

**На правах рукописи**

**Наумова Александра Сергеевна**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ И  
ПОДРОСТКОВ ПО ПРОТОКОЛУ GPOH-HD-2003**

**14.01.08 Педиатрия**

**14.01.12 Онкология**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Москва, 2021**

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы

Научные руководители

доктор медицинских наук, профессор  
заслуженный врач РФ

**Ильенко Лидия Ивановна**

кандидат медицинских наук

**Тиганова Ольга Александровна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

**Делягин Василий Михайлович**

заведующий отделением функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской онкологии и гематологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

**Демина Елена Андреевна**

профессор кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года в 14.00 часов на заседании Диссертационного Совета на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте <http://rsmu.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук, профессор

**Дубровская Мария Игоревна**



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 (Arya 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 С., 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 ОЕ\*РА (винкристин, преднизолон, этопозид, доксорубицин) и COPDAC (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин) по сравнению с сочетанием схем ОРРА (винкристин, преднизолон, прокарбазин, доксорубицин) и COPP (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+COPDAC. 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 предпубертатного 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 0-3 года 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, 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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Клинический материал и методы исследования**

#### **Пациенты**

Включение пациентов в данное исследование осуществлялось согласно критериям оригинального протокола GPOH-HD-2003. В исследование было включено 62 пациента в возрасте от 4,7 лет до 17,6 лет с впервые диагностированной ЛХ, поступивших для проведения специфической терапии в отделении онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с 1 января 2003 по 31 декабря 2018 года.

Критериями исключения из исследования являлись гистологический тип НЛПЛХ, рецидив ЛХ, ЛХ как вторичная опухоль, предшествующая ПХТ или ЛТ. Таким образом, из исследования были исключены 4 пациента: 2 пациента с вариантом НЛПЛХ по данным гистологического и ИГХ исследования, 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).

Длительность наблюдения в рамках исследования от 3 месяцев до 12 лет 3 месяцев. Медиана наблюдения составила 4 года 1 месяц. Оценка результатов терапии была проведена 31 декабря 2018 года.

### **Определение ответа на терапию по протоколу GPOH-HD-2003**

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

### **Статистические методы**

Отдаленные результаты терапии оценивались по кривым ОВ, БРВ и БСВ, построенным по методу Каплан-Майер.

Общая выживаемость (OS – overall survival) – рассчитывалась от даты начала специфической программной терапии до даты последнего наблюдения пациента или смерти от любой причины.

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

Бессобытийная выживаемость (EFS – disease-free survival) – рассчитывалась от даты начала специфической программной терапии до даты последнего наблюдения пациента или наступления «отрицательного» события (прогрессирование, рецидив, появление второй опухоли, смерть от любой причины).

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 опухоли и/или специфических симптомов заболевания 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

$\chi^2$ , построение кривых выживаемости по методике Kaplan-Meier.

### Краткое описание протокола GPOH-HD-2003

Дизайн протокола представлен на Рисунке 1.

