

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## LYMPHOID TUMORS

### Отдаленные результаты лечения пациентов с классической лимфомой Ходжкина в реальной клинической практике: опыт гематологического отделения Новосибирска

### Long-Term Results of Classical Hodgkin's Lymphoma Treatment in Real-World Clinical Practice: Experience of Novosibirsk Hematological Unit

М.С. Войтко<sup>1,2</sup>, Т.И. Поспелова<sup>1,2</sup>, И.Н. Нечунаева<sup>2</sup>, Я.Ю. Шебуняева<sup>1</sup>

MS Voitko<sup>1,2</sup>, TI Pospelova<sup>1,2</sup>, IN Nechunaeva<sup>2</sup>, YaYu Shebunyaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation 630091

<sup>2</sup> ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», ул. Ползунова, д. 21, Новосибирск, Российская Федерация, 630051

<sup>2</sup> Municipal Clinical Hospital No. 2, 21 Polzunova ul., Novosibirsk, Russian Federation 630051

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

**Цель.** Оценить отдаленные результаты лечения больных классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) в Новосибирске в реальной клинической практике.

**Aim.** To assess the long-term results of classical Hodgkin's lymphoma (cHL) treatment in Novosibirsk in real-world clinical practice.

**Материалы и методы.** В исследование включено 408 пациентов с кЛХ, наблюдавшихся и получавших лечение в гематологическом отделении ГБУЗ НСО ГКБ № 2 г. Новосибирска с января 2008 г. по декабрь 2021 г. Медиана возраста пациентов составила 33 года (диапазон 26–44 года). Женщин было 223 (54,7 %), мужчин — 185 (45,3 %). Преобладали больные с III ( $n = 103$ ; 25,2 %) и IV ( $n = 120$ ; 29,4 %) стадиями кЛХ, II стадия установлена у 185 (45,4 %) пациентов. Лечение по программе ABVD получало 132 (32,3 %) больных, ABVD с эскалацией до BEACOPP — 47 (11,5 %). Терапия по протоколам BEACOPP проводилась у 229 (56,2 %) пациентов. Последующая лучевая терапия назначалась 202 (49,5 %) больным. В проведении второй линии терапии нуждалось 89 (21,8 %) пациентов с рецидивами и резистентным течением кЛХ.

**Materials & Methods.** The study enrolled 408 cHL patients treated and followed-up at the hematological unit of the Novosibirsk Municipal Clinical Hospital No. 2 from January 2008 to December 2021. The median age of patients was 33 years (range 26–44 years). Among them 223 (54.7 %) female and 185 (45.3 %) male patients. There were more patients with cHL stages III ( $n = 103$ ; 25.2 %) and IV ( $n = 120$ ; 29.4 %) than with stage II, which was identified in 185 (45.4 %) patients. ABVD regimen was administered to 132 (32.3 %) patients, 47 (11.5 %) patients received ABVD escalated to BEACOPP. BEACOPP therapy was performed in 229 (56.2 %) patients. Subsequent radiotherapy was assigned to 202 (49.5 %) patients. Second-line therapy was required by 89 (21.8 %) patients with relapsed and resistant cHL.

**Результаты.** 10-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 81 %, 5-летняя ОВ — 91 %. Аналогичные показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) были 86 и 77 % соответственно. 10-летняя ВБП у пациентов со II стадией составила 87 %, в то время как в группах со II («bulky» в средостении), III и IV стадиями — только 69 % ( $p = 0,002$ ). 10-летняя ОВ у пациентов с локальными стадиями составила 91 %, а в группе с генерализованными стадиями — 79 % ( $p = 0,0006$ ). 10-летняя ОВ у пациентов моложе 45 лет была 88 %, а у пациентов старше 45 лет — 69 %. 10-летняя ВБП у больных моложе 45 лет составила 84 %, старшей возрастной группы — 60 % ( $p = 0,02$ ).

**Results.** The 10-year overall survival (OS) was 81 %, and the 5-year OS was 91 %. Similar progression-free survival (PFS) rates were 86 % and 77 %, respectively. The 10-year PFS in patients with stage II was 87 %, while in patients with stages II (mediastinal bulky mass), III and IV, it was only 69 % ( $p = 0.002$ ). The 10-year OS in patients with localized stages was 91 %, and in patients with generalized stages it was 79 % ( $p = 0.0006$ ). The 10-year OS in patients less than 45 years of age was 88 %, and in patients more than 45 years of age it was 69 %. The 10-year PFS in patients less than 45 years of age was 84 %, and in the older age group it was 60 % ( $p = 0.02$ ).

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о высоких показателях долгосрочной выживаемости больных кЛХ и вполне сопоставимы с данными других исследовательских групп. Тем не менее необходимо

**Conclusion.** The study results demonstrate high rates of long-term survival of cHL patients and are well comparable with the data of other study groups. Nevertheless, scientific research should be continued to develop optimal risk-adap-

продолжать дальнейший научный поиск с целью разработать оптимальные риск-адаптированные программы противоопухолевой терапии КЛХ и определить дальнейшие перспективы улучшения результатов лечения этой злокачественной опухоли.

**Ключевые слова:** классическая лимфома Ходжкина, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, непосредственные и отдаленные результаты лечения.

