

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-199-206

Современные представления о терапии классической лимфомы Ходжкина у детей и подростков

Г.И. Шестопалов¹, Е.В. Волчков², Д.А. Евстратов², Н.В. Мякова²

¹Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

За последнее столетие классическая лимфома Ходжкина (ЛХ) превратилась из фатального заболевания в один из самых излечимых видов рака. Педиатрические протоколы по лечению ЛХ созданы основными мировыми консорциумами: Детской онкологической группой (COG) и Европейской группой по лечению детской ЛХ (EuroNet-PHL) и уделяют основное внимание поиску подходов к ограничению показаний и уменьшению объемов лучевой терапии и доз химиотерапевтических препаратов, которые могут вызывать долгосрочную токсичность и стать причиной ранней летальности. В их основе лежат риск-адаптированные программы, основанные на раннем ответе на химиотерапию, что стало определяющим фактором для применения лучевой терапии. Ведущее место в стадировании заболевания и оценке ответа на терапию заняла позитронно-эмиссионная томография. Целью данного обзора является обобщение современных представлений о лечении детской классической ЛХ в соответствии с подходами консорциумов COG и EuroNet-PHL.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, дети, подростки, позитронно-эмиссионная томография, химиотерапия, лучевая терапия, токсичность, выживаемость

Шестопалов Г.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 199–206. DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-199-206

Modern concepts in the treatment of classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents

G.I. Shestopalov¹, E.V. Volchkov², D.A. Evstratov², N.V. Myakova²

¹Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
²The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Over the past century, classical Hodgkin lymphoma (HL) has evolved from a fatal disease to one of the most curable cancers. Treatment protocols for pediatric patients with HL have been developed by the world's major research consortia: the Children's Oncology Group (COG) and the European Network-Paediatric HL Study Group (EuroNet-PHL). Their efforts are devoted to identifying ways to reduce the indications for radiation therapy and to use smaller field sizes and reduced doses of radiation therapy as well as lower doses of chemotherapy with the aim to reduce early mortality and potential toxicity in the long term. These protocols rely on risk-adapted treatment programs based on early response to chemotherapy, which has become a determining factor for the use of radiotherapy. Positron emission tomography has taken a leading role in staging and evaluation of treatment response. The aim of this review is to summarize current understanding of pediatric classical HL treatment according to the approaches of the COG and EuroNet-PHL research consortia.

Key words: Hodgkin lymphoma, children, adolescents, positron emission tomography, chemotherapy, radiation therapy, toxicity, survival

Shestopalov G.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 199–206.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-199-206

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это злокачественная опухоль, возникающая в результате нарушения дифференцировки и созревания В-лимфоцитов в герминальном центре лимфатического узла. Согласно данным 5-го издания классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей от 2022 г., ЛХ подразделяется на классическую (кЛХ), на долю которой приходится около 95% всех случаев, и нодулярную с лимфоидным преобладанием, составляющую 5% случаев [1].

ЛХ составляет 6,5% всех случаев злокачественных опухолей у детей [2]. Распределение дебюта заболевания по возрасту носит бимодальный характер с первым пиком в возрасте 15–29 лет и

вторым – в возрасте старше 55 лет [3]. Согласно данным регистров Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) и Cancer Incidence in Five Continents (CI5), охватывающих мировую популяцию, стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости ЛХ на 2020 г. составил 0,98 на 100 тыс. человек [4]. По данным Национального института рака США (National Cancer Institute), на 2024 г. заболеваемость подростков в возрасте от 15 до 19 лет составила 31,2 случая на 1 млн в год. Дети в возрасте от 10 до 14 лет, от 5 до 9 лет и от 0 до 4 лет имеют приблизительно в 3, в 10 и в 30 раз более низкие показатели заболеваемости ЛХ соответственно, чем подростки [2].

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
 Поступила 17.02.2025
 Принята к печати 26.02.2025



EDN: EPAKZB

Контактная информация:

Шестопалов Глеб Игоревич,
 врач-гематолог отделения трансплантации
 костного мозга Российской детской
 клинической больницы –
 филиала ФГБУ РНИМУ
 им. Н.И. Пирогова Минздрава России
 Адрес: 119571, Москва,
 Ленинский проспект, 117, корп. 1
 E-mail: shestopalovgleb@yandex.ru

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 17.02.2025

Accepted 26.02.2025

Correspondence:

Gleb I. Shestopalov,
 a hematologist of the Department
 of Bone Marrow Transplantation
 at the Russian Children's Clinical Hospital
 of the N.I. Pirogov Russian National Research
 Medical University of Ministry of Healthcare
 of the Russian Federation, Moscow
 Address: 117 bldg. 1, Leninsky prospekt,
 119571, Moscow, Russia
 E-mail: shestopalovgleb@yandex.ru

Диагноз ЛХ можно поставить только при патологоанатомическом исследовании и идентификации злокачественных клеток Ходжкина и Рид-Штернберга на характерном реактивном клеточном фоне, представленном эозинофильными и нейтрофильными гранулоцитами, фибробластами, гистиоцитами, NK-клетками, неопухолевыми Т-/В-лимфоцитами и плазматическими клетками. При современных требованиях к верификации диагноза только эксцизионная биопсия может обеспечить адекватное для оценки гистоархитектоники количество материала, поскольку доля опухолевых клеток составляет от 1 до 10% всего объема поражения [5].