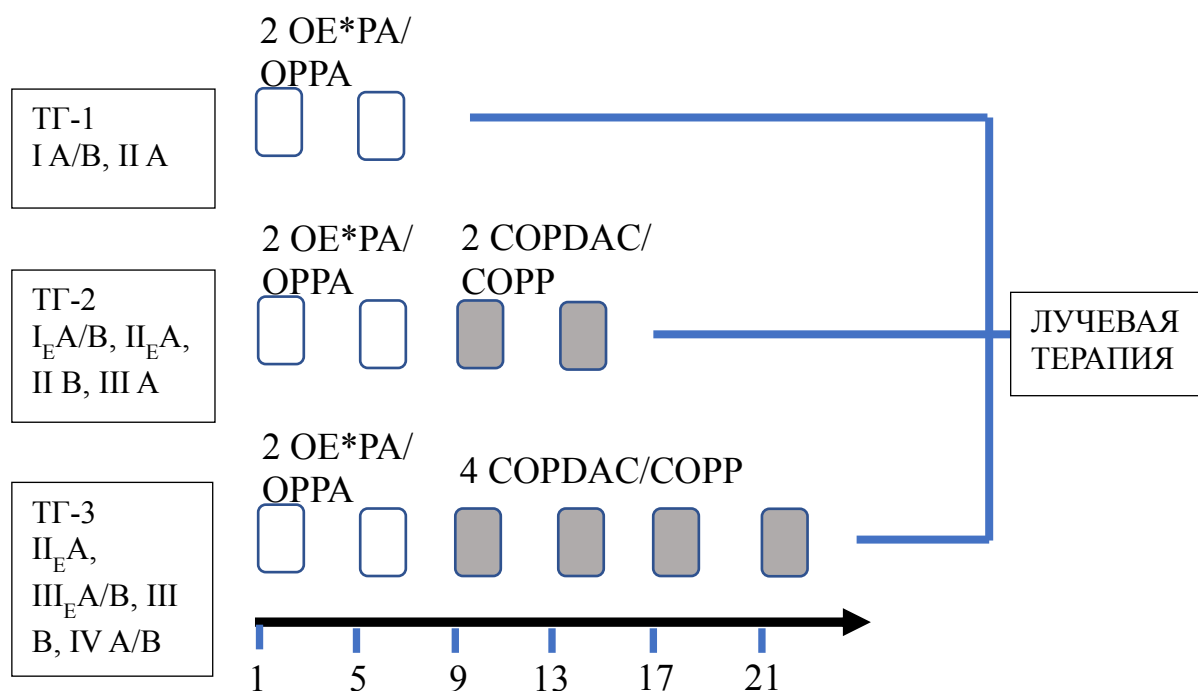


Рисунок 1. Схема протокола GPOH-HD-2003.

В зависимости от пола и стадии заболевания пациенты были стратифицированы на следующие терапевтические группы (ТГ): ТГ-1 (стадии IА, IВ, IIА), ТГ-2 (стадии IЕ, IIВ, IIАЕ, IIIА), ТГ-3 (стадии IIВЕ, IIIАЕ, IIВ, IVА/В, IVЕ).

После проведения полного комплексного обследования, определения стадии заболевания и ТГ, 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: ОПРА для девочек, ОЕ\*РА для мальчиков. В дальнейшем пациенты ТГ-2 и ТГ-3 получали 2 или 4 курса соответственно: СОРРА (девочки), СОРДАС (мальчики). 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.

#### Схемы курсов полихимиотерапии по протоколу GPOH-HD-2003

Курс ОПРА включал преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> п/о в дни 1-15; винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1, 8, 15; прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> п/о в дни 1-15; доксорубицин 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1, 15.

Курс ОЕ\*РА включал преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> п/о в дни 1-15; винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1, 8, 15; доксорубицин 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1, 15; этопозид 125 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1-5.

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

COPDAC был идентичен COPP, за исключением замены прокарбазина дакарбазином в дозировке 250 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1-3.

### **Лучевая терапия**

Согласно рекомендациям протокола GPOH-HD-2003 ЛТ проводилась с соблюдением временного режима от окончания ПХТ, обычно на 14-28 день от приема последней дозы преднизолона последнего курса программной ПХТ при условии восстановления функции кроветворения и отсутствия осложнений.

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 ЛТ с ограниченными полями облучения первично пораженных областей. Облучению подлежали все инициально пораженные лимфатические узлы, зарегистрированные до проведения химиотерапии. Исключением являлись средостение, парааортальный регион, область таза, где пораженные области облучались с минимизацией воздействия на соседние интактные ткани. Доза лучевой терапии составляла 19,8 Гр.

### **Анализ результатов клинических исследований**

Эффективность протокола лечения оценена по ответу на терапию (процент достижения ОНР, ННР и ЧР). Ответ на терапию оценивался после проведения 2, 4 или 6 курсов ПХТ по данным КТ первично пораженных регионов или по результатам ПЭТ/КТ. Результаты терапии оценены также по кривым ОВ, БРВ и БСВ, построенным по методу Каплана-Майера. Проанализирована структура причин нарушения тайминга терапии.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследуемой группе 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. 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.

