнь

Экспрессируется ограниченное число вирусных генов: 6 латентных ядерных белков (EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, EBNA-LP); 2 латентных мембранных белка (LMP-1, LMP-2A и 2B); 2 не кодирующие белок молекулы РНК (EBER-1, EBER-2); правосторонне направленный BamA транскрипт РНК (BART) [64]. Реализация разных программ латенции осуществляется в зависимости от характера новообразования.

Трансформированные вирусом клетки БШР экспрессируют маркеры латенции II типа, то есть вирусные белки EBNA1, LMP1, LMP2A. EBNA1 необходим для репликации эписомального вирусного генома в пролиферирующих клетках [84] и реализации антиапоптотического эффекта,

обеспечивающего иммортализацию В-клеток [138]. LMP1 является функциональным гомологом CD40, так как обладает высоким сходством с активированным CD40 рецептором [131]. Это позволяет LMP1 стимулировать активность транскрипционного ядерного фактора NF-κB и фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), что предотвращает апоптоз в В-клетках зародышевого центра. LMP2а имеет цитоплазматический домен, похожий на цитоплазматический домен ITAM В-клеточного рецептора, в связи с чем LMP2а можно считать функциональным гомологом BCR [3, 82]. В интактных В-клетках отсутствие функционального В-клеточного рецептора влечет за собой Fas-зависимый апоптоз в зародышевом центре.

Сигналы BCR и CD40 являются основными для выживания В-клеток в зародышевом центре, поэтому инфицированные ЭБВ В-клетки, обеспеченные необходимыми сигналами от LMP1 и LMP2, избегают апоптоза и впоследствии становятся предшественниками клеток БШР. Действительно, все случаи кЛХ с мутациями, предотвращающими экспрессию BCR, являются ЭБВ-положительными [22].

1.5 Эпидемиология

Заболеваемость ЛХ по России составляет 2,08 случая на 100000 населения в год, в странах Западной Европы – 3 случая на 100000 населения в год, в Северной Америке – 2,4 случая на 100000 населения в год [5, 10, 49, 54]. Распределение дебюта заболеваемости по возрасту носит бимодальный характер с первым пиком заболеваемости в 15-30 лет, и вторым – в возрасте старше 55 лет [46]. В структуре злокачественных новообразований у детей младше 15 лет на долю ЛХ приходится 4–6%, тогда как у подростков ЛХ составляет 16% всех онкологических заболеваний [19, 62, 70].

У детей с врожденными иммунодефицитными состояниями (общий переменный иммунодефицит, атаксия-телеангиэктазия) и синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), повышен риск развития ЛХ по

сравнению с общей популяцией [79]. Также выявлен повышенный риск заболевания ЛХ у детей с аутоиммунной патологией: ювенильный ревматоидный артрит, системная красная волчанка, саркоидоз, иммунная тромбоцитопеническая пурпура [48].

Стоит отметить, что эпидемиологические исследования ЛХ, проводимые в разных странах, обнаруживают влияние социально-экономических факторов на развитие ЛХ у пациентов детского возраста. Так, в развивающихся странах ЛХ чаще возникает в детском возрасте, и частота возникновения снижается с возрастом, тогда как в промышленно развитых странах маленькие дети болеют реже по сравнению с молодыми взрослыми, и показатели заболеваемости с возрастом увеличиваются [32, 40].

В возрасте младше 15 лет среди заболевших преобладают мальчики, в дальнейшем различие уменьшается [104]. С возрастом наблюдается увеличение вероятности манифестации болезни на распространенной стадии (III-IV): 32% дети, 50% подростки, 55% взрослые. Вместе с этим частота экстранодального поражения ниже у детей по сравнению с подростками и взрослыми. В-симптомы также чаще диагностируются у взрослых пациентов (48%), чем у детей и подростков (39%) [21, 47, 118].

1.6 Морфология

Согласно гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2008 г., идентичной как для пациентов детского возраста, так и для взрослых, выделяются два типа лимфомы Ходжкина: классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) и лимфома Ходжкина с нодулярным лимфоидным преобладанием (НЛПЛХ) [64, 126].

Морфологическим субстратом кЛХ являются большого размера многоядерные клетки Березовского-Штернберга-Рид и одноядерные клетки Ходжкина, в совокупности известные как клетки Ходжкина/Рид-Штернберга. Большинство клеток БШР экспрессируют CD15 и CD30 (85% и 100%,

соответственно) [123]. Для НЛПЛХ типичны большие клетки лимфоидного преобладания (ЛП), также известные как лимфоцитарные и гистиоцитарные клетки (Л/Г) или «попкорн»-клетки. ЛП-клетки экспрессируют CD20, CD45, В-клеточные транскрипционные факторы OCT-2 и BOB, J-цепи [135].

Сравнительная характеристика морфологических, иммунофенотипических и цитогенетических отличий кЛХ и НЛПЛХ представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Сравнение классической лимфомы Ходжкина и лимфомы Ходжкина с нодулярным лимфоидным преобладанием [7, 71, 91, 117]

Классификация ВОЗ	Морфология/иммунофенотип опухолевых клеток	Статус инфицирования ЭБВ	Цитогенетика
Классическая лимфома Ходжкина: нодулярный склероз, смешанно-клеточный вариант, лимфоидное истощение, лимфоидное преобладание	Типичные клетки Березовского-Штернберга-Рид с иммунофенотипом CD15+, CD20–, CD30+, CD40–	Позитивный или негативный	Отсутствие экспрессии BCR; Нефункциональные реаранжировки генов в переменном регионе тяжелых цепей иммуноглобулинов или потеря иммуноглобулин-специфических факторов транскрипции
Лимфома Ходжкина с нодулярным лимфоидным преобладанием	Атипичные «попкорн»-клетки с иммунофенотипом CD15–, CD20+, CD30–, CD40+	Негативный	Экспрессия BCR; Функциональные реаранжировки генов иммуноглобулинов; Признаки непрерывно происходящих соматических гипермутаций

Уникальной особенностью как кЛХ, так и НЛПЛХ является чрезмерно малое содержание злокачественных клеток в массе опухоли – менее 1% общей популяции. В опухолевый процесс вовлечены клетки воспаления и фиброза: малые лимфоциты, гистциты, нейтрофилы, эозинофилы, плазматические клетки и фибробласты [43, 72]. Это объясняется повышенной продукцией цитокинов и хемокинов, таких как интерлейкины, фактор некроза опухолей и др., оказывающих биологические действия (Таблица 4). Микроокружение опухолевых клеток ЛХ имеет две важные характеристики: во-первых, клетки микроокружения обеспечивают рост и стимуляцию опухолевых клеток; во-вторых, клетки микроокружения не способны уничтожить опухолевые клетки [76].

Таблица 4 – Биологические действия цитокинов, продуцируемых клетками Березовского-Рид-Штернберга [76, 85]

Цитокины, продуцируемые клетками Березовского-Рид-Штернберга	Биологическое действие
Интерлейкин-1	Пролиферация лимфоцитов
Интерлейкин-2	Т-клеточный иммунодефицит
Интерлейкин-5	Инфильтрация эозинофилами
Интерлейкин-6	Тромбоцитоз
Интерлейкин-9	Пролиферация лимфоцитов
Фактор некроза опухолей	Кахексия
Трансформирующий фактор роста- β	Фиброз лимфатических узлов

Опухолевые клетки обладают такими механизмами ускользания от иммунного надзора, как экспрессия иммуносупрессирующих цитокинов, индуцирующего апоптоз FAS-лиганда (FAS-L), лигандов запрограммированной смерти (PD-L1 и PD-L2), галектина-1. Отрицательная селекция В-клеток осуществляется посредством FAS-опосредованного апоптоза, а в случае опухолевых клеток при ЛХ резистентность к апоптозу обусловлена высокой концентрацией белка с-FLIP [6, 136]. FAS-лиганд индуцирует апоптоз опухолеспецифичных цитотоксических Т-лимфоцитов, а галектин-1 способствует

снижению инфильтрации опухолевого микроокружения CD8+ эффекторными клетками, поддерживая тем самым иммунологическую толерантность к опухоли [38]. К тому же злокачественные клетки способны утрачивать экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости – HLA-антигенов 1-го класса, которые необходимы для их распознавания Т-клетками [39].

Вариант нодулярного склероза классической лимфомы Ходжкина (НСКЛХ) является действительно преобладающим во всех возрастных группах: 76% у детей и подростков, 61% у взрослых [22]. Гистологически опухоль характеризуется фиброзными тяжами, окружающими нодули, инфильтрированные клетками БШР, эпителиоидными клетками, Т-лимфоцитами, нейтрофилами и эозинофилами. Опухолевые клетки имеют лакунарную морфологию [85]. Существует так называемый синцитиальный вариант НСКЛХ, при котором обнаруживаются формирующие нодули большие скопления опухолевых клеток в узлах, - гистологическая картина имеет сходство с метастатическим поражением при недифференцированной карциноме. Ключевая роль при проведении дифференциального диагноза между НСКЛХ и ALK-отрицательной анапластической крупноклеточной лимфомой принадлежит иммуногистохимическому исследованию [137]. Вариант НСКЛХ как правило является ЭБВ-негативным [84].

Смешанно-клеточный вариант кЛХ (СККЛХ) встречается в 22% случаев у детей младше года, 8.5% у детей и подростков в возрасте 10-19 лет и 17% у взрослых. При этом стоит заметить, что с возрастом вероятность развития СККЛХ возрастает [21]. Пораженный лимфатический узел полностью утрачивает кортико-медуллярную дифференцировку, клетки БШР обнаруживаются в смешанной реактивной популяции клеток, состоящей из лимфоцитов (в основном, Т-лимфоцитов), гистиоцитов, плазматических клеток, нейтрофилов и эозинофилов [84]. Дифференциальный диагноз должен учитывать периферические Т-клеточные лимфомы. Вариант СККЛХ чаще является ЭБВ-положительным [124].

Вариант лимфоидного преобладания кЛХ (ЛПКЛХ) встречается у детей с частотой 2.9%, у взрослых – 3.4% [110]. Гистологически характеризуется достаточно мономорфной картиной с небольшими и часто сливающимися нодулями малых лимфоцитов мантийной зоны, содержащими зародышевые центры. Опухолевые клетки диффузно и разрозненно располагаются в клеточном окружении. Примерно половина случаев ЛПКЛХ является ЭБВ-ассоциированными [97].

Вариант лимфоидного истощения кЛХ (ЛИКЛХ) является самым редким вариантом кЛХ: частота у детей составляет 0.3%, у взрослых – 1.7% [21]. Ретикулярный («саркоматозный») вариант ЛИКЛХ морфологически характеризуется относительно большим содержанием клеток БШР, иногда встречается фиброгистиоцитарный вариант – диффузный фиброз лимфатических узлов с малым количеством опухолевых клеток. Проведение иммуногистохимического исследования позволяет дифференцировать PAX5-позитивный ЛИКЛХ от PAX5-негативной (и ALK-негативной) анапластической крупноклеточной лимфомы [137]. ЛИКЛХ чаще ассоциирован с ЭБВ [84].

Тип нодулярного лимфоидного преобладания ЛХ (НЛПЛХ) морфологически имеет выраженное сходство с ЛПКЛХ, для проведения дифференциальной диагностики необходимо иммуногистохимическое исследование – в отличие от клеток БШШ клетки ЛП экспрессируют CD20 и CD45, но не экспрессируют CD30 и CD15. ЛП в ткани опухоли располагаются в больших нодулях из наивных В-лимфоцитов, окруженных фолликулярными дендритными клетками. Диффузный вариант НЛПЛХ характеризуется отсутствием фолликулярного микроокружения, и должен быть дифференцирован от крупноклеточной В-клеточной лимфомы [18, 58, 59].

1.7 Клиническая картина заболевания

Клинические признаки ЛХ обусловлены локализацией первично пораженных лимфатических узлов или экстранодальных органов. В случае периферической лимфаденопатии (ЛАП) в дебюте заболевания отмечается длительное безболезненное увеличение лимфатических узлов чаще шейных групп, надключичных или подключичных лимфатических узлов. Также может развиваться и генерализованная лимфаденопатия.

Патологические цитокин-обусловленные симптомы ЛХ (В-симптомы) имеют большое значение в качестве свидетельства генерализации процесса и для оценки прогноза заболевания. К В-симптомам относятся необъяснимая лихорадка выше 38С, потеря 10% массы тела и более в течение предыдущих 6 месяцев, проливные ночные поты [45]. Ранее к В-симптомам относились специфическая сыпь по типу «крапивницы» и кожный зуд, однако в связи с редкой встречаемостью в настоящее время данные симптомы исключены из самостоятельных критериев. В-симптомы диагностируются у 39% пациентов детского и подросткового возраста, и почти в половине случаев – у пациентов старше 18 лет [21].

В клинических и биохимических анализах крови специфические изменения отсутствуют. Наблюдаемые увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоз, лимфопения, как правило, обусловлены распространенностью процесса с вовлечением костного мозга.

Также могут встречаться такие аутоиммунные нарушения, как нефротический синдром, гемолитическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения [70, 114].

В редких случаях у пациентов наблюдаются неврологические паранеопластические синдромы: лимбический энцефалит, мозжечковая дегенерация, гранулематозный ангиит. Интересно, что у некоторых пациентов аутоиммунные неврологические нарушения развиваются спустя годы после перенесенной ЛХ. Это может быть обусловлено иммунологическими

нарушениями, обусловленными злокачественным новообразованием, или иммуносупрессией, предрасполагающей к иммуно-опосредованным синдромам [56]. Вовлечение в патологический процесс при ЛХ периферических нервных сплетений или волокон выявляется при проведении ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ, для подтверждения специфического поражения необходима биопсия [132].

Наличие или отсутствие В-симптомов наряду с такими факторами, как стадия заболевания, объем опухоли и пол пациента, определяет тактику лечения в рамках протокола терапии [44].

1.8 Оценка лимфаденопатии у пациентов с ЛХ

У большинства пациентов с ЛХ изменены шейные или надключичные лимфатические узлы, поэтому при физикальном осмотре необходимо тщательно обследовать все группы периферических лимфоузлов. Обычно увеличение лимфоузлов продолжается в течение недель или даже месяцев. При пальпации лимфоузлы множественные (иногда образуют конгломерат), плотно-эластической консистенции, спаянные с окружающими тканями, безболезненные [21, 47, 93].

Лимфаденопатия средостения характерна для гистологического варианта НСКЛХ и на момент диагностики наблюдается в 80% случаев [84]. 30-40% экстранодального поражения приходится на селезенку, 25% – на легкие и кости. Первичное поражение лимфатических узлов ниже диафрагмы встречается значительно реже – в 3-10% случаев [10].

При наличии ЛАП у детей необходимо исключать злокачественную этиологию процесса, в том числе, лимфому Ходжкина, в следующих ситуациях: пациенты с хронической ЛАП (особенно в случае хронической шейной ЛАП), генерализованной или надключичной ЛАП; при отсутствии эффекта на проводимую эмпирическую антибактериальную терапию или ухудшении состояния на фоне терапии; при наличии у пациента системных симптомов [36, 71, 78, 93, 134, 145]. С другой стороны, системные симптомы должны быть

дифференцированы от проявлений хронических воспалительных заболеваний или аутоиммунных заболеваний [98].

Правильная интерпретация клинических данных в случае ЛАП опухолевой этиологии может снизить количество биопсий у пациентов с доброкачественной ЛАП и повысить – в случае злокачественной, сокращая необходимое для верификации диагноза время [143].

1.9 Значение биопсии пораженных лимфатических узлов при ЛХ

При подозрении на ЛХ необходимо проведение биопсии увеличенного лимфатического узла.

Показаниями к биопсии увеличенного лимфатического узла у детей являются [20, 31, 89, 99, 107, 109, 119]:

1. Подозрение на онкологический процесс (гемобластозы, метастазы солидных опухолей).
2. ЛАП неясной этиологии, персистирующая 4-6 недель без ответа на проводимую антибактериальную терапию.
3. Постоянное увеличение лимфатических узлов на протяжении 2 и более недель.
4. Лимфоузлы размерами более 2.0-2.5 см.
5. Надключичная ЛАП.
6. Патология рентгенограмм ОГК.
7. Увеличенные внутригрудные/внутрибрюшные лимфоузлы по данным рентгенографии или КТ.
8. Системные синдромы: лихорадка, потеря веса, ночные поты, артралгия.
9. Гепатоспленомегалия.
10. Изменения в анализах крови: би- и панцитопения, длительно персистирующие острофазовые белки.

В 13-15% случаев выполненных биопсий у детей гистологически подтверждается онкологический процесс, при этом 67% приходится на ЛХ [105,

109]. До конца не ясно, является ли прогрессивная трансформация зародышевых центров (ПТЗЦ) как разновидность реактивной гиперплазии предопухолевым состоянием [115]. Тем не менее, данные проводимых исследований выявили корреляцию между ПТЗЦ и ЛХ, в частности НЛПЛХ [27].

При наличии показаний к биопсии увеличенного лимфатического узла методом выбора является открытая биопсия. Несмотря на тот факт, что современные технологии иммуногистохимических (ИГХ) исследований повысили чувствительность и специфичность тонкоигольной аспирационно-пункционной биопсии [57, 67, 142], открытая биопсия с гистологическим исследованием остается «золотым стандартом» верификации диагноза при ЛХ в связи с особенностями морфологических изменений лимфатических узлов [101].

1.10 Верификация диагноза

Диагноз ЛХ может быть верифицирован только на основании морфологического исследования пораженного лимфатического узла или органа [17]. В настоящее время предложен следующий объем обследования пациентов с подозрением на ЛХ:

1. Физикальный осмотр с обязательным определением размеров всех пальпируемых периферических лимфоузлов, печени и селезенки.
2. Лабораторные методы обследования:
 - Клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы;
 - Развернутый биохимический анализ крови;
 - Сывороточные иммуноглобулины IgA, IgG, IgM;
 - Стандартная коагулограмма;
 - Диагностика оппортунистических инфекций (ЭБВ, ВПГ 1 и 2 типов, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*);
 - Определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, *Treponema pallidum*;
 - Определение группы крови и резус-принадлежности;

3. Методы функциональной диагностики:

- Электрокардиография (ЭКГ);
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) всех групп периферических лимфатических узлов;
- УЗИ органов брюшной полости (ОБП), забрюшинного пространства и почек.

4. Методы лучевой диагностики:

- Рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях;
- Компьютерная томография (КТ) мягких тканей шеи, органов грудной клетки и малого таза с внутривенным контрастным усилением;
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) пораженных областей – при наличии показаний.

5. Методы радиоизотопной диагностики:

- Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -дезоксиглюкозой (ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ);
- Сцинтиграфия костей скелета с технецием.

6. Инвазивные методы диагностики

- Инцизионная биопсия пораженного лимфатического узла или органа с гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями биопсийного материала;
- Пункционная биопсия костного мозга;
- Трепанобиопсия костного мозга.

Лучевые методы диагностики ЛХ совершенствовались в процессе эволюции технических возможностей. До внедрения в клиническую практику компьютерной томографии с целью выявления опухолевой массы в средостении использовалась рентгенография. Рентгенограммы не предоставляли возможности оценить вероятное специфическое поражение легочной ткани, что стало реальным при проведении КТ. С появлением методов радионуклидной диагностики поражение костей при ЛХ можно было определить с помощью остеосцинтиграфии костей скелета с технецием, а уточнить распространенность

поражения лимфатических узлов и органов – с помощью сцинтиграфии с галлием. Однако чувствительность и специфичность сцинтиграфии с галлием при распространенных стадиях ЛХ составляла 65%. В настоящее время для проведения первичного стадирования, контроля терапии и оценки ответа на терапию широко используется ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ.

1.11 Роль ПЭТ-КТ в диагностике заболевания и контроле терапии

В настоящее время рабочими группами EuroNet-PHL (EuroNet-PHL-C2) и COG (Cancer Oncology Group) всем пациентам для инициального стадирования ЛХ рекомендовано проведение ПЭТ-КТ с 18F-дезоксиглюкозой [73].

Данный метод основывается на разнице скорости метаболизма глюкозы в интактных и злокачественных тканях. Ткани опухоли характеризуются повышенным метаболизмом глюкозы и, следовательно, применение ПЭТ с 18F-ФДГ имеет высокую диагностическую эффективность.

В норме при проведении исследования радиофармпрепарат (РФП) накапливается в тканях с высокой метаболической активностью. У детей распределение РФП отличается от такового у взрослых. У детей в норме накопление происходит в головном мозге, лимфатической ткани Вальдейерова кольца, тимусе, миокарде, разных отделах желудочно-кишечного тракта, печени, мышцах, бурой жировой ткани [116].

Что касается лимфатических узлов, то в целях исключения гипердиагностики ЛХ пораженными считаются лимфоузлы размерами более 1 см, накапливающие РФП [73].

По сравнению с другими рекомендованными для диагностики ЛХ инструментальными методами исследования (УЗИ, КТ, МРТ, остеосцинтиграфия) ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ является более чувствительным (95,9%) и специфичным (99,7%) методом [80].

ПЭТ-КТ принадлежит ключевая роль не только в определении инициальных очагов поражения, но и в оценке эффективности терапии [9, 105]. Промежуточная

ПЭТ-КТ как правило проводится после 2 индукционных циклов химиотерапии, при этом в случае выявления областей гиперфиксации РФП может потребоваться интенсификация терапии. Если остаточная опухоль, характеризующаяся накоплением РФП, выявляется по результатам контрольной ПЭТ-КТ после окончания программной химиотерапии, при проведении лучевой терапии увеличивается доза облучения остаточной опухоли [66].

Кроме того, в настоящее время предлагается использовать результаты промежуточной ПЭТ-КТ в качестве прогностических факторов безрецидивной и общей выживаемости пациентов с ЛХ [15]. Исследование A. Gallamini et al. (2007) показало, что результаты ПЭТ-КТ являются более достоверными прогностическими факторами по сравнению со стадией заболевания или наличием экстранодальных очагов поражения [52].

Если по данным промежуточной или контрольной ПЭТ-КТ отмечается отрицательная динамика в виде увеличения зон накопления РФП, предполагается прогрессия заболевания, и в данной клинической ситуации рекомендуется проведение повторной биопсии из очагов гиперфиксации РФП [17].

Таким образом, ПЭТ-КТ применяется для определения стадии ЛХ, оценки ответа на лечение, дифференциальной диагностики остаточной опухоли и фиброзных образований или некроза, раннего подтверждения рецидива [16, 33, 120, 140]. Остается открытым вопрос о взаимозаменяемости КТ и ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ [23, 34, 88]. По мнению исследователей, важным недостатком КТ без внутривенного контрастного усиления является определение пораженных зон на основании анатомических критериев без учета метаболических особенностей опухолевых тканей [77]. Результаты исследований M. Picardi et al. (2011) и E. Bednaruk-Młyński et al. (2014) показывают, что ПЭТ-КТ по сравнению с КТ чаще выявляет экстранодальные поражения, в частности, вовлечение костей, легких, плевры и селезенки. Для пациентов это означает интенсификацию терапии в связи с изменением стадии заболевания [23, 103].

Недостатком ПЭТ-КТ может считаться высокая стоимость исследования [127].

В качестве нового метода диагностики ЛХ у детей в последнее время предлагается использовать ПЭТ, совмещенную с МРТ, однако эффективность данного метода в отношении пациентов с лимфомой Ходжкина нуждается в изучении [111].

1.12 Определение стадии заболевания

Стадирование ЛХ осуществляется согласно классификации Ann-Arbor 1971 г., которая до настоящего времени остается стандартом определения стадии ЛХ у детей [55].

I стадия. Вовлечение одной группы лимфатических узлов или один экстранодальный очаг поражения.

II стадия. Вовлечение 2-х и более групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы или один экстранодальный очаг поражения в сочетании с поражением одной или более групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы (II E).

III стадия. Вовлечение лимфатических узлов или регионов по обе стороны диафрагмы, которое может сопровождаться поражением селезенки (III s), наличием другого экстранодального очага (III E), или их сочетанием (III Es).

IV стадия. Диссеминированное поражение одного или нескольких нелимфатических органов и тканей с или без поражения лимфатических узлов.

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

Для клинической характеристики применяются литерные обозначения: А (отсутствие симптомов интоксикации), В (наличие хотя бы одного из В-симптомов).

Согласно данным проведенных исследований, на момент диагностирования ЛХ у детей I стадия выявляется в 19% случаев, II стадия - в 49%, III стадия - в 19%, IV стадия - в 13% [21].

1.13 Значение шкалы CHIPS

Кроме стадии и симптомов интоксикации на прогноз заболевания влияют иные инициальные факторы. Международной группой ANOD0031 была разработана шкала CHIPS (Childhood Hodgkin International Prognostic Score) для оценки прогноза ЛХ у детей. Были выделены следующие факторы: лихорадка, IV стадия, массивное поражение средостения (отношение размера опухолевых масс в средостении к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте > 0.33), гипоальбуминемия (альбумин < 35 г/л). Каждый пункт оценивается в 1 балл, таким образом, шкала CHIPS ранжируется от 0 до 4 баллов. Согласно результатам анализа 103 пациентов детского возраста с ЛХ, у пациентов с оценкой по шкале CHIPS 0-1 балл 4-летняя общая выживаемость составила 90.5%, тогда как у пациентов с оценкой 2 и более баллов – 76.9% [113].

Однако данная шкала не получила практического распространения, по сравнению с аналогичной шкалой для взрослых IPS (International Prognostic Score).

В настоящее время отсутствуют достоверные генетические биомаркеры для пациентов детского возраста, которые могли бы использоваться для определения прогноза заболевания. Дальнейшее изучение молекулярного патогенеза ЛХ у детей позволит выявить прогностические предикторы и в будущем может привести к появлению специфической таргетной терапии [72].

1.14 Эволюция подходов к лечению ЛХ

Первыми попытками лечения ЛХ было хирургическое удаление пораженных лимфатических узлов. После открытия К.Рентгеном в 1896 г. X-излучения началось применение лучевых методов терапии ЛХ. Принципы облучения при лимфоме Ходжкина были сформулированы в 1925 г. R. Gilbert в Швейцарии, и первые результаты радикальной лучевой терапии ЛХ были опубликованы в 1950 г. При суммарной очаговой дозе (СОД) в 18-50 Гр.

показатели 5-летней выживаемости всей группы пациентов составили 51%, 10-летней – 25%. Самыми впечатляющими оказались результаты для пациентов с I стадией – 5-летняя выживаемость в этой группе составила 88%, однако для пациентов с распространенными стадиями по-прежнему не было разработано столь же эффективных терапевтических стратегий. Ситуация кардинально изменилась после внедрения в клиническую практику линейных ускорителей в 1950-х гг., что позволило облучать глубоко расположенные области и уменьшать дозу облучения на окружающие ткани. Н.С.Каплан и V.Peters считаются основателями методики крупнопольного облучения, ими также была установлена оптимальная СОД на пораженные лимфатические узлы при ЛХ в 40-44 Гр. [25]. В дальнейшем в связи с совершенствованием схем полихимиотерапии была сформулирована концепция химиолучевого лечения ЛХ, считающаяся эталоном терапии ЛХ и в наше время.