Наиболее частой мутацией, наблюдаемой примерно в 75% случаев кЛХ, является амплификация генов *PD-L1* и *PD-L2* в 9p24.1 [6, 7].

Стадирование и стратификация риска

Адекватное стадирование является ключевым этапом в терапии пациентов с ЛХ. Одной из первых систем стадирования была классификация Рея 1965 г., послужившая основой для общеизвестной системы, принятой в Энн-Арбор в 1971 г. [8]. В первую очередь она ориентировалась на анатомию и была схожа с системой стадирования TNM для солидных опухолей, разработанную Пьером Денуа в 1943–1952 гг. [9]. Улучшение диагностических возможностей (внедрение компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии в диагностику кЛХ), выявление новых прогностических факторов и успехи полихимиотерапии позволили в 1988 г. модифицировать систему Энн-Арбор – так называемый Котсуолдский пересмотр, на сегодняшний день являющийся стандартом во взрослой и педиатрической практике.

В ходе пересмотра в классификацию были добавлены такие литеры стадирования, как А, В, Е и Х (таблица) [8, 10].

В 2011 г. в Лугано на Международной конференции по злокачественным лимфомам была разработана одноименная классификация. Ее нововведением стала интеграция позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в инициальное обследование пациентов с ЛХ и удаление литеры Х. В настоящее время данная классификация применяется преимущественно у взрослых пациентов [11].

Одной из последних инициатив по оптимизации критериев стадирования и ответа на терапию у детей стал консенсус SEARCH/CAYAH (Staging, Evaluation and Response Criteria Harmonization for Childhood, Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma), куда вошли эксперты из рабочих групп Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды (St. Jude Children's Research Hospital), Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG), Европейской группы по лечению детской ЛХ (EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group, EuroNet-PHL) и Немецкой группы по изучению ЛХ (German Hodgkin Study Group). Результаты работы данного консенсуса нашли свое применение в соответствующих протоколах [12].

В качестве стандарта инициального обследования при ЛХ рекомендуется проведение ПЭТ с ^{18}F -флуоридеозоксиглюкозой, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), что было доказано при сравнении чувствительности ПЭТ/КТ с другими методами визуализации (КТ, МРТ, ультразвуковое исследование, сцинтиграфия) [13]. Кроме этого, ПЭТ/КТ принадлежит ключевая роль в определении промежуточного ответа на терапию, что

Таблица

Классификация Энн-Арбор, Котсуолдский пересмотр [8]

Table

The Cotswolds modification of the Ann Arbor classification [8]

Стадия Stage	Описание Description
I	Поражение ограничено одной областью лимфатических узлов или одной структурой лимфоидной ткани (селезенкой, тимусом, кольцом Пирогова–Вальдейера) Involvement of one lymph node region or one lymphoid structure (spleen, thymus, Waldeyer's ring)
II	Поражение двух групп лимфатических узлов или более по одну сторону диафрагмы Involvement of two or more lymph node groups on one side of the diaphragm
III	Поражение двух или более групп лимфатических узлов или экстралимфатических органов по обе стороны диафрагмы Involvement of two or more lymph node groups or extra lymphatic organs on both sides of the diaphragm
IV	Диффузное или диссеминированное заболевание, поражающее один или несколько экстралимфатических органов (например, легкие, кости, печень) с поражением лимфатических узлов или без него Diffuse or disseminated disease involving one or more extralymphatic organs (e.g. lungs, bones, liver), with or without lymph node involvement
Дополнительные литеры стадирования Additional staging designations	
A	Отсутствие В-симптомов Absence of B symptoms
B	Наличие В-симптомов: лихорадка и/или ночная потливость, и/или потеря веса $\geq 10\%$ в течение предшествующих 6 мес Presence of B symptoms: fever and/or night sweats and/or weight loss of $\geq 10\%$ of body weight over the previous 6 months
E	Вовлечение экстралимфатической ткани с одной стороны диафрагмы путем прямого распространения из соседнего лимфоузла (т. е. экстранодальное распространение) Involvement of extralymphatic tissue on one side of the diaphragm by direct extension from an adjacent lymph node (i.e., extranodal extension)
X	Объемное поражение (превышающее 1/3 от интраторакального диаметра на рентгенограмме грудной клетки). Для детской ЛХ: медиастинальная опухоль диаметром ≥ 6 см Bulky disease (mass $>1/3$ of intrathoracic diameter on chest X-ray) For pediatric Hodgkin lymphoma (HL): mediastinal tumor of ≥ 6 cm in diameter

позволяет вовремя интенсифицировать лечение в случае неадекватности либо отсутствия ответа. Это позволяет рассматривать результаты промежуточной ПЭТ/КТ как прогностический фактор безрецидивной и общей (ОВ) выживаемости, что было показано еще в 2007 г. A. Gallamini и соавт. [14]. Оценка ответа на лечение у пациентов с ЛХ основана на визуальной интерпретации с использованием 5-балльной шкалы (Deauville score, DS) [11, 15].