Гистологический диагноз устанавливался при исследовании биопсийного материала, полученного методом открытой биопсии пораженного лимфатического узла или иного органа. У большинства пациентов – 47 детей (76%) был гистологически верифицирован вариант НСКЛХ. Всем пациентам (100%) проводилось ИГХ исследование биопсийного материала пораженного лимфатического узла или органа.

Распределение пациентов, включенных в анализ эффективности терапии, представлено в Таблице 1.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов

|                         | Мальчики |      | Девочки |      |
|-------------------------|----------|------|---------|------|
| Общее количество        | 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%  |

В клинической картине преобладало поражение лимфатических узлов переднешейных и заднешейных групп (76%), средостения (61%), надключичных (24%) лимфатических узлов. ПЛАП чаще встречалась у мальчиков (91%) по сравнению с девочками (85%). Экстранодальные поражения также были более характерны для мальчиков (46%). У всех включенных в исследование пациентов вовлечение экстранодальных органов различных локализаций всегда сопровождалось поражением лимфатических узлов, в том числе, региональных.

Стадия заболевания определялась при проведении КТ мягких тканей шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным КУ. При наличии показаний проводились МРТ, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ.

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%). У большинства пациентов (82%, 51 ребенок) клинически были выявлены системные симптомы.

**Выполняемость протокола GPOH-HD-2003** составила 94% – 58 пациентов получили курсы ПХТ в полном соответствии с требованиями протокола. У 4 мальчиков (6%) в связи с

непосредственными осложнениями химиотерапевтического лечения была произведена отмена одного или нескольких препаратов, входивших в курс ПХТ. ЛТ проводилась всем пациентам (100%).

### Результаты терапии

Эффект программы лечения оценивался по результатам контрольного обследования после окончания программной терапии. Медиана наблюдения пациентов составила 48,12 месяцев. К 31 декабря 2018 г. все пациенты живы, не зарегистрировано ни одного случая рецидива ЛХ или развития вторичных опухолей (Таблица 2).

Таблица 2. Выживаемость пациентов с ЛХ после программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003

| Параметры                       | n  | %   |
|---------------------------------|----|-----|
| Все пациенты                    | 62 | 100 |
| Смерть в индукции               | 0  | 0   |
| Отсутствие ответа               | 0  | 0   |
| Достигли ремиссии               | 62 | 100 |
| Рецидив                         | 0  | 0   |
| Смерть в ремиссии               | 0  | 0   |
| Вторичная опухоль               | 0  | 0   |
| Потеря наблюдения               | 0  | 0   |
| Полная продолжительная ремиссия | 62 | 100 |

Значения 5-летних показателей общей выживаемости представлены на Рисунке 2.

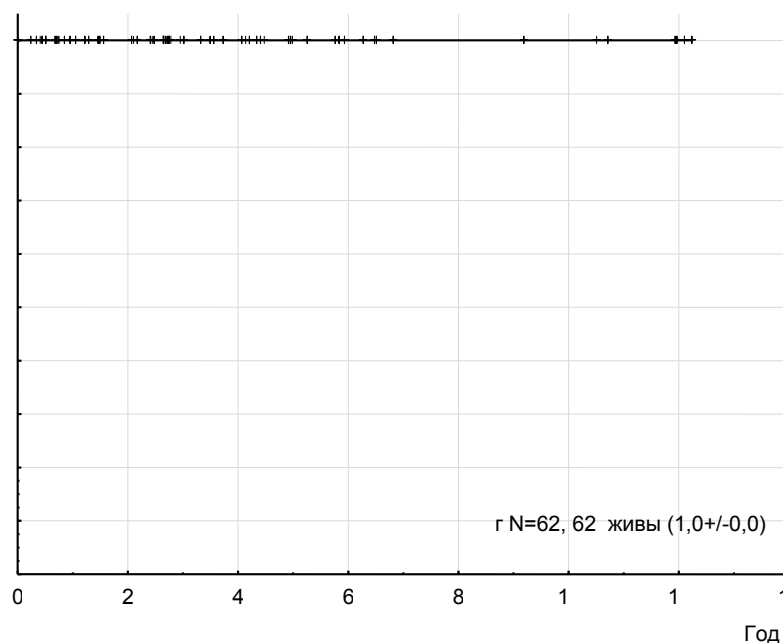


Рисунок 2. 5-летние показатели общей выживаемости пациентов с ЛХ после программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003.