**Получено:** 28 октября 2022 г.

**Принято в печать:** 2 марта 2023 г.

*Для переписки:* Мария Сергеевна Войтко, канд. мед. наук, ул. Ползунова, д. 21, Новосибирск, Российская Федерация, 630051; e-mail: voytko.marie@yandex.ru

*Для цитирования:* Войтко М.С., Поспелова Т.И., Нечунаева И.Н., Шебуняева Я.Ю. Отдаленные результаты лечения пациентов с классической лимфомой Ходжкина в реальной клинической практике: опыт гематологического отделения Новосибирска. Клиническая онкогематология. 2023;16(2):192–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-192-199

ted programs of cHL chemotherapy and to define further prospects for improving the treatment outcomes of this malignant tumor.

**Keywords:** classical Hodgkin's lymphoma, overall survival, progression-free survival, immediate and long-term treatment results.

**Received:** October 28, 2022

**Accepted:** March 2, 2023

*For correspondence:* Mariya Sergeevna Voitko, MD, PhD, 21 Polzunova ul., Novosibirsk, Russian Federation, 630051; e-mail: voytko.marie@yandex.ru

*For citation:* Voitko MS, Pospelova TI, Nechunaeva IN, Shebunyaeva YaYu. Long-Term Results of Classical Hodgkin's Lymphoma Treatment in Real-World Clinical Practice: Experience of Novosibirsk Hematological Unit. Clinical oncohematology. 2023;16(2):192–9. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-192-199

## ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — редкое новообразование лимфатической системы, развивающееся как локальная трансформация клеток В-клеточной природы, приводящая к появлению патогномичных многоядерных клеток Рид—Березовского—Штернберга. Заболевание является относительно редкой патологией (2,2 случая на 100 000 населения в год в России) [1], тем не менее в возрастной категории 20–30 лет ЛХ считается одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей, что обуславливает высокую социальную значимость данного заболевания [2].

Существуют различия в эпидемиологических и клинико-патологических характеристиках ЛХ в зависимости от географии и социально-экономического статуса региона. В промышленно развитых странах ЛХ имеет бимодальную заболеваемость с основным пиком у молодых лиц в возрасте 15–35 лет и вторым пиком, возникающим после 50 лет [3]. С другой стороны, заболевание встречается и у детей раннего возраста в развивающихся странах [4]. Различная гистологическая картина в пораженных опухолью лимфатических узлах определяет четыре варианта классической ЛХ (кЛХ): нодулярный склероз, смешанно-клеточный вариант, лимфоидное истощение и вариант, богатый лимфоцитами [5]. Согласно К.А. MacLennan и соавт., выделяют два подварианта нодулярного склероза: I тип — со смешанно-клеточным составом нодулей, II тип — с лимфоидным истощением в нодулях [6]. Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием выделена в отдельную нозологическую форму [7]. Подразделение на гистологические варианты имеет большое прогностическое значение. Нодулярный склероз КЛХ

чаще встречается у молодых людей и проявляется на ранних стадиях заболевания. В то же время смешанно-клеточный вариант чаще диагностируется у детей и пожилых пациентов и обычно характеризуется распространенным опухолевым процессом. Лимфоидное истощение, как правило, выявляется у пациентов с обширными экстранодальными поражениями и нередко связано с ВИЧ-инфекцией. КЛХ с высоким преобладанием лимфоцитов проявляется локализованной безболезненной периферической лимфаденопатией. Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием отличается более медленным течением с тенденцией к поздним рецидивам [8].

Наиболее распространенными гистологическими вариантами КЛХ являются нодулярный склероз (70 %) и смешанно-клеточный вариант (25 %), редко встречаются варианты с лимфоидным преобладанием и лимфоидным истощением — до 5 и 1 % соответственно.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [9], до назначения противоопухолевой терапии пациенты с ЛХ распределяются на прогностические группы в соответствии с критериями Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSJ). Для выделения группы больных, нуждающихся в более интенсивной противоопухолевой терапии, используется международный прогностический индекс (PI). В зависимости от прогностической группы определяется тактика ведения пациентов.

За последнее десятилетие показатели общей выживаемости (ОВ) у пациентов с ЛХ значительно увеличились в связи с улучшением понимания биологии опухоли, внедрением новых методов обследования, ведущих к более ранней диагностике, доступностью современных комбинаций лекарственных препаратов и появлением таргетных противоопухолевых агентов.

Однако достигнутый прогресс в улучшении показателей выживаемости сопровождается появлением обусловленных противоопухолевой терапией патологических состояний, нередко приводящих излеченных от ЛХ больных к инвалидности и смерти [10]. Так, по данным зарубежных исследователей, в течение первых 2 лет после постановки диагноза в среднем умирает 10 % больных ЛХ, преимущественно от прогрессирования опухоли [11]. В дальнейшем в структуре смертности появляется и нарастает патология, представляющая собой поздние осложнения терапии кЛХ, к которым относятся вторые опухоли, кардиоваскулярные и легочные осложнения, токсическое повреждение эндокринных органов (клетки гипофиза, щитовидной железы, паращитовидных желез, гонад), а также остеопения и остеопороз. Снижение кратко- и долгосрочной токсичности при поддержании высоких показателей излечения от ЛХ стало основной целью всего медицинского сообщества гематологов.

С целью определить частоту оптимального ответа и эффективность протоколов терапии проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с ЛХ. Исследование направлено на описание демографических и клинико-патологических аспектов, оценку показателей 3-, 5- и 10-летней ОВ, а также анализ влияния неблагоприятных факторов риска на ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВВП) пациентов с ЛХ.

