

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

LYMPHOID MALIGNANCIES

Лечение рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина у детей

*Н.С. Куличкина, Е.С. Беляева, Г.Л. Менткевич,
В.К. Бояршинов, А.С. Левашов, И.В. Глеков, А.В. Попа*

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

Treatment of Relapsed and Refractory Hodgkin's Lymphoma in Children

*NS Kulichkina, ES Belyaeva, GL Mentkevich,
VK Boyarshinov, AS Levashov, IV Glekov, AV Popa*

Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

РЕФЕРАТ

Актуальность и цели. Большинство детей, больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), удается излечить независимо от стадии болезни благодаря современной программной риск-адаптированной терапии. Однако у 3–5 % детей развиваются рецидивы заболевания или отмечается рефрактерность к проводимой терапии. Цель — сравнительный анализ эффективности противоопухолевой терапии ViGePP vs ICE у больных с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ; оценка необходимости выполнения ауто-ТГСК и места комбинированного химиолучевого лечения у этой категории пациентов.

Методы. С июня 2003 г. по декабрь 2014 г. 35 больным с рецидивами ($n = 18$) и рефрактерными формами ($n = 17$) ЛХ проводилась терапия, основанная на двух режимах: ICE ($n = 14$; 40 %) и ViGePP ($n = 14$; 40 %). У 7 (20 %) больных осуществлена смена одного режима на другой в связи с неудовлетворительным противоопухолевым ответом на первые два курса лечения.

Результаты. Непосредственная эффективность лечения была существенно выше у больных, получавших химиотерапию по схеме ViGePP в сравнении с ICE, независимо от статуса болезни: рецидив или первичная рефрактерность. Полный ответ чаще регистрировался у тех больных с рецидивами ЛХ, у которых на начальном этапе программное лечение включало лучевую терапию. Более высокие показатели выживаемости оказались у девочек, чем у мальчиков, а также у детей с полным общим ответом на противорецидивное лечение. При рецидивах отдаленные результаты лечения (безрецидивная и общая выживаемость) были лучше у детей, получивших 4 курса ViGePP, в сравнении с получившими 2 курса ICE. Высокодозная химиотерапия с последующей аутоТГСК позволяет преодолеть развившуюся к химиотерапии рефрактерность только у 45 % пациентов.

Заключение. Дети с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ нуждаются в интенсивной противорецидивной химиотерапии с целью достижения полного ответа с последующей высокодозной химиотерапией и аутоТГСК.

ABSTRACT

Background & Aims. Most children with Hodgkin's lymphoma (HL) can be cured irrespective of the disease stage using modern risk adapted protocols. But 3–5 % of children develop relapse of the disease or refractoriness to the treatment performed. The aim of the study was to perform a comparative analysis of ViGePP vs ICE antitumor treatment regimens in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma, as well as to evaluate the need in auto-HSCT and the site for a combined chemoradiation therapy in this patient population.

Methods. From June, 2003, till December, 2014, 35 patients with relapsed (18) and refractory (17) HL received chemotherapy based on two regimes: ICE ($n = 14$; 40 %) and ViGePP ($n = 14$; 40 %). 7 (20 %) children were switched to another regimen due to a poor antitumor response to the first two courses of chemotherapy.

Results. The direct effectiveness of the therapy was significantly higher in patients on ViGePP as compared to ICE irrespective of the disease status (relapsed or refractory). A complete response was achieved more often in those children with relapse HL whose initial treatment included radiation therapy. Higher survival rates were registered in girls, as well as in children with a complete overall response to the antirelapse therapy. In case of relapses, delayed treatment effects (disease free survival and overall survival) were higher in children treated with 4 courses of ViGePP than 2 courses of ICE. High-dose chemotherapy with subsequent auto-HSCT is able to overcome refractoriness to the chemotherapy just in 45 % of patients.

Conclusion. Children with relapsed and refractory HL need an intensive antirelapse chemotherapy with subsequent HDC and auto-HSCT to achieve CR.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, дети, рецидив, рефрактерность, аутоТГСК.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, children, relapse, refractoriness, auto-HSCT.

Получено: 9 ноября 2015 г.

Принято в печать: 25 декабря 2015 г.

Received: November 9, 2015

Accepted: December 25, 2015

Для переписки: Александр Валентинович Попа, д-р мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-55-03; e-mail: apopa@list.ru

For correspondence: Aleksandr Valentinovich Popa, DSci, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(499)324-55-03; e-mail: apopa@list.ru

Для цитирования: Куличкина Н.С., Беляева Е.С., Менткевич Г.Л. и др. Лечение рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина у детей. Клиническая онкогематология. 2016;9(1):13–21. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-13-21

For citation: Kulichkina NS, Belyaeva ES, Mentkevich GL, et al. Treatment of Relapsed and Refractory Hodgkin's Lymphoma in Children. Clinical oncohematology. 2016;9(1):13–21 (In Russ). DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-13-21

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря современным программам лечения детей, больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), к настоящему времени показатель 5-летней безрецидивной выживаемости достиг уровня 85–90 %. Однако остается небольшая группа пациентов, у которых развиваются рецидивы заболевания, а у части первичных больных вовсе не достигается полный эффект [1, 2]. Длительное время при рецидивах ЛХ у детей использовалась неинтенсивная, но более длительная химиотерапия OPPA, COPP, ABVD, IVA, MINE в сочетании с облучением зон поражения. Дозы лучевой терапии достигали 36–40 Гр, что существенно ухудшало качество жизни детей. Такая тактика позволяла излечить не более 10 % пациентов с рецидивами ЛХ. При последующих рецидивах химиотерапия возобновлялась. В случае развития рефрактерности химиотерапия была практически непрерывной. Все это приводило к истощению пациента с увеличением летальности из-за прогрессирования заболевания, развития осложнений (инфекции, сердечная недостаточность и т. д.). Применение более интенсивной и не столь длительной химиотерапии в сочетании с высокодозной (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) может способствовать увеличению показателей общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) детей с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ. В настоящем исследовании использовались 2 режима химиотерапии: ICE и ViGePP — с целью индукции ремиссии перед ВДХТ с последующей аутоТГСК. После аутоТГСК проводилась лучевая терапия в дозе, не превышающей 20 Гр.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с июня 2003 г. по декабрь 2014 г. 35 детей с рецидивами ($n = 18$; 51,4 %) и рефрактерными формами ($n = 17$; 49,6 %) в возрасте 3,5–18,6 года (медиана $13,5 \pm 4,2$ года), 22 (62,9 %) мальчика и 13 (37,1 %) девочек, были включены в настоящее исследование. В группу больных с рецидивами ЛХ были включены пациенты, у которых по результатам первичной терапии зафиксирован полный ответ. Рецидив считался ранним при сроке его диагностики до 12 мес. от начала противоопухолевого лечения и поздним — при сроке более 12 мес. В группу с рефрактерными формами включены больные без достижения полного или частичного ответа (сокращение объема первичной опухоли не более 70 %)

после проведения первичной терапии или при прогрессировании заболевания не позднее 3 мес. от ее окончания.