Значения 5-летних показателей безрецидивной выживаемости представлены на Рисунке 3.

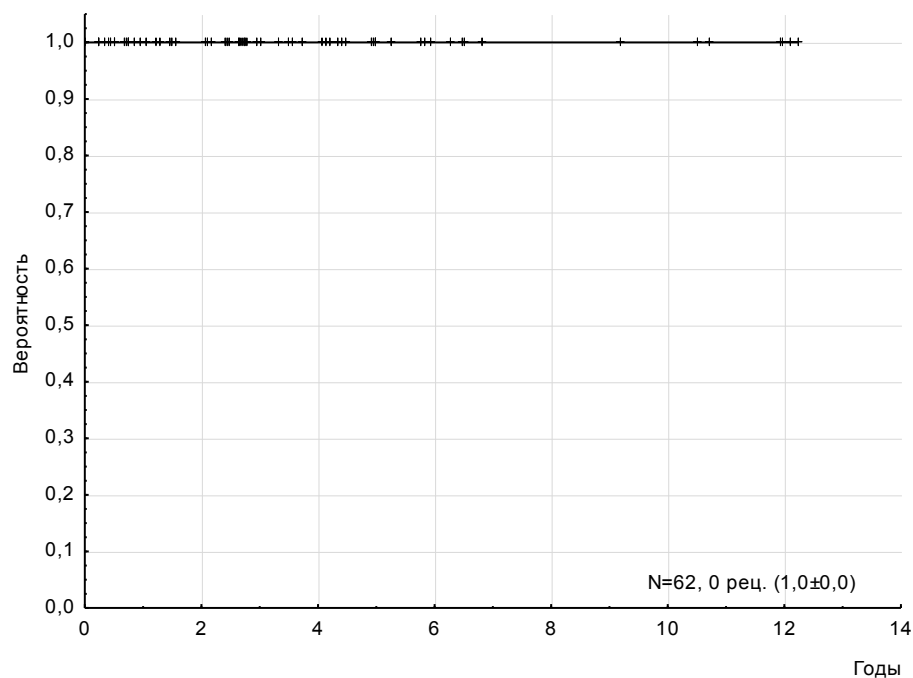


Рисунок 3. 5-летние показатели безрецидивной выживаемости пациентов с ЛХ после программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003.

Значения 5-летних показателей бессобытийной выживаемости представлены на Рисунке 4.