Наиболее известной прогностической моделью у педиатрических пациентов, разработанной COG, является система оценки прогноза детской ЛХ (Childhood Hodgkin International Prognostic Score, CHIPS), включающей 4 фактора, которые являются предикторами худшей бессобытийной выживаемости (БСВ): IV стадия заболевания, большой медиастинальный объем, уровень альбумина $< 3,5$ г/дл и лихорадка. Ограничениями повсеместного применения данной прогностической модели является невозможность ее использования у пациентов с локализованными и распространенными стадиями заболевания и интерпретация только в рамках протоколов COG [16].

Большинство исследовательских групп по ЛХ также изучают молекулярные и генетические факторы, которые могут повлиять на стратификацию риска. Так, группой G. Nadali и соавт. было показано, что уровень растворимой формы CD30 (sCD30) > 100 Ед/мл в сыворотке крови на момент постановки диагноза повышал риск неудачи лечения. Сравнение пациентов из группы благоприятного риска (стадии I и II) с sCD30 < 100 Ед/мл с пациентами с распространенными стадиями (III и IV) и уровнем sCD30 ≥ 100 Ед/мл показало снижение БСВ на 42% при более высоких уровнях sCD30 ($p < 0,001$) [17]. Другими потенциальными биомаркерами стали интерлейкин-10 и интерлейкин-12 [18], молекула межклеточной адгезии-1 [19], ядерный фактор-кВ [20], гепараназа [21].

Стратегии лечения лимфомы Ходжкина у детей

ЛХ является одним из наиболее хорошо излечиваемых опухолевых заболеваний. Очень показательным в этом отношении является исследование EURO CARE (34 онкологических регистра из 17 европейских стран), в которое были включены пациенты, проходившие лечение с 1978 по 1992 г. Было показано, что 5-летняя ОВ пациентов детского возраста с ЛХ зависит от группы риска и варьирует в диапазоне от 86 до 99% [22].

На сегодняшний день в мире существует 2 ведущие рабочие группы, которые определяют стандарты лечения педиатрической ЛХ: североамериканская COG и европейская EuroNet-PHL [23]. Основополагающей концепцией обеих групп является обоснование интенсивности терапии в соответствии со стратификацией риска, а использование

лучевой терапии (ЛТ) зависит от ответа на проведенную химиотерапию (ХТ). Этот подход направлен на снижение отсроченной токсичности при сохранении высоких показателей ОВ и БСВ.

Эволюция подходов к проведению ЛТ – использование высококонформных методов облучения (протонная терапия, ЛТ с модулированной интенсивностью), достижения в области визуализации позволили значительно снизить экспозицию ЛТ на ткани сердца, легких, щитовидной и молочных желез в сравнении с тем, что получали пациенты в наиболее часто цитируемом в контексте отсроченной токсичности исследовании CCSS (Childhood Cancer Survivor Study, США) [24]. ЛТ прошла путь от облучения расширенных полей (IRRT) в исследовании POG9425, где облучению подвергались все органы грудной клетки, брюшной полости и таза, до облучения вовлеченного участка (ISRT) в исследовании EuroNet-PHL-C1 и ответ-адаптированной ЛТ в исследованиях AHOD0831, AHOD1331, EuroNet-PHL-C2, где облучаются только изначально объемные участки или участки с неадекватным ответом на ХТ [23, 24].

Принципы терапии лимфомы Ходжкина Детской онкологической группы

Основой для североамериканских режимов ХТ стала общеизвестная схема ABVD (доксорубин/блеомицин/винбластин/дакарбазин), которая подверглась множеству модификаций, нацеленных на оптимизацию для различных групп риска педиатрических пациентов [25].

Для группы низкого риска, определяемой COG как стадия IA/IIA и отсутствие объемного поражения, наиболее знаковыми исследованиями стали POG9226 с 4 циклами ABVE (доксорубин/блеомицин/винкристин/этопозид) с последующей ЛТ в дозе 25,5 Гр, 6-летняя БСВ составила 91% [26], и AHOD0431, где лечение состояло из 3 циклов AVPC (доксорубин/винкристин/преднизон/циклофосфамид). Пациенты, достигшие полной ремиссии (сокращение размера опухоли $> 80\%$ и отрицательные результаты ПЭТ после окончания ХТ), не получали дальнейшего лечения, тогда как пациенты с частичным ответом получали ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 21 Гр. Пациенты, у которых отмечались прогрессия или рецидив, получали режим ХТ DECA (ифосфамид/винорелбин/дексаметазон/этопозид/цисплатин/цитабин) и ЛТ в СОД 21 Гр. Однако частота рецидивов в данном исследовании превысила ожидаемую (4-летняя БСВ составила 79,9% для пациентов с гистологическим вариантом нодулярного склероза), и оно было закрыто [27]. Новым исследованием группы COG для пациентов из группы низкого риска является AHOD2131, в настоящее время проходящее фазу III. Его цель сравнить эффективность классического

режима ABVD с режимом, основанным на иммунотерапии (брентуксимаб ведотин и ниволумаб), добавленный к ABVD в сочетании/без ЛТ [28].