Первоначально все больные независимо от рефрактерности и времени развития рецидивов ($n = 12$) получали лечение, состоявшее из 2 курсов химиотерапии ICE (ифосфамид 1800 мг/м^2 в 1–5-й день, карбоплатин 400 мг/м^2 в 5-й день, этопозид 100 мг/м^2 в 1–5-й день), затем ВДХТ и аутоТГСК, после чего проводилась лучевая терапия в суммарной очаговой дозе (СОД) 20 Гр.

С ноября 2007 г. больным с ранними рецидивами и рефрактерными формами ЛХ проводилось лечение, состоявшее из 4 курсов ViGePP (винорелбин 30 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни, гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни, преднизолон 30 мг/м^2 в 1–15-й день, прокарбазин 100 мг/м^2 в 1–7-й день), затем ВДХТ с аутоТГСК, после которой осуществлялась лучевая терапия до 20 Гр. Пациенты с поздними рецидивами ЛХ в качестве терапии индукции, как и прежде, получали 2 курса ICE. Таким образом, лечение, состоявшее из 2 индукционных курсов ICE, до ВДХТ с аутоТГСК с последующей лучевой терапией в СОД 20 Гр, получили 14 (40 %) пациентов, из них 10 — с рецидивами и 4 — с рефрактерными формами. Программу, включавшую 4 цикла ViGePP, получили 14 (40 %) пациентов, из них 4 — с рецидивами и 10 — с рефрактерными формами ЛХ. У 6 больных режим ICE в связи с отсутствием противоопухолевого ответа был заменен на ViGePP (4 — с рецидивами и 2 — с рефрактерностью). Только в одном наблюдении с рефрактерным течением ЛХ схема ViGePP была заменена на ICE в связи с недостаточной эффективностью (табл. 1).

Критерии противоопухолевого ответа:

- полный ответ — полное сокращение опухолевых узлов до максимального размера менее 2 см в диаметре;
- частичный ответ — сокращение опухолевых узлов более 70 % от первоначального объема;

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от полученной химиотерапии

Схема противоопухолевого лечения	Статус заболевания				Всего	
	Рецидив		Рефрактерность		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
ICE	10	28,6	4	11,4	14	40
ViGePP	4	11,4	10	28,6	14	40
ICE + ViGePP	4	11,4	3	8,6	7	20
Итого	18	51,4	17	48,6	35	100

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от ответа на терапию и статуса болезни

Ответ на лечение	Статус заболевания					
	Рецидив		Рефрактерность		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полный	12	34,2	8	22,9	20	57,1
Частичный	6	17,1	8	22,9	14	40,0
Прогрессирование	—	—	1	2,9	1	2,9
Итого	18	51,3	17	48,7	35	100,0

- стабилизация — сокращение объема опухоли до 70 %;
- отсутствие ответа — сохранение опухоли в том же объеме;
- прогрессирование — увеличение объема опухоли.

Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием пакета SPSS-16. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с использованием критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали с помощью таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. Выживаемость больных оценивали путем построения кривых по методу Каплана—Мейера. Для построения кривых БРВ продолжительность жизни определяли от времени начала противоопухолевого лечения до констатации рецидива заболевания или даты последнего обращения при полной ремиссии. Для построения кривых ОВ продолжительность жизни рассчитывали от времени начала лечения до даты последнего обращения больного или его смерти. Сравнение кривых выживаемости проводили по лог-ранговому тесту. Во всех случаях разница между группами считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенной программной терапии полный ответ был получен у 20 (57,1 %) больных, частичный — у 14 (40 %), прогрессирование болезни непосредственно после первого курса (ICE, ViGePP) индукционной терапии наблюдалось у 1 (2,9 %) человека. При рецидивах ЛХ полный ответ достигнут у 12 (66,7 %) пациентов, частичный — у 6 (33,3 %). У детей с рефрактерными формами ЛХ полный ответ был зафиксирован в 8 (47,1 %) случаях, частичный — в 8 (47,8 %). Ответа не получено у 1 (2,9 %) больного ($p = 0,35$) (табл. 2).

В наших наблюдениях отмечается существенное увеличение полных ответов в группе больных, получавших ViGePP, в сравнении с ICE ($p = 0,021$) (табл. 3). В группе ViGePP полный ответ получен у 12 (85,7 %) пациентов, частичный — у 1 (7,1 %). В 1 (7,1 %) наблюдении было отмечено прогрессирование болезни. В группе ICE полный ответ достигнут у 6 (42,9 %) детей, а частичный — у 8 (57,1 %). В случаях, когда пришлось изменить лечение с ICE на ViGePP ($n = 6$) и наоборот ($n = 1$), полный ответ был зафиксирован лишь у 2 (28,6 %) пациентов, а частичный — у 5 (71,4 %).

Значительно чаще полный ответ отмечали у больных, получивших во время первоначального лечения лучевую терапию ($n = 15$; 75 %), по сравнению с детьми, не получившими облучения зон исходного поражения ($n = 5$; 25 %), $p = 0,038$ (табл. 4). Не было выявлено значимой

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от режима терапии и ответа на лечение

Статус ЛХ	ICE + ViGePP							
	ICE		ViGePP		ICE + ViGePP		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полный ответ	6	17,1	12	34,7	2	5,7	20	57,1
Частичный ответ	8	22,9	1	2,9	5	14,3	14	40,0
Прогрессирование	—	—	1	2,9	—	—	1	2,9
Итого	14	40,0	14	40,0	7	20,0	35	100,0

разницы в достижении полного эффекта в зависимости от проведения лучевой терапии у больных с рецидивами и рефрактерным течением ЛХ.

Таким образом, непосредственная эффективность лечения была существенно выше у больных, получавших программное лечение с включением курсов ViGePP, по сравнению с получавшими ICE, независимо от статуса болезни: рецидив или первичная рефрактерность. Полный ответ после индуктивной противорецидивной терапии чаще достигался у больных с рецидивами ЛХ, у которых при первичном лечении лучевая терапия была включена в программу лечения.

БРВ детей с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ составила $69,6 \pm 8,2$ % при средней продолжительности наблюдения $95,7 \pm 10,4$ мес.; ОВ — $67,1 \pm 9,4$ % (средняя продолжительность наблюдения $101,7 \pm 9,9$ мес.) (рис. 1 и 2).