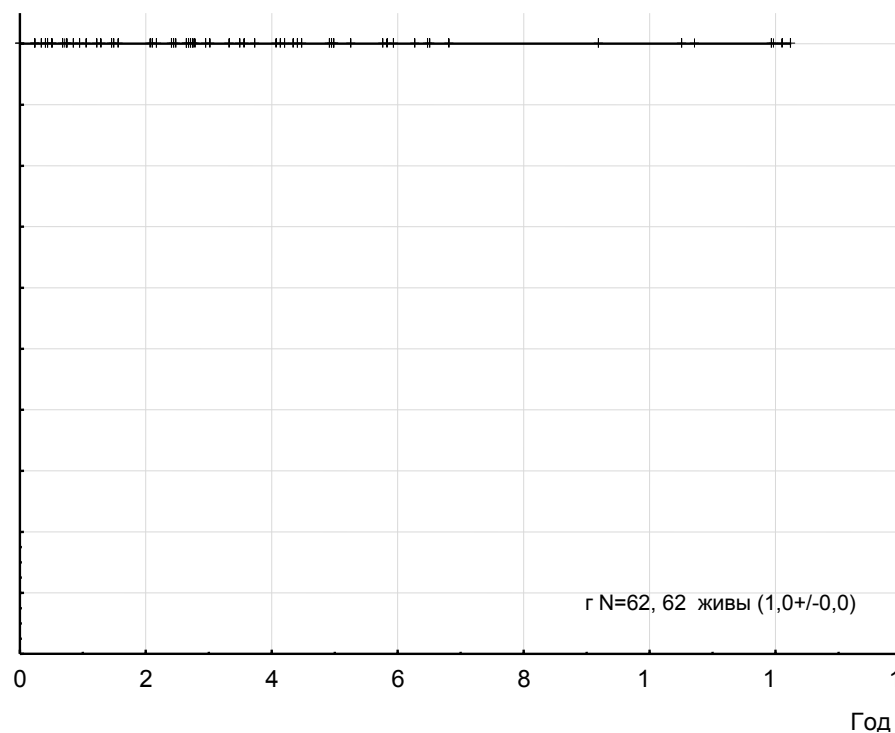


Рисунок 4. 5-летние показатели бессобытийной выживаемости пациентов с ЛХ после программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003.

Таким образом, согласно полученным данным, в группе участвовавших в исследовании пациентов значения показателей 5-летней ОВ, БРВ и БСВ составили 100% вне зависимости от возраста, пола, стадии заболевания, степени миело- и органной токсичности.

### АНАЛИЗ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТОКОЛА GPOH-HD-2003

Побочные или нежелательные последствия химиотерапии оценивались в соответствии с критериями токсичности CTCEA v.3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, 2006).

#### Гематологическая токсичность и трансфузионная потребность

Наиболее частым осложнением терапии по протоколу GPOH-HD-2003 среди пациентов, включенных в исследование, была нейтропения. Нейтропения 3-4 степени развивалась в 40% случаев после проведения курсов ОЕРА у мальчиков и в 47% случаев после проведения ОРРА у девочек. (Таблица 3).

Таблица 3. Частота возникновения нейтропении у пациентов, получавших терапию по протоколу GPOH-HD-2003

| Степень токсичности, нейтропении | Режимы ПХТ, количество документированных клинических случаев |      |      |      |        |      |      |      |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|------|------|------|--------|------|------|------|
|                                  | ОЕРА                                                         |      | ОРРА |      | COPDAC |      | COPP |      |
|                                  | n=72                                                         | 100% | n=54 | 100% | n=108  | 100% | n=72 | 100% |
| 0                                | 11                                                           | 15%  | 11   | 20%  | 62     | 57%  | 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%  |

Снижение концентрации гемоглобина, требовавшее трансфузии эритроцитной взвеси, наблюдалось у 8 пациентов (13%). Трансфузии тромбоконцентрата проводились 5 пациентам (8%).

Частота инфекционных эпизодов (вирусно-бактериально-грибковые инфекции) среди пациентов зависела от программ терапии в разных ТГ. Среди мальчиков инфекционные эпизоды имели место у 8 пациентов и развивались только после курсов ОЕРА. У 3 девочек инфекционные эпизоды развивались в первом случае после курса 1-го курса ОРРА, во втором случае после 2-го курса ОРРА и 1-го COPP, в третьем случае – только после 2-го курса COPP. Таким образом, количество пациентов с наличием инфекционных эпизодов в процессе программной терапии составило 11 детей – 17% от всех пациентов.

Из всей группы пациентов только у 1 пациента из ТГ-3 с молекулярно-генетически подтвержденным синдромом Ниймеген отмечалось развитие сепсиса как жизнеугрожающего осложнения ПХТ.

### **Органная токсичность**

Только у девочек отмечались гастрит (1 пациентка), оссалгии (2 пациентки) и тромбозы (3 пациентки). Острый панкреатит (1 пациент), геморрагический цистит (2 пациента) и винкристиновая полинейропатия (6 пациентов) были диагностированы только у мальчиков.