Первым удачным опытом применения химиопрепаратов при ЛХ считается комбинация МОРР (мехлоретамин, винкристин, прокарбазин и преднизолон), предложенная учеными Национального института рака в США. В 1967 г. были опубликованы первые результаты лечения – в группе из 43 взрослых пациентов с ЛХ частота полных ремиссий составила 81%. Однако в других клиниках достичь подобного результата не удавалось. В связи с выраженной миелотоксичностью и эметогенной токсичностью препарат мехлоретамин в разных исследованиях был заменен на циклофосфамид или хлорамбуцил (СОРР, СIVPP) [4, 96]. Также при длительном наблюдении было показано, что мехлоретамин и циклофосфамид обладают выраженной гонадной токсичностью и значительно снижают фертильность у пациентов мужского пола [26].

В 60-х гг. 20-го века группа противоопухолевых антибиотиков была дополнена открытыми антрациклинами и блеомицином, также был осуществлен синтез нового алкилирующего агента – дакарбазина. Это позволило в 1968 г. группе итальянских исследователей из Института рака в Милане предложить схему АВВД (адрибластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) для лечения пациентов с ЛХ. Частота полных ремиссий у пациентов, получавших лечение ЛХ

по этой схеме, была выше по сравнению с терапией МОРР, однако в течение длительного времени в лечении пациентов детского и взрослого возраста с ЛХ использовалась именно схема МОРР. В дальнейшем проводились сравнительные исследования эффективности МОРР и АВВД; в середине 1970-х гг. было предложено дополнить лечение ЛХ курсами АВВД с лучевой терапией. В 1982 г. по результатам большого рандомизированного исследования было доказано, что показатели выживаемости среди пациентов, получавших АВВД и лучевую терапию, значительно выше по сравнению с пациентами, получавшими только курсы МОРР. Таким образом, была подтверждена эффективность применения АВВД и установлена хорошая переносимость терапии пациентами за счет уменьшения токсичности, что позволило считать комбинацию АВВД и лучевой терапии «золотым стандартом» лечения ЛХ [25]. Катамнестическое наблюдение за пациентами показало снижение риска нарушений фертильности у взрослых пациентов мужского пола после терапии ЛХ курсами АВВД [83, 146].

Однако в полной мере провести анализ нарушений фертильности после лечения ЛХ у пациентов детского и подросткового возраста не представляется возможным, поскольку влияние химиопрепаратов на функции гонад до начала полового созревания не изучено. На клиническом материале было доказано, что у подростков с ЛХ, получавших терапию курсами МОРР, СОПР, АВВД, наблюдалась азооспермия, а гистологические исследования выявляли структурные изменения ткани яичек и аплазию герминативного эпителия [2]. У девочек алкилирующие агенты индуцируют апоптоз ооцитов, что обуславливает снижение фолликулярного резерва; морфологическим подтверждением являлась атрофия яичников [102].

Таким образом, программы лечения детей и подростков с ЛХ должны учитывать не только риск-адаптированный подход к терапии, но и влияние химиопрепаратов на фертильность, что в конечном итоге имеет большое значение для качества жизни пациентов в ремиссии. Таким протоколом терапии является GPOH-HD-2003, в котором всесторонне учтен опыт предшествующих исследований.

1.14.1 Концепция терапии ЛХ у детей с использованием протокола GPOH-HD-2003

В настоящее время лечение пациентов с кЛХ зависит от стадии болезни, наличия или отсутствия В-симптомов и пола.

Одним из распространенных протоколов терапии ЛХ у детей и подростков является протокол GPOH-HD-2003, включающий проведение полихимиотерапии и лучевой терапии на первично пораженные области. Рекомендации GPOH-HD-2003 основаны на предшествующих шести DAL/GPOH терапевтических исследований, которые проводились в рабочей группой в Германии с 1978 г. Целями исследований являются оптимизация терапии и разработка стандартов терапии ЛХ у детей [41].

В зависимости от пола, стадии заболевания и наличия или отсутствия системных симптомов пациенты разделены на три терапевтические группы (ТГ).

Всем пациентам ТГ-1 женского пола проводится 2 цикла ОРРА (винкристин, прокарбазин, преднизолон, доксорубицин), мужского пола – ОЕ*РА (винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубицин). Пациенты 1 терапевтической группы не получают дальнейшей химиотерапии.

Пациентам 2 и 3 терапевтических групп проводится еще 2 или 4 цикла химиотерапии соответственно. Девочки получают дополнительно 2 или 4 цикла СОРР (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, прокарбазин), мальчики – 2 или 4 циклов СОРДАС (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин) [86].

Отличия циклов химиотерапии для пациентов разного пола обусловлено гонадотоксичностью прокарбазина, который является основным химиопрепаратом циклов ОРРА и СОРР. В результате проведенных исследований была выявлена корреляция между полученной кумулятивной дозой прокарбазина и бесплодием у мужчин. В исследовании DAL-HD-90 вместо цикла ОРРА мальчикам проводился ОЕРА, т.е. впервые с целью сохранения фертильности прокарбазин был заменен на этопозид. Кумулятивная доза этопозиды составила

500 мг/м² за один цикл, введение проводилось в течение 4 дней; общая доза этопозиды за два цикла ОЕРА – 1000 мг/м². Таким образом, показатели 5-летней бессобытийной выживаемости для мальчиков приблизились к таковым для девочек (89% и 91%, соответственно). Общая выживаемость за 5 лет в обеих группах составила 98%. [36]. Применение этопозиды значительно снизило частоту нарушения фертильности у мальчиков в ТГ-1, но у мальчиков в ТГ-2 и ТГ-3, получавших циклы СОРР, определялось нарушение содержания ФСГ [86].

В российских исследованиях эффективности программы DAL-HD-90 показатели 5-летней общей выживаемости составили 95.7%, показатели выживаемости без прогрессирования и рецидивов составили 90.3% [1, 13].

В условиях Научно-исследовательского института детской гематологии МЗ РФ под руководством Тюкаловой Н.Р. в 1991-1999 гг. проводилось изучение эффективности протокола DAL-HD-90 в лечении ЛХ у детей и подростков, по результатам которого 5-летняя ОВ составила 92%, БСВ – 84% [14] (Таблица 5).

Таблица 5 – Результаты терапии пациентов с ЛХ по протоколу DAL-HD-90 (данные по [14]), кол-во (%)

Всего больных	95	100%
Смерть во время терапии от осложнений	3	3,1%
Достигли ремиссии	92	96,8%
Рецидив	7	7,3%
Смерть от рецидива	2	2,1%
Вторичная опухоль	1	1%
Потеря наблюдения/Lost of follow-up	16	17%
Полная продолжительная ремиссия/Long complete remission	68	71,6%
Живы	74	77,9%

В следующем исследовании GPOH-HD-95 5-летняя бессобытийная выживаемость для пациентов мужского пола составила 86%, тогда как для женского пола этот показатель равнялся 93%. Вероятно, это было обусловлено

заменой прокарбазина на этопозид в цикле ОЕРА для мальчиков [40, 107]. Одновременно мужской пол был отнесен к неблагоприятным прогностическим факторам в международном прогностическом индексе (IPS, International Prognostic Score), разработанном для пациентов старше 18 лет [41].

Тем не менее, в пилотном исследовании GPOH-HD-2002 химиотерапия без прокарбазина для пациентов мужского пола не потеряла приоритета. Количество введений этопозида в каждом цикле увеличилось с 4 до 5 (ОЕ*РА), таким образом, кумулятивная доза за два цикла составила 1250 мг/м². Однако это значение осталось меньше критической кумулятивной дозы этопозида в 2000 мг/м², приводящей впоследствии к высокому риску развития вторичного острого миелобластного лейкоза [86]. В целях исключения прокарбазина цикл 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.

Предполагается, что в цикле ABVD дакарбазин в кумулятивной дозе 750 мг/м² эквивалентен кумулятивной дозе прокарбазина в 1800 мг/м². Следовательно, кумулятивная доза дакарбазина 750 мг/м² в цикле COPDAC сопоставима с кумулятивной дозой прокарбазина в цикле COPP в 1400 мг/м² [95].

По окончании химиотерапии все пациенты вне зависимости от стадии заболевания получают лучевую терапию в СОД 20 Гр на первично пораженные области (Таблица 6) [63, 86].

Таблица 6 – Поля облучения при ЛХ у детей и подростков (данные по [63])

Анатомическая локализация пораженных лимфатических узлов/органов	Область облучения
Унилатеральные лимфоузлы шеи	Мягкие ткани шеи со стороны поражения+надключичная область
Надключичные лимфоузлы	Надключичная область+мягкие ткани шеи+подключичная область
Подмышечные лимфоузлы	Подмышечная область+над- и подключичная области
Лимфоузлы средостения	Средостение+грудной лимфатический проток+ над- и подключичная области
Грудной лимфатический проток	Грудной лимфатический проток+средостение
Селезенка	Селезенка+подлежащие парааортальные лимфоузлы
Парааортальные лимфоузлы	Парааортальные лимфоузлы+селезенка
Подвздошные лимфоузлы	Подвздошные лимфоузлы+бедренные лимфоузлы

Показатели 5-летней бессобытийной выживаемости пациентов всех терапевтических групп, получавших терапию согласно рекомендациям GPOH-ND-2003, составляют 90%, что свидетельствует о высокой эффективности лечения [86, 87].

1.15 Отдаленные последствия терапии

Современные программы лечения ЛХ характеризуются высокими показателями выживаемости, что позволяет анализировать качество жизни пациентов детского и подросткового возраста после проведения комбинированной противоопухолевой терапии.

В отдаленном периоде существуют высокие риски появления таких осложнений, как вторичные опухоли (в зонах облучения при лучевой терапии),

нарушение фертильности (в основном у мальчиков в связи с высокой кумулятивной дозой алкилирующих агентов), кардиомиопатия (вследствие использования в терапии антрациклиновых антибиотиков, в частности – доксорубицина) [8, 12, 74].

Широко применяемые в терапии ЛХ ингибитор топоизомеразы II этопозид может способствовать развитию вторичного миелобластного лейкоза [129]. В отношении алкилирующих агентов также опубликованы данные о повышенном риске развития рака легких у пациентов, получавших в детском возрасте терапию по поводу ЛХ [124, 133]. В целях снижения риска отсроченных побочных эффектов, программы химиотерапии совершенствуются посредством комбинации наиболее эффективных химиопрепаратов и снижения кумулятивных доз. Например, кумулятивная доза антрациклинового антибиотика доксорубицина в протоколе GPOH-HD-2003 не приводит к развитию кардиомиопатии. Таким образом, в настоящее время такие основные негативные побочные эффекты, как аутоиммунный тиреоидит и пневмофиброз, обусловлены проведением лучевой терапии (ЛТ) [94].

Согласно проведенным исследованиям отсроченных эффектов ранее используемых протоколов, вторые злокачественные опухоли начинают диагностироваться через 15 и более лет после окончания программной терапии ЛХ и локализуются либо в областях полей облучения, либо в непосредственной близости от них. Риск развития вторых опухолей через 20-30 лет после окончания программной терапии ЛХ возрастает в 18.5 раз, при этом риск развития рака молочной железы у женщин возрастает в 57 раз, рака щитовидной железы у женщин и мужчин – в 36 раз [24, 121]. Результаты отечественного исследования показывают высокую распространенность рака щитовидной железы (33.3%) как отдаленного эффекта терапии ЛХ [11].

Примечательно, что повышенный риск развития рака молочной железы во взрослом возрасте характерен для девочек в возрасте старше 9 лет на момент проведения лучевой терапии на область средостения [112]. С целью снижения

риска отсроченных эффектов терапии исследуется возможность уменьшения дозы облучения и коррекции лучевых полей [91].

1.16 Принципы катamnестического наблюдения после окончания программной терапии ЛХ

В настоящее время всем детям и подросткам с ЛХ, получающим программную терапию, в том числе, с использованием протокола GPOH-HD-2003, после окончания полихимиотерапии рекомендовано проведение ЛТ на области первично пораженных лимфатических коллекторов. Поэтому данной категории пациентов показано длительное диспансерное наблюдение.

Согласно рекомендациям протокола GPOH-HD-2003 диспансерное наблюдение начинается через 6 недель после окончания программной терапии и продолжается в течение 5 лет. Начиная с 6-го года после окончания программной терапии, объем обследований в рамках диспансерного наблюдения устанавливается индивидуально. До настоящего времени остается нерешенной проблема преемственности между детскими и взрослыми онкологами в наблюдении молодых взрослых.

Общий план диспансерного наблюдения включает в себя проведение в декретированные сроки физикального осмотра и лабораторных исследований, а также методов функциональной, лучевой и радиоизотопной диагностики.

Основным диагностическим методом, подтверждающим ремиссионный статус пациента, является КТ с внутривенным контрастным усилением всех инициально пораженных областей. Однако вопрос сроков проведения КТ в течение 1-го года после окончания терапии для пациентов с распространенными стадиями заболевания в настоящее время обсуждается. Согласно рекомендациям протокола GPOH-HD-2003, программной терапии КТ проводится 1 раз в 6 месяцев. В соответствии с результатами исследования COG (Children's Oncology Group) 2012 г. предлагается проводить КТ 1 раз в 3 месяца [50, 51, 139].

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика пациентов

В исследование было включено 62 пациента детского и подросткового возраста с впервые диагностированной лимфомой Ходжкина (ЛХ), проходивших программную терапию в рамках протокола GPOH-HD-2003 в условиях отделения онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с 1 января 2003 по 31 декабря 2018 года (главные врачи ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»: к.м.н., профессор, заслуженный врач РФ М. А. Корнюшин, В. Л. Фомина, д.м.н., профессор И. Е. Колтунов, д.м.н., профессор Е. Е. Петряйкина; заведующий отделением онкологии и гематологии, к.м.н. К. Л. Кондратчик). Медиана наблюдения составила 48,12 мес.

Анализ результатов лечения проводился в группе детей и подростков младше 18 лет с морфологически подтвержденным диагнозом классической ЛХ. Критерии исключения: гистологический тип нодулярного лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина (НЛПЛХ), рецидив классической ЛХ, ЛХ как вторичная опухоль, предшествующая химиотерапия или лучевая терапия. Таким образом, в исследование не были включены 4 пациента: 2 пациента с НЛПЛХ по данным гистологического и иммуногистохимического исследований, 1 пациент в связи с достижением возраста 18 лет в процессе первичного обследования, 1 пациентка самостоятельно прекратила лечение (пациентка в возрасте 17 лет осталась без попечения родителей, при этом она имела дочь в возрасте 1 года). В работе рассматривались как ретроспективные, так и проспективные данные пациентов.

Из вошедших в исследование пациентов соотношение мальчики : девочки составило 35 (56%) : 27 (44%). Пациентами детского возраста считались мальчики и девочки младше 13 лет, подросткового возраста – 13 лет и старше. За основу была взята возрастная градация из пилотного протокола GPOH-HD-2002. Возрастные характеристики пациентов до начала специфической терапии

варьировали от 4,7 до 17,6 лет, медиана возраста составила 13,3 года. Число мальчиков младше 13 лет составило 13 человек, девочек – 5 человек. Подростки старше 13 лет преобладали и среди мальчиков (22 пациента), и среди девочек (22 пациента). Возраст мальчиков до начала специфической терапии варьировал от 4,7 до 17,6 лет, медиана возраста составила 12,8 лет. Возраст девочек до начала специфической терапии варьировал от 7 до 17 лет, медиана возраста составила 14 лет.

2.2 Обследование перед началом программной терапии

До начала специфической терапии в соответствии с требованиями протокола ГРОН-НД-2003 всем пациентам выполнялось плановое обследование в следующем объеме:

1. Лабораторные методы обследования (клинико-диагностическая лаборатория ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», заведующие лабораторией Новикова В.М., Буллих А.В.):

- клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы;
- развернутый биохимический анализ крови: общий белок, альбумин + фракции, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, альфа-амилаза, глюкоза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, мочевины, креатинин, С-реактивный белок;
- определение сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM;
- стандартная коагулограмма: АПТВ, фибриноген, протромбин, МНО, протромбиновое время;
- диагностика оппортунистических инфекций с определением иммуноглобулинов классов М и G к ЦМВ, ЭБВ, ВПГ1,2, *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia trachomatis*;
- определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, *Treponema pallidum*;

- определение группы крови и резус-принадлежности.
2. Методы функциональной диагностики (отделение функциональной диагностики ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», заведующие отделением Неижко Л.Ю., Галкина Я.А.):
- электрокардиография;
 - ультразвуковое исследование (УЗИ) всех групп периферических лимфатических узлов;
 - УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и почек.
3. Методы лучевой диагностики (отделение экстренной и неотложной лучевой диагностики, заведующие отделением Мазаев А.П., Горбунов А.В.):
- рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях;
 - компьютерная томография (КТ) мягких тканей шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастным усилением;
 - магнитно-резонансная томография (МРТ) – при наличии показаний.
4. Методы радиоизотопной диагностики (АО «Европейский медицинский центр», заведующий отделением радионуклидной диагностики Пузакин Е.А.; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ, заведующий отделением позитронно-эмиссионной томографии Долгушин М.Б.):
- позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-КТ с 18ФДГ).
 - Инвазивные методы диагностики:
 - инцизионная биопсия пораженного лимфатического узла или органа с гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями биопсийного материала;
 - пункционная биопсия костного мозга;
 - трепанобиопсия костного мозга.

Трепанобиопсия костного мозга из крыла подвздошной кости или заднего гребня тазовой кости проводилась с целью исключения или подтверждения поражения опухолевыми клетками костного мозга.

Все гистологические и иммуногистохимические исследования полученного биопсийного материала осуществлялись в лаборатории патоморфологии патологоанатомического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», заведующие отделением Каск А.А., Талалаев А.Г., Кисляков А.Н.

Гистологический диагноз устанавливался при исследовании биопсийного материала, полученного методом открытой биопсии пораженного лимфатического узла или иного органа. Гистологический диагноз соответствовал гистологической классификации ВОЗ 2017, согласно которой выделяются два типа лимфомы Ходжкина: классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) и лимфома Ходжкина с нодулярным лимфоидным преобладанием (НЛПЛХ). Классическая лимфома Ходжкина разделяется на следующие гистологические варианты: нодулярный склероз (НСКЛХ), смешанно-клеточный вариант (СККЛХ), лимфоидное истощение (ЛИКЛХ) и лимфоидное преобладание (ЛПКЛХ).

У большинства пациентов – 47 детей (76%) был верифицирован вариант НСКЛХ. Гистологический вариант СККЛХ был выявлен у 9 пациентов (15%), ЛПКЛХ – у 4 пациентов (3%). В группе пациентов детского и подросткового возраста с ЛХ, включенных в исследование, не было выявлено ни одного случая ЛИКЛХ.

Всем пациентам (100%) проводилось иммуногистохимическое исследование (ИГХ) биопсийного материала пораженного лимфатического узла или органа (Таблица 7, Таблица 8).

Таблица 7 – Распределение числа CD20+ кЛХ в зависимости от пола, кол-во

	Результаты ИГХ	
	CD20+	CD20-
Мальчики, n=35	17	18
Девочки, n=27	17	10
Всего, n=62	34	28

Таблица 8 – Корреляция вариантов КЛХ у детей в зависимости от CD20+, кол-во

	НС			СК			ЛП		
	Мальчики, n=27	Девочки, n=22	Всего, n=49	Мальчики, n=6	Девочки, n=4	Всего, n=10	Мальчики, n=2	Девочки, n=1	Всего, n=3
CD20+	14	14	28	2	2	4	2	1	3
CD20-	13	8	21	4	2	6			

Таким образом, все образцы (100%) были положительны по CD30 (CD30+), из них положительных по CD20 (CD20+) 34 образца

Среди пациентов с вариантом НСКЛХ CD20+ опухолевые клетки были выявлены в 57%, в случаях с вариантами СКЛХ и ЛПКЛХ – в 40% и в 67%, соответственно.

Проведение лабораторных исследований выполнялось непосредственно перед началом и по окончании очередного курса химиотерапии или при наличии иных показаний.

2.3 Определение распространенности ЛХ

Стадия заболевания определялась при проведении компьютерной томографии мягких тканей шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастным усилением. При наличии показаний проводились магнитно-резонансная томография, ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ (Таблица 9).

Таблица 9 – Методы первичной лучевой диагностики, кол-во (%)

Метод первичной лучевой диагностики	Количество пациентов, n=62	100%
КТ	56	90%
ПЭТ-КТ	11	10%
Рентгенография ОГК в 2 проекциях (*дополнительно к КТ или ПЭТ-КТ)	47	76%*

В нашем исследовании с целью уточнения распространенности поражения 56 пациентам изначально проводилась КТ, 6 пациентам – ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ. Из 6 пациентов, которым в дебюте заболевания была выполнена ПЭТ-КТ, 3 пациентам перед проведением ПЭТ-КТ также проводилась КТ, у 3 пациентов ПЭТ-КТ была основным методом первичной диагностики. 47 пациентам (76%) перед проведением КТ или ПЭТ-КТ проводилась рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях. Результаты рентгенографии не противоречили результатам последующих методов лучевой и/или радиоизотопной диагностики и являлись основанием для продолжения обследования.

ПЭТ-КТ выполнялись на разных ПЭТ-сканерах в условиях НИИ РОНЦ им. Н. Н. Блохина и ОАО «ЕМС», в связи с чем анализ результатов терапии проводился в соответствии с представленными заключениями специалистов по лучевой диагностике. Негативными результатами ПЭТ считались заключения, свидетельствовавшие об отсутствии метаболической активности во всех первично вовлеченных зонах. ПЭТ-позитивными считались заключения, в которых сохранялся высокий уровень накопления радиофармпрепарата (РФП) или отмечалось только снижение интенсивности накопления РФП.

Промежуточная ПЭТ-КТ выполнялась непосредственно перед началом 3 курса ПХТ с целью исключения ложно-отрицательных результатов.

Стадирование ЛХ осуществлялось согласно классификации Ann-Arbor 1971 г., которая является стандартом для определения стадии ЛХ у детей (Таблица 10).

Таблица 10 – Клинические стадии ЛХ классификация Ann Arbor 1971 года (Рейнская)

Стадия	Критерии
I стадия	Вовлечение одной группы лимфатических узлов (I) или один экстранодальный очаг поражения (IE)
II стадия	Вовлечение 2-х и более групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы (II) или один экстранодальный очаг поражения в сочетании с поражением одной или более групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы (IIE)

Продолжение Таблицы 10

III стадия	Вовлечение лимфатических узлов или регионов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сопровождаться поражением селезенки (III _s), наличием другого экстранодального очага (III _E), или их сочетанием (III E _s)
IV стадия	Диссеминированное поражение одного или нескольких нелимфатических органов и тканей с или без поражения лимфатических узлов. Поражение печени и/или костного мозга всегда относится к стадии IV

Вовлечение одиночного экстранодального участка, прилежащего или связанного с пораженным лимфатическим регионом, обозначалось литерой E и не меняло стадию, за исключением поражения печени и/или костного мозга (см. Таб. 6). В случаях поражения легких литера E устанавливалась при выявлении единичного очага в пределах одной доли легкого или расширении корня легкого с гомолатеральной лимфоаденопатией.

Для клинической характеристики применялись литерные обозначения в соответствии с классификацией Ann-Arbor 1971 г. (Таблица 11).

Таблица 11 – Клинические характеристики ЛХ

Символ	Критерии
A	Отсутствие симптомов интоксикации
B	Наличие хотя бы одного из системных симптомов: Необъяснимая (не связанная с инфекционным процессом) лихорадка выше 38С; Потеря 10% массы тела и более в течение предыдущих 6 месяцев; Проливные ночные поты

2.3.1 Поражение лимфатических узлов

Самостоятельными лимфатическими областями считаются:

1. Вальдейерово кольцо (слева и справа);
2. шейные (левые и правые) и надключичные (левые и правые) с подрегионами:

- верхне-шейная область: выше края гортани;
- ниже-шейная область: выше надключичной ямки;
- 3. подключичные (левые и правые): грудные на грудной клетке;
- 4. подмышечные (левые и правые);
- 5. ворот легких (левые и правые): бронхопульмональные;
- 6. средостение с подрегионами:
 - верхнее средостение: до бифуркации;
 - среднее средостение: от ворот до киля грудины;
 - нижнее средостение: до диафрагмы;
- 7. наддиафрагмальные: кармана диафрагмы;
- 8. селезенка;
- 9. ворота селезенки;
- 10. ворота печени;
- 11. мезентериальные: брыжеечные, мезоколон;
- 12. парааортальные: парааортокавальные, параренальные, паралиенальные, парапанкреатические;
- 13. подвздошные (левые и правые): параилиальные;
- 14. паховые (левые и правые): паховые, бедренные.

В соответствии с критериями протокола GPOH-HD-2003 лимфатические узлы считались пораженными, если их максимальный размер превышал 2 см, и интактными, если их максимальный размер составлял менее 1 см. Лимфатический узел 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 лимфоузлы после терапии хорошо сократились, а размеры сомнительного лимфоузла остались прежними, он считался не вовлеченным). Объем опухоли определялся как произведение 3 размеров опухоли (a , b , и c) или по формуле $V = (a \times b \times c) / 2$ (если пораженный лимфоузел или конгломерат лимфатических узлов были эллипсоидной формы).

Был проведен анализ изначально пораженных лимфатических областей у вошедших в исследование пациентов (Таблица 12).

Таблица 12 – Частота инициального поражения лимфатических областей, кол-во (%)

Локализация	Количество пациентов	
	n=62	100%
Шейные	47	76%
Средостение	38	61%
Надключичные	25	40%
Подключичные	15	24%
Подмышечные	12	19%
Парааортальные	9	15%
Мезентериальные	6	10%
Лимфоузлы ворот легких	5	8%
Ворота печени	3	5%
Иные внутрибрюшные лимфоузлы	3	5%
Ворота селезенки	2	3%
Наддиафрагмальные	1	2%
Подвздошные	1	2%
Паховые	1	2%
Бедренные	1	2%
Вальдейерово кольцо	0	0%

У пациентов, включенных в анализ, наиболее часто встречалось поражение лимфатических узлов переднешейных и заднешейных групп (76%), средостения (61%), надключичных (24%) лимфатических узлов. Редко встречающимся оказалось поражение наддиафрагмальных, подвздошных, паховых, бедренных лимфатических узлов – по 2%. В исследуемой группе пациентов не было выявлено ни одного случая поражения лимфатической ткани Вальдейерова кольца.

Также были проанализированы особенности инициального поражения лимфатических узлов у мальчиков и девочек (Таблица 13).