Более высокие показатели БРВ были у девочек — $91,7 \pm 8,0$ % ($n = 13$) при средней продолжительности наблюдения $124,5 \pm 10,1$ мес. по сравнению с мальчиками — $57,6 \pm 10,9$ % ($n = 22$), средняя продолжительность наблюдения — 72 ± 12 мес. ($p = 0,05$) (рис. 3). Показатели ОВ также были более высокими у девочек, чем у мальчиков: $88,9 \pm 10,5$ % при средней продолжительности наблюдения $124,2 \pm 12,3$ мес. и $55,8 \pm 12,4$ % при средней продолжительности наблюдения $82,0 \pm 11,3$ мес. соответственно ($p = 0,109$) (рис. 4).

Показатели БРВ у больных с IV стадией ЛХ были хуже в сравнении со II и III стадиями. При IV стадии ($n = 8$) БРВ составила $54,7 \pm 20,0$ % со средней продолжительностью наблюдения $42,3 \pm 11,5$ мес., при II стадии ($n = 22$) — $71,3 \pm 10,0$ % со средней продолжительностью наблюдения $97,6 \pm 13,0$ %. С III стадией заболевания было 5 детей, из них у 1 не была достигнута ремиссия, а 4 находятся в полной ремиссии от 15,8 до 121,2 мес. Продолжительность БРВ в этой группе составила 15,8+, 47,7+, 71,5+ и 121,2+ мес. соответственно.

Показатели БРВ оказались выше у больных с рецидивами ЛХ, чем у пациентов с первичной рефрактерностью: 83 ± 9 ($n = 18$, средняя продолжительность наблюдения $112,5 \pm 11,8$ мес.) и $56,5 \pm 12,6$ % ($n = 17$, средняя продолжительность наблюдения $65,9 \pm 13,1$ мес.; $p = 0,13$)

Таблица 4. Распределение больных в зависимости от проведения лучевой терапии при первичном лечении и ответе на него

Лучевая терапия	Полный ответ		Частичный ответ		Прогрессирование		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Проводилась	15	42,8	5	14,3	—	—	20	57,1
Не проводилась	5	14,3	9	25,7	1	2,9	15	42,9
Итого	20	57,1	14	40,0	1	2,9	35	100,0

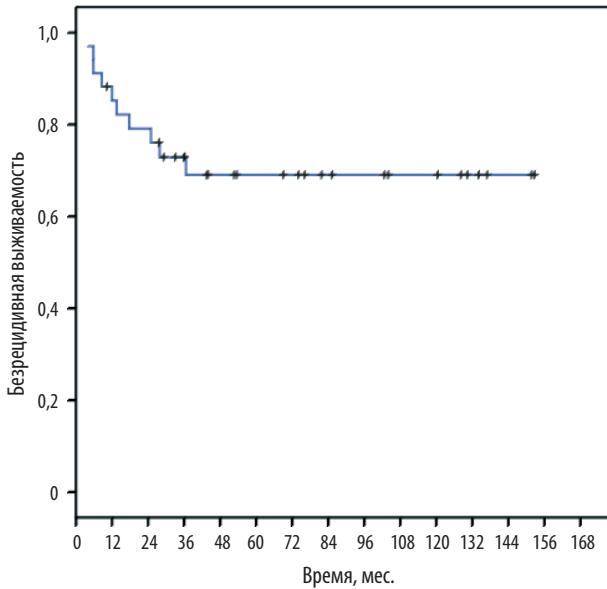


Рис. 1. Безрецидивная 5-летняя выживаемость детей с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина ($n = 35$)

Fig. 1. Five-year relapse-free survival in children with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma ($n = 35$)

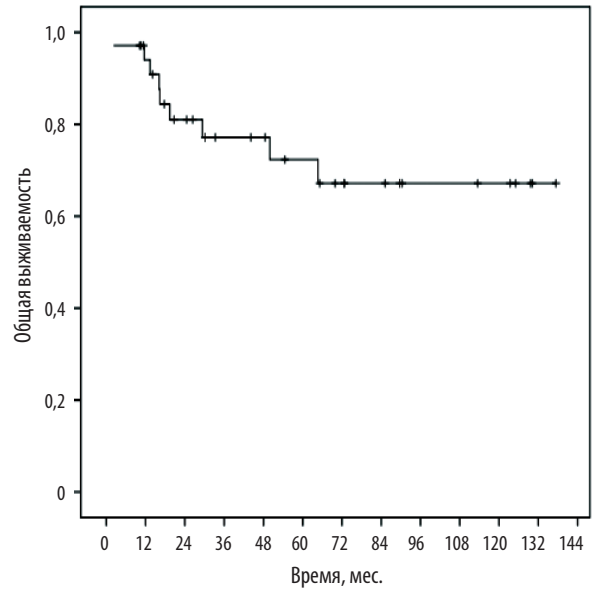


Рис. 2. Общая 5-летняя выживаемость детей с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина ($n = 35$)

Fig. 2. Five-year overall survival in children with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma ($n = 35$)

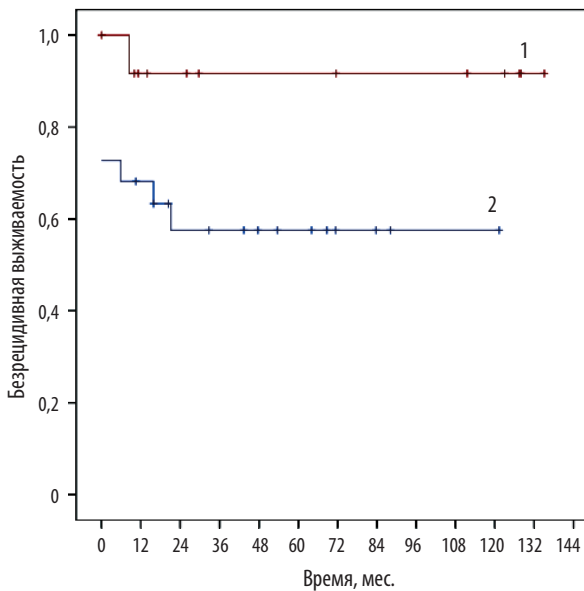


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость детей с рецидивами лимфомы Ходжкина в зависимости от пола ($p = 0,05$): 1 — девочки ($n = 13$); 2 — мальчики ($n = 22$)

Fig. 3. Relapse-free survival in children with relapsed Hodgkin's lymphoma in different sex groups ($p = 0.05$): 1 — girls ($n = 13$); 2 — boys ($n = 22$)