**Цель исследования** — оценить отдаленные результаты лечения больных ЛХ в Новосибирске в реальной клинической практике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Исследуемая группа пациентов

Аналізу подвргнуты результаты лечения 408 больных кЛХ, наблюдавшихся и получавших терапию в гематологическом отделении ГБУЗ НСО ГКБ № 2 г. Новосибирска с января 2008 г. по декабрь 2021 г. Диагноз ЛХ поставлен на основании рутинных гистопатологических и иммуногистохимических исследований опухолевой ткани в соответствии с классификацией ВОЗ 2017 г. При постановке диагноза всем пациентам выполняли биопсию пораженных лимфатических узлов, рентгенографию грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, а также КТ органов шеи, грудной клетки и брюшной полости.

Учитывая, что исследование проводилось в течение 2008–2021 гг., рестадирирование у большинства пациентов осуществлялось по КТ. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) была доступна для ограниченного числа пациентов ( $n = 133$ ), а с декабря 2019 г. ПЭТ/КТ-исследование стало доступно всем пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями. Большие опухолевые массы («bulky») определялись как образования лимфатических узлов диаметром 10 см и более, а в средостении — как образования, превышающие  $\frac{1}{3}$  максимальной его ширины на рентгенограмме грудной клетки в вертикальном положении больного. Пациентов с I и II стадиями без факторов риска относили к группе с ранними стадиями и благоприятным прогнозом. Больные с I–II стадией, увеличением СОЭ в дебюте заболевания и более чем с тремя вовлеченными лим-

**Таблица 1.** Демографическая и клинико-патологическая характеристика пациентов с классической ЛХ

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Вся группа	408	100
Возраст		
≥ 45 лет	108	26,4
< 45 лет	300	73,6
Пол		
Женщины	223	54,7
Мужчины	185	45,3
Стадия по Ann Arbor		
II	185	45,4
III	103	25,2
IV	120	29,4
Гистологические варианты		
Нодулярный склероз I–II типа	197	48,2
Смешанно-клеточный вариант	159	38,9
Лимфоидное истощение	28	6,8
Вариант, богатый лимфоцитами	24	6,1
Прогностические группы согласно критериям GHSG		
Ранние стадии с благоприятным прогнозом	88	21,6
Ранние стадии с неблагоприятным прогнозом	74	18,2
Распространенные стадии	246	60,2
В-симптомы*	274	67,1
«Вulky» (опухолевая масса > 10 см в диаметре)	85	20,8

\* В-симптомы — проливающая ночная потливость, лихорадка и немотивированная потеря массы тела  $\geq 10$  % за последние 6 мес. до обращения к врачу.

фатическими областями составляли группу с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом. Пациенты со II стадией и массивным поражением средостения и экстранодальной опухолью, III и IV стадиями относились к когорте с распространенными стадиями заболевания.

Демографическая и клинико-патологическая характеристика больных кЛХ представлена в табл. 1.

Медиана возраста пациентов в дебюте заболевания составила 33 года (диапазон 26–44 года). Женщин было 223 (54,7 %), мужчин — 185 (45,3 %). Определение стадии проводилось в соответствии с классификацией Ann Arbor с учетом дополнений Cotswolds 1988 г. Преобладали пациенты с распространенными стадиями заболевания: III стадия ЛХ диагностирована у 103 (25,2 %) пациентов, IV стадия — у 120 (29,4 %). II стадия заболевания установлена у 185 (45,4 %) пациентов с ЛХ.

В соответствии с гистологической классификацией ЛХ наиболее часто диагностировали нодулярный склероз и смешанно-клеточный вариант — у 197 (48,2 %) и 159 (38,9 %) пациентов соответственно. Лимфоидное истощение установлено у 28 (6,8 %) пациентов, вариант, богатый лимфоцитами, — у 24 (6,1 %). Большие опухолевые массы («bulky») имели место у 85 (20,8 %) пациентов.

Больные ЛХ были распределены в прогностические группы согласно критериям GHSG. Выделены группы пациентов с ранними стадиями и благоприятным прогнозом ( $n = 88$ ; 21,6 %), ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом ( $n = 74$ ; 18,2 %) и с распространенными стадиями ЛХ ( $n = 246$ ; 60,2 %).

Протокол исследования одобрен местным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государ-

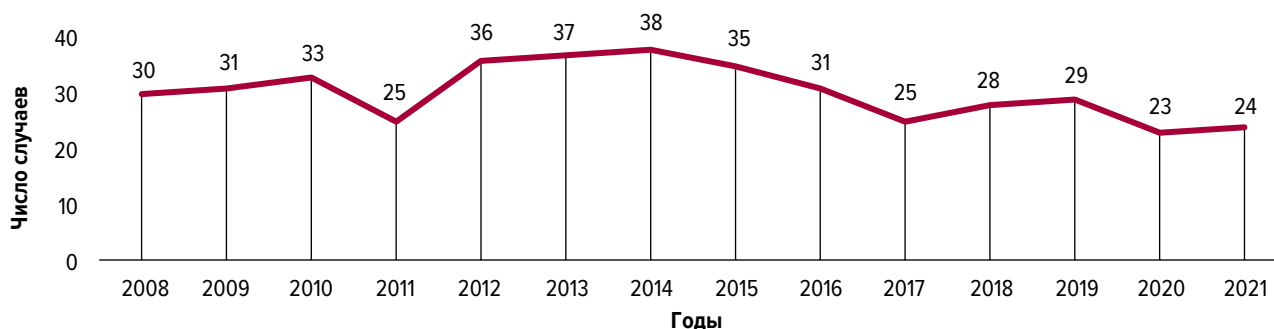


Рис. 1. Ежегодная заболеваемость ЛХ в Новосибирске

Fig. 1. The annual HL incidence in Novosibirsk

ственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол № 111 от 29.11.2018 г.). Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