Таблица 13 – Частота инициального поражения лимфатических областей в зависимости от пола, кол-во (%)

Локализация	Мальчики		Девочки	
	n=35	100%	n=27	100%
Шейные	30	86%	21	78%
Средостение	26	74%	23	85%
Надключичные	26	74%	12	44%
Подключичные	14	40%	8	30%
Подмышечные	7	20%	11	41%
Парааортальные	7	20%	5	19%
Мезентериальные	6	17%	2	7%
Лимфоузлы ворот легких	4	11%	2	7%
Иные внутрибрюшные лимфоузлы	3	9%	2	7%
Ворота печени	2	6%	3	11%
Ворота селезенки	2	6%	1	4%
Наддиафрагмальные	2	6%	0	0%
Подвздошные	1	3%	0	0%
Паховые	1	3%	0	0%
Бедренные	1	3%	0	0%
Вальдейерово кольцо	0	0%	0	0%

Так, среди пациентов мужского пола наиболее частым регионом поражения являлись лимфатические узлы переднешейной и заднешейной групп – 86%, а среди пациентов женского пола – средостение (85%). Также ни у одной из девочек не было диагностировано поражения наддиафрагмальных, подвздошных, паховых, бедренных лимфатических узлов.

2.3.2 Экстранодальное поражение

В соответствии с критериями, используемыми в протоколе GPOH-ND-2003, экстранодальным считалось поражение нелимфоидных органов и структур, прилегающих к пораженному лимфатическому региону. Данное поражение

обозначается литерой E (например, легкие, кишечник, кости) и не меняет стадию заболевания. IV стадия заболевания всегда определялась при выявлении у пациента поражения печени и костного мозга.

Плевра считалась вовлеченной в следующих случаях: опухоль прилежит к плевре без инфильтрации ее листка; опухоль прорастает грудную клетку; имеется плевральный выпот, который не является геморрагическим.

Перикард считался вовлеченным в случае, если опухоль тесно прилежала к перикарду или имелся перикардиальный выпот. Диссеминированное поражение легких (стадия IV) определялось в случае наличия более 3 очагов или одного легочного очага диаметром более 10 мм. Если очаги диаметром менее 10 мм, стадия IV не присваивается, так как эти пациенты имеют хороший прогноз.

Легкие считались вовлеченными, если имелось ограниченное поражение в пределах одной доли легкого или расширение корня легкого с гомолатеральной лимфаденопатией.

Поражение печени и селезенки:

1. при поражении печени всегда устанавливалась стадия IV;
2. вовлечение только селезенки без лимфаденопатии классифицировалось как стадия I;
3. увеличение печени, селезенки не означало их поражения;
4. очаговые изменения структуры печени/селезенки, определяемые по данным ультразвукового исследования, характерны для опухолевого поражения. В сомнительных случаях, печень/селезенка считались пораженными, если после проведения двух циклов химиотерапии очаги исчезли или значительно уменьшились в размерах.

У всех включенных в исследование пациентов вовлечение экстранодальных органов различных локализаций всегда сопровождалось поражением лимфатических узлов, в том числе, региональных. Среди пациентов, включенных в исследование, не было выявлено ни одного случая изолированного экстранодального поражения (Таблица 14).

Таблица 14 – Частота экстранодального поражения, кол-во (%)

Локализация	Количество пациентов	
	n=62	100%
Селезенка	7	11%
Костный мозг	2	3%
Легкие	2	3%
Кости	2	3%
Печень	2	3%
Плевра	1	2%
Почки	1	2%
Кишечник	1	2%

В отношении экстранодальных очагов наиболее часто встречалось поражение селезенки – у 7 пациентов (11%). Поражение плевры, почек и кишечника встречалось крайне редко – единичные случаи у 3 пациентов.

Поражение костей устанавливалось при положительной биопсии кости или изменений костей и окружающих их мягких тканей по данным КТ/МРТ (накопление контрастного препарата). Сцинтиграфия с технецием (Tc) не проводилась в связи с отсутствием технических возможностей организации данного метода лучевой диагностики.

Опухолевое поражение костей скелета было диагностировано у 2 пациентов при проведении КТ, ни одному из них не проводилось ПЭТ-КТ.

У одного пациента поражение тела подвздошной кости слева и тела S1 позвонка было выявлено при проведении КТ органов малого таза с внутривенным контрастным усилением.

В случае другой пациентки поражение стеральной трети левой ключицы так же было выявлено при проведении КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением.

Также было проведено сравнение частоты вовлечения экстранодальных областей у пациентов разного пола (Таблица 15).

Таблица 15. Частота экстранодального поражения в зависимости от пола, кол-во (%)

Локализация	Мальчики, n=35		Девочки, n=27	
		100%		100%
Костный мозг	6	17%	1	4%
Селезенка	5	14%	2	7%
Легкие	1	3%	2	7%
Кости	1	3%	1	4%
Печень	1	3%	1	4%
Почки	1	3%	0	0%
Кишечник	1	3%	0	0%
Плевра	0	0%	1	4%

Среди пациентов, включенных в исследование, экстранодальные поражения чаще выявлялись у мальчиков (46%) по сравнению с девочками (30%). В структуре экстранодальных очагов у мальчиков преобладало поражение костного мозга (17%), у девочек – селезенки (7%). Единственный случай поражения плевры встречался у девочки, единичные случаи поражения кишечника и плевры – у мальчиков.

Таким образом, к моменту постановки диагноза у 55 пациентов (89%) наблюдалось увеличение периферических лимфатических узлов, преимущественно шейных, надключичных и подключичных. У 7 пациентов (11%) не было выявлено периферической лимфаденопатии. Среди девочек периферическая лимфаденопатия встречалась у 23 пациенток (85%), среди мальчиков – у 32 пациентов (91%). Длительность анамнеза (время наблюдения пациентов от появления лимфаденопатии до проведения биопсии лимфатического узла или пораженного органа) составляла от 6 до 1085 дней, медиана – 152 дня.

2.4 Распределение пациентов по стадиям

В соответствии с критериями протокола GPOH-HD-2003 у вошедших в исследование пациентов была установлена стадия заболевания перед началом терапии (Рисунок 1).

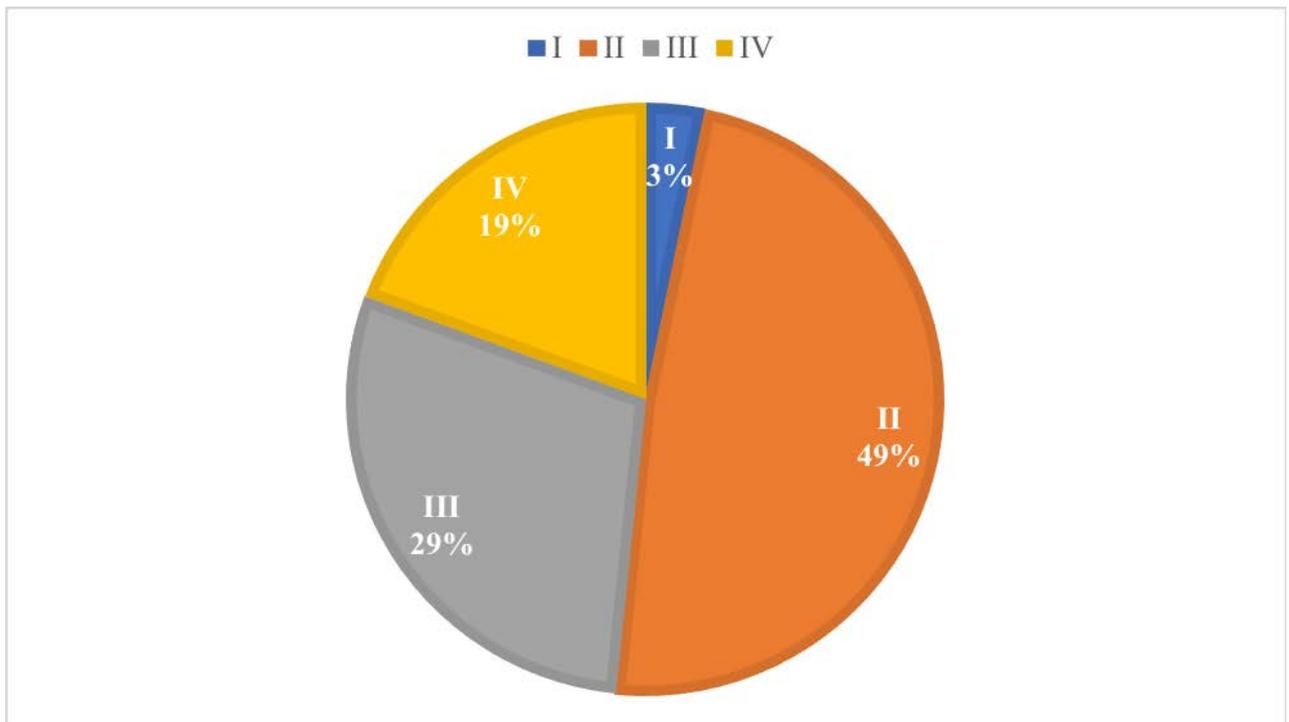


Рисунок 1 – Распределение пациентов по стадиям ЛХ

Как видно из представленной диаграммы, перед началом терапии I стадия заболевания была установлена у 2 пациентов (3%), II стадия – у 30 пациентов (49%), III стадия – у 18 пациентов (29%), IV стадия – у 12 пациентов (19%).

Были проанализированы отличия в инициальном стадировании среди мальчиков и девочек (Таблица 16).

Таблица 16 – Распределение пациентов по стадиям ЛХ в зависимости от пола, кол-во (%)

Стадии ЛХ	Мальчики		Девочки	
	n=35	100%	n=27	100%
I	2	6%	0	0%
II	15	43%	15	55%
III	10	28%	8	30%
IV	8	23%	4	15%

Из представленных данных следует, что среди девочек не было ни одного случая ЛХ I стадии.

Был проведен анализ частоты системных цитокин-обусловленных симптомов (В-симптомов) у пациентов с ЛХ (Рисунок 2).

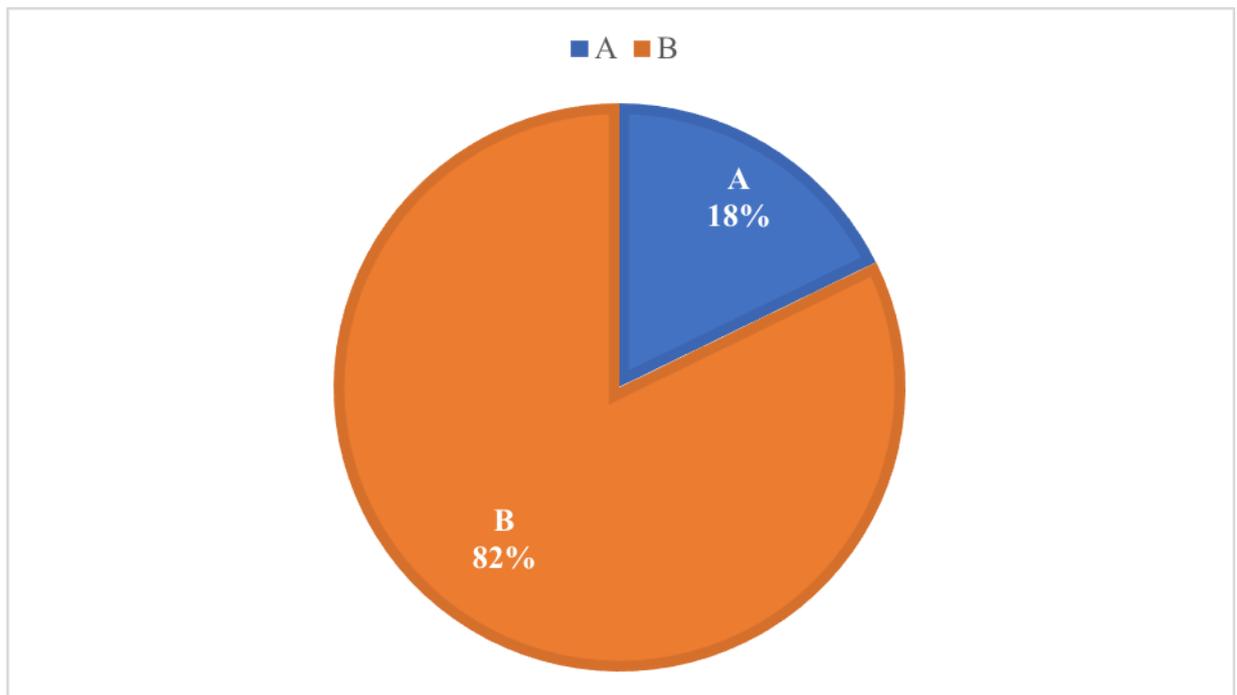


Рисунок 2 – Распространенность «В»-симптомов у пациентов с ЛХ

Таблица 17 – Распространенность «В»-симптомов у пациентов с ЛХ в зависимости от пола, кол-во (%)

Системные симптомы (В-симптомы)	Мальчики		Девочки	
	n=35	100%	n=27	100%
А	9	26%	2	7%
В	26	74%	25	93%

У большинства пациентов (82%, 51 ребенок) клинически были выявлены системные симптомы, у 18% (11 детей) системные симптомы отсутствовали. У девочек системные симптомы в клинической картине отмечались чаще – 25 пациенток (93%) по сравнению с мальчиками – 26 пациентов (74%) (Рисунок 3 и Таблица 17).

Был проведен анализ распределения пациентов с ЛХ по стадиям в зависимости от гистологического варианта ЛХ (Рисунок 3).

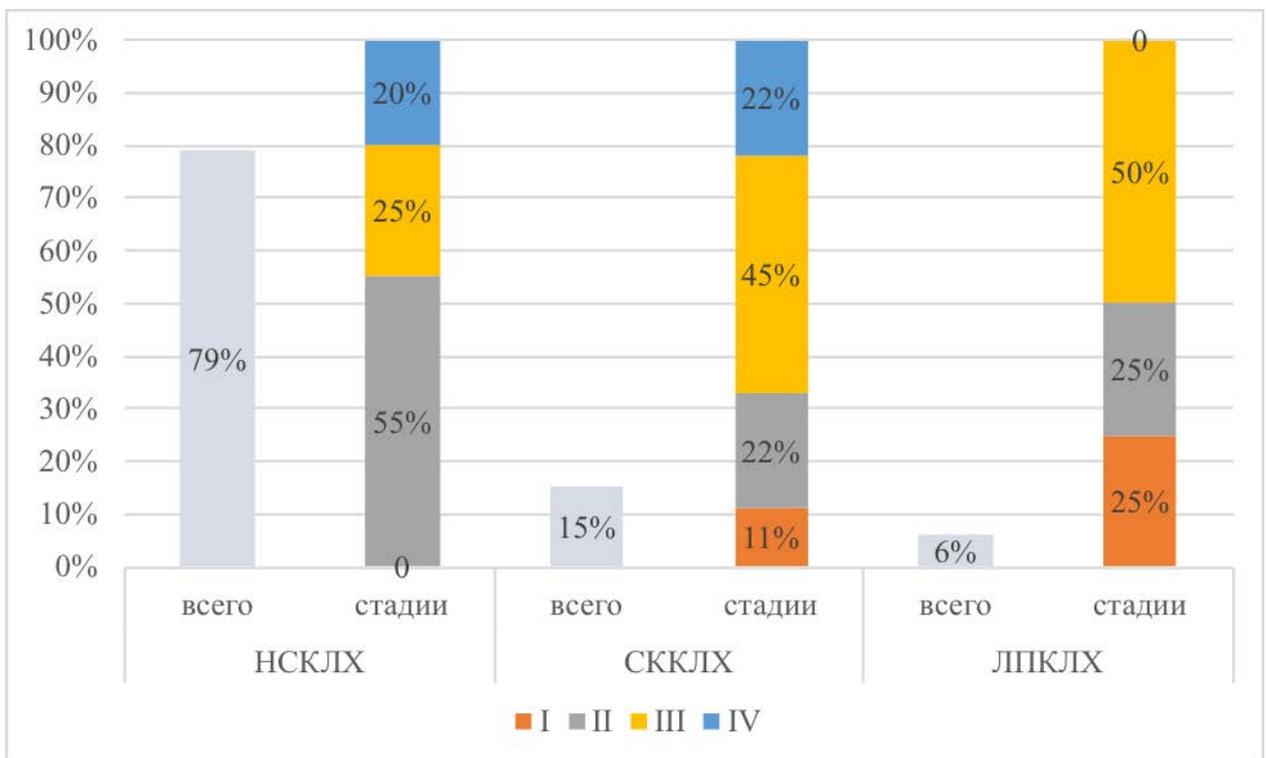


Рисунок 3 – Распределение пациентов по стадиям в зависимости от гистологического варианта ЛХ

Таким образом, у большинства пациентов – 27 детей (55%) с гистологическим вариантом НСКЛХ на момент морфологической верификации ЛХ была выявлена II стадия заболевания. Среди пациентов с гистологическими вариантами СККЛХ и ЛПКЛХ, в 45% (4 детей) и 50% (2 детей) соответственно, перед началом терапии была установлена III стадия заболевания. У 10 пациентов (20%) с гистологическим вариантом НСКЛХ и 2 пациентов (22%) с гистологическим вариантом СККЛХ была установлена IV стадия заболевания.

2.5 Терапия по протоколу GPOH-HD-2003

2.5.1 Терапевтические группы протокола GPOH-HD-2003

В зависимости от пола и стадии заболевания пациенты были стратифицированы на три терапевтические группы (ТГ) (Таблица 18).

Таблица 18 – Терапевтические группы протокола GPOH-HD-2003

Терапевтические группы	Стадии
ТГ-1	IA, IB, IIA
ТГ-2	IE, IIB, IIAE, IIIA
ТГ-3	IIIE, IIIAE, IIIB, IVA/B, IVE

Схема программы GPOH-HD-2003 для лечения детей и подростков с ЛХ представлена на Рисунке 4.

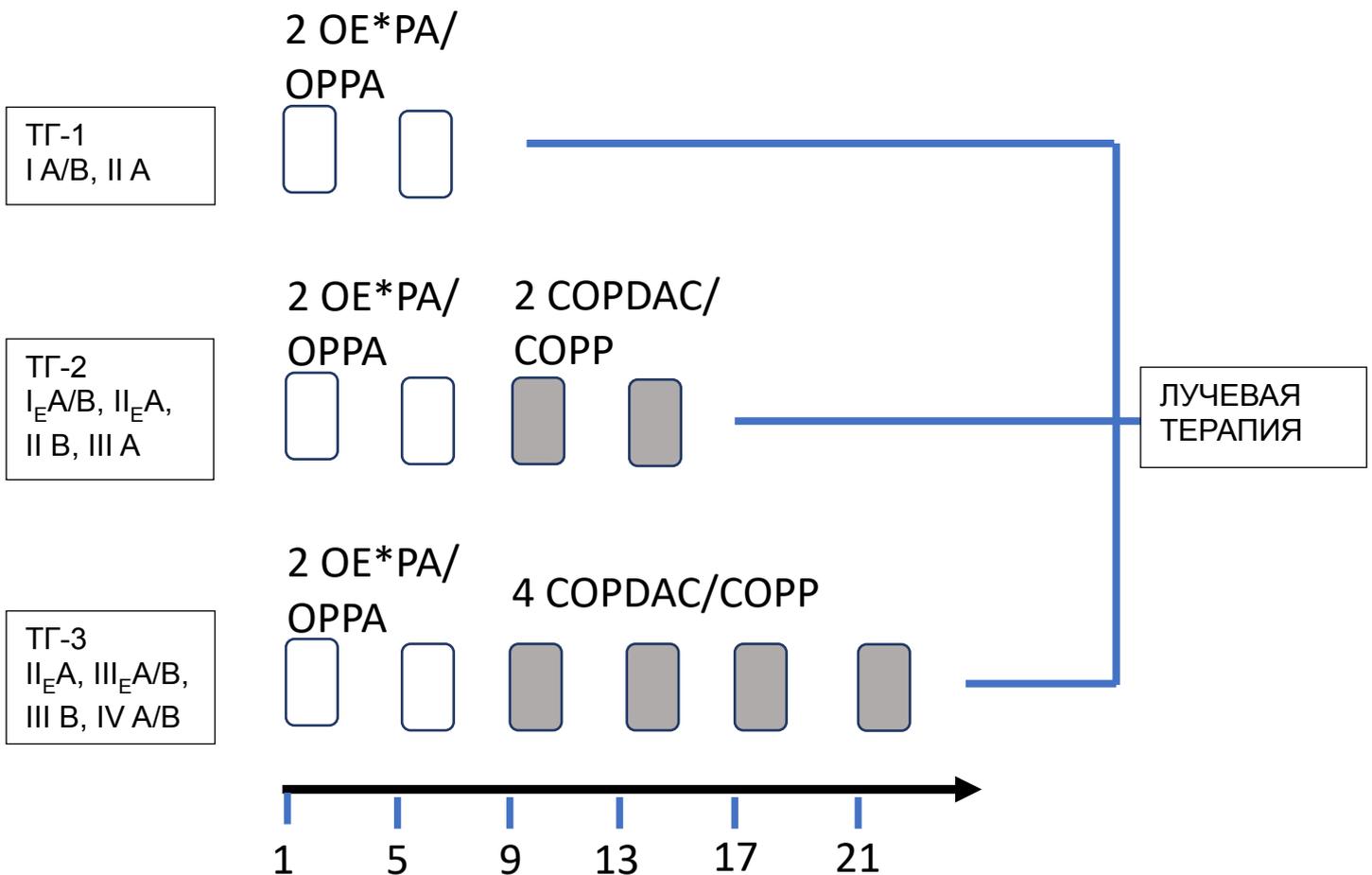


Рисунок 4 – Схема протокола GPOH-HD-2003

Согласно рекомендациям протокола GPOH-HD-2003 вошедшие в исследование пациенты были разделены на терапевтические группы (Таблица 19 и Рисунок 5).

Таблица 19 – Распределение пациентов по терапевтическим группам протокола GPOH-HD-2003, кол-во (%)

Терапевтическая группа	Мальчики		Девочки	
	n=35	100%	n=27	100%
ТГ-1	3	6%	0	0%
ТГ-2	15	43%	15	56%
ТГ-3	17	51%	12	44%

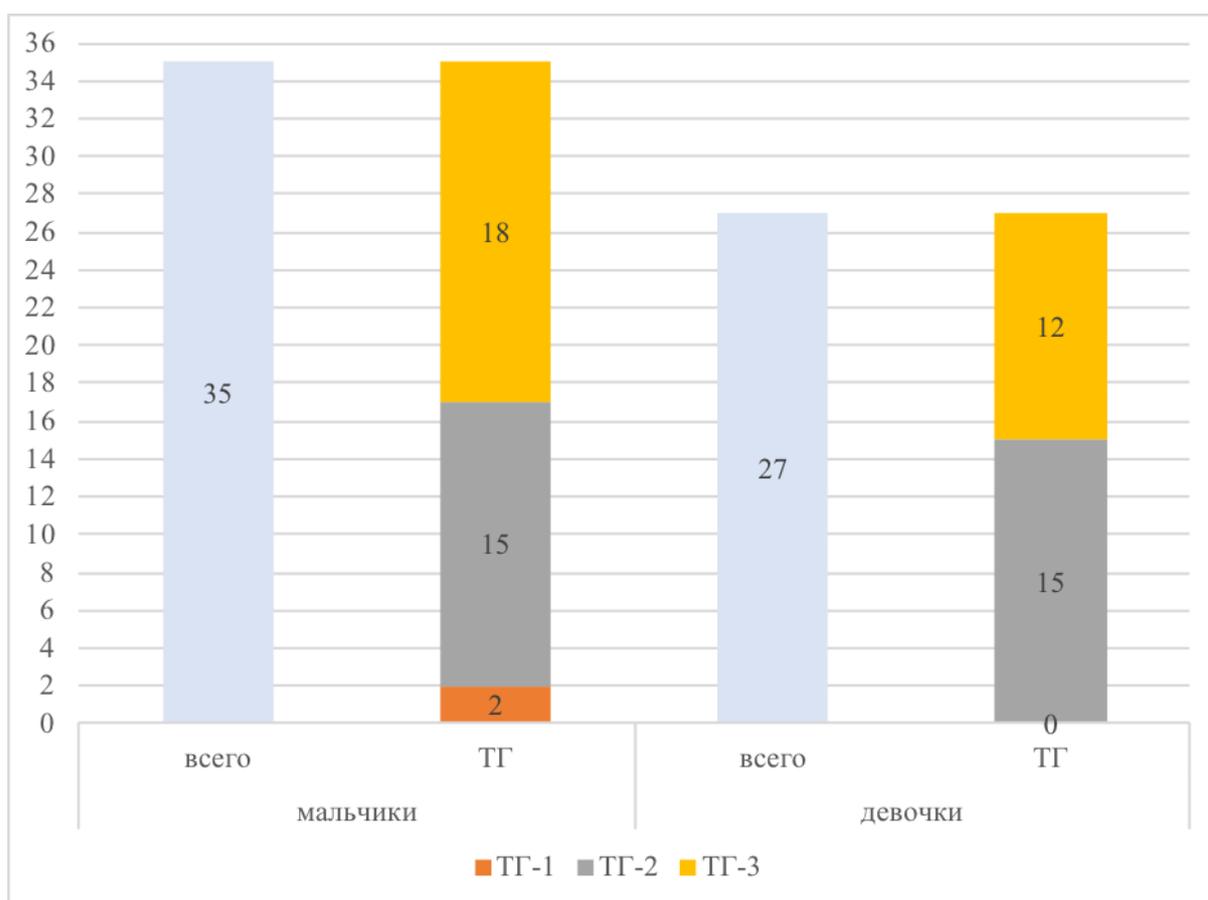


Рисунок 5 – Распределение пациентов по терапевтическим группам протокола GPOH-HD-2003

В ТГ-1 вошли 3 пациента (4%), в ТГ-2 – 30 пациентов (48%), в ТГ-3 – 29 пациентов (48%). Пациентами ТГ-1 были только мальчики, в ТГ-2 было одинаковое количество мальчиков и девочек, в ТГ-3 мальчиков было больше по сравнению с девочками.

После проведения полного комплексного обследования, определения стадии и терапевтической группы, у пациентов начиналась программная терапия в рамках протокола GPOH-HD-2003, соответствующая полу и распространенности процесса. Перед началом лечения родители или законные представители всех пациентов подписывали стандартное информированное согласие на проведение ПХТ.

Все пациенты ТГ-1 получали два индукционных цикла: ОРРА (Рисунок 6) для девочек, ОЕ*РА (Рисунок 7) для мальчиков. В дальнейшем пациенты ТГ-2 и ТГ-3 получали 2 или 4 курса соответственно: СОРР (девочки) (Рисунок 8), СОРДАС (мальчики) (Рисунок 9).