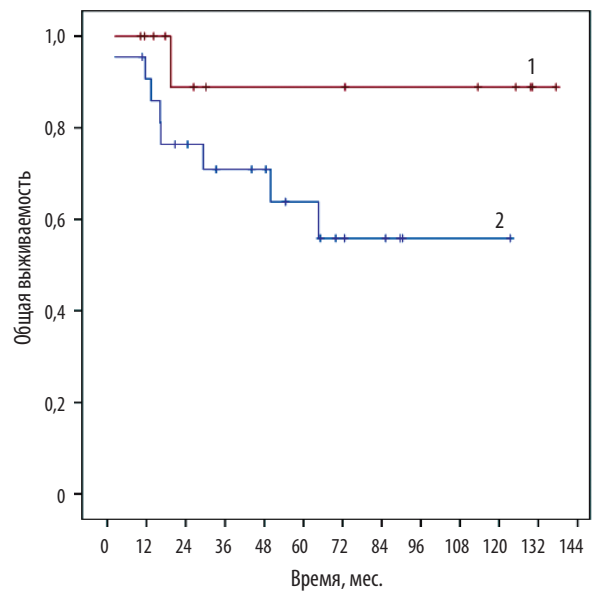


Рис. 4. Общая выживаемость детей с рецидивами лимфомы Ходжкина в зависимости от пола ($p = 0,109$): 1 — девочки ($n = 13$); 2 — мальчики ($n = 22$)

Fig. 4. Overall survival in children with relapsed Hodgkin's lymphoma in different sex groups ($p = 0.109$): 1 — girls ($n = 13$); 2 — boys ($n = 22$)

(рис. 5). ОВ была соответственно $72,7 \pm 11,0$ ($n = 18$, средняя продолжительность наблюдения $108,1 \pm 12,7$ мес.) и $60,8 \pm 14,8$ % ($n = 17$, средняя продолжительность наблюдения $49,5 \pm 12,3$ мес.; $p = 0,5$) (рис. 6).

Лечение с применением 4 курсов ViGePP было эффективнее, чем основанное на 2 курсах ICE. Так, БРВ больных, получивших 4 курса ViGePP, составила $82,5 \pm 11,5$ % ($n = 14$, средняя продолжительность наблюдения $88,9 \pm 16,5$ мес.), 2 цикла ICE — $64,3 \pm 12,8$ % ($n = 14$, средняя продолжительность наблюдения $71,3 \pm 8,0$ мес.), ICE со сменой на ViGePP и наоборот — $57,1 \pm 18,7$ % ($n = 7$, средняя продолжительность наблюдения $40,7 \pm 13,3$ мес.; $p = 0,2$) (рис. 7). Подобная

тенденция преимуществ терапии ViGePP перед ICE была выявлена при анализе показателей ОВ, которая составила $92,9 \pm 8,0$ % ($n = 14$, средняя продолжительность наблюдения $79,2 \pm 5,7$ мес.), $64,3 \pm 12,8$ % ($n = 14$, средняя продолжительность наблюдения — $101,1 \pm 13,3$ мес.) и $57,1 \pm 18,7$ % ($n = 7$, средняя продолжительность наблюдения $47,3 \pm 11,0$ мес.; $p = 0,2$) соответственно (рис. 8).

Наиболее высокая эффективность терапии ViGePP была у детей с первичной рефрактерностью. Показатели БРВ и ОВ больных с рефрактерной формой ЛХ, получивших ViGePP, составили $77,1 \pm 14,4$ % ($n = 10$) и 50 ± 25 % ($n = 14$) соответственно. Из пациентов, которым была проведена смена терапии с ICE на ViGePP

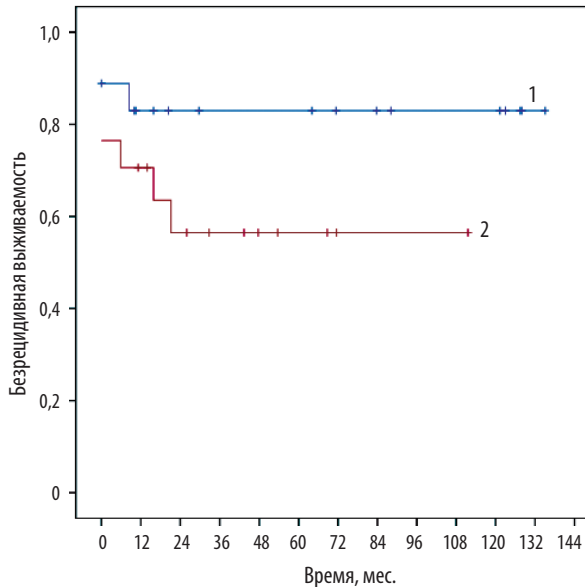


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость детей с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина ($p = 0,13$): 1 — рецидивы ($n = 18$); 2 — рефрактерные формы ($n = 17$)

Fig. 5. Relapse-free survival in children with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma ($p = 0.13$): 1 — relapses ($n = 18$); 2 — refractory disease ($n = 17$)

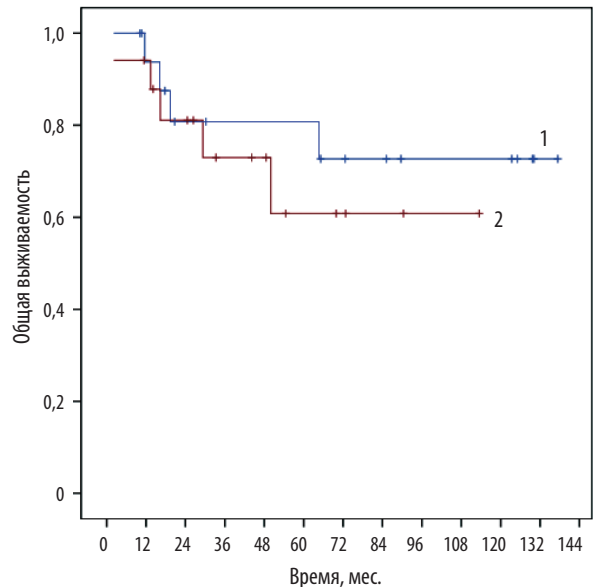


Рис. 6. Общая выживаемость детей с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина ($p = 0,5$): 1 — рецидивы ($n = 18$); 2 — рефрактерные формы ($n = 17$)

Fig. 6. Overall survival in children with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma ($p = 0.5$): 1 — relapses ($n = 18$); 2 — refractory disease ($n = 17$)