### Лечение больных КЛХ

В качестве индукции ремиссии все пациенты получали противоопухолевую терапию первой линии. Количество циклов составляло 4–12 (в среднем 6). Лечение по программе ABVD получало 132 (32,3 %) пациента с КЛХ. Комбинация схем ABVD с эскалацией до BEACOPP использовалась у 47 (11,5 %) больных, при этом BEACOPP-14 назначался 28 (6,8 %) больным КЛХ, BEACOPPesc. — 19 (4,7 %). Терапия по протоколам BEACOPP (в основном, BEACOPPesc.,  $n = 97$ , 23,7 % и BEACOPP-14,  $n = 126$ , 30,8 %; BEACOPP-21 — крайне редко) проводилась у 229 (56,2 %) пациентов. Последующая лучевая терапия (ЛТ) назначалась 202 (47,5 %) пациентам. Суммарная очаговая доза в диапазоне 20–38 Гр. В проведении второй линии терапии нуждалось 89 (20,9 %) пациентов с рецидивами или резистентным течением ЛХ. В большинстве случаев назначался протокол DНАР ( $n = 74$ ; 83,1 %), реже — ESHAP ( $n = 15$ ; 16,9 %). Высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) проведена 24 (5,6 %) больным ЛХ. За исследуемый период брентуксимаб ведотин и ниволумаб использовались у 6 больных с резистентным течением или рецидивами ЛХ, пембролизумаб назначался 3 пациентам. В 2022 г. препараты из группы иммуноконъюгатов и ингибиторов иммунных контрольных точек назначались 16 больным КЛХ.

### Статистический анализ

Для статистической обработки использовался стандартный пакет прикладных программ Statistica 13.0 (StatSoft, США).

ОВ (3-, 5- и 10-летнюю) с графическим построением кривых анализировали по методу Каплана—Мейера с расчетом продолжительности жизни как промежутка времени от даты включения в протокол до смерти больного по любой причине (полное наблюдение) или до даты последней явки (цензурированное наблюдение). Под медианой ОВ подразумевали период времени, который переживет половина пациентов, включенных в исследование с определенным диагнозом. Для построения кривых ВБП сроки жизни определялись как время от даты первоначального

Таблица 2. Сравнение долгосрочных показателей ОВ и ВБП у пациентов с классической ЛХ ( $n = 408$ )

Выживаемость	ОВ	ВБП
3-летняя	94 %, $n = 383$	91 %, $n = 371$
5-летняя	91 %, $n = 371$	86 %, $n = 350$
10-летняя	81 %, $n = 134$	77 %, $n = 125$

ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость.

диагноза до даты прогрессирования, рецидива или смерти. Статистическая значимость различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывалась с помощью логрангового критерия; различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

С января 2008 г. по декабрь 2021 г. в гематологическом отделении ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» Новосибирска противоопухолевое лечение получало 408 пациентов с ЛХ. В среднем ежегодно выявлялось 30,3 нового случая (диапазон 23–38) (рис. 1).

С целью анализа эффективности лечебных подходов на базе гематологического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» Новосибирска были оценены показатели ОВ и ВБП (табл. 2).

### Оценка выживаемости в группах с различными стадиями КЛХ по классификации Ann Arbor/Cotswolds

Выживаемость в выборке больных статистически значимо различалась в зависимости от стадии заболевания, определяемой согласно критериям Ann Arbor/Cotswolds (рис. 2). 10-летняя ВБП у пациентов со II стадией составила 87 %, в то время как у пациентов с III–IV стадией — только 69 % ( $p = 0,002$ ). Вместе с тем 10-летняя ОВ у пациентов с локальными стадиями составила 91 %, а у пациентов с генерализованными стадиями — 79 %; различие оказалось статистически высокозначимым ( $p = 0,0006$ ).

### Анализ выживаемости больных КЛХ разного возраста

С целью оценить влияние возраста в дебюте заболевания на клинические исходы у больных КЛХ определяли ОВ и ВБП (рис. 3). Так, 3- и 5-летние ОВ