Преднизолон 60 мг/м ² /сут. р.о. день 1 – 15	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Винкристин 1.5 мг/м ² в/в (максимально 2 мг) день 1, 8, 15	•								•						•
Доксорубицин 40 мг/м ² в/в день 1, 15	•														•
Прокарбазин 100 мг/м ² р.о. день 1 – 15	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
День	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

Рисунок 6 – Схема курса ОРРА протокола GPOH-HD-2003

Преднизолон 60 мг/м ² /сут. р.о. день 1 – 15	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Винкристин 1.5 мг/м ² в/в (максимально 2 мг) 03день 1, 8, 15	•							•							•
Доксорубин 40 мг/м ² в/в день 1, 15	•														•
Этопозид 125 мг/м ² в/в день 1 – 5	•	•	•	•	•										
День	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

Рисунок 7 – Схема курса ОЕ*РА протокола GPOH-HD-2003

Преднизолон 40 мг/м ² /сут. р.о. день 1 – 15	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Прокарбазин 100 мг/м ² р.о. день 1 – 15	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Винкристин 1.5 мг/м ² в/в (максимально 2 мг) день 1, 8	•							•							
Циклофосфамид 500 мг/м ² день 1, 8	•							•							
День	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

Рисунок 8 – Схема курса COPP протокола GPOH-HD-2003

Преднизолон 40 мг/м ² /сут. р.о. день 1 – 15	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Дакарбазин 250 мг/м ² день 1 – 3	•	•	•													
Винкристин 1.5 мг/м ² в/в макс. 2 мг. день 1 + 8	•								•							
Циклофосфамид 500 мг/м ² , 60-мин. инф. день 1 + 8	•								•							
День	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	

Рисунок 9 – Схема курса COPDAC протокола GPOH-HD-2003

В качестве базовой сопроводительной терапии с целью профилактики пневмоцистной пневмонии всем пациентам назначался ко-тримоксазол в дозировке 5 мг/кг/сутки по триметоприму 3 раза в неделю per os на протяжении всего периода лечения.

Токсичность химиотерапии оценивалась в соответствии с критериями токсичности CTCEA v.3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, 2006).

Оценка эффективности терапии проводилась согласно рекомендациями протокола GPOH-HD-2003. Ответ на терапию оценивался после проведения 2 курсов ПХТ у всех пациентов; в дальнейшем у пациентов ТГ-2 – после 4 курсов ПХТ, у пациентов ТГ-3 – после 6 курсов ПХТ. Определение ответа на терапию проводилось по данным КТ инициально пораженных регионов или по результатам ПЭТ-КТ. После окончания ПХТ все пациенты направлялись на проведение лучевой терапии.

2.5.2 Лучевая терапия

Согласно рекомендациям протокола GPOH-HD-2003 лучевая терапия (ЛТ) начиналась как можно раньше от окончания химиотерапии, обычно на 14-28 день от приема последней дозы преднизолона последнего курса программной ПХТ.

Лучевая терапия проводилась в условиях ФГБУ "РНЦРР" МЗ РФ на линейных ускорителях Skinic 2100, заведующая детским онкологическим отделением радиотерапии и комплексных методов лечения Аббасова Е.В, и в условиях АО «Европейский медицинский центр» с использованием оборудования TrueBeam и Trilogy, руководитель Центра лучевой терапии Салим Н.

Всем пациентам проводилась лучевая терапия с ограниченными полями облучения первично пораженных областей. Облучению подлежали все инициально пораженные лимфатические узлы, зарегистрированные до проведения химиотерапии. Граница планируемого лучевого воздействия определялась размерами опухоли по окончании химиотерапии с дополнительным захватом 1-2 см. Исключением являлись средостение, парааортальный регион, область таза, где пораженные области облучались с минимизацией воздействия на соседние интактные ткани. Например, в случае поражения средостения планируемый объем облучения (PTV) включал размеры опухоли до проведения химиотерапии с отступом 1-2 см в краниокаудальном направлении. Латеральная граница должна была примерно покрывать средостение, включая медиастинальные и корневые лимфоузлы. В случае лучевой терапии на парааортальные лимфоузлы PTV включал размеры опухоли до терапии с захватом 1-2 см, и латеральная граница совпадала с границей опухоли после окончания лучевой терапии с захватом 1-2 см. Доза лучевой терапии составляла 19,8 Гр.

При инициальном поражении нелимфоидных органов доза лучевой терапии ниже по сравнению с лимфатическими узлами. При необходимости облучения легких СОД составляет 12 Гр., при этом в случае исходно множественных очагов в легких и подтвержденной ОНР проведение ЛТ после ПХТ не показано. Доза облучения при поражении печени или почек составляет 15 Гр.

2.5.3 Определение ответа на терапию по протоколу GPOH-HD-2003

Так как основной целью исследования являлось определение возможности воспроизведения высокоэффективной программы лечения классической лимфомы Ходжкина у детей и подростков GPOH-HD-2003, оценка эффекта проводилась согласно рекомендациям этого протокола.

Общая полная ремиссия (ОПР) устанавливалась если:

- исчезли все симптомы болезни **и**
- нет новых лимфатических или экстранодальных очагов **и**
- **все** первично вовлеченные экстранодальные области или неизмеренные регионы локально не определяются **и**
- **все** рассчитанные остаточные объемы опухоли соответствуют локальной полной ремиссии.

Неподтвержденная полная ремиссия (НПР) устанавливалась если:

- нет ПР **и**
- исчезли все симптомы заболевания **и**
- нет новых лимфатических или экстранодальных очагов **и**
- **все** первично вовлеченные экстранодальные области или неизмеренные регионы не имеют локальной прогрессии **и**
- **все** рассчитанные остаточные объемы соответствуют локальная полная неподтвержденная ремиссия.

Частичная ремиссия (ЧР) устанавливалась если:

- нет ОПР или НПР **и**
- исчезли все симптомы заболевания **и**
- нет новых лимфатических или экстранодальных очагов **и**
- **все** первично вовлеченные экстранодальные области или неизмеренные регионы не имеют локальной прогрессии **и**
- **все** рассчитанные остаточные объемы соответствуют локальной парциальной ремиссии.

Отсутствие ответа на терапию устанавливалось если:

- нет ОНР или ННР или ЧР и
- нет ПРО

Прогрессия (ПРО)/Рецидив (Р) заболевания устанавливались если:

- вновь появляются или сохраняются симптомы заболевания, которые ничем не могут быть объяснены **или**
- появляются новые лимфатические или экстранодальные очаги **или**
- **по крайней мере одна** из первично вовлеченных областей или неизмеренных регионов имеет локальную прогрессию **или по крайней мере один** рассчитанный остаточный объем соответствует локальной прогрессии.

Обязательна биопсия увеличившейся области или нового очага.

Прогрессией/рецидивом заболевания считались:

- **прогрессия** – возникает в течение трех месяцев от окончания терапии (последний день лучевой терапии).
- **ранний рецидив** – возникает между 3 и 12 месяцами от окончания терапии.
- **поздний рецидив** возникает через 1 год от окончания терапии.

2.6 Контрольное обследование после окончания всей программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003

Через 6 месяцев после окончания всей программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003 все пациенты проходили контрольное обследование в условиях отделения онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Контрольное обследование включало в себя следующие методы исследования:

1. Лабораторные методы обследования:

- клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы;
- развернутый биохимический анализ крови: общий белок, альбумин + фракции, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, гамма-

глутамилтрансфераза, альфа-амилаза, глюкоза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, мочевины, креатинин, С-реактивный белок;

- определение сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM;
- стандартная коагулограмма: АПТВ, фибриноген, протромбин, МНО, протромбиновое время;
- диагностика оппортунистических инфекций с определением иммуноглобулинов классов М и G к ЦМВ, ЭБВ, ВПГ 1,2, *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia trachomatis*;
- определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, *Treponema pallidum*;
- определение группы крови и резус-принадлежности.

2. Методы функциональной диагностики:

- УЗИ первично пораженных лимфатических узлов;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и почек.

3. Методы лучевой диагностики:

- КТ мягких тканей шеи и органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением – при инициальном поражении лимфатических узлов и экстранодальных органов выше диафрагмы;
- КТ мягких тканей шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастным усилением – при инициальном поражении лимфатических узлов и экстранодальных органов по обе стороны диафрагмы;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) – при наличии показаний.

2.7 Статистические методы

Отдаленные результаты терапии оценивались по кривым безрецидивной, бессобытийной и общей выживаемости, построенным по методу Каплан-Майер.

Общая выживаемость (OS – overall survival) – рассчитывалась от даты верификации диагноза до даты последнего наблюдения пациента или смерти от любой причины. Общая выживаемость характеризует фактическую выживаемость на срок наблюдения.

Безрецидивная выживаемость (DFS – disease-free survival) – рассчитывалась от даты подтверждения ремиссии до даты выявления рецидива или даты последнего наблюдения пациента, если рецидив не наступил. Безрецидивная выживаемость характеризует пациентов, достигших полной ремиссии.

Бессобытийная выживаемость (EFS – disease-free survival) – рассчитывалась от даты верификации диагноза до даты последнего наблюдения пациента или наступления «отрицательного» события (прогрессирование, рецидив, появление второй опухоли, смерть от любой причины). Бессобытийная выживаемость характеризует всю группу пациентов, вошедших в исследование, и отражает длительность и качество жизни.

События определялись как:

1. Смерть во время терапии – летальный исход в период проведения программной терапии (ПХТ и ЛТ), обусловленный непосредственно основным заболеванием или осложнениями терапии.
2. LFU (lost to follow up) – пациент считался потерянным для наблюдения при отсутствии наблюдения более 1 года.
3. Рецидив – появление опухоли и/или специфических симптомов заболевания после установления ремиссии. При этом ранний рецидив возникает между 3 и 12 месяцами от окончания терапии, поздний рецидив – через 1 год от окончания терапии.
4. Прогрессия – появление или рост опухоли и/или специфических симптомов заболевания в процессе лечения или в течение трех месяцев от окончания терапии (т.е. от последнего дня лучевой терапии).
5. Вторая опухоль – возникновение нового злокачественного образования во время проведения или после окончания программной терапии.

Статистическая обработка материала производилась при помощи программы математической обработки Statistica, версия 10.0 на основе созданной базы данных. Оценка включала корреляционный анализ, анализ по таблицам сопряженности с применением критерия χ^2 , построение кривых выживаемости по методике Kaplan-Meier.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Характеристика пациентов, включенных в анализ эффективности лечения

Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в Таблице 20 и Рисунке 10.

Таблица 20 – Демографические и клинические характеристики пациентов, кол-во (%)

Общее количество	Мальчики		Девочки	
	n=35	100%	n=27	100%
Возраст				
<13	13	37%	5	19%
>13	22	63%	22	81%
Гистологический вариант				
НСКЛХ	27	77%	22	81%
СККЛХ	5	14%	4	15%
ЛПКЛХ	3	9%	1	4%
ЛИКЛХ	0		0	
Стадии				
I	2	6%	0	
II	15	43%	15	55%
III	10	29%	8	30%
IV	8	22%	4	15%
Системные симптомы				
A	9	26%	2	7%
B	26	74%	25	93%
Терапевтическая группа				
ТГ-1	2	6%	0	
ТГ-2	15	43%	15	56%
ТГ-3	18	51%	12	44%

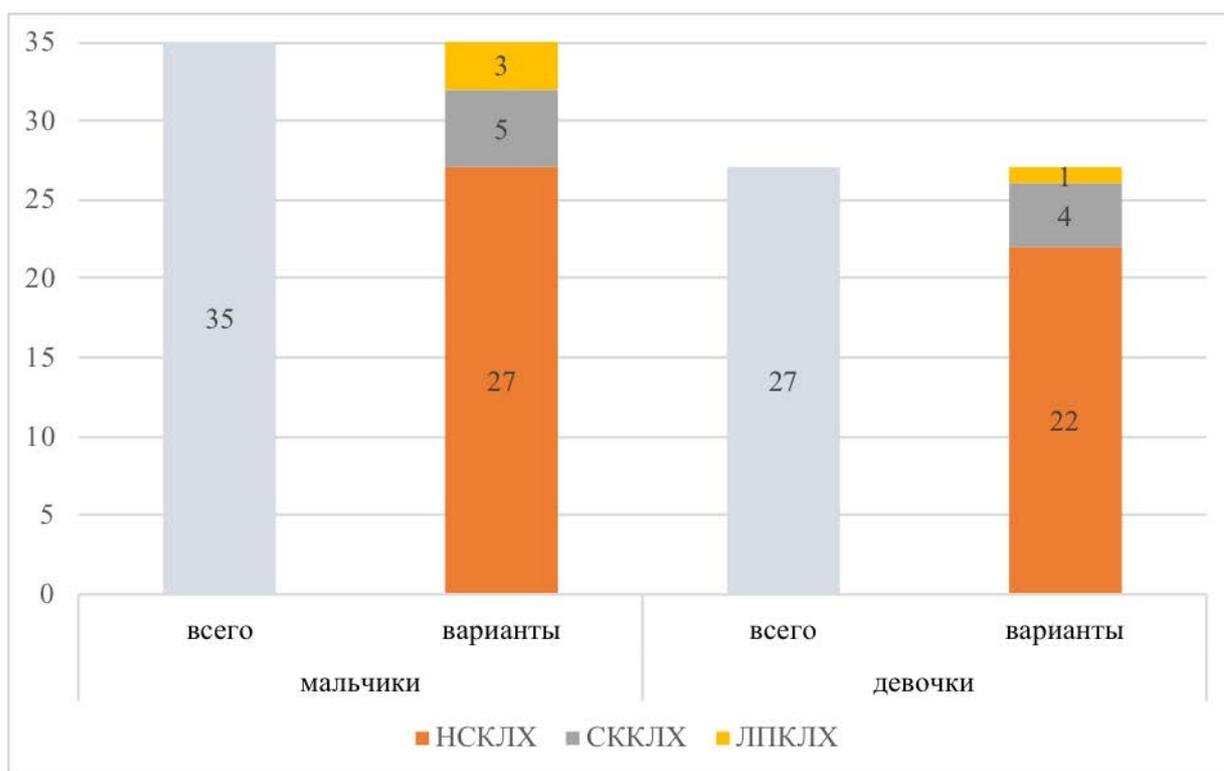


Рисунок 10 – Половозрастное распределение пациентов с учетом гистологических вариантов

В исследуемой группе преобладали пациенты мужского пола: соотношение мальчики:девочки составило 1.3:1 (35 (56%) мальчиков и 27 (44%) девочек). Среди заболевших вне зависимости от пола преобладали подростки старше 13 лет, при этом группу детей младше 5 лет составляли только мальчики.

3.2 Характеристика длительности анамнеза

В исследовании проводился анализ сроков наблюдения пациентов с ЛХ от появления первых симптомов заболевания до морфологической верификации диагноза (Таблица 21).

Таблица 21 – Длительность анамнеза заболевания у пациентов с ЛХ, включенных в исследование, кол-во

Стадии		Длительность анамнеза				
		<1 мес.	1-3 мес.	3-6 мес.	6-12 мес.	>12 мес.
I	A	0	1	0	0	1
	B	0	0	0	0	0
II	A	0	1	1	0	0
	B	6	9	4	6	3
III	A	1	1	1	0	0
	B	1	6	5	3	0
IV	A	0	3	0	1	0
	B	2	1	3	0	2
Всего, n=62		10	22	14	10	6

Фактически у половины пациентов (48%), включенных в исследование, на момент гистологической верификации диагноза были установлены распространенные стадии заболевания (III и IV стадии), и только у 3% (2 ребенка) была установлена I стадия. При этом длительность анамнеза (время наблюдения пациентов от появления лимфаденопатии до проведения биопсии лимфатического узла или пораженного органа) варьировала от 6 до 1085 дней, медиана составила 152 дня. Количество пациентов с длительностью анамнеза до 1 месяца составило 10 человек, 1-3 месяца – 22 человека, 3-6 месяцев – 14 человек, 6-12 месяцев – 9 человек, более 12 месяцев – 6 человек. Таким образом, для абсолютного большинства пациентов (52 ребенка) диагноз злокачественного новообразования был установлен позднее 30 дней с момента появления первых клинических признаков онкологического заболевания.

Иллюстрацией длительного периода диагностического поиска, отсрочившего верификацию диагноза на 13 месяцев, у ребенка раннего возраста служит клинический случай одного из вошедших в исследование пациентов.

Мальчик Х., 5 лет, поступил в отделение онкологии и гематологии МДГКБ в феврале 2017 года для проведения программной терапии по поводу лимфомы Ходжкина.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 1 беременности, протекавшей без особенностей, 1 самостоятельных родов, осложненных интранатальной асфиксией плода. При рождении масса тела 2800 г, длина – 52 см, оценка по шкале АРGAR 7/8 баллов. Психомоторное развитие соответствовало возрасту. Ребенок не относился к группе часто болеющих детей, не состоял на диспансерном учете у профильных специалистов.

В сентябре 2015 г. в возрасте ребенка 3 г. 8 мес. впервые появилось увеличение шейных лимфатических узлов справа, при этом самочувствие ребенка не страдало. Родители обратились к педиатру по месту жительства, врачом было рекомендовано определение в сыворотке крови антител в герпес-вирусным инфекциям. По результатам лабораторного исследования были обнаружены иммуноглобулины классов М и G к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барр. Противовирусной или иммуномодулирующей терапии ребенку не назначалось, мальчик находился под наблюдением врача педиатра. В связи с тем, что в период с сентября 2015 г. по март 2016 г. у мальчика сохранялась шейная лимфаденопатия, родители обратились к хирургу по месту жительства. В марте 2016 г. ребенок был направлен в федеральный центр, где была произведена пункционная биопсия шейного лимфатического узла справа. По результатам цитологического заключения в полученном пунктате не было выявлено атипичных клеток. В дальнейшем отмечалось прогрессивное увеличение шейных лимфатических узлов справа, в связи с чем в условиях ГБУЗ «ДГКБ Святого Владимира ДЗМ» в августе 2016 г. была выполнена открытая биопсия шейного лимфатического узла справа, гистологическое заключение: резкая гиперплазия лимфатического узла без признаков воспаления, усиление митотической активности клеток, местами участки склероза.

На протяжении осени 2016 г. безболезненное увеличение шейных лимфатических узлов сохранялось, и в январе 2017 г. с целью уточнения

этиологии лимфаденопатии мальчик был направлен на консультацию гематолога в консультативно-диагностический центр ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». При первичном осмотре самочувствие ребенка было удовлетворительным. Обращала на себя внимание периферическая лимфаденопатия: пальпаторно определялись единичные подчелюстные лимфатические узлы, увеличенные с обеих сторон до 2 см, слева до 2.5 см, мягко-эластической консистенции, не спаянные с окружающими тканями; конгломерат переднешейных лимфатических узлов справа размерами пальпаторно 5х3 см, плотной консистенции, безболезненные. При проведении пальпации органов брюшной полости отсутствовали признаки гепатоспленомегалии, что впоследствии было подтверждено с помощью УЗИ органов брюшной полости.

В конце января 2017 г. для проведения комплексного обследования мальчик был госпитализирован в отделение гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». В условиях отделения ребенку был проведен комплекс лабораторных и инструментальных методов обследования, пункционная биопсия костного мозга. Показатели клинического и биохимического анализов крови находились в пределах допустимых референтных значений, в гемограмме отмечался микроцитоз. По результатам миелограммы пунктат костного мозга - гиперклеточный, атипичных клеток не обнаружено. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости у пациента была выявлена портальная лимфаденопатия – 3 лимфатических узла максимальными размерами 14х8 мм в проекции ворот печени. В периоде обследования проводился пересмотр гистологических препаратов (блоков и стекол), ранее полученных при проведении открытой биопсии лимфатического узла, дополнительно проводилось иммуногистохимическое исследование. По результатам гистологического заключения была морфологически верифицирована классическая лимфома Ходжкина, вариант нодулярного склероза. Согласно заключению морфоиммуногистохимического исследования трепанобиоптата подтвердилось отсутствие опухолевых клеток в костном мозге.

13.02.2013 ребенок поступил в отделение онкологии и гематологии МДГКБ для дальнейшего наблюдения и лечения. Мальчику была выполнена ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ, по результатам которой отмечен патологический метаболизм шейных и надключичных лимфатических узлов с формированием конгломератов, единичного внутригрудного лимфоузла. Других очагов патологической метаболической активности выявлено не было. После проведения исследования был сформулирован диагноз «Классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, стадия IIВ (с первичным поражением шейных лимфатических узлов справа, надключичных лимфатических узлов с обеих сторон и внутригрудного лимфатического узла)».

При поступлении в отделение тяжесть состояния ребенка определялась наличием системных симптомов (потеря веса). При проведении физикального осмотра было выявлено увеличение надключичных лимфатических узлов до 2.5 см с 2 сторон, сохранялся конгломерат шейных лимфатических узлов справа размерами 5х3 см. С 20.02.2017 г. по 31.07.2017 г. в полном объеме проведены программная полихимиотерапия по протоколу GPOH-HD-2003 и лучевая терапия, после чего у пациента зафиксирована общая полная ремиссия основного заболевания.

Данному пациенту в условиях отделения онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» был проведен полный объем обследования, за исключением ПЭТ-КТ.

3.3 Характеристика ПЭТ-КТ с 18-ФФДГ пациентов, включенных в исследование

В нашем исследовании для определения или уточнения стадии заболевания, контроля терапии (после 2-го курса ПХТ) и оценки эффективности лечения (после 4-го или 6-го курсов ПХТ) использовалась преимущественно КТ. Немногочисленность выполненных ПЭТ-КТ среди вошедших в исследование пациентов детского и подросткового возраста обусловлена отсутствием ПЭТ-КТ в

списке исследований, входящих в перечень исследований, доступных по программе ОМС, до 2017 г. После вступления в силу Приказа №289 от 17.04.2017 г. Департамента здравоохранения г.Москвы «Об организации направления пациентов на позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с рентгеновской компьютерной томографией», стало возможным выполнение ПЭТ-КТ пациентам с диагностированной или доказанной ЛХ.

Таким образом, у большинства пациентов (51 ребенок), вошедших в исследование, с целью установления стадии заболевания, контроля терапии и оценки ее эффективности использовалась КТ.

В случае одного пациента из ТГ-2 на основании результатов промежуточной КТ была изменена программа лечения. По результатам проведенной КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением у пациента после окончания 2-х курсов ОЕРА и 1-го курса СОРДАС была зарегистрирована парциальная ремиссия. Было принято решение провести 2 дополнительных курса СОРДАС. После окончания терапии по данным контрольной КТ у пациента сохранялась парциальная ремиссия.

На разных этапах терапии ПЭТ-КТ выполнялась 11 пациентам, 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 и после окончания лечения (инициально проводилась КТ);
- 1 пациенту ПЭТ-КТ выполнялась после 4-го курса 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).

ПЭТ-КТ проводилась инициально, для контроля терапии и оценки эффективности проведенного лечения 2 пациентам.

В случае одного пациента из ТГ-2, которому ПЭТ-КТ была проведена после завершения программной ПХТ (т.е. после 4-го курса), на основании результатов исследования была изменена программа лечения. Учитывая метаболическую активность инициальных зон поражения (все группы шейных лимфатических узлов, лимфатические узлы средостения) было принято решение о проведении 2-х дополнительных курсов COPDAC. После окончания дополнительных курсов COPDAC пациенту была проведена ПЭТ-КТ с целью оценки эффективности терапии, по результатам исследования был выявлен полный метаболический ответ.

3.4 Выполняемость химиотерапевтического этапа протокола GPOH-ND-2003

В исследуемой группе пациентов выполняемость химиотерапевтического этапа протокола составила 94% – 58 пациентов получили курсы ПХТ в полном соответствии с требованиями протокола. У 4 пациентов (6%) в связи с непосредственными осложнениями химиотерапевтического лечения была произведена отмена одного или нескольких препаратов, входивших в курс ПХТ. При этом в группе пациентов женского пола выполняемость протокола составила 100%, в группе пациентов мужского пола – 89% (31 пациент).

У всех 4 пациентов отменялось введение винкристина и доксорубицина в курсах ОЕРА, при этом у одного пациента был также отменен этопозид. Во всех 4 случаях поводом для отмены ПХТ являлся инфекционный эпизод, обусловленный медикаментозно индуцированной нейтропенией до степени агранулоцитоза. Из них:

1. У 1 пациента из ТГ-1 была прекращена ПХТ на 8-й день 1 курса ОЕРА в связи с инфекционным эпизодом на фоне агранулоцитоза: мукозит грибковой этиологии, энтероколит. Течение инфекционного процесса осложнилось псевдогематурией, острым панкреатитом. В дальнейшем был проведен 3-ий курс ОЕРА.

2. У 1 пациента из ТГ-2 было отменено введение химиопрепаратов (винкристин, доксорубин) 15-го дня 1-го курса ОЕРА в связи с инфекционным эпизодом на фоне агранулоцитоза (энтероколит). После восстановления гемопоэза проводился 2-ой курс ОЕРА, на 15-й день которого не вводились винкристин и доксорубин в связи с агранулоцитозом и тромбоцитопенией; инфекционных эпизодов после данного курса ПХТ не развивалось. В дальнейшем был проведен 3-ий курс ОЕРА без этопоза, который пациент перенес удовлетворительно.

3. У 1 пациента из ТГ-3 было отменено введение доксорубина на 15-ый день 1-го курса ОЕРА в связи с агранулоцитозом и тромбоцитопенией. Развития инфекционного эпизода после данного курса ПХТ не отмечалось, что наиболее вероятно обусловлено превентивным назначением антибактериальной терапии.

4. У пациента из ТГ-3 с молекулярно-подтвержденным синдромом Ниймеген терапия 1-го блока ОЕРА была остановлена на 2-ой день курса в связи с эпизодом лихорадки неясного генеза, в дальнейшем курс был проведен полностью. Однако непосредственно после окончания данного курса у пациента отмечалось развитие жизнеугрожающего состояния (сепсиса). После стабилизации состояния пациента и восстановлении гемопоэза был проведен 2-ой курс ОЕРА, в котором не проводилась терапия 15-го дня (введение винкристина и доксорубина) в связи с выраженной миелотоксичностью (панцитопения), мукозитом грибковой этиологии, энтероколитом.

Среди всех пациентов не было отмечено ни одного случая прекращения полихимиотерапии курсов ОРРА, ОРР, ОРРАС, обусловленных токсичностью применяемых препаратов. Также не было зарегистрировано ни одного случая прекращения полихимиотерапии, обусловленного летальностью во время терапии или низкой комплаентностью пациентов.

У 4 пациентов (6%) были проведены дополнительные курсы ПХТ:

- 1 пациенту из ТГ-1 дополнительно проводился 3-ий курс ОЕРА в связи с осложнениями 1-го курса ОЕРА, потребовавшими прекращения терапии на 8-й день курса (псевдогематурия, стоматит грибковой этиологии, энтероколит);

- 1 пациенту из ТГ-2 дополнительно проводился 3-ий курс ОЕРА без этопозида в связи с осложнениями 1-го и 2-го курсов ОЕРА;
- 1 пациенту из ТГ-2 дополнительно проводились 2 курса COPDAC в связи с парциальной ремиссией при контрольной КТ после окончания 2-х курсов ОЕРА и 1-го курса COPDAC;
- 1 пациенту из ТГ-2 дополнительно проводились 2 курса COPDAC в связи с метаболической активностью инициальных зон поражения по результатам контрольной ПЭТ-КТ после окончания программной ПХТ для ТГ-2.

3.5 Клиническая эффективность химиотерапевтического этапа протокола GPOH-HD-2003

3.5.1 Определение ответа на терапию по протоколу GPOH-HD-2003

Ответ на химиотерапию после 2, 4 или 6 курсов определялся как полная ремиссия, если уменьшение опухоли составляло 95% и остаточный объем опухоли менее или равен 2 мл. Неподтвержденная полная ремиссия определялась, если сокращение объема опухоли составляло 75% или остаточный объем опухоли менее или равен 2 мл, частичная ремиссия – если объем опухоли составлял 50% от первоначального или остаточный объем опухоли менее или равен 5 мл.