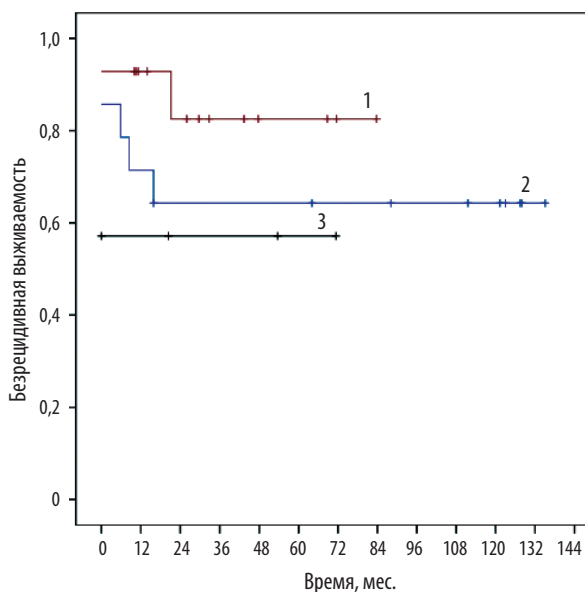


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость детей с рецидивами лимфомы Ходжкина в группах с различными режимами терапии ($p = 0,2$): 1 — ViGePP ($n = 14$); 2 — ICE ($n = 14$); 3 — ICE со сменой на ViGePP и наоборот ($n = 7$)

Fig. 7. Relapse-free survival in children with relapsed Hodgkin's lymphoma in groups with different therapy regimens ($p = 0.2$): 1 — ViGePP ($n = 14$); 2 — ICE ($n = 14$); 3 — ICE switched to ViGePP and vice versa ($n = 7$)

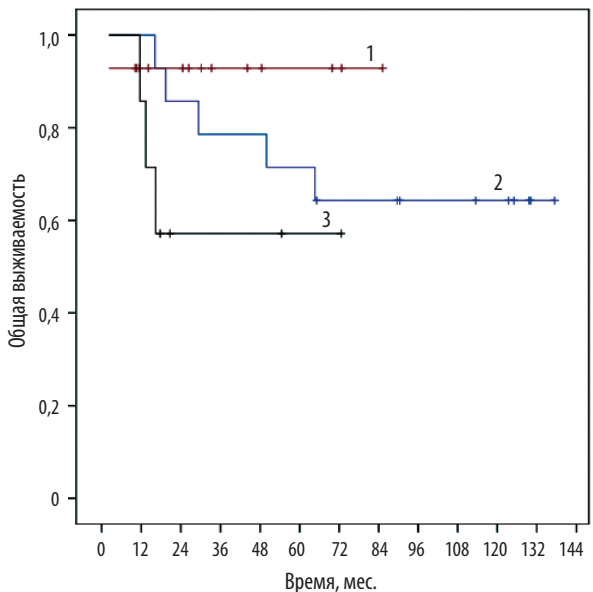


Рис. 8. Общая выживаемость детей с рецидивами лимфомы Ходжкина в группах с различными режимами терапии ($p = 0,2$): 1 — ViGePP ($n = 14$); 2 — ICE ($n = 14$); 3 — ICE со сменой на ViGePP и наоборот ($n = 7$)

Fig. 8. Overall survival in children with relapsed Hodgkin's lymphoma in groups with different therapy regimens ($p = 0.2$): 1 — ViGePP ($n = 14$); 2 — ICE ($n = 14$); 3 — ICE switched to ViGePP and vice versa ($n = 7$)

и наоборот ($n = 3$), только у 1 больного отмечалась длительная ремиссия в течение 53,6+ мес., 2 детей не достигли ремиссии. Следует отметить также, что из больных с рецидивами ($n = 4$), которым была проведена смена терапии с ICE на ViGePP из-за отсутствия ответа на первичное лечение, 3 детей достигли ремиссии и живут в течение 10–71 мес. без признаков рецидива (10+, 20,3+ и 71,3+ мес. соответственно).

Ответ на проведенное лечение оказался очень важным прогностическим фактором выживаемости больных. Так, БРВ детей, достигших полной ремиссии в результате противорецидивной химиотерапии ($n = 20$), составила $88,2 \pm 8,0 \%$ при средней продолжительности наблюдения $114,7 \pm 8,8$ мес., а детей, не достигших полного ответа ($n = 15$), — $43,8 \pm 13,5 \%$ при средней продолжительности наблюдения $60,9 \pm 13,7$ мес.

($p = 0,002$) (рис. 9). Показатели ОВ были также значительно выше у больных с полным ответом ($n = 20$; $88,2 \pm 7,8$ %) на противорецидивное лечение в сравнении с частичным ответом ($n = 15$; $46,5 \pm 15,6$ %). Средняя продолжительность наблюдения в этих группах составила $116,9 \pm 8,7$ и $49,3 \pm 15,6$ мес. ($p = 0,028$) (рис. 10).

Независимо от ответа на индуктивную противорецидивную терапию, 29 пациентам была выполнена аутоТГСК. АутоТГСК не была проведена 1 больному с выраженным прогрессированием заболевания после 2-го курса ViGePP и 2 больным с рефрактерным течением ЛХ. Следует отметить, что 5 детей, кроме пациента с быстрым прогрессированием ЛХ после 2-го курса ViGePP, живы и находятся во второй ремиссии.

Значительно более высокие показатели БРВ были отмечены у больных с полным ответом на противорецидивную терапию перед аутоТГСК, чем у детей с частичным ответом: $84,8 \pm 10,0$ % при средней продолжительности наблюдения $110,9 \pm 11,1$ мес. ($n = 16$) и $44,9 \pm 14,1$ % при средней продолжительности наблюдения $62,4 \pm 18,5$ мес. ($n = 13$) соответственно ($p = 0,012$) (рис. 11). Разница ОВ оказалась статистически незначимой ($p = 0,07$): $86,2 \pm 10,1$ % при средней продолжительности наблюдения $114,5 \pm 10,2$ мес. и $48,6 \pm 14,8$ % при средней продолжительности наблюдения $83,1 \pm 16,0$ мес. соответственно (рис. 12).

Не было получено значимой разницы БРВ и ОВ в группах больных, которым проводилось облучение зон поражения и без такового, на фоне первичного программного лечения. У больных, получивших лучевую терапию ($n = 20$), показатели БРВ и ОВ составили $73,6 \pm 10,2$ и $68,9 \pm 11,9$ %, а у не получивших ее ($n = 15$) — $66,0 \pm 12,4$ (рис. 13) и $67,4 \pm 13,7$ % (рис. 14) соответственно.