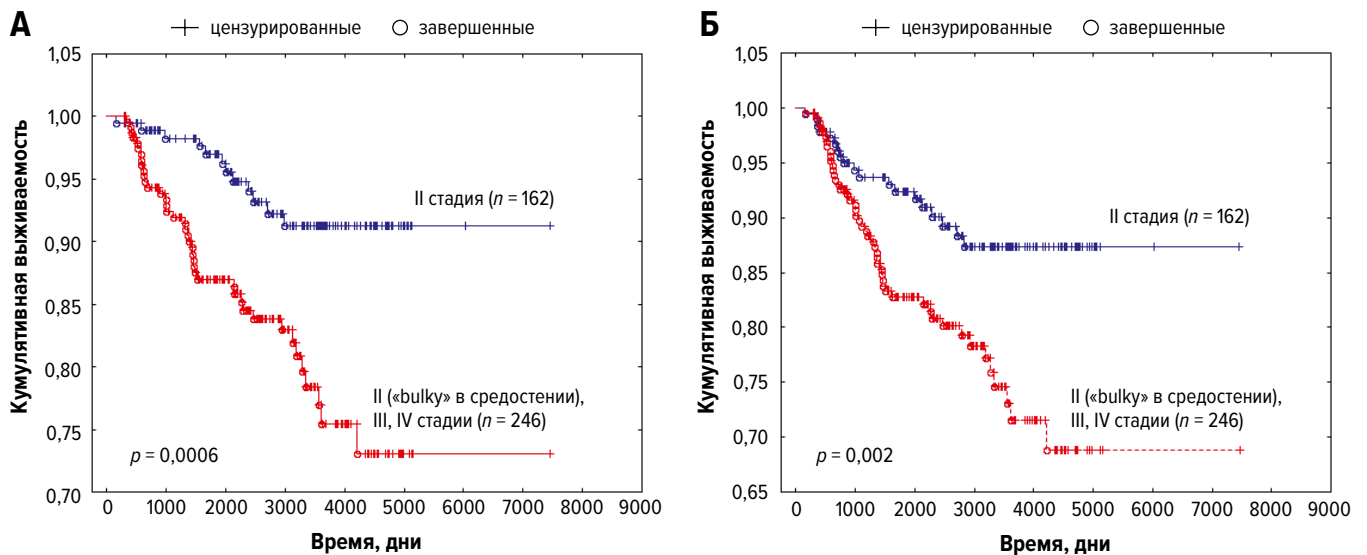


Рис. 2. (А) Общая выживаемость и (Б) выживаемость без прогрессирования в группах больных кЛХ с различной степенью распространенности опухолевого процесса

Fig. 2. (A) Overall survival and (B) progression-free survival of cHL patients depending on tumor stage

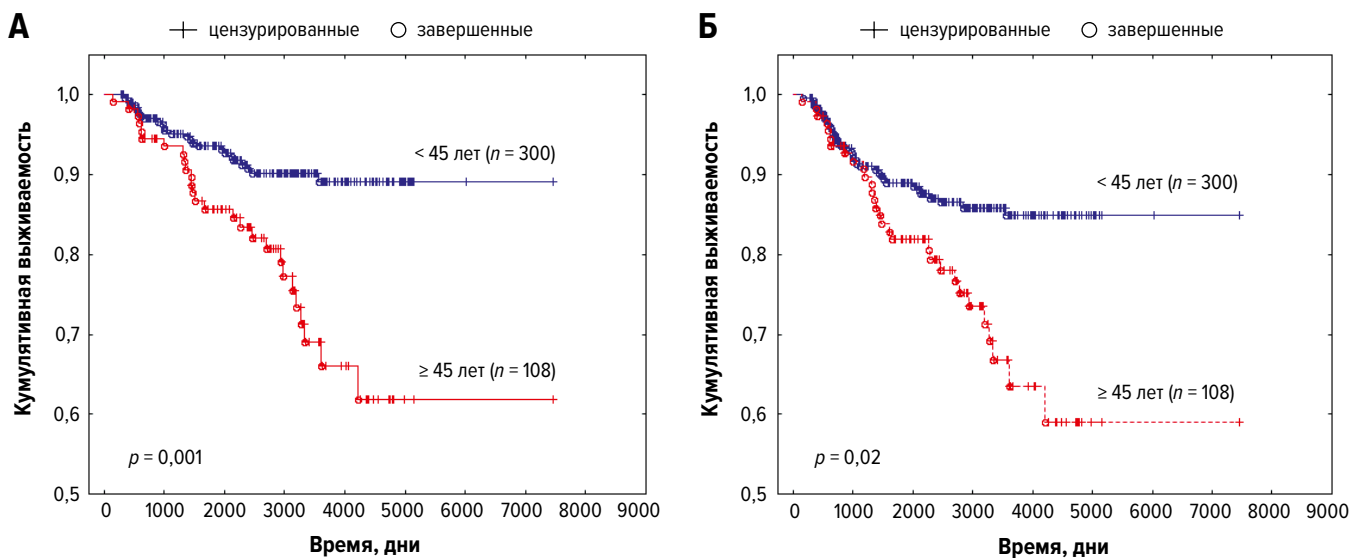


Рис. 3. (А) Общая выживаемость и (Б) выживаемость без прогрессирования больных в возрасте < 45 и ≥ 45 лет в дебюте кЛХ

Fig. 3. (A) Overall survival and (B) progression-free survival of patients aged < 45 and ≥ 45 years at cHL onset

у пациентов моложе 45 лет составили 96,5 и 93 %, 10-летняя ОВ — 88 %, а у пациентов старше 45 лет эти показатели были равны 93, 85 и 69 % соответственно ( $p = 0,001$ ). 10-летняя ВВП у больных моложе 45 лет составила 84 %, в то время как у пациентов старшей возрастной группы — 60 % ( $p = 0,02$ ).

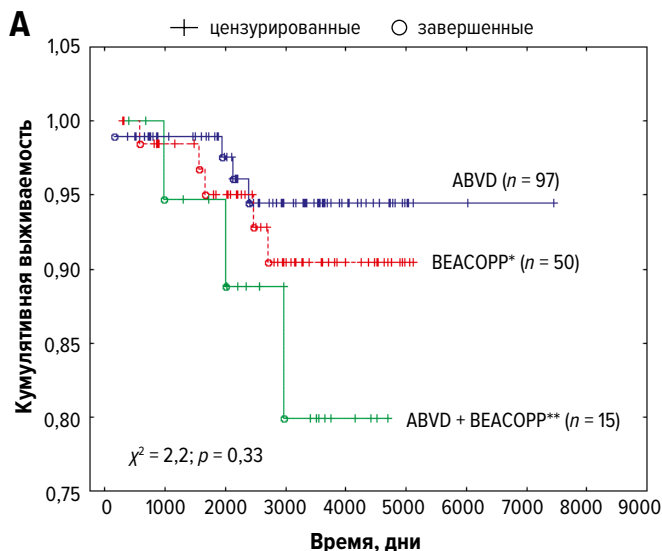
Следует отметить, что у пациентов с кЛХ старше 45 лет чаще диагностировали распространенные стадии заболевания в сравнении с более молодыми пациентами ( $p = 0,02$ ).