### **Влияние токсичности терапии по протоколу GPOH-HD-2003 на клиническую эффективность лечения**

У 22 мальчиков с нейтропенией 3-4 степени перерывов в лечении не было у 14 пациентов (64%); в данной группе чаще устанавливалась НПР (57%). У 8 пациентов (36%) в связи с течением инфекционных эпизодов или изолированной нейтропенией тайминг проведения терапии был нарушен, при этом ОПР и НПР регистрировались с одинаковой частотой в 37%. У 19 девочек (70%) 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. Вне зависимости от нарушения тайминга ПХТ отмечалась НПР.

### **ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

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

Согласно полученным данным, в группе участвовавших в исследовании пациентов значения показателей 5-летней ОВ, БРВ и БСВ составили 100% вне зависимости от возраста, пола, стадии заболевания, степени миело- и органной токсичности. Не было зарегистрировано ни одного случая летальности, обусловленной проведением терапии, рецидивом ЛХ или развитием вторичных опухолей. Медиана наблюдения пациентов составила 48,12 мес.

Наряду с высокой клинической эффективностью к несомненным 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.

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

При анализе частоты возникновения инфекционных осложнений, требующих комплексной противoinфекционной терапии, количество пациентов с наличием инфекционных эпизодов в процессе программной терапии составило 11 детей (8 мальчиков, 3 девочки) – 17% от всех пациентов.

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 ОНР у девочек в относительном выражении регистрировалась реже по сравнению с мальчиками – 15% и 37%, соответственно. ННР регистрировалась чаще у девочек (46%) по сравнению с мальчиками (37%). ЧР также устанавливалась чаще у девочек – 46%, в то время как у мальчиков – в 26%.

По окончании программной терапии детям и подросткам с ЛХ показано длительное диспансерное наблюдение, что обусловлено вероятностью возникновения отдаленных последствий лечения после длительной ПХТ и ЛТ. 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.

Отдельного внимания требуют 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 ЛАП, 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 ЛАП 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.

## **АЛГОРИТМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ У ДЕТЕЙ. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ЛИМФОМой ХОДЖКИНА**