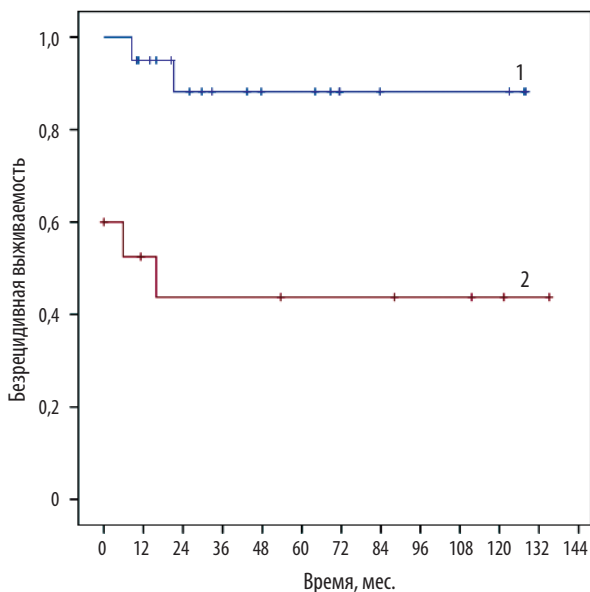


Рис. 9. Безрецидивная выживаемость детей с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина с различным ответом на противорецидивное лечение ($p = 0,002$): 1 — полный ответ ($n = 20$); 2 — частичный ответ ($n = 15$)

Fig. 9. Relapse-free survival in children with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma with different responses to the antirelapse therapy ($p = 0.002$): 1 — complete response ($n = 20$); 2 — partial response ($n = 15$)

Более высокие показатели выживаемости оказались у девочек, чем у мальчиков, а также у детей, достигших полного ответа на противорецидивную терапию. С помощью ВДХТ с последующей аутоТГСК невозможно преодолеть развившуюся к химиотерапии рефрактерность. Кроме того, БРВ и ОВ были значительно лучше у детей с рецидивами, получившими 4 курса ViGePP до аутоТГСК, в сравнении с пациентами, получившими до аутоТГСК 2 курса ICE.

ОБСУЖДЕНИЕ

Более 90 % детей, больных ЛХ, выздоравливают после проведения комбинированной химиолучевой терапии. Однако у 10 % пациентов развиваются рецидивы заболевания или опухоль оказывается резистентной к проводимой терапии [3–5]. Несмотря на развитие рецидивов или рефрактерности к первичной терапии, у детей возможно достижение повторной ремиссии или преодоление резистентности путем применения более интенсивной химиотерапии. Достижение полного ответа в результате более интенсивной терапии с последующей ВДХТ и аутоТГСК позволяет повысить показатели 5-летней ОВ до 97 % [6]. В нашем исследовании более интенсивная химиотерапия ViGePP перед аутоТГСК оказалась эффективнее по сравнению с режимом ICE не только у пациентов с рефрактерными формами и ранними рецидивами, но и у больных с поздними рецидивами ЛХ. В ретроспективном исследовании German Pediatric Hodgkin's Study Group были проанализированы результаты лечения 176 детей с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ. При однофакторном анализе было отмечено, что результаты лечения зависели от времени развития рецидивов. Так,

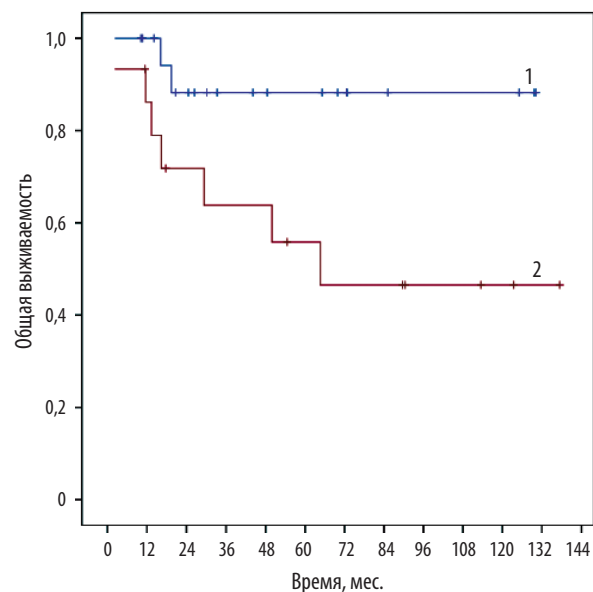


Рис. 10. Общая выживаемость детей с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина в группах с различным ответом на противорецидивное лечение ($p = 0,028$): 1 — полный ответ ($n = 20$); 2 — частичный ответ ($n = 15$)

Fig. 10. Overall survival in children with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma with different responses to the antirelapse therapy ($p = 0.028$): 1 — complete response ($n = 20$); 2 — partial response ($n = 15$)

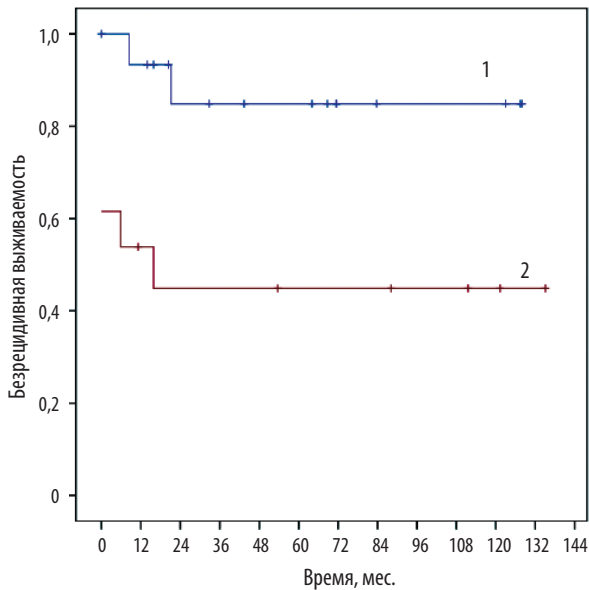


Рис. 11. Безрецидивная выживаемость детей с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина в группах с различным ответом на противорецидивное лечение перед аутоТГСК ($p = 0,012$):
1 — полный ответ ($n = 16$); 2 — частичный ответ ($n = 13$)

Fig. 11. Relapse-free survival in children with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma in groups with different responses to the anti-relapse therapy prior to auto-HSCT ($p = 0.012$):
1 — complete response ($n = 16$); 2 — partial response ($n = 13$)