#### Кумулятивная выживаемость при различных вариантах терапии кЛХ

При сравнении различных вариантов противоопухолевой терапии, которые применялись у пациентов со II стадией заболевания, наиболее эффективным оказался режим АВВД. Лечение по схеме АВВД получало 97 (52,4 %) пациентов с кЛХ (рис. 4, А). 5-летняя

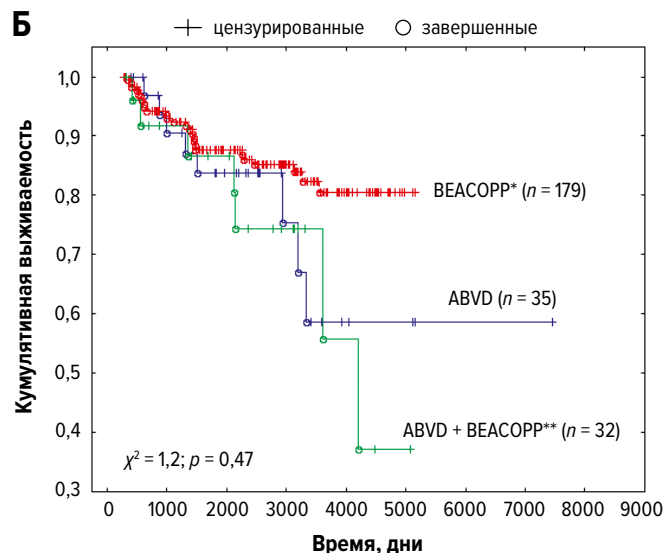
ОВ в группе АВВД составила 98 %, 10-летняя — 94,3 %. У больных из группы ВЕАСОРР 5-летняя ОВ оказалась равной 95 %, 10-летняя — 90,2 %. У пациентов, получавших оба варианта терапии, кумулятивные 5- и 10-летние показатели выживаемости составили 94,0 и 79,3 % соответственно. При сравнении различных режимов химиотерапии у пациентов с III и IV стадиями явное преимущество имел режим ВЕАСОРР (рис. 4, Б). 5-летняя ОВ больных, получавших ВЕАСОРР, составила 87,4 %, 10-летняя — 82,4 %, тогда как у пациентов из группы АВВД — 84,0 и 58,8 % соответственно.

В группы с различными вариантами противоопухолевой лекарственной терапии с целью оценить показатели ОВ (см. рис. 4, А) включены пациенты со II стадией кЛХ как с благоприятным (без факторов риска), так и неблагоприятным прогнозом (увеличение СОЭ, поражение ≥ 3 областей лимфатических коллекторов, но без экстранодальных поражений, без «bulky» в средостении).



\* BEACOPP: BEACOPP-14 ( $n = 32$ ), BEACOPPesc. ( $n = 16$ ), BEACOPP-21 ( $n = 2$ ).

\*\* ABVD + BEACOPP: ABVD + BEACOPP-14 ( $n = 10$ ), ABVD + BEACOPPesc. ( $n = 5$ ).



\* BEACOPP: BEACOPP-14 ( $n = 94$ ), BEACOPPesc. ( $n = 81$ ), BEACOPP-21 ( $n = 4$ ).

\*\* ABVD + BEACOPP: ABVD + BEACOPP-14 ( $n = 18$ ), ABVD + BEACOPPesc. ( $n = 14$ ).

**Рис. 4.** Общая выживаемость больных кЛХ с (А) II и (Б) II («bulky» в средостении), III и IV стадиями в группах с различными вариантами терапии

**Fig. 4.** Overall survival of cHL patients with stages (A) II and (B) II (mediastinal bulky mass), III and IV depending on therapy

При расчетах ОВ в анализ включены пациенты в возрасте до 50 лет со IIА стадией с «bulky» в средостении и/или наличием экстранодальных поражений (Е).

Пациентам с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом (повышение СОЭ, поражение  $\geq 3$  областей лимфатических коллекторов, но без «bulky» в средостении и без экстранодальных поражений) назначалось лечение по схеме АВВД с последующей эскалацией до ВЕАСОРР при отсутствии полного метаболического ответа по результатам ПЭТ/КТ после 2 циклов АВВД. Эскалация предполагала проведение не менее 4 курсов ВЕАСОРРesc. или ВЕАСОРР-14. Согласно критериям GHSG, группу «ранние стадии, неблагоприятный прогноз» составляют пациенты с кЛХ в возрасте до 50 лет со IIА стадией с «bulky» в средостении и/или наличием экстранодальных поражений (Е). Исходя из этого положения в нашей практике исторически обозначилась группа пациентов до 50 лет со IIА(В) «bulky»/Е стадией кЛХ, которым с самого начала назначалась схема ВЕАСОРРesc. или ВЕАСОРР-14.