3.5.2 Непосредственный эффект после химиотерапевтического этапа в зависимости от гистологического варианта ЛХ и терапевтической группы

В исследовании проводился анализ эффективности химиотерапевтического этапа у детей и подростков с ЛХ (Таблица 22).

Таблица 22 – Эффект химиотерапии в зависимости от гистологического варианта ЛХ, кол-во (%)

Эффект терапии	НСКЛХ		СККЛХ		ЛПКЛХ		всего, n=62	100%
	n=49	100%	n=9	100%	n=4	100%		
ОПР	6	12%	2	22%	3	75%	11	18%
НПР	27	55%	4	44%	1	25%	32	52%
ПР	16	33%	3	33%			19	31%

Полученные результаты свидетельствуют о том, что после окончания программной химиотерапии у 18% пациентов установлена общая полная ремиссия, у 30% – частичная ремиссия, у 52% – неподтвержденная полная ремиссия. Среди пациентов с нодулярным склерозом в 12% случаев установлена общая полная ремиссия, в 33% – частичная ремиссия, в 55% – неподтвержденная полная ремиссия. Среди пациентов со смешанноклеточным вариантом у 2 пациентов установлена общая полная ремиссия, у 3 пациентов – частичная ремиссия, у 4 пациентов – неподтвержденная полная ремиссия. Среди пациентов с вариантом лимфоидного преобладания у 1 пациента установлена неподтвержденная полная ремиссия, у 3 пациентов – общая полная ремиссия.

Также проводился анализ эффективности химиотерапевтического этапа у пациентов с ЛХ в различных терапевтических группах (Таблица 23, Рисунок 11).

Таблица 23 – Эффект терапии в зависимости от программы лечения терапевтических групп, кол-во (%)

Эффект терапии	ТГ-1		ТГ-2		ТГ-3		всего, n=62	100%
	n=3	100%	n=30	100%	n=29	100%		
ОПР	2	67%	5	16%	4	14%	11	18%
НПР	1	33%	17	57%	14	48%	32	52%
ПР			8	27%	11	38%	19	30%

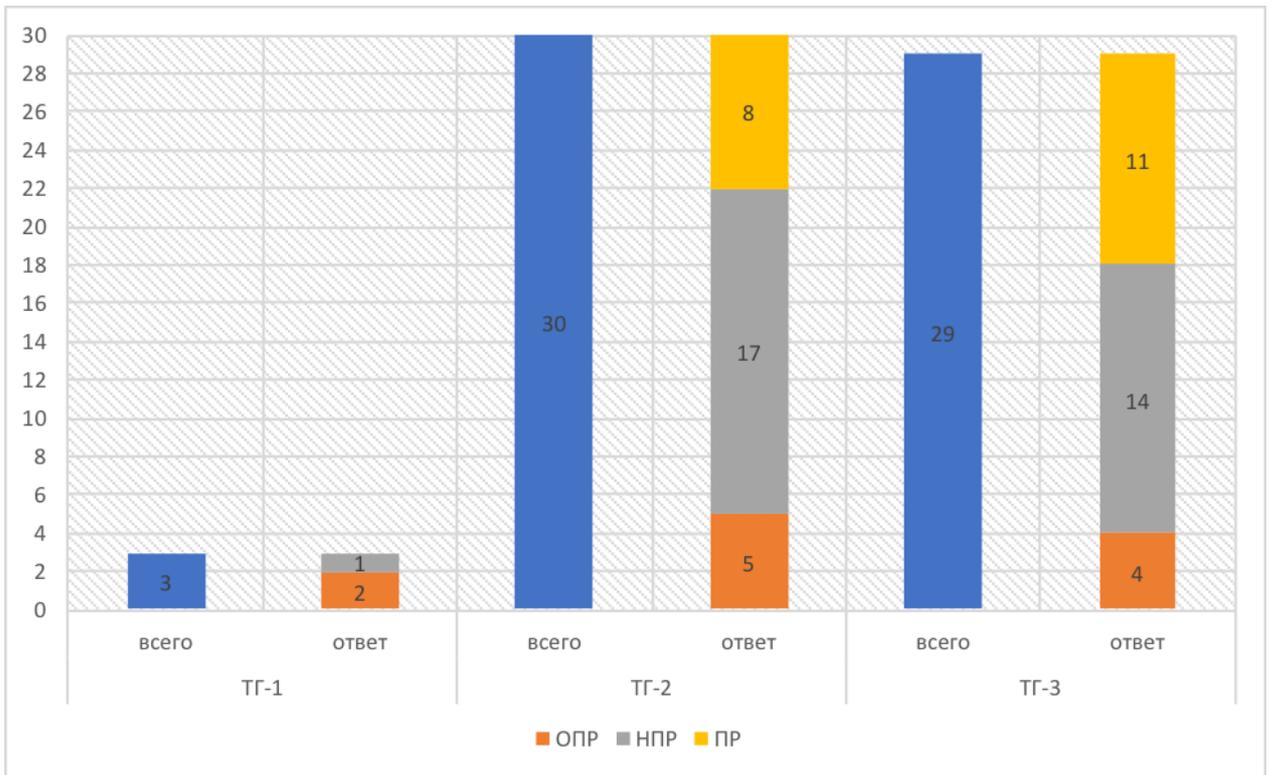


Рисунок 11 – Эффект терапии в зависимости от гистологического варианта ЛХ

В числе пациентов ТГ-1 у 2 пациентов установлена общая полная ремиссия, у 1 пациента – неподтвержденная полная ремиссия. Из пациентов ТГ-2 общая полная ремиссия установлена в 16% случаев (5 пациентов), неподтвержденная полная ремиссия – в 57% (17 пациентов), парциальная ремиссия – в 27% (8 пациентов). Среди пациентов ТГ-3 общая полная ремиссия установлена в 14% случаев (4 пациента), неподтвержденная полная ремиссия – в 48% (14 пациентов), парциальная ремиссия – в 38% (11 пациентов).

3.6 Отдаленные результаты программной терапии по протоколу GPOH-ND-2003

Программная терапия согласно рекомендациям протокола GPOH-ND-2003 была полностью выполнена 62 пациентам в возрасте от 4.7 до 17.6 лет. Эффект программы лечения оценивался по результатам контрольного обследования через 6 месяцев после окончания всей программной терапии, включавшей как химиотерапевтический, так и лучевой этап (Таблица 24).

Таблица 24 – Характеристика пациентов с ЛХ после окончания всей программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003, кол-во (%)

Характеристика	n	%
Все пациенты/All patients	62	100
Смерть в индукции/Induction death	0	0
Отсутствие ответа/Nonresponder	0	0
Достигли ремиссии/Remission	62	100
Рецидив/Relapse	0	0
Смерть в ремиссии/Death in remission	0	0
Вторичная опухоль/Second malignancy	0	0
Потеря наблюдения/Lost of follow-up	0	0
Полная продолжительная ремиссия/Long complete remission	62	100

После проведения лучевого этапа полная ремиссия констатирована у всех 62 пациентов – 100%.

Медиана наблюдения пациентов составила 48,12 мес. Не было зафиксировано ни одного летального случая, обусловленного проведением терапии в рамках протокола GPOH-HD-2003, или прогрессии на фоне проводимого лечения. К 31 декабря 2018 г. 1 пациент считался вышедшим из-под наблюдения, 61 пациент жив, не зарегистрировано ни одного случая рецидива ЛХ или развития вторичных опухолей.

Результаты терапии оценивались по кривым безрецидивной, бессобытийной и общей выживаемости, построенным по методу Каплан-Майер (Рисунок 12, Рисунок 13, Рисунок 14).

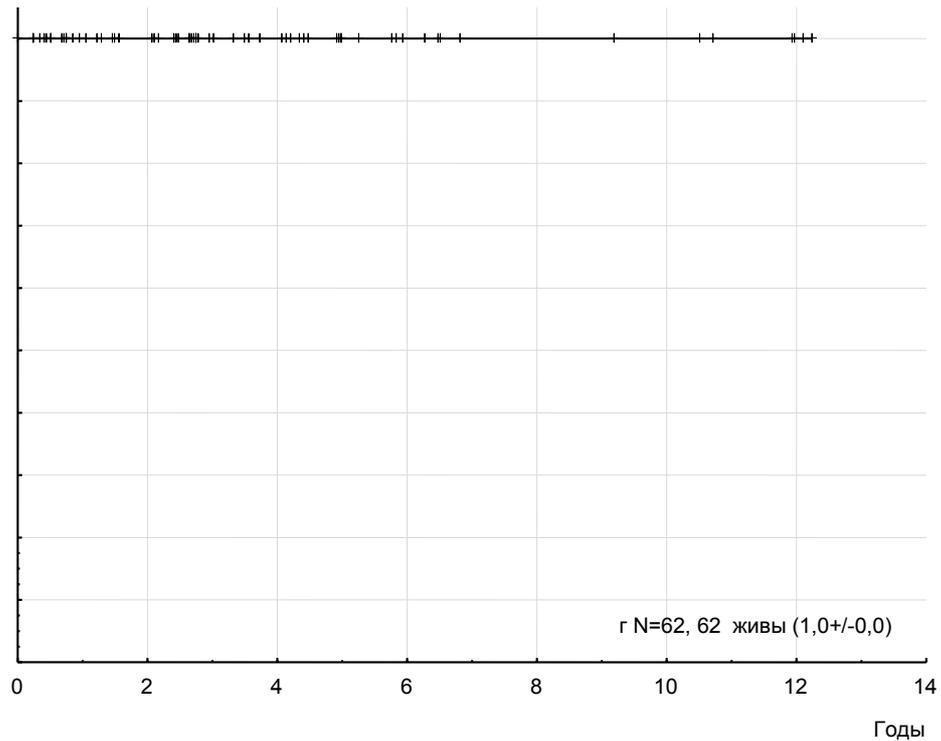


Рисунок 12 – 5-летние показатели общей выживаемости пациентов с ЛХ после программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003

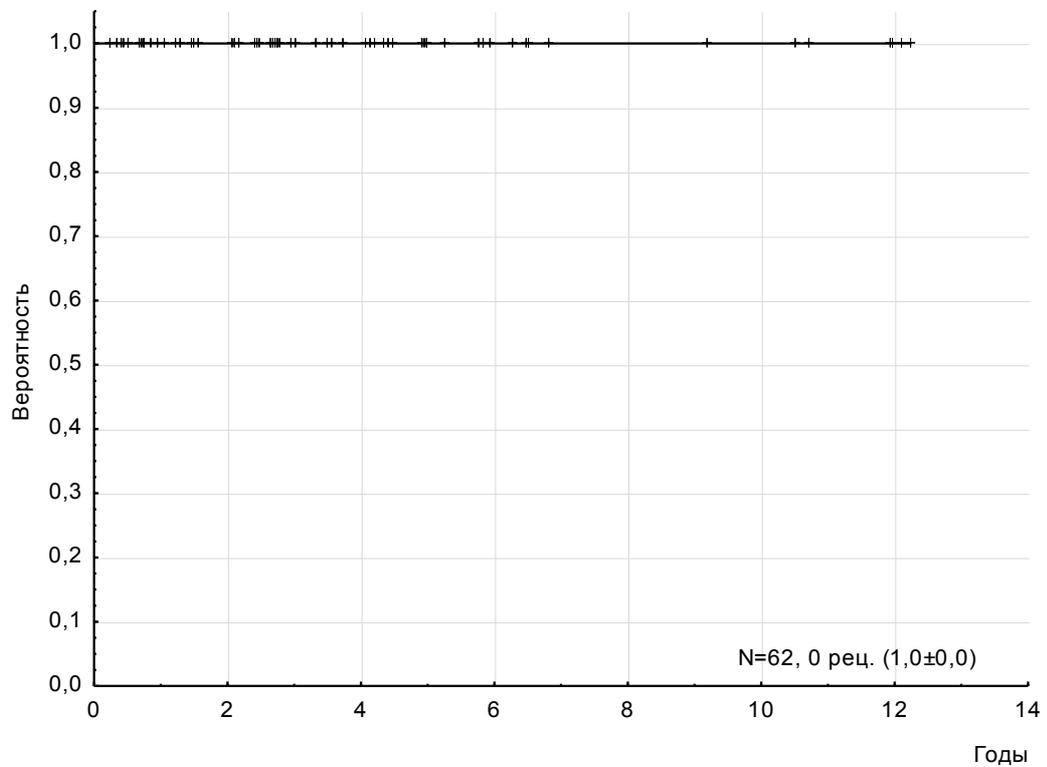


Рисунок 13 – 5-летние показатели безрецидивной выживаемости пациентов с ЛХ после программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003

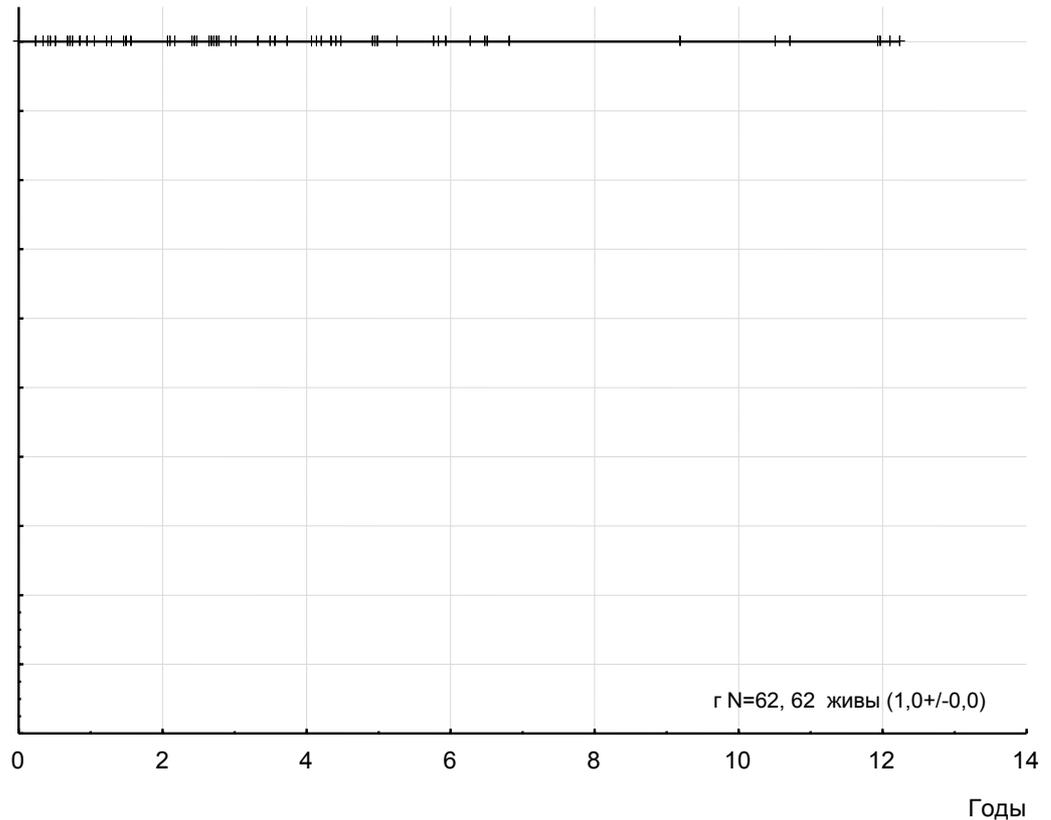


Рисунок 14 – 5-летние показатели бессобытийной выживаемости пациентов с ЛХ после программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003

Таким образом, согласно полученным данным, в группе участвовавших в исследовании пациентов все пациенты достигли полной ремиссии после окончания всей программы лечения и при медиане наблюдения 48,12 мес.; значения показателей 5-летней ОВ, БРВ и БСВ составили 100% вне зависимости от возраста, пола, стадии заболевания, степени миело- и органной токсичности.

В проводимом нами исследовании среди 62 пациентов не было зарегистрировано ни одного случая летальности, обусловленной проведением терапии, рецидивом ЛХ или развитием вторичных опухолей.

ГЛАВА 4. ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ ПО ПРОТОКОЛУ GPOH-HD-2003

Токсичность химиотерапии оценивалась в соответствии с критериями токсичности CTCEA v.3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, 2006).

4.1 Миелотоксичность

4.1.1 Нейтропения

Наиболее частым осложнением терапии по протоколу GPOH-HD-2003 среди пациентов, включенных в исследование, была нейтропения (Таблица 25).

Таблица 25 – Частота эпизодов нейтропении при различных циклах полихимиотерапии, у пациентов, получавших лечение по протоколу GPOH-HD-2003, кол-во (%)

Степень токсичности, нейтропении	Эпизоды нейтропении при различных циклах ПХТ							
	OE*PA		OPPA		COPDAC		COPP	
	n=72	100%	n=54	100%	n=108	100%	n=72	100%
0	11	15%	11	20%	62	58%	19	26%
1	19	26%	5	9%	25	23%	20	28%
2	15	21%	12	22%	12	11%	14	19%
3	12	17%	15	28%	7	6%	9	13%
4	15	21%	11	20%	2	2%	10	14%

Лабораторные признаки угнетения белого ростка кроветворения отсутствовали после проведения 15% циклов OEPA у мальчиков и 20% циклов OPRA у девочек. Нейтропения 1-2 степени отмечалась после проведения 45% циклов OE*PA у мальчиков и 33% циклов OPRA у девочек. Нейтропения 3-4 степени развивалась после проведения 40% циклов OE*PA у мальчиков и 47% циклов OPRA у девочек. Таким образом, значимых различий в частоте

возникновения нейтропении при проведении курсов ОЕ*РА и ОРРА не было выявлено.

При анализе миелотоксичности курсов СОРДАС и СОРР выяснилось, что лабораторные признаки угнетения белого ростка кроветворения отсутствовали в 57% случаев после проведения СОРДАС и в 30% случаев после проведения ОРРА. Нейтропения 1-2 степени после проведения СОРДАС была выявлена в 33% случаев, после СОРР – в 44%. Нейтропения 3-4 степени после проведения курса СОРДАС развивалась в 8% случаев, после СОРР – в 26%. Исходя из полученных данных, среди наших пациентов миелотоксичность курса СОРР оказалась несколько более выраженной по сравнению с СОРДАС, но различие статистически незначимо, $p > 0.05$.

В связи с прекращением поставок прокарбазина на территорию Российской Федерации в ноябре 2018 года двум пациенткам курсы СОРР были заменены на СОРДАС. Таким образом, 1 пациентке из ТГ-2 были проведены 2 курса СОРДАС, 1 пациентке из ТГ-3 – 4 курса СОРДАС. Ни у одной девочки не было выявлено нейтропении 3-4 степени после проведения курсов СОРДАС.

Была изучена частота нейтропении 3-4 степени в различных терапевтических группах протокола ГРОН-НД-2003 в зависимости от цикла ПХТ (Рисунок 15).

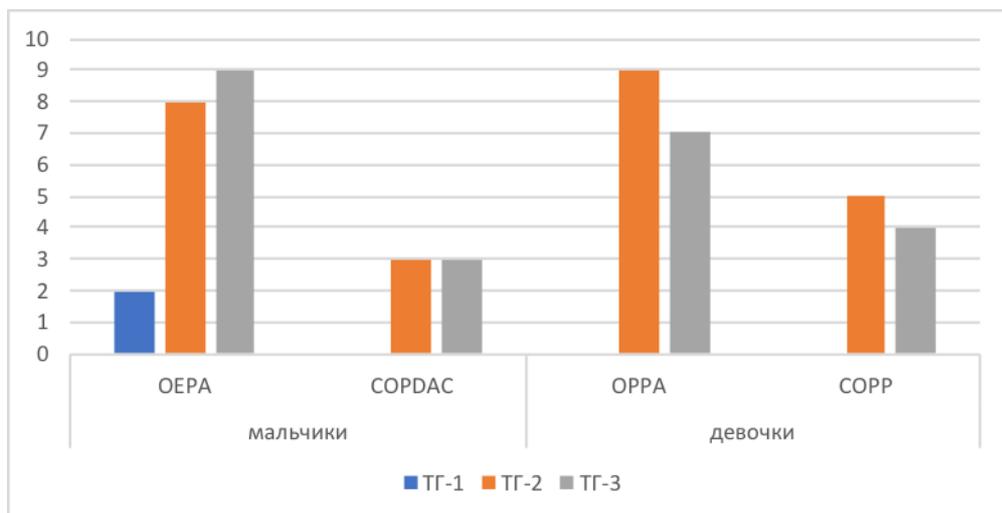


Рисунок 15 – Число пациентов с нейтропении 3-4 степени в различных терапевтических группах протокола ГРОН-НД-2003 в зависимости от цикла ПХТ

При анализе частоты возникновения нейтропении 3-4 степени у пациентов различных терапевтических групп не было выявлено нарастания миелотоксичности в зависимости от продолжительности терапии. Из 3 пациентов ТГ-1 нейтропения 3-4 степени отмечалась у 2 пациентов (2 мальчиков), из 30 пациентов ТГ-2 – у 18 пациентов (9 мальчиков, 10 девочек), из 29 пациентов ТГ-3 – у 20 пациентов (11 мальчиков, 9 девочек).

4.1.2 Анемия и тромбоцитопения

Такие миелотоксические осложнения, как анемия и тромбоцитопения, были немногочисленны. Проводился анализ потребности в заместительной терапии компонентами крови у пациентов с ЛХ, получавших терапию согласно рекомендациям протокола GPOH-HD-2003 (Таблица 26).

Таблица 26 – Потребность в гемотрансфузиях в зависимости от пола пациентов и программы лечения, кол-во

ТГ	Пол пациентов	Потребность в гемотрансфузиях, число пациентов		
		Эритроцитарная масса	Тромбоконцентрат	Эритроцитарная масса+тромбоконцентрат
ТГ-1	Мальчики	0	0	1
	Девочки	0	0	0
ТГ-2	Мальчики	0	1	1
	Девочки	1	0	1
ТГ-3	Мальчики	0	0	1
	Девочки	2	0	0

Таким образом, снижение концентрации гемоглобина, требовавшее трансфузии эритроцитарной массы, наблюдалось у 7 пациентов (11%): однократное переливание произведено 5 пациентам, двукратно и более – 2 пациентам. Трансфузии тромбоконцентрата проводились 5 пациентам (8%), при этом в 4

случаях переливание было однократным, и только 1 пациенту на фоне развития сепсиса требовались многократные переливания.

В ТГ-1 трансфузионно зависимым считался 1 пациент, которому в связи с течением инфекционных эпизодов на фоне индуцированной аплазии кроветворения после курсов ОЕРА двукратно требовались трансфузии эритроцитарной массы (концентрация гемоглобина 76 г/л и 71 г/л) и однократно – тромбоконцентрата (54×10^9 кл/мкл).

Из пациентов ТГ-2 заместительная терапия компонентами крови назначалась 4 пациентам (2 мальчика, 2 девочки):

- У 1 пациента отмечался изолированный эпизод тромбоцитопении (21×10^9 кл/мкл) после 1-го курса СОРДАС.
- У 1 пациента после окончания программной ПХТ было выявлено снижение концентрации гемоглобина до 75 г/л и количества тромбоцитов до 39×10^9 кл/мкл.
- У 1 пациентки имели место эпизод выраженной анемии (концентрация гемоглобина – 53 г/л) после 2-го курса ОРРА и снижение концентрации гемоглобина до 76 г/л и тромбоцитопения (65×10^9 кл/мкл) после 1-го курса СОРР на фоне бактериально-грибковой инфекции.
- У 1 пациентки после 1-го курса СОРР отмечался изолированный эпизод анемии 3 ст. (концентрация гемоглобина – 69 г/л).

В ТГ-3 переливание компонентов крови проводилось 3 пациентам (1 мальчик, 2 девочки):

- Пациенту с молекулярно-генетически подтвержденным синдромом Ниймеген требовалась многократная заместительная терапия компонентами крови в периоды длительных тяжелых инфекционных эпизодов, после 1-го и 2-го курсов ОЕ*РА;
- У 1 пациентки после окончания программной ПХТ отмечался изолированный эпизод анемии 3 ст. (концентрация гемоглобина – 67 г/л).
- У 1 пациентки имел место изолированный эпизод анемии 3 ст. (концентрация гемоглобина – 64 г/л) после 3-го курса СОРР.

4.2 Инфекционные осложнения

Частота инфекционных эпизодов среди пациентов зависела от программ терапии в разных ТГ. Среди мальчиков инфекционные эпизоды имели место у 8 пациентов и развивались только после курсов ОЕ*РА. Как правило, инфекционные эпизоды были обусловлены вирусами, патогенной бактериальной флорой, а также грибковыми возбудителями и развивались на фоне индуцированной аплазии кроветворения. У 3 девочек инфекционные эпизоды были диагностированы в первом случае после курса 1-го курса ОРРА, во втором случае после 2-го курса ОРРА и 1-го СОРР, в третьем случае – только после 2-го курса СОРР. Таким образом, количество пациентов с наличием инфекционных эпизодов в процессе программной терапии составило 11 детей – 17% от всех пациентов.

Из всей группы пациентов в одном случае отмечалось развитие сепсиса как жизнеугрожающего осложнения ПХТ. У 1 пациента из ТГ-3 после проведения 1-го курса ОЕ*РА на фоне агранулоцитоза отмечалось течение инфекционных осложнений в виде бактериально-грибковой инфекции, мукозита III-IV ст., потребовавшего назначения опиоидных анальгетиков. После окончания 2-го курса ОЕ*РА на фоне индуцированной аплазии кроветворения у пациента отмечалось развитие бактериально-грибковой инфекции; тяжесть состояния определялась нестабильностью гемодинамики и нефропатией, пациент получал интенсивную терапию в отделении реанимации. Учитывая рецидивирующие инфекции и фенотипические признаки (микроцефалия), пациенту было проведено генетическое исследование для подтверждения синдрома Ниймеген. По результатам генетического исследования был обнаружен патогенный вариант 657del5 в гене NBN в гомозиготном состоянии, характерный для синдрома Ниймеген. Дальнейшая программная ПХТ проводилась на фоне ежемесячной терапии препаратами внутривенного иммуноглобулина и превентивной комбинированной противoinфекционной терапии, что позволило предотвратить развитие инфекционных эпизодов.

4.3 Органная токсичность

Проявления органной токсичности также носили единичный характер.

Такие проявления органной токсичности, как гастрит, оссалгии и тромбозы, отмечались только у девочек.

Пациентке из ТГ-3 после 1-го курса ОРРА в связи с интенсивным абдоминальным болевым синдромом была проведена гастроскопия, был диагностирован гастродуоденит, обострение кардиоэзофагита. Проводилась комплексная медикаментозная терапия с применением препаратов висмута, ингибиторов протонной помпы, прокинетики, полиферментных препаратов.

У 1 пациентки из ТГ-2 и 1 пациентки из ТГ-3 после 1-го курса ОРРА отмечались оссалгии. Болевой синдром купировался применением нестероидных противовоспалительных средств *per os*.