Основополагающим исследованием для группы промежуточного риска (стадии IIB/IIIA, IA/IIA с экстранодальным распространением или объемным поражением) стало AНОD0031. Пациенты проходили лечение по схеме ABVE-PC (доксорубицин/блеомицин/винкристин/этопозид/преднизон/циклофосфамид), впервые сформулированной в исследовании P9425 [29]. Достижение полной ремиссии ($\geq 80\%$ сокращение объема опухоли, размеры экстрамедиастинальных локусов $< 2,0$ см, отрицательные результаты ПЭТ или сцинтиграфии с галлием) после 2 курсов получали 2 дополнительных цикла ABVE-PC и рандомизировались в группы с ЛТ или без нее. Пациенты, не соответствовавшие критериям полной ремиссии, случайным образом распределялись на 2 курса ABVE-PC с/без 2 курсов DECA с последующей ЛТ. Итогом протокола стало создание ранее упоминаемой модели CHIPS и понимание прогностической ценности промежуточного ответа на ПЭТ/сцинтиграфию. Для пациентов, достигших/не достигших полной ремиссии 4-летняя БСВ составила 86,9% против 77,4% соответственно ($p < 0,001$) [26, 27].

Пилотным исследованием для пациентов группы высокого риска (IIIB и IV стадии по COG) стало CCG-59704. В нем применялся широко используемый в лечении неходжкинских лимфом режим BEACOPP (блеомицин/этопозид/доксорубицин/циклофосфамид/винкристин/прокарбазин/преднизон). Пациенты получали 4 цикла с последующей оценкой ответа: при быстром раннем ответе ($\geq 70\%$ сокращение опухолевого объема по данным КТ или сцинтиграфии с галлием) использовались 2 гибридных цикла COPP (циклофосфамид/винкристин, прокарбазин/преднизон)/ABV (доксорубицин/блеомицин/винбластин) без ЛТ для девочек, у мальчиков – 2 цикла ABVD с ЛТ в СОД 21 Гр. Всем пациентам с медленным ранним ответом проводилось 4 цикла BEACOPP, с последующей ЛТ в СОД 21 Гр. Пятилетняя ОВ и БСВ составили 97% и 94% соответственно. Лимитирующим фактором использования данной схемы стал высокий уровень отсроченных осложнений, связанный с режимом BEACOPP [30]. Последующее исследование AНОD0831 базировалось на использовании схемы ABVE-PC $\times 2$ с более высокой дозой циклофосфамида; пациенты с быстрым ранним ответом (1, 2 балла по DS независимо от остаточного объема опухолевых масс) получали 2 цикла ABVE-PC, с медленным ранним ответом – 2 цикла IV (ифосфамид/винорелбин), затем ABVE-PC $\times 2$. Облучению подвергались области с медленным ранним ответом и/или исходным объемным поражением. Четырехлетняя БСВ для пациентов с быстрым и

медленным ранним ответом составила 91,9% и 87,8% соответственно [31].

Стремление снизить токсичность и повысить выживаемость пациентов из группы высокого риска ранней прогрессии/рецидива привело исследователей в эру иммунотерапии. На сегодняшний день все передовые терапевтические протоколы включают в себя конъюгат антитела, направленного на CD30 (брентуксимаб ведотин) или препараты из группы ингибиторов контрольных точек иммунитета. Недавно завершенное рандомизированное исследование AНОD1331 сравнивало ABVE-PC с Bv-AVE-PC (брентуксимаб ведотин/доксорубицин/винкристин/этопозид, преднизон/циклофосфамид). Ответ оценивался на основании ПЭТ после 2 циклов ХТ, а затем проводились еще 3 цикла ABVE-PC. ЛТ была направлена на участки с медленным ранним ответом (3, 4 балла по DS) или на объемные участки в дебюте заболевания независимо от раннего ответа. Трехлетняя ОВ и БСВ в группе, получавшей брентуксимаб ведотин, составили 99,3% и 92,1% в сравнении с 98,5% и 82,5% соответственно в группе стандартного лечения ($p < 0,001$) [23, 27]. Текущие исследовательские протоколы оценивают использование брентуксимаба ведотина и ингибиторов контрольных точек в схемах для пациентов с ранними стадиями заболевания [32, 33].