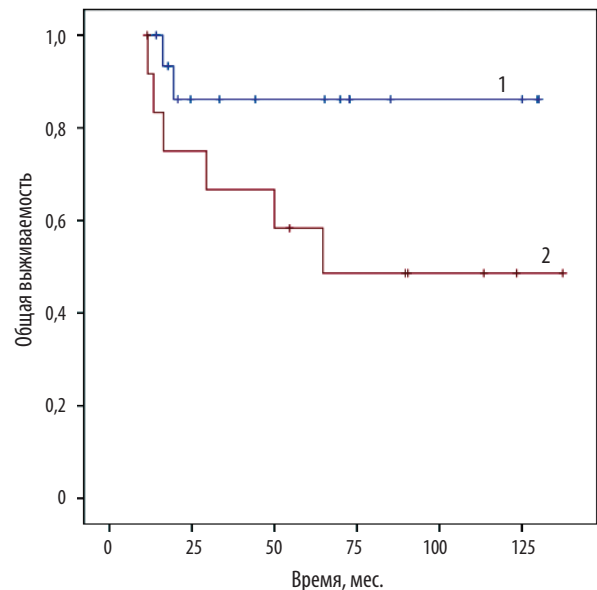


Рис. 12. Общая выживаемость детей с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина в группах с различным ответом на противорецидивное лечение перед аутоТГСК ($p = 0,07$):
1 — полный ответ ($n = 16$); 2 — частичный ответ ($n = 13$)

Fig. 12. Overall survival in children with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma in groups with different responses to the anti-relapse therapy prior to auto-HSCT ($p = 0.07$):
1 — complete response ($n = 16$); 2 — partial response ($n = 13$)

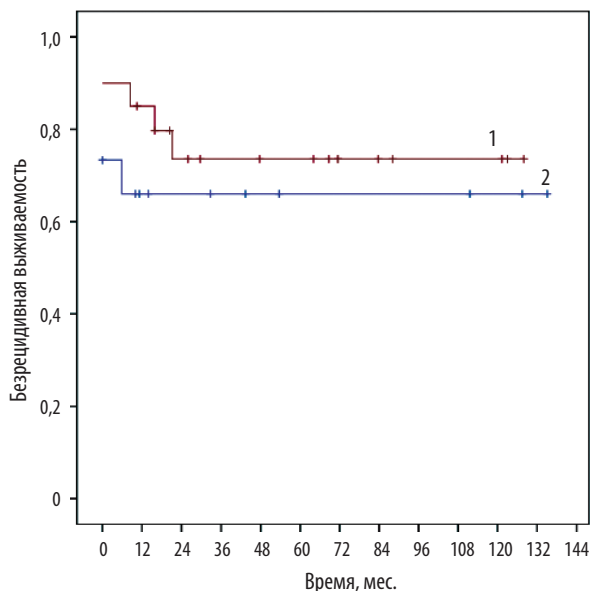


Рис. 13. Безрецидивная выживаемость детей с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина в группах с лучевой терапией при первичном программном лечении и без нее ($p = 0,43$):
1 — с лучевой терапией ($n = 20$); 2 — без лучевой терапии ($n = 15$)

Fig. 13. Relapse-free survival in children with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma in groups with and without radiation therapy during the initial programmed therapy ($p = 0.43$):
1 — with radiation therapy ($n = 20$); 2 — without radiation therapy ($n = 15$)

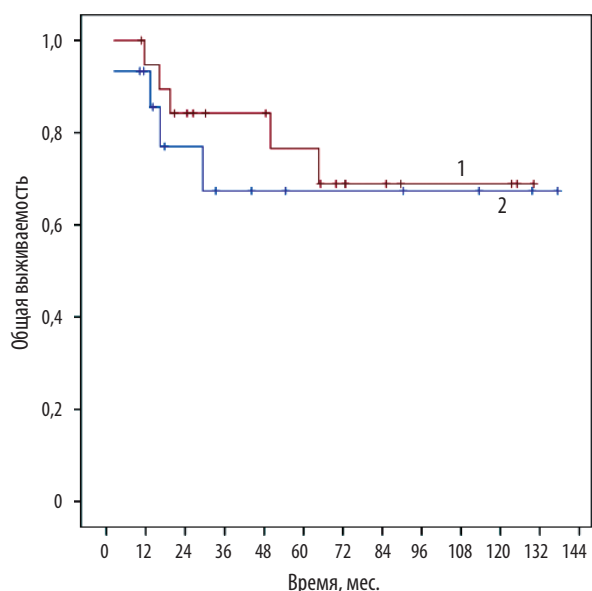


Рис. 14. Общая выживаемость детей с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина с лучевой терапией при первичном программном лечении и без нее ($p = 0,59$):
1 — с лучевой терапией ($n = 20$); 2 — без лучевой терапии ($n = 15$)

Fig. 14. Overall survival in children with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma in groups with and without radiation therapy during the initial programmed therapy ($p = 0.59$):
1 — with radiation therapy ($n = 20$); 2 — without radiation therapy ($n = 15$)

5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 40 % в группе пациентов с рефрактерной формой, однако у больных с ранними (3–12 мес.) и поздними (> 12 мес.) рецидивами этот показатель составил 74 и 76 % соответственно ($p = 0,01$). В нашем исследовании в группе больных с рефрактерной формой показатели БРВ и ОВ были ниже, чем у пациентов с рецидивами [7].

ВДХТ с последующей аутоТГСК была внедрена в 1990-е годы для лечения детей с рефрактерными формами ЛХ и до сих пор остается актуальной для этой категории пациентов. ОВ и 5-летняя БРВ достигают 45 и 63 % соответственно [5, 8–10].

Ответ на противорецидивную терапию является важным прогностическим фактором у детей с ЛХ. Так, по данным M.L. Metzger и соавт., 3-летняя БСВ у больных с плохим ответом на противорецидивное лечение составила 18 %, а у больных с полным ответом — 97 % [6]. В исследовании S. Gorde-Grosjean БРВ детей с полным и частичным (> 70 % сокращения объема опухоли) эффектом была 77 %, без ответа на лечение (< 70 % сокращения объема опухоли) — 10 % ($p < 0,00001$) [5]. В настоящем исследовании 3-летняя БРВ больных с полным ответом на терапию составила 85 %, а с частичным — 45 % ($p = 0,012$). У больных с отсутствием ответа на лечение аутоТГСК не проводилась. К сожалению, в нашем исследовании не у всех больных была выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и мы не смогли оценить степень активности опухоли после проведенной химиотерапии, особенно в наблюдениях с остаточной опухолью после завершения лечения. Полный ответ чаще достигается у больных, получавших до аутоТГСК лечение по схеме ViGePP в сравнении с ICE, что указывает на важность выбора химиотерапии. В то же время у больных с частичным ответом на лечение остается шанс выздоровления (БРВ 45 %) путем преодоления резистентности с помощью ВДХТ. Для больных с частичным ответом на лечение (сокращение опухоли менее 70 % по сравнению с первичным объемом) одним из подходов может служить тандемная аутоТГСК, применение которой позволило улучшить отдаленные результаты лечения у взрослых с крайне неблагоприятными факторами прогноза в исследовании F. Morschhauser и соавт. [11]. Авторы предполагают, что после первой аутоТГСК у больных достигается полный ответ на лечение. Однако, к сожалению, эта терапия не позволяет получить хороший ответ у больных с развившейся резистентностью к химиотерапии.