У пациентов со IIА(В) «bulky»/Е и распространенными (III, IV) стадиями кЛХ использовались программы интенсивной терапии ВЕАСОРРesc. и ВЕАСОРР-14 (см. рис. 4, Б). У отдельных категорий пациентов (< 60 лет, отсутствие симптомов интоксикации, IPI 0–2 балла), несмотря на распространенность опухоли, первичное лечение начинали по схеме АВВД. При достижении полной ремиссии после 4 циклов АВВД проводилось еще 2 цикла с целью консолидации полученного эффекта, далее — ЛТ по показаниям. В случае частичной ремиссии после 4 курсов АВВД лечение продолжалось по этой же схеме (еще 4 цикла) с последующей окончательной оценкой результатов терапии.

Следует отметить, что ряд пациентов со IIА(В) «bulky»/Е и распространенными (III, IV) стадиями кЛХ, у которых лечение начато по схеме АВВД с последующей эскалацией после 2 циклов до ВЕАСОРРesc.

или ВЕАСОРР 14, имели отягощенный коморбидный фон до начала противоопухолевой терапии (ВИЧ-инфекция, новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирусный гепатит В и/или С, аутоиммунные и хронические неинфекционные заболевания). Это обстоятельство, по всей вероятности, негативно повлияло на отдаленные результаты лечения и показатели летальности (см. рис. 4).

При оценке эффективности консолидирующей ЛТ показатели ОВ оказались статистически значимо выше в группе пациентов, получавших комбинированную химиолучевую терапию ( $p = 0,0006$ ) (табл. 3). Так, 3-, 5- и 10-летние ОВ больных кЛХ, получавших ЛТ после этапа противоопухолевого лечения, оказались равными 98,9, 96,1 и 95,1 %, тогда как у пациентов без ЛТ в анамнезе эти показатели составили 93,2, 86,4 и 80,1 % соответственно. Анализ безрецидивной выживаемости (БРВ) в данной группе больных показал, что 3- и 5-летние БРВ равны 93 и 88 %, 10-летняя — 81 %. Аналогичные показатели у больных без ЛТ в анамнезе составили 92, 85 и 73 %.

#### Летальность

Летальный исход зафиксирован у 53 (12,4 %) пациентов с кЛХ. Причиной смерти у 28 (52,8 %) пациентов послужило прогрессирование заболевания, у 4 (7,5 %) — вторая опухоль (рак молочной железы, толстой кишки, щитовидной железы, легкого), у 18 (33,9 %) — новая коронавирусная инфекция COVID-19, у 3 (5,6 %) — ВИЧ-инфекция, обнаруженная до верификации диагноза ЛХ.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе проведен анализ эффективности лечения ЛХ за долгосрочный период (2008–2021 гг.) на базе гематологического отделения ГБУЗ НСО

**Таблица 3.** Сравнение показателей ОБ и ВБП у пациентов с кЛХ в группах с лучевой терапией и без таковой (n = 408)

Выживаемость	ОБ		p	ВБП		p
	ЛТ проводилась (n = 202)	ЛТ не проводилась (n = 206)		ЛТ проводилась (n = 202)	ЛТ не проводилась (n = 206)	
3-летняя	98,9 %, n = 199	93,2 %, n = 191	0,0006	93 %, n = 187	92 %, n = 189	0,200
5-летняя	96,1 %, n = 194	86,4 %, n = 177		88 %, n = 177	85 %, n = 175	
10-летняя	95,1 %, n = 79	80,1 %, n = 55		81 %, n = 73	73 %, n = 52	

ВБП — выживаемость без прогрессирования; кЛХ — классическая лимфома Ходжкина; ЛТ — лучевая терапия; ОБ — общая выживаемость.

«Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска в реальной клинической практике. Заболеваемость ЛХ существенно колеблется в различных странах. Так, по данным крупных статистических агентств за 2018 г., заболеваемость колеблется от 1,9 до 2,8 случая на 100 000 населения в развитых странах и от 0,5 до 0,8 на 100 000 населения в развивающихся странах. В настоящем исследовании расчетная частота ЛХ составила 2,02 случая на 100 000 населения в год.

Особенностью эпидемиологии ЛХ является бимодальный пик распределения заболеваемости по возрасту, который был описан еще в 1957 г. В. Масмаһон. ЛХ выявляется реже у мужчин по сравнению с женщинами в возрасте до 30 лет, однако в группе пациентов более старшего возраста заболевание чаще диагностируется у мужчин [12]. По данным госпитального регистра ГБУЗ НСО ГКБ № 2, оказалось, что женщины заболевают чаще, а второй пик, приходящийся на возраст старше 55 лет, встречается значительно реже.

Ретроспективный анализ данных продемонстрировал высокую частоту излечения пациентов с ЛХ. Тем не менее в нашем исследовании ряд прогностических факторов (II/«bulky» в средостении, III и IV стадии, возраст пациентов  $\geq 45$  лет в дебюте заболевания) был связан со значительно худшим прогнозом.

Результаты 5-летней ОБ были в целом сопоставимыми с данными других недавних популяционных исследований [13–15]. Наиболее высокие показатели ОБ в группе больных ЛХ с распространенными стадиями продемонстрированы в работах GHSG HD9 и HD12. Так, 15-летняя ОБ при использовании BEACOPPesc. в исследовании HD9 составила 81 %, а 10-летняя ОБ в HD12 в группе интенсифицированного BEACOPP и группе «4+4» (4 цикла BEACOPPesc. и 4 цикла стандартного BEACOPP) составила 87,3 и 86,8 % соответственно [16].

Вместе с тем в общеклинической практике все еще отмечается существенная частота неудач терапии. Летальность за 13-летний период в исследуемой нами выборке составила 12,4 %. Эти данные обуславливают необходимость дальнейшего научного поиска оптимальных риск-адаптированных программ терапии, расширения использования новых препаратов в клинической практике и доступности проведения аутоТГСК больным ЛХ.