Принципы Европейской группы по лечению детской лимфомы Ходжкина

EuroNet-PHL была создана в 2002 г. сообществом детских онкологов/гематологов из 17 европейских стран, базируясь на опыте 7 последовательных исследований Немецкой исследовательской группы по изучению лейкемии (German Study Group for Leukaemia Research, DAL) и Немецкого общества детской онкологии и гематологии (German Society of Pediatric Oncology and Hematology, GPOH) [23]. Результатом данного сотрудничества стало создание в 2005 г. на конференции в Лейпциге международного исследования EuroNet-PHL-C1, в котором приняли участие более 2000 детей и молодых взрослых [34].

Стратификация пациентов на терапевтические группы (treatment group, TG) впервые была установлена в исследовании DAL-HD82 и проводилась в соответствии со стадиями Энн-Арбор: TG1 – стадии IA/B и IIA; TG2 – IEA/B, IIEA, IIB, IIIA; TG3 – IIEB, IIIEA/B, IIIB, IVA/B. Последующие генерации протоколов группы DAL-GPOH также опирались на данный подход, впоследствии внедренный и группой EuroNet-PHL [35].

Протокол DAL-HD-82 показал превосходные результаты (БСВ в TG1 составила 99%, в TG2 – 96% и в TG3 – 87%) и включал в себя 2 индукционных

цикла OPPA (винкристин/прокарбазин/преднизон или преднизолон/доксорубин), 2 или 4 консолидационных цикла COPP (циклофосфамид/винкристин/прокарбазин/преднизолон). После ХТ все пациенты получали ЛТ в СОД 25–35 Гр [23, 31]. Однако высокий уровень отсроченных осложнений в виде гонадотоксичности, кардиоваскулярных осложнений, вторичных неоплазий (рак молочной железы, острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром) сместил фокус дальнейших стратегий лечения.

Последовавшее за этим исследование DAL-HD-90 показало, что этопозид может стать эффективной альтернативой прокарбазину, являющемуся основным гонадотоксичным агентом в индукционных блоках у пациентов мужского пола. Но более позднее исследование DAL-HD-95 показало достоверное снижение 10-летней выживаемости без прогрессирования у мальчиков (OEPA – винкристин/этопозид/преднизолон/доксорубин) до 84,2%, в сравнении с девочками (OPPA) – 92,2% ($p < 0,001$) [36]. Поэтому следующим этапом в исследовании GPOH-HD-2002 стала замена прокарбазина (COPP) на дакарбазин (COPDAC – циклофосфамид/винкристин/дакарбазин/преднизолон) и увеличение кумулятивной дозы этопозид в индукционных блоках. Мальчики получали ХТ в режиме OEPA-COPDAC, девочки – OPPA-COPP, ЛТ проводилась всем пациентам из TG2 и TG3. Пятилетняя БСВ составила 90,2% и 87,7% для мальчиков и девочек соответственно [35].

Результатом протоколов группы DAL-GPOH стало крупное международное исследование EuroNet-PHL-C1, проведенное в 16 странах. Одной из основных целей исследования помимо стандартизации терапии в европейском консорциуме и стремления снизить гонадотоксичность ХТ была попытка выяснить, можно ли отказаться от проведения ЛТ у пациентов, достигших адекватных результатов ПЭТ (метаболического) и анатомического ответов после индукционной терапии. Стратификация риска протокола аналогична установленной в DAL-HD-82. Однако проведенные промежуточные анализы показали, что попытка деэскалации ЛТ у пациентов из TG1 с такими факторами риска, как скорость оседания эритроцитов ≥ 30 мм/ч и/или общий опухолевый объем ≥ 200 мл, значительно ухудшали прогноз. В 2012 г. протокол был изменен таким образом, чтобы все пациенты из TG1 с факторами риска на момент постановки диагноза стратифицировались в TG2 [34].

Пациенты всех TG получают 2 индукционных цикла OEPA, за которыми следует оценка раннего ответа (early response assessment, ERA) на основе КТ/МРТ и ПЭТ, что определяет, показана ли пациенту ЛТ. Адекватный ответ (adequate response, AR) определяется как достижение ПЭТ-негативности (1–3 балла по DS) и хотя бы частичного анатомиче-

ского ответа (объем остаточной опухоли $< 50\%$ от исходного или ≥ 5 мл). Пациентам из TG1 с AR дальнейшая терапия не проводится, при неадекватном ответе (inadequate response, IR) пациенты получают ЛТ в СОД 19,8 Гр. Изначально все пациенты из TG2 и TG3 после индукционных блоков OEPA рандомизировались на 2 и 4 цикла соответственно, COPP против COPDAC. ЛТ проводилась всем пациентам с IR. После промежуточного анализа первых 937 пациентов рандомизация была прекращена в связи с одинаковыми результатами терапии. Пациенты, включенные позже, получали терапию только блоками COPDAC. Согласно данным, полученным в 2022 г., разница в 5-летней БСВ для COPDAC по сравнению с COPP составила около 3,7% (86,1% и 89,9% соответственно). Общая для всех TG БСВ составила 90,1% (95% доверительный интервал (ДИ) 87,5–92,7) при медиане наблюдения в 66,5 мес, при отсутствии ЛТ у 40% [34].