Также у трех пациенток были диагностированы тромбозы. *У одной пациентки из ТГ-2 после 2-го курса ОРРА был диагностирован тромбоз яремной вены. У 2 пациенток из ТГ-3 были диагностированы тромбозы кубитальной вены – в одном случае после 1-го курса СОПР, во втором случае после окончания программной ПХТ.* Всем пациенткам назначалась терапия препаратами низкомолекулярного гепарина.

Острый панкреатит, геморрагический цистит и винкристиновая полинейропатия и были диагностированы только у мальчиков.

*У пациента из ТГ-1 после 1-го курса ОЕ*РА на фоне бактериально-грибковой инфекции отмечалось развитие острого панкреатита, появление псевдогематурии.* Проводилась комплексная медикаментозная терапия с применением антибактериальных и противогрибковых препаратов, ингибитора протеолиза, ингибиторов протонной помпы. После купирования инфекционного процесса и восстановления функции кроветворения пациент продолжил терапию.

У 2 пациентов из ТГ-3 после 3-го курса СОПДАС отмечалось развитие геморрагического цистита, явления которого купировались проведением уропротекторной (уромитексан) и антибактериальной (фурагин) терапией.

Проявления полинейропатии были у 1 пациента из ТГ-1 после окончания программной ПХТ, 1 пациента из ТГ-2 после 2-го ОЕ*РА, 4 пациентов из ТГ-3 после курсов СОРДАС. На фоне назначения ноотропных препаратов (фенибут, глутаминовая кислота) наблюдалось значительное улучшение самочувствия пациентов и регресс патологической неврологической симптоматики.

4.4 Исследование токсичности курсов ПХТ протокола ГРОН-НД-2003

4.4.1 Исследование токсичности у пациентов мужского пола

Исследование токсичности химиотерапии проведено на основании анализа 72 курсов ОЕ*РА и 102 курсов СОРДАС у 35 мальчиков (Таблица 27).

Таблица 27 – Изучение токсичности курсов ОЕ*РА и СОРДАС у мальчиков в протоколе ГРОН-НД-2003, кол-во

Проявления токсичности	Количество курсов ПХТ, n=174				
	Степени токсичности				
	0	1	2	3	4
Нейтропения	70	43	25	19	17
Анемия	131	32	7	4	
Тромбоцитопения	149	20	4	1	
Фебрильная нейтропения	167	2	2	2	1
Инфекционные эпизоды (ОРВИ, ВПГ)	171	3	2		
Тошнота	169		1	4	
Рвота	172		2		
Стоматит	170	2	1		1
Запор	174				
Диарея	172	1	1		
Нейропатия	165	7	2		
Гематурия	172		2		
Кардиотоксичность	174				
Оссалгии	174				
Гастрит	174				

4.4.2 Исследование токсичности у пациентов женского пола

Исследование токсичности химиотерапии проведено на основании анализа 54 курсов ОРРА, 72 курсов СОРР и 6 курсов СОРДАС у 27 пациентов женского пола (Таблица 28).

Таблица 28 – Изучение токсичности курсов ОРРА, СОРР и СОРДАС у девочек в протоколе ГРОН-НД-2003, кол-во

Проявления токсичности	Количество курсов ПХТ, n=126				
	Степени токсичности				
	0	1	2	3	4
Нейтропения	33	26	28	24	21
Анемия	87	32	7	4	2
Тромбоцитопения	118	13		1	
Фебрильная нейтропения	131		1		
Инфекционные эпизоды (ОРВИ, ВПГ)	128	2	4		
Тошнота	128	1	3		
Рвота	129		3		
Стоматит	126	2	2	2	
Запор	132				
Диарея	132				
Нейропатия	132				
Гематурия	131	1			
Кардиотоксичность	132				
Оссалгии	127		2	3	
Гастрит	131			1	

Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости терапии.

4.5 Влияние токсичности терапии по протоколу GPOH-HD-2003 на клиническую эффективность химиотерапевтического этапа лечения

4.5.1 Эффективность химиотерапевтического этапа терапии в зависимости от пола

Анализ эффективности химиотерапии проводился в зависимости от пола и терапевтической группы пациентов.

А. Эффективность терапии у пациентов мужского пола

В исследуемой группе у пациентов мужского пола проводился анализ влияния нарушения тайминга терапии на эффективность терапии в различных терапевтических группах (Таблица 29).

Таблица 29 – Влияние нарушения тайминга терапии у мальчиков на эффективность терапии в различных терапевтических группах, кол-во

ТГ	Клинический ответ на терапию	Мальчики, n=35		
		Степени нейтропении 0-2, n=13	Степени нейтропении 3-4, n=22	
		Тайминг соблюден, n=13	Тайминг соблюден, n=14	Тайминг нарушен, n=8
ТГ-1	ОПР	1	0	1
	НПР	0	1	0
	ПР	0	0	0
ТГ-2	ОПР	1	1	1
	НПР	4	2	2
	ПР	1	2	1
ТГ-3	ОПР	1		1
	НПР	2	5	1
	ПР	3	3	1

Среди мальчиков число пациентов с нейтропенией 0-2 степени составило 13 детей (37%), число пациентов с нейтропенией 3-4 степени – 22 ребенка (63%).

Тайминг проведения ПХТ был соблюден у всех пациентов с нейтропенией 0-2 степени, при этом в каждой из терапевтических групп общая полная ремиссия была зарегистрирована однократно. Неподтвержденная полная ремиссия была установлена у 4 пациентов ТГ-2 и 2 пациентов ТГ-3. Парциальная ремиссия была зарегистрирована однократно в ТГ-2 и в 3 случаях среди пациентов ТГ-3. Таким образом, среди всех пациентов с миелотоксичностью 0-2 степени, у которых не было перерывов в лечении, общая полная ремиссия была установлена в 23% случаев (3 пациента), неподтвержденная полная ремиссия – в 46% случаях (6 пациентов), парциальная ремиссия – в 31% случае (4 пациента).

У 22 пациентов с нейтропенией 3-4 степени перерывов в лечении не было у 14 детей (64%), у 8 пациентов (36%) в связи с течением инфекционных эпизодов или изолированной нейтропенией тайминг проведения терапии был нарушен. При соблюдении сроков проведения курсов ПХТ общая полная ремиссия была зарегистрирована однократно в ТГ-2. Неподтвержденная полная ремиссия была установлена однократно в ТГ-1, у 2 пациентов ТГ-2 и 5 пациентов ТГ-3. Парциальная ремиссия была зарегистрирована в 2 случаях в ТГ-2 и в 3 случаях в ТГ-3. Таким образом, среди всех пациентов с миелотоксичностью 3-4 степени, у которых не было перерывов в лечении, общая полная ремиссия была установлена в 7% случаев (1 пациент), неподтвержденная полная ремиссия – в 57% случаях (8 пациентов), парциальная ремиссия – в 36% случаях (5 пациентов).

При нарушении тайминга ПХТ общая полная ремиссия была зарегистрирована однократно во всех терапевтических группах. Неподтвержденная полная ремиссия была установлена у 2 пациентов ТГ-2 и 1 пациента ТГ-3. Парциальная ремиссия была зарегистрирована однократно в ТГ-2 и ТГ-3. Таким образом, среди всех пациентов с миелотоксичностью 3-4 степени и длительными перерывами в терапии общая полная ремиссия была установлена в 37% случаях (3 пациента), неподтвержденная полная ремиссия – в 37% случаях (3 пациента), парциальная ремиссия – в 26% случаях (2 пациента).

Б. Эффективность терапии у пациентов женского пола

В исследуемой группе у пациентов женского пола проводился анализ влияния нарушения тайминга терапии на эффективность терапии в различных терапевтических группах (Таблица 30).

Таблица 30 – Влияние нарушения тайминга терапии у девочек на эффективность терапии в различных терапевтических группах, кол-во

ТГ	Клинический ответ на терапию	Девочки, n=27		
		Степени нейтропении 0-2, n=8	Степени нейтропении 3-4, n=19	
		Тайминг соблюден, n=8	Тайминг соблюден, n=6	Тайминг нарушен, n=13
ТГ-1	ОПР	0	0	0
	НПР	0	0	0
	ПР	1	0	1
ТГ-2	ОПР	3	2	4
	НПР	1	1	2
	ПР	0	1	1
ТГ-3	ОПР	3	1	2
	НПР	0	1	3
	ПР	0	0	0

Среди девочек нейтропения 0-2 степени отмечалась у 8 детей (30%), нейтропения 3-4 степени – у 19 детей (70%).

Тайминг проведения ПХТ был соблюден у всех пациенток с нейтропенией 0-2 степени, при этом общая полная ремиссия была зарегистрирована однократно в ТГ-2. Неподтвержденная полная ремиссия была установлена у 3 пациенток ТГ-2 и 3 пациенток ТГ-3. Парциальная ремиссия была зарегистрирована однократно в ТГ-3. Таким образом, среди всех пациенток с миелотоксичностью 0-2 степени, у которых не было перерывов в лечении, общая полная ремиссия была установлена

в 12% случаев (1 пациентка), неподтвержденная полная ремиссия – в 76% случаев (6 пациенток), парциальная ремиссия – в 12% случаев (1 пациентка).

У 19 пациенток с нейтропенией 3-4 степени перерывов в лечении не было у 6 детей (32%), у 13 детей (68%) в связи с течением инфекционных эпизодов или изолированной нейтропенией тайминг проведения терапии был нарушен. При соблюдении сроков проведения курсов ПХТ общая полная ремиссия была зарегистрирована однократно в ТГ-3. Неподтвержденная полная ремиссия была установлена у 2 пациенток ТГ-2 и однократно в ТГ-3. Парциальная ремиссия была зарегистрирована однократно в ТГ-2 и ТГ-3. Таким образом, среди всех пациенток с миелотоксичностью 3-4 степени, у которых не было перерывов в лечении, общая полная ремиссия была установлена в 17% случаев (1 пациентка), неподтвержденная полная ремиссия – в 50% случаев (3 пациентки), парциальная ремиссия – в 33% случаев (2 пациентки).

При нарушении тайминга ПХТ общая полная ремиссия была зарегистрирована однократно в ТГ-2 и ТГ-3. Неподтвержденная полная ремиссия была установлена у 4 пациенток ТГ-2 и 2 пациенток ТГ-3. Парциальная ремиссия была зарегистрирована у 2 пациенток ТГ-2 и 3 пациенток ТГ-3. Таким образом, среди всех пациенток с миелотоксичностью 3-4 степени и длительными перерывами в терапии общая полная ремиссия была установлена в 15% случаев (2 пациентки), неподтвержденная полная ремиссия – в 46% случаев (6 пациенток), парциальная ремиссия – в 38% случаев (5 пациенток).

4.6 Влияние нарушения тайминга на исход заболевания

Учитывая различия в терапии ЛХ по протоколу GPOH-HD-2003 для пациентов разного пола, представляется возможным рассмотреть вопрос о взаимосвязи исхода заболевания с нарушением тайминга терапии. Выраженная миелотоксичность, ставшая причиной удлинения временных интервалов между курсами ПХТ, отмечалась у 36% мальчиков и 68% девочек.

При увеличении перерывов между курсами ПХТ общая полная ремиссия у девочек в относительном выражении регистрировалась реже по сравнению с мальчиками – 15% vs. 37%. Неподтвержденная полная ремиссия регистрировалась чаще у девочек по сравнению с мальчиками – 46% и 37%, соответственно. Парциальная ремиссия также устанавливалась чаще у девочек – 46%, в то время как у мальчиков – в 26%.

Исходя из полученных данных, в изучаемой группе пациентов проведение терапии курсами ОРРА+СОРР достоверно чаще приводило к выраженной миелотоксичности и, как следствие, нарушению тайминга терапии. В то же время после окончания терапии курсами ОРРА+СОРР реже регистрировалась общая полная ремиссия и чаще регистрировалась парциальная ремиссия. Однако вне зависимости от соблюдения тайминга за весь период наблюдения пациентов не было зафиксировано ни одного рецидива лимфомы Ходжкина после окончания всей программной терапии в рамках протокола GPOH-HD-2003.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЛХ у детей и подростков является тем онкологическим заболеванием, которое потенциально излечимо у абсолютного большинства пациентов. Текущие достижения в терапии ЛХ служат иллюстрацией долгой предшествующей работы над исследовательскими протоколами лечения.

Одним из распространенных протоколов терапии ЛХ у детей и подростков является протокол GPOH-HD-2003, включающий проведение полихимиотерапии и лучевой терапии на первично пораженные области. Рекомендации GPOH-HD-2003 основаны на анализе результатов, предшествующих шести DAL/GPOH терапевтических исследований, которые проводились рабочей группой в Германии с 1978 года. Целью исследований являлась оптимизация терапии и разработка стандартов терапии ЛХ у детей.

Протокол GPOH-HD-2003 основан на принципах риск-адаптированной и гендерноориентированной терапии. Первый принцип, лежащий в основе программной терапии, заключается в выделении трех терапевтических групп в зависимости от распространенности опухолевого процесса и наличия системных цитокин-обусловленных симптомов, что позволяет сократить количество курсов ПХТ и, как следствие, уменьшить кумулятивные дозы химиопрепаратов пациентам с ранними стадиями ЛХ. Второй принцип сводится к элиминации прокарбазина из курсов ПХТ как препарата, обладающего выраженной гонадотоксичностью для пациентов мужского пола, и заменой его на этопозид и дакарбазин.

Также к несомненным преимуществам рекомендаций GPOH-HD-2003 по сравнению с использованием применявшихся ранее режимов химиотерапии относятся снижение кумулятивных доз антрациклинов и алкилирующих агентов, отсутствие блеомицина. Это позволило добиться снижения частоты возникновения вторичных опухолей, уменьшения выраженности легочной токсичности и кардиотоксичности, нарушений фертильности. Анализ результатов пилотного исследования показал, что при снижении токсичности терапии

результаты ее остались высокими, ожидаемые показатели 5-летней бессобытийной выживаемости пациентов всех терапевтических групп, получавших терапию согласно рекомендациям GPOH-HD-2003, должны быть более 90%.

Приведенные в работе результаты исследования являются итогом пятнадцатилетнего опыта лечения больных ЛХ по протоколу GPOH-HD-2003 в рамках комплексного исследования, проводимого в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

В исследуемой группе преобладали пациенты мужского пола – соотношение мальчики : девочки составило 1,3 : 1 (35 (56%) мальчиков и 27 (44%) девочек). Среди заболевших вне зависимости от пола преобладали подростки старше 13 лет (медиана возраста – 13,3 года), при этом группу детей младше 5 лет составляли только мальчики.

До верификации диагноза основного заболевания ведущим клиническим симптомом была локальная или генерализованная лимфаденопатия: наиболее часто встречалось поражение лимфатических узлов переднешейных и заднешейных групп (76%), средостения (61%), надключичных (24%) лимфатических узлов. Редко встречающимся оказалось поражение наддиафрагмальных, подвздошных, паховых, бедренных лимфатических узлов – по 2%. В исследуемой группе пациентов не было выявлено ни одного случая поражения лимфатической ткани Вальдейерова кольца. Также у большинства пациентов (82%) отмечались системные цитокин-обусловленные симптомы (жалобы на немотивированное повышение температуры тела выше 38С, потерю 10% и более массы тела в предшествующие 6 месяцев, проливные ночные поты), при этом у девочек В-симптомы в клинической картине отмечались чаще (93%) по сравнению с мальчиками (74%).

Длительность анамнеза (время наблюдения пациентов от появления лимфаденопатии до проведения биопсии лимфатического узла или пораженного органа) варьировала от 6 до 1085 дней, медиана составила 152 дня. Клинические особенности течения ЛХ (такие как лихорадка, снижение массы тела,

периферическая или генерализованная лимфаденопатия) в дебюте заболевания схожи с картиной инфекционного процесса. Чаще всего пациенты с неспецифическими симптомами обращаются к специалистам первичного звена медицинской помощи: педиатрам, хирургам, оториноларингологам, инфекционистам, что часто увеличивает время диагностики лимфопролиферативного процесса с исходом в злокачественное новообразование. Стоит подчеркнуть, что в настоящее время отсутствуют стандартизированные дифференциально-диагностические алгоритмы лимфаденопатий у пациентов детского и подросткового возраста, использование которых в рутинной практике врачей-педиатров могло способствовать выделению групп риска по развитию ЗНО среди пациентов с ЛАП. Ошибочная интерпретация совокупности клинических симптомов и отсутствие онкологической настороженности врачей педиатрических специальностей лечебных учреждений, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детям, или врача общей практики зачастую откладывают установление диагноза.

У всех пациентов диагноз ЛХ был верифицирован на основании морфоиммуногистохимического исследования биоптата лимфатического узла, полученного при открытой биопсии лимфатического узла. У абсолютного большинства пациентов установлен вариант НСКЛХ (76%). СККЛХ был гистологически верифицирован в 15% случаев, ЛПКЛХ – в 3%. В группе пациентов детского и подросткового возраста с ЛХ, включенных в исследование, не было выявлено ни одного случая ЛИКЛХ.

Почти у половины больных (48%) ЛХ была диагностирована на распространенных стадиях (III и IV стадии), у 49% - на II стадии, и только в 3% случаев - на I стадии.

После верификации диагноза и определения стадии, пациенты проходили программное лечение согласно рекомендациям протокола ГРОН-НД-2003: химиотерапевтический этап в отделении онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», лучевая консолидация – в условиях ФГБУ "РНЦРР" и АО «Европейский медицинский центр». Соответственно рекомендациям

протокола все пациенты были разделены на три терапевтические группы (ТГ) в зависимости от распространенности процесса и наличия биологических симптомов: в ТГ-1 вошло 3 пациента, в ТГ-2 – 30 пациентов, в ТГ-3 – 29 пациентов. В соответствии с риск-адаптированным принципом протокола пациенты в группе ТГ-1 (ранние стадии с наименьшим объемом опухолевой массы) получили минимальный объем химиотерапии, а в группе ТГ-3 (распространенные стадии) - наибольший. В качестве базовой сопроводительной терапии с целью профилактики пневмоцистной пневмонии всем пациентам назначался ко-тримоксазол в дозировке 5 мг/кг/сутки по триметоприму 3 раза в неделю per os на протяжении всего периода лечения, включая этап лучевой терапии.

Принимая во внимание, доказанное исследованием GPOH-HD-95 снижение показателей 5-летней БСВ у пациентов с общей полной ремиссией, которым не проводилась ЛТ, исключение ЛТ из терапии ЛХ вне зависимости от клинического ответа на лечение признано нецелесообразным. С целью консолидации ремиссии всем пациентам, включенным в исследование, на 14-28 день от окончания химиотерапии начиналась ЛТ, суммарные очаговые дозы лучевой терапии на зоны исходного поражения составляли от 19,8 Гр. до 20,8 Гр.

В приведенном исследовании эффективность лечения детей и подростков с кЛХ по протоколу GPOH-HD-2003 оказалась очень высокой: ремиссии после окончания всей программы достигнуты у 100% пациентов. Согласно полученным данным, при медиане наблюдения 48,12 месяцев в группе включенных в исследование пациентов значения показателей пятилетней общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости составили 100% вне зависимости от возраста, пола, гистологического варианта опухоли, стадии заболевания, степени миело- и органной токсичности.

Был проведен сравнительный анализ данных результатов терапии по протоколам GPOH-HD-2003 и DAL-HD-90 представлены (Таблица 31).

Таблица 31 – Результаты лечения детей и подростков с ЛХ по протоколам GPOH-HD-2003 и DAL-HD-90 [14], кол-во (%)

Параметры	GPOH-HD-2003	DAL-HD-90	<i>p</i>
Число пациентов	62	95	
Смерть в индукции	0	3 (3,1%)	0.158
Достигли ремиссии	62	92 (96,8%)	0.001
Рецидив	0	7 (7,3%)	0.029
Вторичная опухоль	0	1 (1%)	0.418
Потеря наблюдения	0	16 (17%)	0.003
Полная продолжительная ремиссия	62 (100%)	68 (71,6)	0.001
Живы	62 (100%)	74 (77,9%)	0.001

Стоит отметить, что после проведения запланированного этапа химиотерапии у 4 пациентов (6%) мужского пола эффект терапии был признан недостаточным и им были проведены дополнительные курсы ПХТ. В 2 случаях необходимость третьего курса ОЕ*РА у пациентов из ТГ-1 и ТГ-2 была обусловлена прекращением предшествующих курсов ПХТ в связи с инфекционными эпизодами. В 2 случаях у пациентов из ТГ-2 по результатам контрольного обследования после окончания ПХТ была выявлена метаболически активная остаточная опухоль, что потребовало проведения терапии в объеме группы ТГ-3. Проведение дополнительных курсов ПХТ сопровождалось нарастанием токсичности в единственном случае, когда пациенту из ТГ-1 после третьего курса ОЕ*РА потребовалась заместительная терапия эритроцитной массой в связи с выраженной анемией.

Несмотря на немногочисленность пациентов, которым была произведена интенсификация терапии, можно предположить, что проведение дополнительных курсов ПХТ при наличии объективных показаний не оказывает отрицательного влияния на показатели клинической эффективности и нежелательных последствий терапии.

Не было зарегистрировано ни одного случая летальности, обусловленной проведением дополнительных курсов полихимиотерапии или развития вторичных опухолей за указанный период наблюдения, а также рецидива ЛХ.

Анализируя результаты лечения по протоколу GPOH-HD-2003, его эффективность, можно уверенно сказать, что принципы риск-адаптированной и гендерноориентированной терапии, на которых основывалась терапия протокола, позволили добиться превосходных показателей достижения клинко-гематологической ремиссии и пятилетней бессобытийной выживаемости.

Наряду с высокой клинической эффективностью к преимуществам протокола GPOH-HD-2003 относятся хорошая переносимость и низкая токсичность. Параметрами оценки токсичности проведения протокола лечения детей и подростков с ЛХ являются необходимость и интенсивность сопроводительной терапии, основными компонентами которой считаются предотвращение и лечение инфекционных осложнений и, в меньшей степени, заместительная терапия препаратами крови. Согласно полученным данным, в изучаемой группе самым частым осложнением оказалась миелотоксичность.

При анализе частоты возникновения нейтропении 3-4 степени не было выявлено значимых различий при проведении курсов OE*PA (40% эпизодов) и OPRA (47% эпизодов). Однако при проведении курса COPP нейтропения 3-4 степени регистрировалась чаще по сравнению с COPDAC (26% и 9%, соответственно). Исходя из полученных данных, среди пациентов, включенных в анализ, обратила на себя внимание тенденция к снижению миелотоксичности при использовании курса COPDAC по сравнению с COPP (9% и 27% эпизодов, таблица 26). Это наблюдение требует дальнейшего исследования в значительно большей группе пациентов, так как в небольшой выборке статистическое различие не выявляется. Стоит отметить, что в исследование вошли 2 пациентки, получавших курсы COPDAC. Переносимость COPDAC у девочек также характеризовалась низкой токсичностью (нейтропения 0-1 степени).

Замена курсов COPP обусловлена прекращением поставок прокарбазина на территорию Российской Федерации в ноябре 2018 года, в связи с чем необходимо

дальнейшее исследование применения замены прокарбазина на дакарбазин в комплексной терапии ЛХ у всех пациентов детского и подросткового возраста.

Трансфузионная потребность в исследуемой группе оказалась низкой – в заместительной терапии компонентами крови на разных этапах терапии нуждались лишь 8 пациентов (13%), что свидетельствует о хорошей переносимости терапии.

При анализе частоты возникновения инфекционных осложнений, требующих комплексной противoinфекционной (антибактериальной, противогрибковой, противовирусной) терапии, количество пациентов с наличием инфекционных эпизодов в процессе программной терапии составило 11 детей (8 мальчиков, 3 девочки) – 17% от всех пациентов. Среди пациентов мужского пола – инфекционные осложнения отмечались только после курсов ОЕ*РА, что связано с большей миелотоксичностью этого цикла по сравнению с циклом COPDAC (38% против 9% соответственно, таблица 26). Течение сепсиса как жизнеугрожающего осложнения ПХТ отмечалось у единственного пациента с молекулярно-генетически подтвержденным синдромом Ниймеген. Возникновение инфекционных эпизодов на фоне или непосредственно после окончания курса ОЕ*РА может быть обусловлено миелотоксичностью этопозида и, как следствие, быстрым развитием индуцированной аплазии кроветворения. У девочек инфекционные эпизоды развивались как после ОРРА, так и после СОРР.

Важно отметить влияние нарушения тайминга ПХТ на клинический ответ на программную терапию. Выраженная миелотоксичность, повлекшая за собой удлинение временных интервалов между курсами ПХТ, отмечалась у 36% мальчиков и 68% девочек. При удлинении перерывов между курсами ПХТ общая полная ремиссия у девочек в относительном выражении регистрировалась реже по сравнению с мальчиками – 15% и 37%, соответственно. Неподтвержденная полная ремиссия регистрировалась чаще у девочек (46%) по сравнению с мальчиками (37%). Парциальная ремиссия также устанавливалась чаще у девочек – 46%, в то время как у мальчиков – в 26%.

Учитывая гендерные различия риск-адаптированной терапии ЛХ по протоколу GPOH-HD-2003, в изучаемой группе пациентов курсы OPRA+COPP чаще приводили к выраженной миелотоксичности, обуславливающей нарушения тайминга ПХТ. Более частое нарушение тайминга привело к тому, что после окончания терапии курсами OPRA+COPP реже регистрировалась общая полная ремиссия и чаще регистрировалась парциальная ремиссия. Учитывая это наблюдение, было принято решение с ноября 2018 г. пациентам женского пола с ЛХ проводить терапию OPRA+COPDAS с целью дальнейшего изучения эффективности и токсичности дакарбазина у девочек.

В процессе катamnестического наблюдения продолжительностью от 10 месяцев до 12 лет и 3 месяцев было отмечено, что в настоящее время все пациенты старше 18 лет не имеют детей. В 2016 г. в связи с проводившимся в условиях НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева исследованием проблем фертильности после программной терапии ЛХ проводился забор генетического материала и криоконсервация спермы 3 пациентам мужского пола старше 16 лет, включенных в данное исследование. Анализ гонадотоксичности терапии по протоколу GPOH-HD-2003 не входил в наши задачи, однако, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Важно отметить, что в исследуемой группе вне зависимости от соблюдения тайминга за весь период наблюдения пациентов не было зафиксировано ни одного рецидива лимфомы Ходжкина после окончания программной терапии в рамках протокола GPOH-HD-2003 за указанный в работе период наблюдения.

На наш взгляд, особенного внимания заслуживает обсуждение возможностей применения такого радионуклидного метода диагностики лимфопролиферативных заболеваний, как ПЭТ-КТ с 18-ФФДГ. По сравнению с другими рекомендованными в протоколе для диагностики ЛХ инструментальными и лучевыми методами исследования (УЗИ, КТ, МРТ, остеосцинтиграфия) ПЭТ-КТ является более чувствительным (95,9%) и специфичным (99,7%) методом.