Наше исследование включает достаточный объем выборки больных кЛХ с популяционным дизайном и подробными данными, отражающими различные модели оценки выживаемости при ЛХ. Ограничением было то, что сравнение в группах с разными методами лекарственного противоопухолевого лечения (BEACOPP, ABVD, ABVD + BEACOPP) не было рандоми-

зированным в связи с ретроспективным характером предпринятого исследования. В настоящей публикации представлены реальные результаты по анализу выживаемости у пациентов с кЛХ, получавших различные режимы противоопухолевой терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные отражают прогресс в терапии первой линии при кЛХ в реальной клинической практике в Новосибирске за последние 13 лет. Результаты предпринятого ретроспективного исследования заставляют наметить новые траектории путем совершенствования лабораторно-инструментальной диагностики ЛХ, стадирования через расширение использования ПЭТ/КТ, своевременной маршрутизации пациентов как на первичном этапе, так и при рецидивах или рефрактерном течении болезни. Кроме того, важное значение придается разработке и внедрению в клиническую практику принципиально новых препаратов при кЛХ.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в соответствии с направлением научно-исследовательской работы НГМУ Минздрава России (тема: «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей»; АА-АА-15-115120910171-1).

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** М.С. Войтко, Т.И. Поспелова, Я.Ю. Шебуняева.

**Сбор и обработка данных:** М.С. Войтко, Я.Ю. Шебуняева.

**Предоставление материалов исследования:** М.С. Войтко, Я.Ю. Шебуняева.

**Анализ и интерпретация данных:** М.С. Войтко, И.Н. Нечунаева.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. М.: ГРУППА РЕМЕДИУМ, 2021.  
[Demina EA. Rukovodstvo po lecheniyu limfomy Khodzkhina. (Guidelines for Hodgkin's lymphoma treatment.) Moscow: GRUPPA REMEDIUM Publ.; 2021. (In Russ)]
2. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(2):116–32. doi: 10.3322/caac.21438.
3. Kaseb H, Babiker H. Hodgkin Lymphoma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2020.
4. Salati M, Cesaretti M, Macchia M, et al. Epidemiological overview of Hodgkin lymphoma across the Mediterranean basin. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1):e2014048. doi: 10.4084/MJHID.2014.048.
5. Jetley S, Khetrapal S, Pujani M, et al. Unusual histology in Hodgkin's Lymphoma: report of an interesting case. *Indian J Surg Oncol.* 2017;8(2):181–4. doi: 10.1007/s13193-016-0602-5.
6. MacLennan KA, Bennett MH, Tu A, et al. Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. A study of 1659 patients. *Cancer.* 1989;64(8):1686–93. doi: 10.1002/1097-0142(19891015)64:8<1686::aid-cnrcr2820640822>3.0.co;2-i.
7. Szychot E, Shankar A, Haider A, Ramsay A. Variant histology nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma – a route to transformation? *Br J Haematol.* 2018;181(3):403–6. doi: 10.1111/bjh.14607.
8. Dominguez RA, Alfaro LJ, de la Cruz Merino L, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Clin Transl Oncol.* 2015;17(12):1005–13. doi: 10.1007/s12094-015-1429-1.
9. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018. 324 с.  
[Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevanii. (Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders.) Moscow: Buki Vedi Publ.; 2018. 324 p. (In Russ)]
10. Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 2021;398(10310):1518–27. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32207-8.
11. Shamooun RP, Ali MD, Shabila NP. Overview and outcome of Hodgkin's Lymphoma: Experience of a single developing country's oncology centre. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195629. doi: 10.1371/journal.pone.0195629.
12. Edgren G, Liang L, Adami HO, Chang ET. Enigmatic sex disparities in cancer incidence. *Eur J Epidemiol* 2012;27(3):187–96. doi: 10.1007/s10654-011-9647-5.
13. Никитин Е.А., Шаркунов Н.Н., Маркарян В.Г. и др. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина в практическом здравоохранении: анализ госпитального регистра городской клинической больницы им. С.П. Боткина. *Онкогематология.* 2016;11(3):8–19. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-8-19.  
[Nikitin EA, Sharkunov NN, Markaryan VG, et al. Treatment patterns, outcomes and long-term toxicity among patients with Hodgkin's lymphoma in real world: results of a hospital based registry. *Oncohematology.* 2016;11(3):8–19. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-8-19. (In Russ)]
14. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю. и др. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. *Клиническая онкогематология.* 2019;12(2):154–64. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-154-164.  
[Kaplanov KD, Volkov NP, Klitochenko TYu, et al. Analysis Results of the Regional Registry of Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma: Risk Factors and Chemo-Immunotherapy Issues. *Clinical oncohematology.* 2019;12(2):154–64. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-154-164. (In Russ)]
15. Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н. и др. Результаты лечения классической лимфомы Ходжкина, включающего высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в НМХЦ им. Н.И. Пирогова. *Клиническая онкогематология.* 2018;11(3):234–40. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-234-240.  
[Mochkin NE, Sarzhevskii VO, Dubinina YuN, et al. Outcome of Classical Hodgkin's Lymphoma Treatment Based on High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The Experience in the NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery. *Clinical oncohematology.* 2018;11(3):234–40. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-234-240. (In Russ)]
16. Von Treschkow B, Kreissl S, Goergen H, et al. Intensive treatment strategies in advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomised trials. *Lancet Haematol.* 2018;5(10):e462–e473. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30140-6.