### План обследования для пациентов детского и подросткового возраста с лимфаденопатиями

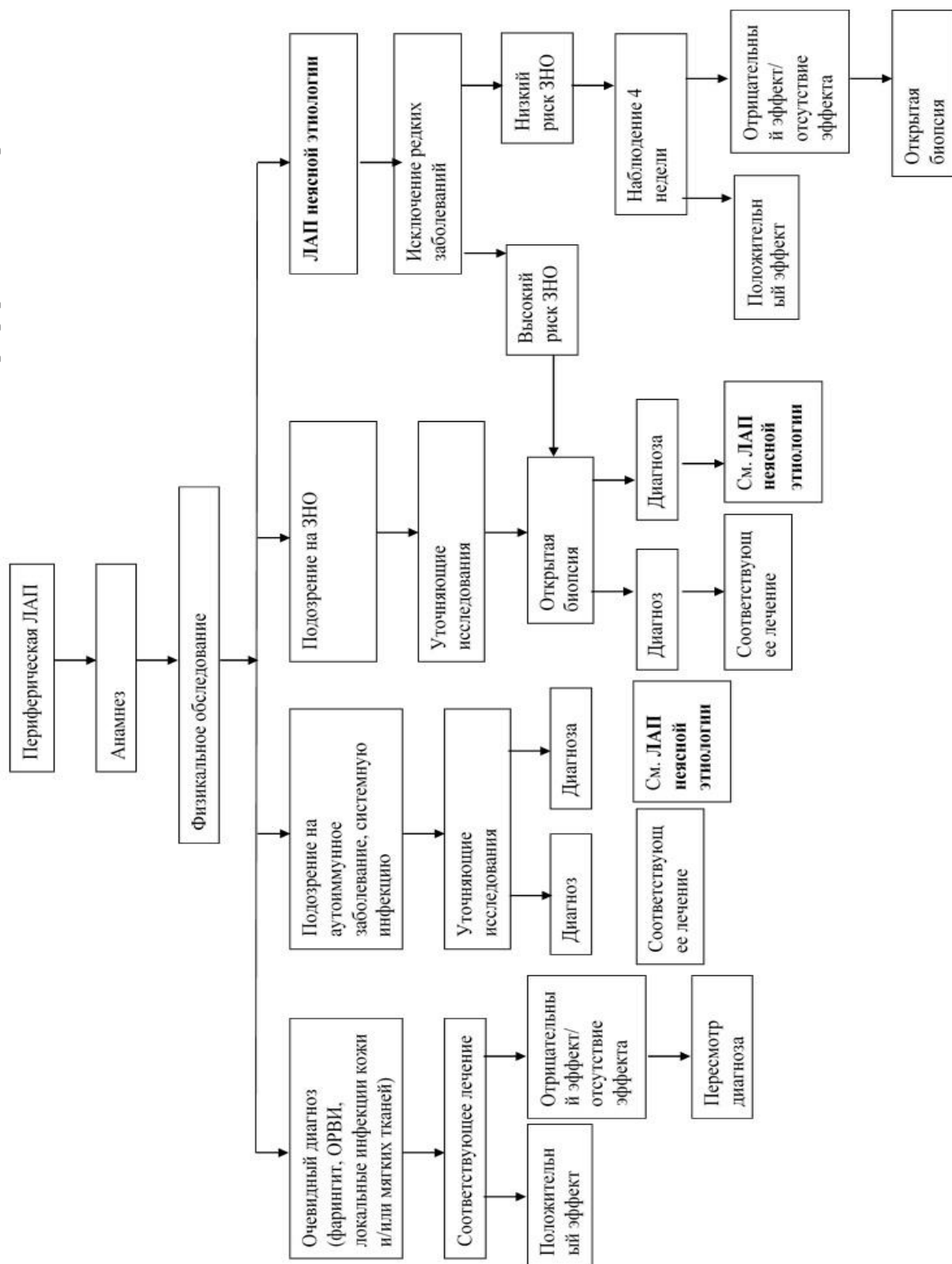
1. Физикальный осмотр с обязательным определением размеров всех пальпируемых периферических лимфоузлов, печени и селезенки.
2. Лабораторные методы обследования
  - клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы;
  - биохимический анализ крови (ЛДГ, ГГТ, ЩФ, билирубин, АСТ, 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, органов брюшной полости 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.