В проведенном исследовании использование ПЭТ-КТ было ограничено в связи с отсутствием данного метода в перечне исследований, доступных по программе ОМС, до 2017 года – на разных этапах терапии исследование проводилось 11 пациентам (18%). Однако полученный опыт является подтверждением диагностической эффективности ПЭТ-КТ в определении стадии заболевания, контроля лечения (после 2-го курса ПХТ), оценки ответа на терапию (после 4-го или 6-го курсов ПХТ) и проведения катamnестического наблюдения. Основным преимуществом ПЭТ-КТ является способность РФП накапливаться в тканях с высокой метаболической активностью, к которым относятся пораженные лимфатические узлы и экстранодальные органы при ЛХ, что позволяет максимально точно определить распространенность процесса. Недостатком ПЭТ-КТ может считаться высокая стоимость исследования по сравнению с КТ, остающейся основным методом диагностики и контроля терапии ЛХ и в настоящее время. Однако при проведении КТ области поражения определяются на основании анатомических критериев без учета метаболических особенностей опухолевых тканей. С нашей точки зрения, при наличии таких доступных высокотехнологичных современных методов радионуклидной диагностики не представляется возможным говорить о полной взаимозаменяемости ПЭТ-КТ и КТ в случае ЛХ. Применение данного метода в качестве инициальной, промежуточной диагностики и контроля лечения полностью отвечает принципам риск-адаптированной терапии, тем самым повышая эффективность лечения пациентов детского и подросткового возраста с ЛХ. Нами были разработаны рекомендации по применению ПЭТ-КТ не только на диагностическом этапе ЛХ, но и в процессе катamnестического наблюдения.

По окончании программной терапии детям и подросткам с ЛХ показано длительное диспансерное наблюдение, что обусловлено сохраняющейся вероятностью возникновения рецидива и отдаленных последствий лечения после длительной полихимиотерапии и лучевой терапии. В отдаленном периоде для пациентов с ЛХ существуют высокие риски появления таких осложнений, как вторичные опухоли (в зонах облучения при лучевой терапии), нарушение

фертильности (в основном у мальчиков в связи с высокой кумулятивной дозой алкилирующих агентов) и развития раннего климакса у девочек, кардиомиопатия (вследствие использования в терапии антрациклиновых антибиотиков, в частности – доксорубицина). В целях снижения риска отсроченных побочных эффектов, программы химиотерапии совершенствуются посредством комбинации наиболее эффективных химиопрепаратов и снижения кумулятивных доз. Например, более низкая кумулятивная доза антрациклинового антибиотика доксорубицина в протоколе GPOH-HD-2003 не приводит к развитию кардиомиопатии. В настоящее время основные негативные побочные эффекты обусловлены проведением лучевой терапии (ЛТ).

Согласно проведенным исследованиям отсроченных эффектов ранее используемых протоколов, вторые злокачественные опухоли начинают диагностироваться через 15 и более лет после окончания программной терапии ЛХ и локализуются либо в областях полей облучения, либо в непосредственной близости от них. Риск развития вторых опухолей через 20-30 лет после окончания программной терапии ЛХ возрастает в 18,5 раз, при этом риск развития рака молочной железы у женщин возрастает в 57 раз, рака щитовидной железы у женщин и мужчин – в 36 раз. Примечательно, что повышенный риск развития рака молочной железы во взрослом возрасте характерен для девочек в возрасте старше 9 лет на момент проведения лучевой терапии на область средостения. С целью снижения риска отсроченных эффектов терапии в настоящее время исследуется возможность уменьшения дозы облучения.

С учетом рекомендаций протокола GPOH-HD-2003 по наблюдению пациентов после окончания программной терапии, нами был разработан план диспансерного наблюдения детей и подростков с ЛХ.

Общий план диспансерного наблюдения включает в себя проведение в декретированные сроки физикального осмотра и лабораторных исследований, а также методов функциональной и лучевой диагностики.

Особенное внимание уделяется значению ПЭТ-КТ в катamnестическом наблюдении. Принимая во внимание тот факт, что доступность ПЭТ-КТ до

недавнего времени была ограничена, мы допускаем различные варианты проведения данного исследования после окончания программной терапии.

Если изначально пациенту проводилась только КТ, для контроля терапии, оценки эффективности лечения, диспансерного наблюдения рекомендуется проводить КТ, за исключением случаев наличия остаточной опухоли после окончания программной терапии. В данной ситуации рекомендовано проведение ПЭТ-КТ 1 раз в 3 месяца в течение 1-го года после окончания терапии с целью контроля остаточной опухоли и как можно более раннего обнаружения рецидива. В том случае, когда ПЭТ-КТ проводилась для контроля терапии и оценки эффективности лечения, рекомендовано применение ПЭТ-КТ и в течение диспансерного наблюдения в декретированные сроки.

Проведение диагностических мероприятий согласно предложенному плану целесообразно для подтверждения статуса ремиссии или максимально раннего выявления рецидива ЛХ.

В ходе анализа результатов проведенного исследования, доказывающего высокую эффективность современной риск-адаптированной терапии ЛХ у детей и подростков, обращают на себя внимание вопросы ранней диагностики ЛХ у детей и подростков. Распространенные стадии заболевания (III и IV стадии) на момент гистологической верификации диагноза были установлены у 48% пациентов, включенных в исследование, и только у 3% (2 ребенка) была установлена I стадия. При медиане длительности анамнеза в 152 дня (6-1085 дней) для абсолютного большинства пациентов (52 ребенка) диагноз злокачественного новообразования был установлен позднее 30 дней с момента появления первых клинических признаков онкологического заболевания. Учитывая, что ведущим симптомом в клинической картине в 76% случаев являлась хроническая шейная лимфаденопатия, представляется возможным предположить недостаточный объем обследования пациентов и, как следствие, отсутствие показаний к проведению биопсии увеличенных лимфатических узлов в течение длительного времени. Нами были составлены дифференциально-диагностические алгоритмы для периферической и генерализованной лимфаденопатии у детей, определен

объем обследования пациентов детского и подросткового возраста с увеличением лимфатических узлов, выделен перечень показаний к проведению открытой биопсии лимфатических узлов при лимфаденопатиях у детей.

В заключение хотелось бы отметить, что несмотря на впечатляющие успехи в терапии ЛХ у детей и подростков, распространенные стадии заболевания остаются прогностически неблагоприятными. Таким образом, учитывая клинические особенности течения ЛХ, в целях выявления заболевания на ранних стадиях целесообразен междисциплинарный подход с позиций онкологической настороженности к пациентам с хронической лимфаденопатией неясной этиологии.

ГЛАВА 6. АЛГОРИТМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ У ДЕТЕЙ. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Нами были разработаны план обследования для пациентов детского и подросткового возраста с лимфаденопатией, алгоритмы дифференциальной диагностики периферической и генерализованной лимфаденопатии у детей; определены показания к биопсии увеличенного лимфатического узла у детей; составлен план диспансерного наблюдения детей и подростков после окончания специфической терапии ЛХ.

План обследования для пациентов детского и подросткового возраста с лимфаденопатией

1. Физикальный осмотр с обязательным определением размеров всех пальпируемых периферических лимфатических узлов, печени и селезенки.
2. Лабораторные методы обследования
 - клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы;
 - биохимический анализ крови (ЛДГ, ГГТ, ЩФ, билирубин, АСТ, АЛТ, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевины, креатинин, альфа-амилаза, СРБ, АСЛО); сывороточные иммуноглобулины IgA, IgG, IgM;
 - антитела к вирусу Эпштейна-Барр IgG (EBNA), IgM (VCA), капсидный IgG (VCA), ранний IgG (EA) к вирусу Эпштейн-Барр; ПЦР ДНК ЭБВ в сыворотке периферической крови;
 - антитела IgM, IgG к ЦМВ;
 - антитела IgG к ВГЧ6;
 - диагностика оппортунистических инфекций: ВПГ 1 и 2 типов, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia pneumoniae*, *trachomatis*; *Mycoplasma pneumoniae*, *hominis*;
 - антитела к ВИЧ 1 и 2, антиген ВИЧ 1 и 2; поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg); антитела к антигенам вируса гепатита С (anti-HCV-total);
 - реакция Манту/диаскин-тест;

- при подозрении на болезнь «кошачьей царапины» - IgG к Bartonella henselae;

3. Методы функциональной диагностики:

- УЗИ всех групп периферических лимфатических узлов, ОБП с определением размеров печени, селезенки, интраабдоминальных лимфатических узлов;

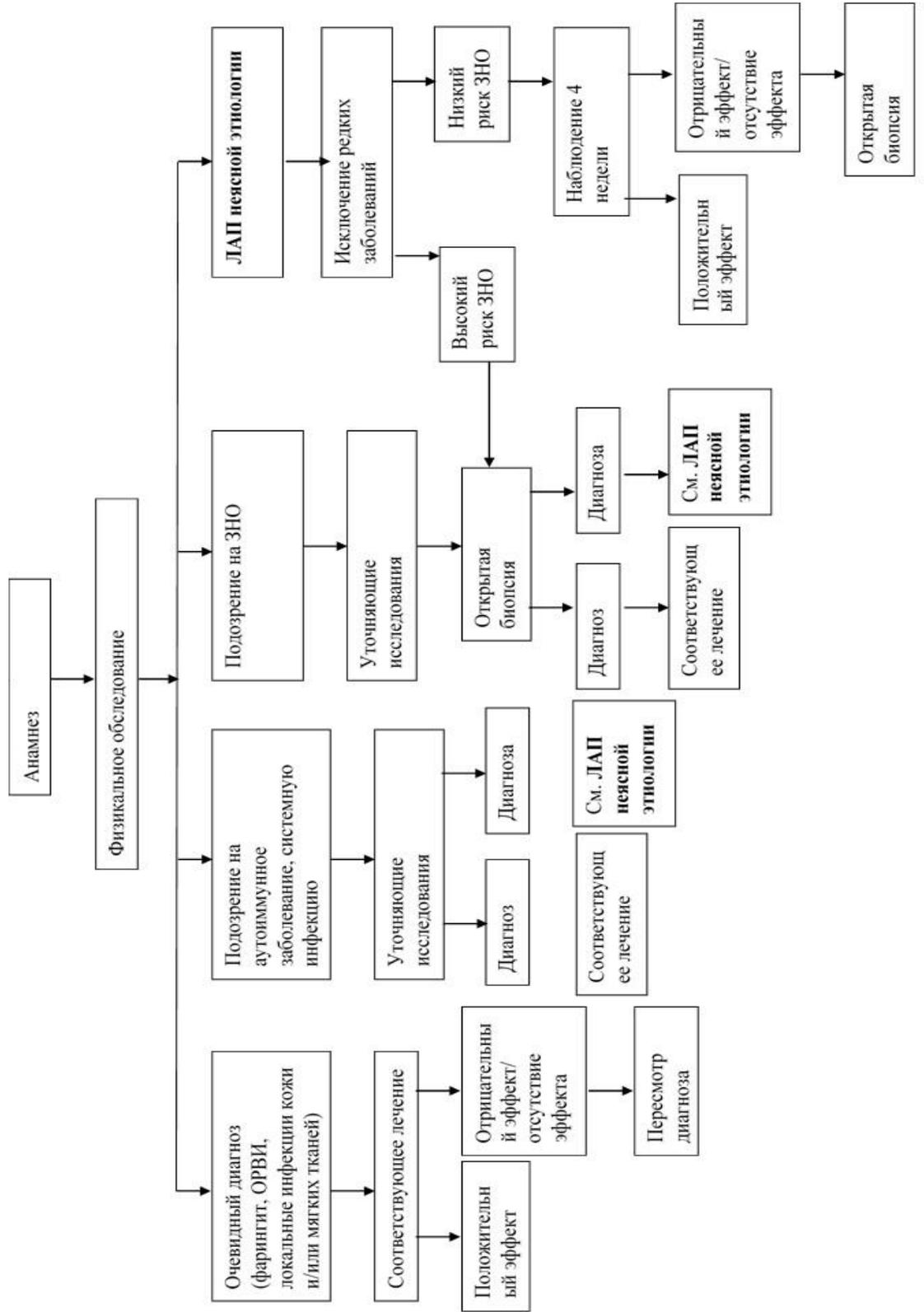
4. Методы лучевой диагностики:

- рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях;
- при наличии показаний: КТ или МРТ региона увеличенных лимфатических узлов с внутривенным контрастным усилением.

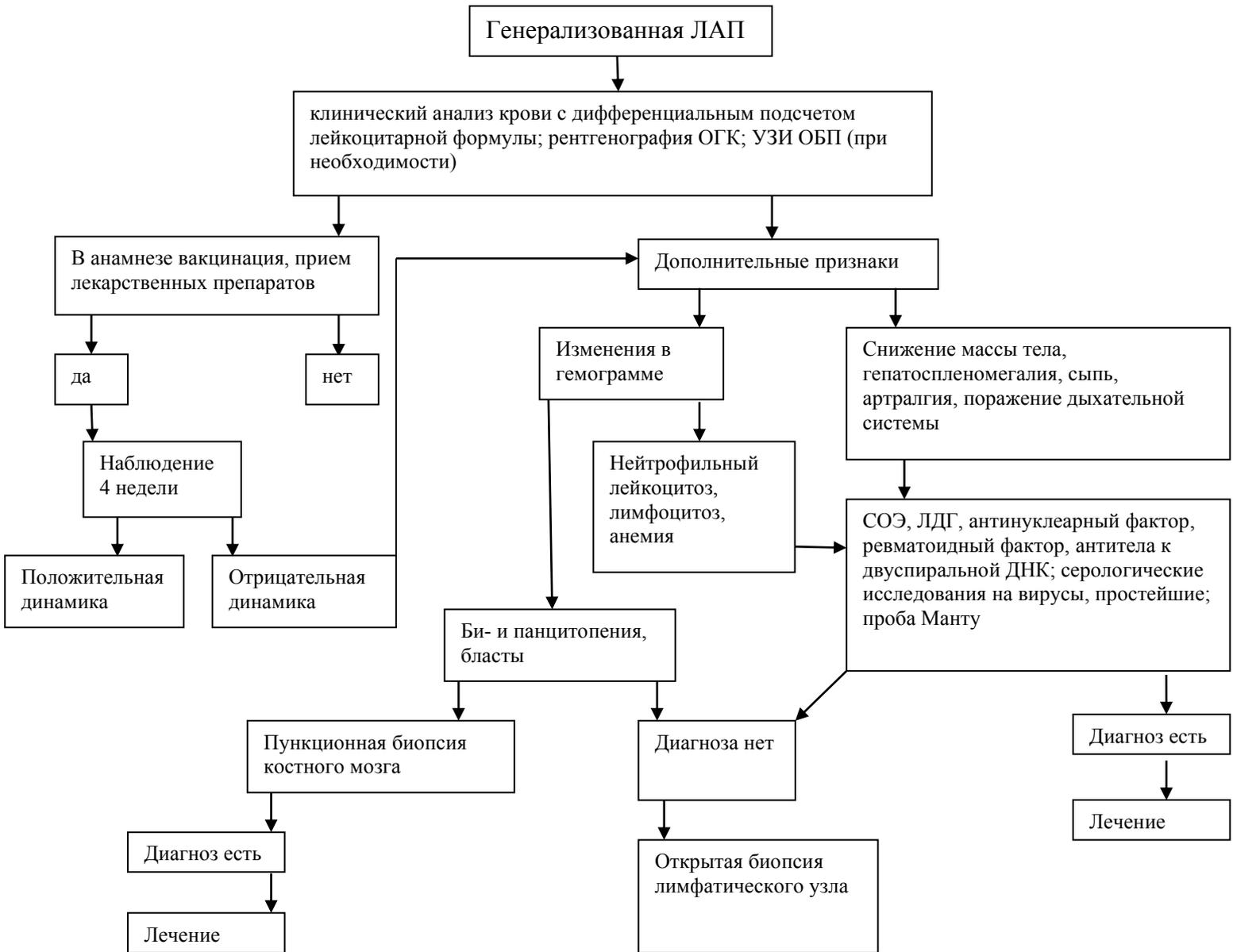
Показания к биопсии увеличенного лимфатического узла у детей

1. Подозрение на онкологический процесс (гемобласты, метастазы солидных опухолей).
2. ЛАП неясной этиологии, персистирующая 4-6 недель без ответа на проводимую антибактериальную терапию.
3. Постоянное увеличение лимфатических узлов на протяжении 2 и более недель.
4. Отсутствие нормализации размеров лимфатических узлов (возможно, плотной консистенции) в течение 8-12 недель.
5. Лимфоузлы размерами более 2.0-2.5 см.
6. Отсутствие признаков инфекции ЛОР-органов.
7. Надключичная ЛАП.
8. Патология рентгенограмм ОГК.
9. Увеличенные внутригрудные/внутрибрюшные лимфоузлы по данным рентгенографии или КТ.
10. Системные синдромы: необъяснимая лихорадка выше 38С, потеря массы тела 10% и более в последние 6 месяцев, проливные ночные поты, артралгия.
11. Гепатоспленомегалия.
12. Изменения в анализах крови: би- и панцитопения, длительно персистирующие острофазовые белки.

Дифференциально-диагностический алгоритм при периферической лимфаденопатии.



Дифференциально-диагностический алгоритм при генерализованной лимфаденопатии.



Программа диспансерного наблюдения детей и подростков с ЛХ в течение 5 лет после окончания программной терапии

Исследование	1-ый год	2-ой год	3-ий год	4-ый год	5-ый год	6-ой год	
Осмотр педиатра с проведением физикального осмотра	8 р/год	8 р/год	4 р/год	2 р/год	2 р/год	индивидуально	
Осмотр детского онколога	4 р/год	4 р/год	4 р/год	2 р/год	2 р/год		
Консультация психолога	Однократно* (далее – при наличии показаний)	индивидуально					
Клинический и биохимический анализы крови	4 р/год	4 р/год	2 р/год	2 р/год	2 р/год		
УЗИ органов брюшной полости и периферических лимфоузлов	4 р/год	4 р/год	2 р/год	2 р/год	2 р/год		
КТ инициально пораженных областей с внутривенным контрастным усилением	2 р/год	1 р/год	1 р/год	1 р/год	1 р/год		
ПЭТ-КТ с 18-ФДГ* (в случаях если ПЭТ-КТ применялась для контроля терапии и оценки эффективности лечения или при наличии остаточной опухоли)	4 р/год	1 р/год	1 р/год	1 р/год	1 р/год		
МРТ инициально пораженных областей с внутривенным контрастным усилением* (при наличии показаний)	2 р/год	1-2 р/год					
ФВД (после лучевой терапии на средостение и/или легкие)	1 р/год	индивидуально					
УЗИ щитовидной железы, гормоны щитовидной железы (св. Т4, ТТГ)* (после лучевой терапии на область шеи)	1 р/год	1 р/год	1 р/год	1 р/год	1 р/год		
ЭКГ	1 р/год	1 р/год	1 р/год	1 р/год	1 р/год		

ВЫВОДЫ

1. В структуре заболеваемости ЛХ преобладают подростки старше 13 лет, группу пациентов младше 5 лет составляют только мальчики. Морфологически преобладает вариант нодулярного склероза классической ЛХ – 76%. Клиническая картина ЛХ в большинстве случаев (82%) характеризуется наличием системных цитокин-обусловленных симптомов (В-симптомов). Медиана длительности анамнеза составила 152 дня.

2. Проведение программной терапии GPOH-HD-2003 у детей и подростков с впервые выявленной ЛХ высокоэффективно: показатели 5-летней общей выживаемости, бессобытийной выживаемости, безрецидивной выживаемости составляют 100%. Не было зарегистрировано ни одного случая летальности, обусловленной проведением терапии, рецидивом ЛХ или развитием вторичных опухолей.

3. Протокол GPOH-HD-2003 характеризуется хорошей переносимостью и приемлемой органной токсичностью (22%). Самым частым осложнением является миелотоксичность: нейтропения 3-4 степени отмечалась у 64% пациентов (40 пациентов), при этом инфекционные эпизоды развивались только в 17% случаев (11 пациентов).

4. При нарушении тайминга полихимиотерапии при проведении курсов ОРРА+СОРР общая полная ремиссия регистрируется реже по сравнению с курсами ОЕ*РА+СОРДАС (15% и 37%, соответственно, $p < 0.001$).

5. Разработаны рекомендации по своевременной диагностике ЛХ у детей и подростков для врачей, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детям; диспансерному наблюдению в течение 5 лет после окончания программной терапии ЛХ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Протокол GPOH-HD-2003, основанный на принципах риск-адаптированной и гендерноориентированной терапии, рекомендуется для лечения ЛХ у детей и подростков в практике онкологических и гематологических отделений как имеющий высокую эффективность и низкую токсичность.

2. Для определения стадии ЛХ на диагностическом этапе рекомендовано проведение ПЭТ-КТ, как метода радиоизотопной диагностики, позволяющего наиболее точно установить распространенность и объем злокачественного процесса.

3. При частичной ремиссии после окончания программной терапии необходим строгий динамический контроль в декретированные сроки – ПЭТ-КТ 1 раз в 3 месяца в течение 1 года после окончания ЛТ.

4. Ранняя диагностика ЛХ позволяет сократить длительность и интенсивность ПХТ, поэтому для пациентов детского и подросткового возраста с хронической локальной или генерализованной ЛАП программа диагностических мероприятий должна быть составлена с позиций онкологической настороженности.

5. Катамнестическое наблюдение за детьми и подростками с ЛХ должно осуществляться не только с целью раннего выявления рецидива заболевания, но и возможных осложнений комбинированной противоопухолевой терапии: патологии эндокринной, сердечно-сосудистой, нервной систем.

6. Созданная и апробированная автоматическая база данных пациентов детского и подросткового возраста с ЛХ рекомендуется для дальнейшего использования при осуществлении катамнестического наблюдения и выявлении отдаленных последствий комбинированного противоопухолевого лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БРВ – безрецидивная выживаемость

БСВ – бессобытийная выживаемость

БШР – клетки Березовского-Штернберга-Рид

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

кЛХ – классическая ЛХ

КТ – компьютерная томография

КУ – контрастное усиление

ЛАП – лимфаденопатия

Л/Г – лимфоцитарные и гистиоцитарные клетки

ЛП – клетки лимфоидного преобладания

ЛТ – лучевая терапия

ЛХ – лимфома Ходжкина

МРТ – магнитно-резонансная томография

НЛПЛХ – вариант нодулярного лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина

НПР – неподтвержденная полная ремиссия

НСКЛХ – вариант нодулярного склероза классической лимфомы Ходжкина

ОВ – общая выживаемость

ОПР – общая полная ремиссия

ПХТ – полихимиотерапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с 18F-фтордезоксиглюкозой

РОД – разовая очаговая доза

СККЛХ – смешанно-клеточный вариант классической лимфомы Ходжкина

СОД – суммарная очаговая доза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВД – функция внешнего дыхания

ЧР – частичная ремиссия

ЭБВ – Эпштейна-Барр вирус

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

LFU – lost to follow up, потеря наблюдения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белогурова, М.Б. Результаты лечения детей и подростков с лимфомой Ходжкина по протоколам DAL-ND и GPOH-ND / М.Б.Белогурова, Г.Г.Радулеску, Т.Д.Викторович и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. – 2009. - 87(4) – С.28-32.
2. Винокуров, А.А. Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин. / А.А.Виноградов // Клиническая онкогематология. – 2013. – 6(3) – С. 258-273.
3. Гурцевич, В.Э. Вирус Эпштейна-Барр и классическая лимфома Ходжкина / В.Э.Гурцевич // Клиническая онкогематология. – 2016. - 9(2) – С. 101–14
4. Демина, Е.А. Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней / Е.А. Демина // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2008. – 1(2) – С. 114-118.
5. Ковригина, А.М. Лимфома Ходжкина: вопросы этиологии и патогенеза (литературный обзор) / А.М.Ковригина // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. - 4(4) – С. 10-18.
6. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / А.Д.Каприн; под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018 – 38 с.
7. Ковригина, А.М. Иммуноморфологическая диагностика лимфом: кн. «Лимфомы у детей: практическое руководство» / Г.Л.Менткевич; под ред. Г.Л.Менткевич, С.А.Маяковой. - М.: Практическая медицина, 2014 – 48-50 с.
8. Леонтьева, А. А. Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ – М., 2017. – 140 с.
9. Медведовская Е.Г. Клинические и биологические факторы прогноза при лимфоме Ходжкина: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ. – М., 2018. – 124 с.
10. Менткевич, Г.Л. Лимфома Ходжкина: кн. «Лимфомы у детей: практическое руководство» / Г.Л.Менткевич; под ред. Г.Л.Менткевич, С.А.Маяковой. - М.: Практическая медицина, 2014 – 185-187 с.

11. Михайлова С.Н. Вторые опухоли у пациентов, излеченных в детстве от злокачественных новообразований: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ. – М., 2017. – 190 с.
12. Пархоменко, Р.А. Эффективность лечения детей и подростков, больных лимфомой Ходжкина, при использовании различных схем химиолучевой терапии / Пархоменко, О.И.Щербенко, Н.И.Зелинская и др // Вопросы онкологии. - 2009. – 55(4) – С. 480-482.
13. Пархоменко Р.А. Отдаленные результаты и последствия использования различных программ комплексного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков: дис. ... доктор мед. наук: 14.01.13 /ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ. – М., 2013. – 319 с.
14. Тюкалова Н.Р. Программная терапия болезни Ходжкина у детей в условиях специализированного амбулаторного отделения: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09, 14.00.29 /НИИ ДГ МЗ РФ. – М., 2000. – 96 с.
15. Цаплина Н.С. Стратегия диагностики и лечения рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». – М., 2017. – 97 с.
16. Alavi, A. Positron emission tomography imaging in nonmalignant thoracic disorders / A.Alavi, N.Gupta, J.L.Alberini, et al // - Semin Nucl Med. – 2002. - 32(4) – P.293-321.
17. Ansell, S.M. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment / S.M.Ansell // Mayo Clin Proc. – 2015. - 90(11) – P.1574-83.
18. Appel, B. Minimal Treatment of Low-Risk, Pediatric Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the Children's Oncology Group / B.Appel, L.Chen, A.Buxton, et al // J Clin Oncol. – 2016. - 34(20) – P.2372–2379.
19. Arya, L. Current Strategies in the Treatment of Childhood Hodgkin's Disease / L.Arya, V.Dinand // Ind Ped. – 2005. – 42 – P.1115-1128.
20. Bazemore, A.W. Lymphadenopathy and malignancy / A.W.Bazemore, D.R.Smuker // Am Fam Physician. – 2002. 66 – P.2103-10.