Использование аллогенной ТГСК (аллоТГСК) от полностью совместимых родственных или неродственных доноров не позволило улучшить показатели выживаемости у детей с рефрактерными формами ЛХ вследствие большого количества осложнений и высокой летальности, связанной с аллоТГСК (16–61 %) [12, 13].

В последние годы у больных с рефрактерными формами ЛХ стал применяться препарат брентуксимаб ведотин. Препарат является первым анти-CD30-антителом, конъюгированным с помощью ковалентных связей с разрушителем микротрубочек монометилауристатином E (ММАЕ) [14]. Применение брентуксимаба ведотина позволило улучшить результаты лечения у больных с рефрактерной ЛХ в сравнении с традиционной химиотерапией и аллоТГСК [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, противорецидивная терапия должна быть более интенсивной, чем первичная, с комбинацией препаратов, существенно различающихся по точке своего приложения на опухолевые клетки. ВДХТ с аутоТГСК позволяет консолидировать эффект от противорецидивной химиотерапии у детей с полным ответом и преодолеть лекарственную резистентность только у 45 % пациентов с частичным ответом. В случае появления у детей, больных ЛХ, признаков резистентности (сокращение опухоли менее чем на 50 % после 2-го курса химиотерапии или отсутствие снижения активности опухоли по результатам ПЭТ) необходимо включать в программы противоопухолевого лечения с брентуксимабом ведотином немедленно, не дожидаясь более выраженной резистентности и накопления токсичности от проводимого противоопухолевого лечения.

Ответ на противорецидивную терапию — важный прогностический фактор, а эффективность ВДХТ с аутоТГСК зависит от результатов противоопухолевого лечения до ее выполнения. Вопрос о необходимости аутоТГСК у больных с поздними рецидивами ЛХ при получении полного ответа на противорецидивное лечение остается открытым и требует дальнейшего изучения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.В. Попа, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовал в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Н.С. Куличкина, А.В. Попа, Е.С. Беляева, Г.Л. Менткевич.

Сбор и обработка данных: Н.С. Куличкина, Е.С. Беляева, А.С. Левашов.

Предоставление материалов исследования: Н.С. Куличкина, Е.С. Беляева, И.В. Глеков, В.К. Бояршинов, А.С. Левашов.

Анализ и интерпретация данных: Н.С. Куличкина, Е.С. Беляева, А.В. Попа.

Подготовка рукописи: Н.С. Куличкина, А.В. Попа.

Окончательное одобрение рукописи: Г.Л. Менткевич, А.В. Попа.

Административная поддержка: Г.Л. Менткевич.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Беляева Е.С. Современные подходы к лечению детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. С. 1–29.

[Belyaeva ES. Sovremennye podkhody k lecheniyu detei s rasprostranennymi stadiyami limfomy Khodzhhkina. (Modern approaches to treatment of children with advanced Hodgkin's lymphoma.) [dissertation] Moscow; 2009. pp. 1–29. (In Russ)]

2. Schellong G, Dorfell W, Claviez A, et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. J Clin Oncol. 2005;23:6181–9. doi: 10.1200/JCO.2005.07.930.

3. Behrend H, Van Buningen BN, Van Leeuwen EF. Treatment of Hodgkin's disease in children with or without radiotherapy. *Cancer*. 1987;59:1870–3. doi: 10.1002/1097-0142(19870601)59:11<1870::aid-cnrcr2820591105>3.0.co;2-d.
4. Hudson MM, Krasin M, Link MP, et al. Risk-adapted combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2004;22:4541–50. doi: 10.1200/jco.2004.02.139.
5. Gorde-Grosjean S, Oberlin O, Leblanc T, et al. Outcome of children and adolescents with recurrent/refractory classical Hodgkin lymphoma, a study from the Societe Francaise de Lutte contre le Cancer des Enfants et des Adolescents (SFCE). *Br J Haematol*. 2012;158(5):649–56. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09199.x.
6. Metzger ML, Hudson MM, Rrasin MJ, et al. Initial Response to Salvage Therapy Determines Prognosis in Relapsed Pediatric Hodgkin Lymphoma Patient. *Cancer*. 2010;116(18):4376–84. doi: 10.1002/cncr.25225.
7. Schellong G, Dorfell W, Clavez A, et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol*. 2005;23:6181–9. doi: 10.1200/jco.2005.07.930.
8. Stoneham S, Ashley S, Pincerton CR, et al. Outcome after autologous stem cell transplantation in relapse or refractory childhood Hodgkin's disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26:740–5. doi: 10.1097/00043426-200411000-00010.
9. Brice P, Bouabdallah R, Moreau P, et al. Prognostic factors for survival after high-doses therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's lymphoma: analysis of 280 patients from the French registry. *Society Francaise de Greefe de Moelle. Bone Marrow Transplant*. 1997;20:21–6. doi: 10.1038/sj.bmt.1700838.
10. Harris RT, Termuhlen AM, Smith LM, et al. Autologous Stem Cell Transplantation in Children with Refractory and Relapsed Lymphoma: Results of Children's Oncology Group Study A5962. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(2):249–58. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.07.002.
11. Morschhauser F, Brice P, Ferme C, et al. Risk-Adapted Salvage Treatment With Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First Relapse/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(36):5980–7. doi: 10.1200/jco.2007.15.5887.
12. Claviez A, Canals C, Dierickx D, et al. Allogenic Hematopoietic Stem Sells Transplantation in Children and Adolescents with Recurrent and Refractory Hodgkin Lymphoma: an Analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009;114(10):2060–7. doi: 10.1182/blood-2008-11-189399.
13. Shafer JA, Heslop HE, Brenner MK, et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplant as salvage therapy for Hodgkin's lymphoma in adolescents and young adults at a single institution. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(4):664–70. doi: 10.3109/10428190903580410.
14. Okeley NM, Miyamoto JB, Zhang X, et al. Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody–drug conjugate. *Clin Cancer Res*. 2010;163:888–97. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-09-2069.
15. Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, et al. Brentuximab Vedotin Compared with Other Therapies in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma Post ASCT: Median Overall Survival Meta-Analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;7:1–48. doi: 10.1185/03007995.2015.1048208.