Целью исследования EuroNet-PHL-C2 стал дальнейший поиск подхода к деэскалации ЛТ, в данном случае за счет интенсификации консолидационных блоков COPDAC. Вместо TG в обновленном протоколе выделены 3 уровня лечения (treatment level, TL): TL1 = TG1 без факторов риска; TL2 = TG1 с факторами риска и TG2; TL3 = TG3. Как и в испытании EuroNet-PHL-C1, в EuroNet-PHL-C2 пациенты всех TL получают 2 индукционных цикла OEPA. При достижении AR в TL1 все пациенты получают 1 консолидационный цикл COPDAC-28 (аналогичный проводимому в C1), тогда как пациенты с IR получают ЛТ в СОД 19,8 Гр. В TL2 и TL3 пациенты рандомизированы для получения 2 и 4 циклов соответственно, COPDAC-28 против DECOPDAC-21 (доксорубин, этопозид, циклофосфамид, винкристин, преднизон или преднизолон, дакарбазин). ЛТ проводится только пациентам с IR при ERA, однако окончательный ее объем определяется при оценке позднего ответа (late response assessment, LRA). В дополнение к ограничению показаний и объемов EuroNet-PHL-C2 также изучает использование высококонформных подходов к ЛТ (протонная терапия) и интеграцию количественного метода оценки ПЭТ (the quantitative method) при оценке ERA и LRA [37]. Результаты протокола в настоящее время не опубликованы.

Осложнения терапии лимфомы Ходжкина у детей

Согласно данным ранее упоминаемого исследования выживаемости детей CCSS, совокупная кумулятивная заболеваемость по крайней мере одним хроническим инвалидизирующим заболеванием среди 2996 пациентов, преодолевших 5-летний период наблюдения, к 35 годам составила 31,4% (95% ДИ 29,2–33,5). Среди них ведущими

осложнениями были эндокринопатии, заболевания кардиореспираторной системы и вторичные злокачественные новообразования (ЗНО) – 13,3% (95% ДИ 11,7–15,1), 10,1% (14,5–17,9) и 9,4% (8,1–10,8) соответственно [24]. Пациенты, включенные в данное исследование, получали терапию согласно протоколам COG 70–90-х годов XX века. Последние данные о 2563 пациентах с ЛХ промежуточного и высокого риска, получавших терапию по более современным протоколам, показали, что 30-летняя кумулятивная заболеваемость тяжелыми сердечно-сосудистыми патологиями составила 9,6% (ANOD0031), 8,6% (ANOD0831), 8,2% (ANOD1331) и 6,2% (S1826), тогда как в общей популяции этот показатель составил 5,0% [38].

При оценке когорты из 1132 пациентов, получавших терапию по протоколам групп DAL и GPOH между 1978 и 1995 гг., кумулятивная заболеваемость сердечно-сосудистой патологией через 25 лет достигла 21% при применении ЛТ в СОД ≥ 36 Гр, снижаясь до 10%, 6%, 5% и 3% при дозах 30, 25, 20 и 0 Гр соответственно ($p < 0,001$) [39]. Тридцатилетнее наблюдение за 2548 пациентами, которые также получали терапию по протоколам групп DAL и GPOH с 1978 по 2002 г., показало, что у 5,4% из них развилось вторичное ЗНО, при этом кумулятивная заболеваемость увеличилась с 7% через 20 лет до 18,7% через 30 лет. Наиболее распространенными ЗНО были солидные опухоли – 85% всех случаев с преобладанием рака щитовидной и молочной желез, 15% случаев приходилось на опухоли кроветворной системы. Примечательным является тот факт, что 85% всех вторичных солидных ЗНО возникли в ранее облученных регионах [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в лечении ЛХ у детей, перед мировыми исследовательскими группами остается много вопросов. В данном обзоре не ставилась задача отразить подходы к терапии рефрактерных/рецидивирующих пациентов, однако именно они являются таргетной когортой, требующей оптимизации риск-адаптированных программ ХТ за счет поиска новых факторов неблагоприятного прогноза и разработки прогностических моделей, которые могли бы использоваться повсеместно. Основной парадигмой всех современных и будущих программ лечения педиатрических пациентов с ЛХ будет поиск возможностей деэскалации ХТ и ЛТ для снижения долгосрочных последствий лечения. Это будет достигаться путем интеграции препаратов из группы ингибиторов контрольных точек иммунитета и конъюгатов антител, оптимизации использования ЛТ за счет внедрения новых высококонформных методов для минимизации воздействия радиации на здоровые ткани.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Shestopalov G.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-2867>

Volchikov E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2574-1636>

Evstratov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература / References

1. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., Attygalle A.D., Araujo I.B.O., Berti E., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36 (7):1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2
2. National Cancer Institute: NCCR. An interactive website for NCCR cancer statistics. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Last accessed January 5, 2025. [Electronic resource] URL: <https://nccrexplorer.ccdi.cancer.gov/> (accessed 04.03.2025).
3. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2018 г. 38 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2016 (incidence and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova, Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 2018, p 38. (In Russ.)].
4. Huang J., Pang W.S., Lok V., Zhang L., Lucero-Prisno III D.E., Xu W. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol* 2022; 15 (1): 57. DOI: 10.1186/s13045-022-01281-9
5. Satou A., Takahara T., Nakamura S. An Update on the Pathology and Molecular Features of Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (11): 2647. DOI: 10.3390/cancers14112647
6. Green M.R., Monti S., Rodig S.J., Juszczynski P., Currie T., O'Donnell E., et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2010; 116: 3268–77. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282780

7. Roemer M.G., Advani R.H., Ligon A.H., Natkunam Y., Redd R.A., Homer H., et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2690–7. doi: 10.1200/JCO.2016.66.4482
8. Eline Zijtregtop A.M., Zeal J., Metzger M.L., Kelly K.M., Mauz-Koerholz C., Voss S.D., et al. Significance of E-lesions in Hodgkin lymphoma and the creation of a new consensus definition: a report from SEARCH. *Blood Adv* 2023; 7 (20): 6303–19. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010024
9. Munir F., Hardit V., Sheikh I.N., Qahtani S.A., He J., Cuglievan B., et al. Classical Hodgkin Lymphoma: From Past to Future – A Comprehensive Review of Pathophysiology and Therapeutic Advances. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (12): 10095. DOI: 10.3390/ijms241210095
10. Wirth A., Grigg A., Wolf M., Goldstein D., Johnson C., Davis S., et al. Risk and response adapted therapy for early stage Hodgkin lymphoma: a prospective multicenter study of the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group/Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Leuk Lymphoma* 2011; 52 (5): 786–95. DOI: 10.3109/10428194.2010.547155
11. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E., et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059–67. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800
12. Flerlage J.E., Kelly K.M., Beishuizen A., Cho S., De Alarcon P.A., Dieckmann U., et al. Staging evaluation and response criteria harmonization (SEARCH) for childhood, adolescent and young adult Hodgkin lymphoma (CAYHL): methodology statement. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: e26421. DOI: 10.1002/psc.26421
13. Robertson V.L., Anderson C.S., Keller F.G., Halkar R., Goodman M., Marcus R.B., et al. Role of FDG-PET in the definition of involved-field radiation therapy and management for pediatric Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80 (2): 324–32. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.002
14. Gallamini A., Fiore F., Sorasio R., Meignan M. Interim positron emission tomography scan in Hodgkin lymphoma: definitions, interpretation rules, and clinical validation. *Leuk Lymphoma* 2009; 50 (11): 1761–4. DOI: 10.3109/10428190903308072
15. Kelly K.M., Cole P.D., Pei Q., Bush R., Roberts K.B., Hodgson D.C., et al. Response-adapted therapy for the treatment of children with newly diagnosed high risk Hodgkin lymphoma (AHOD0831): a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* 2019; 187: 39–48. DOI: 10.1111/BJH.16014
16. Schwartz C.L., Chen L., McCarten K., Wolden S., Constine L.S., Hutchison R.E., et al. Childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS) predicts event-free survival in Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: e26278. DOI: 10.1002/psc.26278
17. Nadali G., Tavecchia L., Zanolini E., Bonfante V., Viviani S., Camerini E., et al. Serum level of the soluble form of the CD30 molecule identifies patients with Hodgkin's disease at high risk of unfavorable outcome. *Blood* 1998; 91: 3011–6. DOI: 10.1182/blood.V91.8.3011.3011_3011_3016
18. Bien E., Balcerska A., Adamkiewicz-Drozynska E., Rapala M., Krawczyk M., Stepinski J. Pre-treatment serum levels of interleukin-10, interleukin-12 and their ratio predict response to therapy and probability of event-free and overall survival in childhood soft tissue sarcomas, Hodgkin's lymphomas and acute lymphoblastic leukemias. *Clin Biochem* 2009; 42: 1144–57. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.04.004
19. Abdelrazik N., Fouda M., Zaghloul M.H., Abbas D. Serum level of intercellular adhesion molecule-1 in children with malignant lymphoma. *Med Princ Pract* 2008; 17: 233–8. DOI: 10.1159/000117798
20. Jost P.J., Ruland J. Aberrant NF-kappaB signaling in lymphoma: mechanisms, consequences, and therapeutic implications. *Blood* 2007; 109: 2700–7. DOI: 10.1182/blood-2006-07-025809
21. Ben Arush M.W., Shafat I., Ben Barak A., Shalom R.B., Vlodavsky I., Vlodavsky E., et al. Plasma heparanase as a significant marker of treatment response in children with Hodgkin lymphoma: pilot study. *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 26: 157–64. DOI: 10.1080/08880010902754917
22. Kelly K.M. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. *Blood* 2015; 126 (22): 2452–8. DOI: 10.1182/blood-2015-07-641035
23. Lo A.C., Dieckmann K., Pelz T., Gallop-Evans E., Engenhart-Cabillie R., Vordermark D., et al. Pediatric classical Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (Suppl 2): e28562. DOI: 10.1002/psc.28562
24. Oeffinger K.C., Stratton K.L., Hudson M.M., Leisenring W.M., Henderson T.O., Howell R.M. Impact of Risk-Adapted Therapy for Pediatric Hodgkin Lymphoma on Risk of Long-Term Morbidity: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2021; 39 (20): 2266–75. DOI: 10.1200/JCO.20.01186
25. Munir F., Hardit V., Sheikh I.N., Qahtani S.A., He J., Cuglievan B., et al. Classical Hodgkin Lymphoma: From Past to Future – A Comprehensive Review of Pathophysiology and Therapeutic Advances. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (12): 10095. DOI: 10.3390/ijms241210095
26. Tebbi C.K., Mendenhall N.P., London W.B., Williams J.L., Hutchison R.E., Fitzgerald T.J., et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (7): 1259–65. DOI: 10.1002/psc.2427
27. Schwartz C.L., Chen L., McCarten K., Wolden S., Constine L.S., et al. Childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS) predicts event-free survival in Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: e26278. DOI: 10.1002/psc.26278