21. Bazzeh, F. Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1988–2005: an analysis of 21 734 cases / F.Bazzeh, R.Rihani, S.Howard, et al // *Leukemia & Lymphoma*. – 2010. - 51(12) – P.2198–2207.
22. Bechtel, D. Transformation of BCR-deficient germinal-center B cells by EBV supports a major role of the virus in the pathogenesis of Hodgkin and posttransplantation lymphomas / D.Bechteler, J.Kurth, C.Unkel, R.Küppers // *Blood*. – 2005. - 106(13) – P.4345-50.
23. Bednaruk-Młyński, E. Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma / E.Bednaruk-Młyński, J.Pieńkowska, A.Skórzak, et al // *Leuk & Lymph*. – 2015. - 56(2) – P.377-82.
24. Bhatia, S. High risk of subsequent neoplasm continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: Report from the Late Effects Study Group / S.Bhatia, Y.Yasui, L.L.Robison, et al // *J Clin Oncol*. – 2003. – 21 – P.4386-4394.
25. Bonadonna, G. Historical review of Hodgkin's disease / G.Bonadonna // *Br J Haematol*. – 2000. – 110 – P.504-511.
26. Brougham, M.F. Male fertility following childhood cancer: current concepts and future therapies / M.F.Brougham, C.J.Kelnar, R.M.Sharpe, W.H.Wallace // *Asian J Androl*. – 2003. - 5(4) – P.325-37.
27. Brown, J.R. Clinical mimics of lymphoma / J.R.Brown, A.T.Skarin // *Oncologist*. – 2004. - 9(4) – P.406-16.
28. Cader, F.Z. The contribution of the Epstein-Barr virus to the pathogenesis of childhood lymphomas / F.Z.Cader, P.Kearns, L.Young // *Cancer Treatment Reviews*. – 2010. – 36 – P.348–353.
29. Campo, E. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications / E.Campo, S.Swerdlow, N.Harris, et al // *Blood*. – 2011. - 117(19) – P.5019–5032.
30. Cartwright, R.A. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review / R.A.Cartwright, G.Watkins // *Hematol Oncol*. – 2004. - 22(1) – P.11-26.

31. Celenk, F. Incidence and predictors of malignancy in children with persistent cervical lymphadenopathy / F.Celenk, E.Baysal, I.Aytac, et al // *Int Journal of Ped Otorhinolar.* – 2013. - 77 – P.2004–2007.
32. Chang, E.T. Childhood social environment and Hodgkin's lymphoma: new findings from a population-based case-control study / E.T.Chang, T.Zheng, E.G.Weir, et al // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2004. – 13 – P.1361–1370.
33. Cheson, B.D. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma / B.D. Cheson, B. Pfistner, M.E. Juweid, et al // *J Clin Oncol.* – 2007. – 25 – P.579–586.
34. Crocchiolo, R. Role of 18FDG-PET/CT in detecting relapse during follow-up of patients with Hodgkin's lymphoma / R.Crocchiolo, F.Fallanca, G.Giovacchini, et al // *Ann Hematol.* 2009. – 88 – P.1229-1236.
35. Dalal, K.M. EBV-Associated Smooth Muscle Neoplasms: Solid Tumors Arising in the Presence of Immunosuppression and Autoimmune Diseases / K.M.Dalal, C.R.Antonescu, R.P.DeMatteo, R.G.Maki // *Sarcoma.* – 2008. - 2008: 859407.
36. Darnal, H.K. The profile of lymphadenopathy in adults and children / H.K.Darnal, N.Karim, K.Kamini, K.Angela // - *Med J Malaysia.* – 2005. - 60(5) – P.590-8.
37. Dieckmann, K. 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/ K.Dieckmann, R.Poetter, W.Wagner, et al// - *Radiother Oncol.* – 2002. - 62(2) – P.191-200.
38. Diefenbach, C. New Strategies in Hodgkin Lymphoma: Better Risk Profiling and Novel Treatments / C.Diefenbach, C.Steidl // *Clin Cancer Res.* – 2013. - 19(11) – P.2797–2803.
39. Diepstra, A. HLA class II expression by Hodgkin Reed-Sternberg cells is an independent prognostic factor in classical Hodgkin's lymphoma / A.Diepstra, G.W.van Imhoff, H.E.Karim-Kos, et al // *J Clin Oncol.* – 2007. – 25 – P.3101–8.
40. Dinand, V. Epidemiology of childhood Hodgkin's disease: is it different in developing countries? / V.Dinand, L.S.Arya // *Indian Pediatr.* – 2006. – 43 – P.141–147.

41. Dörffel, W. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook / W.Dörffel, H.Lüders, U.Rühl, et al // *Klin Padiatr.* – 2003. - 215(3) – P.139-45.
42. Dunmire, S.K. Primary Epstein-Barr virus infection / S.K.Dunmire, P.S.Verghese, H.H. Jr. Balfour // *J Clin Virol.* – 2018. – 102 – P.84-92.
43. Eberle, F.C. Histopathology of Hodgkin's Lymphoma / F.C.Eberle, H.Mani, E.S.Jaffe // *Cancer J.* – 2009. – 15 – P.129–137.
44. Eichenauer, D.A. Hodgkin's lymphoma in adolescents treated with adult protocols: a report from the German Hodgkin study group / D.A.Eichenauer, H.Bredenfeld, H.Haverkamp, et al // *J Clin Oncol.* – 2009. - 27(36) – P.6079-85.
45. Eichenauer, D.A. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / D.A.Eichenauer, A.Engert, M.André, et al // *Ann Oncol.* – 2018. - 29(4) – P.19-29.
46. Ekstrand, B. Hodgkin's Disease / B.Ekstrand, S.Horning // *Blood reviews.* – 2002. -16 – P.111-117.
47. Englund, A. Hodgkin lymphoma in children, adolescents and young adults - a comparative study of clinical presentation and treatment outcome / A.Englund, I.Glimelius, K.Rostgaard, et al // *Acta Oncol.* – 2018. - 57(2) – P.276-282.
48. Fallah, M. Hodgkin lymphoma after autoimmune diseases by age at diagnosis and histological subtype / M.Fallah, X.Liu, J.Ji, et al // *Annals of Oncology.* – 2014. – 25 – P.1397–1404.
49. Foltz, L. Hodgkin's Lymphoma in Adolescents / L.Foltz, K.Song, J.Connors // *J Clin Oncol.* – 2006. – 24 – P.2520-2526.
50. Furth, C. Early and late therapy response assessment with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric Hodgkin's lymphoma: Analysis of a prospective multicenter trial / C.Furth, I.G.Steffen, H.Amthauer, et al // *J Clin Oncol.* – 2009. – 27 – P.4385- 4391.
51. Gallamini, A. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-

stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study / A.Gallamini, M.Hutchings, L.Rigacci, et al // *J Clin Oncol.* – 2007. - 25(24) – P.3746-3752.

52. Gallamini, A. Interim positron emission tomography scan in Hodgkin lymphoma: Definitions, interpretation rules, and clinical validation / A.Gallamini, F.Fiore, R.Sorasio, et al // *Leuk Lymphoma.* – 2009. – 50 – P.1761-1764.

53. Geller, S.A. Thomas Hodgkin: the "man" and "his disease": humani nihil a se alienum putabit (nothing human was foreign to him) / S.A.Geller, C.R.Taylor // *Virchows Arch.* – 2013. - 463(3) – P.353-65.

54. Glimelius, I. Novel treatment concepts in Hodgkin's lymphoma (Review) / I.Glimelius, A.Diepstra // *J InternMed.* – 2016. – 281 – P.247–260.

55. Gobbi P.G. Hodgkin lymphoma / P.G.Gobbi, A.G.Ferreri, M.Ponzoni, A.Levis // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2013. - 85(2) – P.216-37.

56. Graus, F. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas / F.Graus, H.Ariño, J.Dalmau // *Blood.* – 2014. - 123(21) – P.3230-8.

57. Gupta, R.K. The diagnostic value of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the assessment of palpable supraclavicular lymph nodes: a study of 218 cases / R.K.Gupta, S.Naran, S.Lallu, R.Fauck // *Cytopathology.* – 2003. - 14 – P.201–207.

58. Hall, G.W. Outcome of children with nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: A Children's Cancer and Leukaemia Group report / G.W.Hall, N.Katzilakis, C.R.Pinkerton, et al // *Br J Haematol.* – 2007. – 138 – P.761-768.

59. Hartmann. S. The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSg) / S.Hartmann, D.A.Eichenauer, A.Plutschow, et al // *Blood.* – 2013. – 122 – P.4246-4252.

60. Hjalgrim, H. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis / H.Hjalgrim, J.Askling, K.Rostgaard, et al // *N Engl J Med.* – 2003. – 349 – P.1324–32.

61. Hjalgrim, H. Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin lymphoma / H.Hjalgrim, K.E.Smedby, K.Rostgaard, et al // *Cancer Res.* – 2007. - 67(5) – P.2382-8.

62. Hochberg, J. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science / J.Hochberg, I.M.Waxman, K.M.Kelly, et al // *Br J Haematol.* – 2009. - 144(1) – P.24-40.
63. Hodgson, D.C. Pediatric Hodgkin Lymphoma: Maximizing Efficacy and Minimizing Toxicity / D.C.Hodgson, M.M.Hudson, L.S.Constine // *Semin Radiat Oncol.* – 2007. – 17 – P.230-242.
64. Hoppe, R.T. Hodgkin Lymphoma, 2nd Edition / R.T.Hoppe, P.M.Mauch, J.O.Armitage - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – 531-57 p.
65. Hopwood, P. The role of EBV in post-transplant malignancies: a review / P.Hopwood, D.H.Crawford // *J Clin Pathol.* – 2000. – 53 – P.248–254.
66. Hutchings, M. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma / M.Hutchings, A.Loft, M.Hansen, et al // *Blood.* – 2006. - 107(1) – P.52-59.
67. Iyer, V.K. Pediatric Lymphoma Diagnosis: Role of FNAC, Biopsy, Immunohistochemistry and Molecular Diagnostics / V.K.Iyer // *Indian J Pediatr.* – 2013. - 80(9) – P.756–763.
68. Jaffe, E. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / E.Jaffe, N.Harris, H.Stein, J.Vardiman - Lyon: IARC Press, 2001. – 441p.
69. Jeronimo, M. Hodgkin's Lymphoma and Autoimmunity: Is There a Relationship? / M.Jeronimo, S.Silva, M.Benedito, M.J.Brito // *Acta Med Port.* – 2015. - 28(6) – P.749-53.
70. Kaatsch, P. Epidemiology of childhood cancer / P.Kaatsch // *Cancer Treat Rev.* – 2010. - 36(4) – P.277-85.
71. Kapatai, G. Contribution of the Epstein Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma / G.Kapatai, P.Murray // *J Clin Pathol.* – 2007. - 60(12) – P.1342–9.
72. Kelly, K.M. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index / K.M.Kelly // *Blood.* – 2015. – 126 – P.2452–2458.

- 73.** Kluge, R. Current Role of FDG-PET in Pediatric Hodgkin's Lymphoma / R.Kluge, L.Kurch, T.Georgi, M.Metzger // *Semin Nucl Med.* – 2017. - 47(3) – P.242-257.
- 74.** Kremer L.C. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: A systematic review / L.C.Kremer, E.C.van Dalen, M.Offringa, et al // *Ann Oncol.* – 2002. – 13 – P.503-512.
- 75.** Kuppers, R. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development / R.Kuppers, K.Rajewsky, M.Zhao, et al // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1994. - 91(23) – P.10962–6.
- 76.** Kuppers, R. Hodgkin lymphoma / R.Kuppers, A.Engert, M.L.Hansmann // *J Clin Invest.* – 2012. – 122 – P.3439-3447.
- 77.** Kwee, T.C. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review / T.C.Kwee, R.M.Kwee, R.A.Nievelstein // *Blood.* – 2008. – 111 – P.504–516.
- 78.** Leung, A.K. Childhood cervical lymphadenopathy / A.K.Leung, W.L.Robson // *J Pediatr Health Care.* – 2004. - 18(1) – P.3-7.
- 79.** Linabery, A.M. Infectious, autoimmune and allergic diseases and risk of Hodgkin lymphoma in children and adolescents: a Children's Oncology Group study / A.M.Linabery, E.B.Erhardt, R.K.Fonstad, et al // *Int J Cancer.* – 2014. - 135(6) – P.1454-69.
- 80.** London, K. 18F-FDG PET/CT in paediatric lymphoma: comparison with conventional imaging / K.London, S.Cross, E.Onikul, et al // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2011. - 38(2) – P.274-84.
- 81.** Magrath, I. Editorial comment on detection of Epstein–Barr virus DNA in peripheral blood of paediatric patients with Hodgkin’s disease by real-time polymerase chain reaction by Wagner and colleagues / I.Magrath // *Eur J Cancer.* – 2001. – 37 – P.1812–1815.
- 82.** Mancao, C. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A is a B-cell receptor mimic and essential for B-cell survival / C.Mancoa, W.Hammerschmidt // *Blood.* – 2007. - 110(10) - P3715-21.

- 83.** Marr, K.C. ABVD chemotherapy with reduced radiation therapy rates in children, adolescents and young adults with all stages of Hodgkin lymphoma / K.C.Marr, J.M.Connors, K.J.Savage, et al // *Ann Oncol.* – 2017. - 28(4) – P.849-854.
- 84.** Mathas, S. Hodgkin lymphoma: Pathology and Biology / S.Mathas, S.Hartmann, R.Küppers // *Semin Hematol.* – 2016. - 53(3) – P.139-47.
- 85.** Matsuki, E. Lymphomagenesis in Hodgkin lymphoma / E.Matsuki, A.Younes // *Semin Cancer Biol.* – 2015. – 34 – P.14-21.
- 86.** Mauz-Körholz, C. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study / C.Mauz-Körholz, D.Hasenclever, W.Dörffel, et al // *J Clin Oncol.* – 2010. - 28(23) – P.3680-6.
- 87.** Mauz-Körholz, C. Pediatric Hodgkin Lymphoma / C.Mauz-Körholz, M.L.Metzger, K.M.Kelly, et al // *J Clin Oncol.* – 2015. 33(27) – P.2975-85.
- 88.** Meany, H.J. Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma / H.J.Meany, V.K.Gidvani, C.P.Minniti // *Pediatr Blood Cancer.* – 2007. – 48 – P.399-402.
- 89.** Meier, J.D. Evaluation and management of neck masses in children / J.D.Meier, J.F. Grimmer // *Am Fam Physician.* – 2014. - 89(5) – P.353-8.
- 90.** Metzger, M. Hodgkin Lymphoma. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th Edition* / P.Pizzo, D.Poplack - Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016. – P.567.
- 91.** Metzger, M.L. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma / M.L.Metzger, H.J.Weinstein, M.M.Hudson, et al // *J Am Med Assoc.* – 2012. – 307 – P.2609-2616.
- 92.** Meyer, R.M. Hodgkin's lymphoma: evolving concepts with implications for practice / R.M.Meyer, R.F.Ambinder, S.Stroobants // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2004. – P.184-202.

93. Mohseni, S. Peripheral lymphadenopathy: approach and diagnostic tools / S.Mohseni, A.Shojaiefard, Z.Khorgami, et al // Iran J Med Sci. – 2014. - 39(2) – P.158-70.
94. Morton, L.M. The Rising Incidence of Second Cancers: Patterns of Occurrence and Identification of Risk Factors for Children and Adults / L.M.Morton, K.Onel, R.E.Curtis, et al // ASCO Educational Book. – 2014. – P.57-67.
95. Muller, J. Adolescent Hodgkin Lymphoma: Are Treatment Results More Favorable With Pediatric Than With Adult Regimens? / J.Muller, A.Illes, Z.Molnar, et al // J Pediatr Hematol Oncol. – 2011. – 33 – P.60–63.
96. Nagpal, P. Pediatric Hodgkin lymphoma– biomarkers, drugs, and clinical trials for translational science and medicine / P.Nagpal, M.R.Akl, N.M.Ayoub, et al // Oncotarget. – 2016. - 7(41) – P.67551–67573.
97. Nam-Cha, S.H. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: distinctive tumor and microenvironment markers / S.H.Nam-Cha, S.Montes-Moreno, M.T.Salcedo, et al // Mod Pathol. – 2009. – 22 – P.1006-1015.
98. Niedzielska, G. Cervical lymphadenopathy in children: incidence and diagnostic management / G.Niedzielska, M.Kotowski, A.Niedzielski // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2007. – 71 – P.51–6.
99. Nield L.S. Lymphadenopathy in children: when and how to evaluate / L.S.Nield, D.Kamat // Clin Pediatr. – 2004. – 43 – P.25-33.
100. Nolder, A.R. Paediatric cervical lymphadenopathy: when to biopsy / A.R.Nolder // Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg . – 2013. - 21(6) – P.567–70.
101. Özkan, E.A. Evaluation of peripheral lymphadenopathy with excisional biopsy: six-year experience / E.A.Özkan, C.C.Göret, Z.T.Özdemir, et al // Int J Clin Exp Pathol. – 2015. - 8(11) – P.15234-9.
102. Paradisi, R. High cytokine expression and reduced ovarian reserve in patients with Hodgkin lymphoma or non-Hodgkin lymphoma / R.Paradisi, R.Vicenti, M.Macciocca, et al // Fertil Steril. – 2016. - 106(5) – P.1176-1182.
103. Picardi, M. Fused FDG-PET/ contrast-enhanced CT detects occult subdiaphragmatic involvement of Hodgkin's lymphoma thereby identifying patients

requiring six cycles of anthracycline-containing chemotherapy and consolidation radiation of spleen / M.Picardi, A.Soricelli, F.Grimaldi, et al // *Ann Oncol.* – 2011. – 22 – P.671–6.

104. Pourtsidis, A. Differences between younger and older patients with childhood hodgkin lymphoma / A.Pourtsidis, D.Doganis, M.Baka, et al // *Pediatr Hematol Oncol.* – 2013. - 30(6) – P.532-6.

105. Rajasekaran, K. Enlarged neck lymph nodes in children / K.Rajasekaran, P.Krakovitz // *Pediatr Clin North Am.* – 2013. - 60(4) – P.923-936.

106. Rigacci, L. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi / L.Rigacci, U.Vitolo, L.Nassi, et al // *Ann Hematol.* – 2007. – 86 - 897–903.

107. Rosenberg, T.L. Pediatric cervical lymphadenopathy / T.L.Rosenberg, A.R.Nolder // *Otolaryngol Clin North Am.* – 2014. - 47(5) – P.721-731.

108. Rühl, U. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim reportat 5 years of the German GPOH-HD 95 trial / U.Rühl, M.Albrecht, K.Dieckmann, et al // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2001. - 51(5) – P.1209-18.

109. Sahai, S. Lymphadenopathy / S.Sahai // *Pediatrics in Rev.* – 2013. – 34 – P.216-220.

110. Sandoval, C. Lymphocyte-predominant Hodgkin disease in children / C.Sandoval, L.Venkateswaran, C.Billups , et al // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2002. – 24 – P.269-273.

111. Schäfer, J.F. Simultaneous Whole-Body PET/MR imaging in comparison to PET/CT in Pediatric Oncology: Initial Results / J.F.Schäfer, S.Gatidis, H.Schmidt, et al // *Radiology.* – 2014. - 273(1) - 220-231.

112. Schellong, G. 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 / G.Schellong, M.Riepenhausen, K.Ehlert, et al // *Dtsch Arztebl Int.* - 2014. – 111 – P.3-9.

- 113.** Schwartz, C.L. Childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS) Predicts event-free survival in Hodgkin Lymphoma: A Report from the Children's Oncology Group / C.L.Schwartz, L.Chen, K.McCarten, et al // *Pediatr Blood Cancer.* – 2017. - 64(4) – P.1-9.
- 114.** Shah, M.B. Autoimmune hemolytic anaemia in Hodgkin's lymphoma / M.B.Shah, V.Nanjapp, H.S.Devaraj, K.S.Sindhu // *J Assoc Physicians India.* – 2013. - 61(7) – P.492-4.
- 115.** Shaikh, F. Progressive transformation of germinal centers in children and adolescents: an intriguing cause of lymphadenopathy / F.Shaikh, B.Y.Ngan, S.Alexander, R.Grant // *Pediatr Blood Cancer.* – 2013. - 60(1) – P.26-30.
- 116.** Shamma, A. Pediatric FDG PET/CT: physiologic uptake, normal variants, and benign conditions / A.Shamma, R.Lim, M.Charron // *Radiographics.* – 2009. - 29(5) – P.1467-86.
- 117.** Shankar, A.G. Childhood and Adolescent nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma - A review of clinical outcome based on the histological variants / A.GShankar, A.AKirkwood, G.W.Hall, et al // *Br J Haematol.* – 2015. – 171 – P.254–262.
- 118.** Sherief, L.M.Hodgkin lymphoma in childhood: clinicopathological features and therapy outcome at 2 centers from a developing country / L.M.Sherief, U.R.Elsafy, E.R.Abdelkhalek, et al // *Medicine (Baltimore).* – 2015. - 94(15) – P.670.
- 119.** Shrestha A.L. Peripheral Lymph Node Excisional Biopsy: Yield, Relevance, and Outcomes in a Remote Surgical Setup / A.L.Shrestha, P.Shrestha // *Surg Res Pract.* – 2018. – 2018 - 8120390.
- 120.** Sickinger, M.T. PET-adapted omission of radiotherapy in early stage Hodgkin lymphoma-a systematic review and meta-analysis / M.T.Sickinger, B.von Tresckow, C.Kobe, et al // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2016. – 101 – P.86-92.
- 121.** Sklar, C. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: Data from the Childhood Cancer Survivor Study / C.Sklar, J.Whitton, A.Mertens, et al // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2000. – 85 – P.3227-3232.

- 122.** Staratschek-Jox, A. Detection of Epstein-Barr virus in Hodgkin-Reed-Sternberg cells: no evidence for the persistence of integrated viral fragments in latent membrane protein-1 (LMP-1)-negative classical Hodgkin's disease / A.Staratschek-Jox, S.Kotkowski, G.Belge, et al // *Am J Pathol.* – 2000. - 156(1) – P.209-16.
- 123.** Staudt, L.M. The Molecular and Cellular Origins of Hodgkin's Disease / L.M.Staudt // *J Exp Med.* – 2000. - 191(2) – P.207–212.
- 124.** Swerdlow, A.J. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: The relation to age at treatment / A.J.Swerdlow, J.A.Barber, G.V.Hudson, et al // *J Clin Oncol.* – 2000. – 18 – P.498-509.
- 125.** Swerdlow, S.H. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S.H.Swerdlow, E.Campo, S.A.Pileri, et al // *Blood.* – 2016. - 127(20) – P.2375-2390.
- 126.** Swerdlow, S.H. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th ed. / S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S.A. Pileri, H. Stein, J. Thiele. (Eds.) – IARC: Lyon, France, 2017 – P. 439.
- 127.** Taghipour, M. Clinical Indications & Impact on Management: Fourth and Subsequent Post-therapy Follow-up FDG-PET/CT Scans in Oncology Patients / M.Taghipour, C.Marcus, S.Sheikhabaei, et al // *J Nucl Med.* – 2017. - 58(5) – P.737-743.
- 128.** Taylor, C.R. Evolving concepts of the nature of Hodgkin's disease: a history / C.R.Taylor, C.R.Riley // *Ann Diagn Pathol.* – 2000. - 4(5) - 337-46.
- 129.** Tebbi, C.K. Treatment of Stage I, IIA, IIIA1 Pediatric Hodgkin Disease With Doxorubicin, Bleomycin, Vincristine and Etoposide (DBVE) and Radiation: A Pediatric Oncology Group (POG) Study / C.K.Tebbi, N.Mendenhall, W.B.London, et al // *Pediatr Blood Cancer.* – 2006. – 46 - 198–202.
- 130.** Thomas, R.K. Part I: Hodgkin's lymphoma - molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells / R.K.Thomas, D.Re, J.Wolf, V.Diehl // *Lancet Oncol.* – 2004. - 5(1) – P.11-8.
- 131.** Thorley-Lawson, D.A. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system / D.A.Thorley-Lawson // *Nat Rev Immunol.* – 2001. - 1(1) – P.75-82.

- 132.** Tomita M. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma / M.Tomita, H.Koike, Y.Kawagashira, et al. // *Brain*. – 2013. - 136(8) – P.2563-2578.
- 133.** Travis, L.B. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease / L.B.Travis, M.Gospodarowicz, R.E.Curtis, et al // *J Natl Cancer Inst*. – 2002. – 94 – P.182-192.
- 134.** Twist, C.J. Assessment of lymphadenopathy in children / C.J.Twist, M.P.Link // *Pediatr Clin North Am*. – 2002. – 49 – P.1009-25.
- 135.** Untanu, R.V. Variant histology, IgD and CD30 expression in low-risk pediatric nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group / R.V.Untanu, J.Back, B.Appel, et al // *Pediatr Blood Cancer*. – 2018. - 65(1) - e26753.
- 136.** Van Houdt, I.S. Expression of c-FLIP is primarily detected in diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin's lymphoma and correlates with lack of caspase 8 activation / I.S.van Houdt, J.J.Muris, A.T.Hesselink, et al // *Histopathology*. – 2007. - 51(6) – P.778-84.
- 137.** Viviani, S. The pathobiology and treatment of Hodgkin lymphoma. Where do we go from Gianni Bonadonna's lesson? / S.Viviani, V.Tabanelli, S.A.Pileri // *Tumori*. – 2017. - 103(2) – P.101-113.
- 138.** Vockerodt, M. The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma / M.Vockerodt, L.F.Yap, C.Shannon-Lowe, et al // *J Pathol*. – 2015. - 235(2) – P.312–22.
- 139.** Voss, S.D. Surveillance Computed Tomography Imaging and Detection of Relapse in Intermediate- and Advanced-Stage Pediatric Hodgkin's Lymphoma: A Report From the Children's Oncology Group / S.D.Voss, L.Chen, L.S.Constine, et al // *J Clin Oncol*. – 2012. – 30 – P.2635-2640.
- 140.** Wachsmann, J.W. Thorax: normal and benign pathologic patterns in FDG-PET/CT imaging / J.W.Wachsmann, V.H.Gerbaudo // *PET Clin*. – 2014. - 9(2) – P.147-68.
- 141.** Wagner, H.J. Detection of Epstein-Barr virus DNA in peripheral blood of paediatric patients with Hodgkin's disease by real-time polymerase chain reaction /

H.J.Wagner, F.Schläger, A.Claviez, P.Bucsky // Eur J Cancer. – 2001. - 37(15) – P.1853-7.

142. Wakely, P.E. Jr. Fine-needle aspiration cytopathology in diagnosis and classification of malignant lymphoma: accurate and reliable? / P.E.Wakely Jr. // Diagn Cytopathol. – 2000. – 22 – P.120-5.

143. Wang, J. Unexplained cervical lymphadenopathy in children: predictive factors for malignancy / J.Wang, G.Pei, J.Yan, et al // J Pediatr Surg. – 2010. - 45(4) – P.784-8.

144. Weiss, L.M. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed–Sternberg cells of Hodgkin’s disease / L.M.Weiss, L.A.Movahed, R.A.Warnke, J.Sklar // N Engl J Med. – 1989. – 320 – P.502–6.

145. Yaris, N. Analysis of Children with Peripheral Lymphadenopathy / N.Yaris, M.Cakir, E.Sözen, U.Cobanoglu // Clin Pediatr. – 2006. – 45. – P.544.

146. Zubizarreta, P.A. Children and Adolescent Hodgkin Lymphoma in Argentina: Long-term Results After Combined ABVD and Restricted Radiotherapy / P.A.Zubizarreta, E.Alfaro, M.Guitter, et al // J Pediatr Hematol Oncol. – 2017. - 39(8) – P.602-608