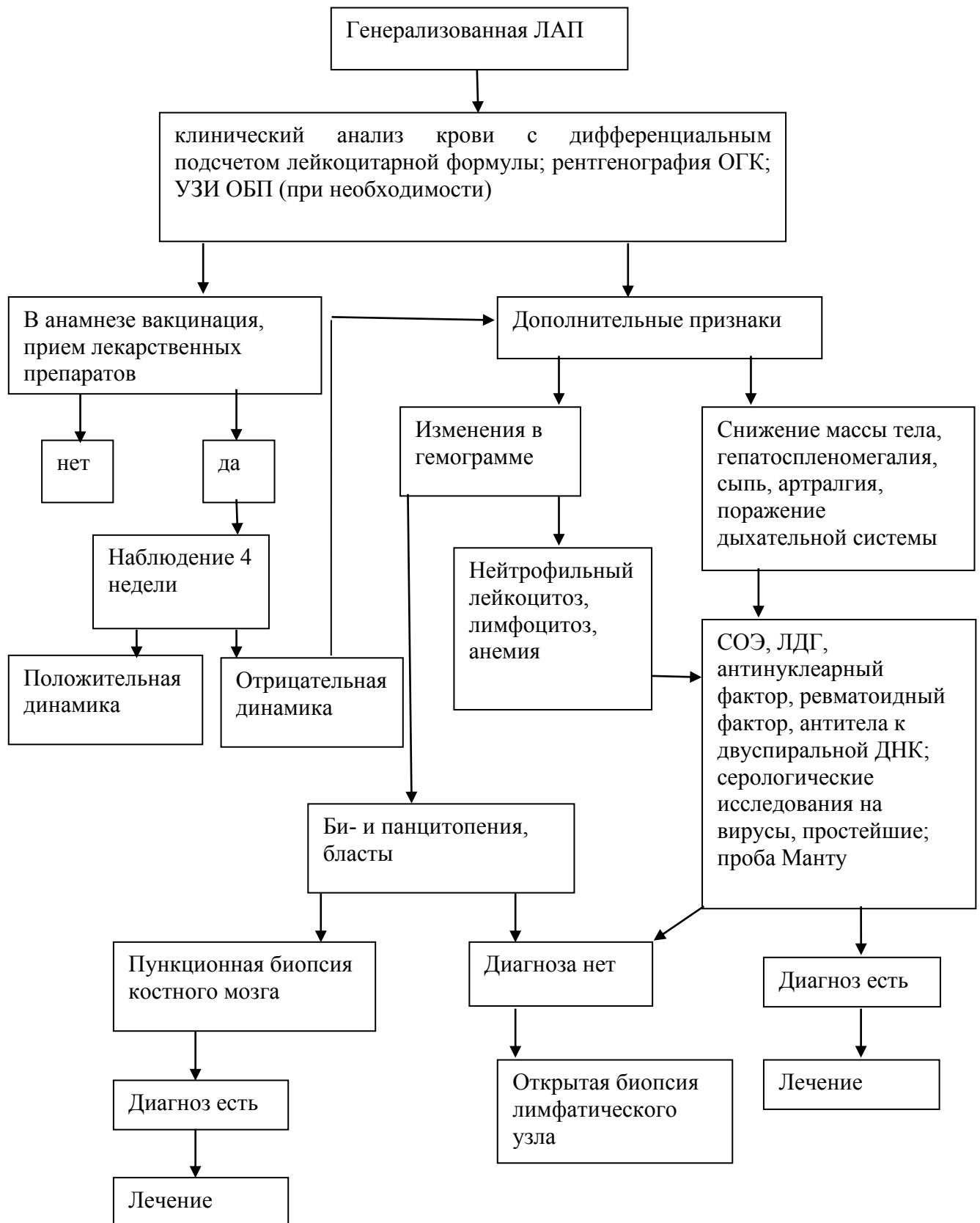
#### Показания к биопсии увеличенного лимфатического узла у детей

1. Подозрение на онкологический процесс (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. 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  
периферической лимфаденопатии



Дифференциально-диагностический алгоритм генерализованной лимфаденопатии



| 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*<br>(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 OPPA+COPP общая полная ремиссия регистрируется реже по сравнению с курсами OE\*PA+COPDAC (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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Наумова, А.С. Роль Эпштейн-Барр вируса в патогенезе лимфомы Ходжкина у детей / Наумова А.С., Тиганова О.А., Кондратчик К.Л. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского.** – 2019. – Том 98, № 1. – С. 178-185.
2. Наумова, А.С. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий у детей / Наумова А.С., Тиганова О.А., Ильенко Л.И. // **Педиатрия. Consilium Medicum.** – 2019. – № 2. – С. 32–38.
3. Наумова, А.С. Шейная лимфаденопатия: диагностический вызов / Наумова А.С., Тиганова О.А., Ильенко Л.И. // **Детская оториноларингология.** – 2019. – № 3. – С. 34-39.
4. Наумова, А.С. Трудности диагностики лимфомы Ходжкина у подростка 14 лет / Наумова А.С., Тиганова О.А., Ильенко Л.И., Кондратчик К.Л., Шершакова Е.А. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского.** – 2019. – Том 98, № 5. – С. 183-188.
5. Наумова, А.С. Результаты терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков с использованием протокола GРОН-НD-2003 в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» / Наумова А.С., Тиганова О.А., Ильенко Л.И., и др.// **Российский журнал детской гематологии и онкологии.** – 2020. – Том 7, № 1. – С. 31-40.

### 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