- tine L.S., Hutchison R.E., et al. Childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS) predicts event-free survival in Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 64 (4): e26278. DOI: 10.1002/pbc.26278
28. Henderson T.O., Hu B., Keller F., Pei Q., Wu Y., Hoppe B., et al. AHOD2131: A Randomized Phase 3 Response-Adapted Trial Comparing Standard Therapy with Immuno-Oncology Therapy for Children and Adults with Newly Diagnosed Stage I and II Classic Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2023; 142 (Suppl 1): 3084. DOI: 10.1182/blood-2023-189652
 29. Schwartz C., Constine L., Villaluna D. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: The results of P9425. *Blood* 2009; 114: 2051–9. DOI: 10.1182/blood-2008-10-184143
 30. Kelly K.M., Sposto R., Hutchinson R., Massey V., McCarten K., Perkins S., et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011; 117 (9): 2596–603. DOI: 10.1182/blood-2010-05-285379
 31. Nagpal P., Akl M.R., Ayoub N.M., Tomiyama T., Cousins T., Tai B., et al. Pediatric Hodgkin lymphoma – biomarkers, drugs, and clinical trials for translational science and medicine. *Oncotarget* 2016; 22; 7 (41): 67551–73. DOI: 10.18632/oncotarget.11509
 32. Roth L.G., Keller F., Toledo M.M., Castellino S.M., Forlenza C.J., Catalan M.A., et al. Pembrolizumab (pembro) in Children and Young Adults with Low-Risk Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) with Slow Early Response (SER) to Front-Line Chemotherapy (chemo): Early Results from the Phase 2 Keynote-667 Study. *Blood* 2023; 142 (Suppl 1): 1700. DOI: 10.1182/blood-2023-186719
 33. Castellino S.M., Pei Q., Parsons S.K., Hodgson D., McCarten K., Horton T., et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy in Pediatric High-Risk Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 387: 1649–60. DOI: 10.1056/NEJMoa2206660
 34. Mauz-Körholz C., Landman-Parker J., Balwierz W., Ammann R.A., Anderson R.A., Attarbaschi A., et al. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 125–37. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00470-8
 35. Mauz-Körholz C., Hasenclever D., Dörffel W., Ruschke K., Pelz T., Voigt A., et al. 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. *J Clin Oncol* 2010; 28 (23): 3680–6. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.9381
 36. Dörffel W., Rühl U., Lüders H., Claviez A., Albrecht M., Bökkerink J., et al. Treatment of Children and Adolescents With Hodgkin Lymphoma Without Radiotherapy for Patients in Complete Remission After Chemotherapy: Final Results of the Multinational Trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol* 2013; 31 (12): 1562–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3266
 37. Kahn J.M., Mauz-Körholz C., Hernandez T., Milgrom S.A., Castellino S.M. Pediatric and Adolescent Hodgkin Lymphoma: Paving the Way for Standards of Care and Shared Decision Making. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2024; 44(3): e432420. DOI: 10.1200/EDBK_432420
 38. Lo A.C., Liu A., Liu Q., Yasui Y., Castellino S.M., Kelly K.M., et al. Late Cardiac Toxic Effects Associated With Treatment Protocols for Hodgkin Lymphoma in Children. *JAMA Netw Open* 2024; 7 (1): e2351062. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.51062
 39. Schellong G., Riepenhausen M., Bruch C., Kotthoff S., Vogt J., Bölling T., et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for hodgkin disease in children and adolescents: Report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German–Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (6): 1145–52. DOI: 10.1002/pbc.22664
 40. Dörffel W., Riepenhausen M., Lüders H., Brämswig J., Schellong G. Secondary Malignancies Following Treatment for Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence. A Cohort Study With More Than 30 Years' Follow-up. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 320–7. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0320