

Результаты терапии больных классической лимфомой Ходжкина за 10-летний период в г. Новосибирске

Войтко М.С.¹, Шебуняева Я.Ю.¹, Мезит Е.В.¹, Ковынев И.Б.¹, Нечунаева И.Н.², Хальзов К.В.¹, Поспелова Т.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск)

Outcome of classical Hodgkin's lymphoma treatment over ten-year period in Novosibirsk

Voytko M.S.¹, Shebunyaeva Y.Yu.¹, Mezit E.V.¹, Kovynev I.B.¹, Nechunaeva I.N.², Khalzov K.V.¹, Pospelova T.I.¹

¹Novosibirsk State Medical University

²City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. Оценить долгосрочные результаты терапии за 10-летний период у больных классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) в г. Новосибирске.

Материалы и методы. В исследование включены 362 пациента с кЛХ, наблюдавшиеся в гематологическом отделении ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска с января 2008 г. по декабрь 2018 г.

Результаты. Десятилетняя и 5-летняя общая выживаемость (ОВ) у больных кЛХ на ранних стадиях (I и II) составила 95.1 и 98 % соответственно, у больных с III и IV стадиями — 89.2 и 90.5 % соответственно. Безрецидивная выживаемость (БРВ) у больных с I, II стадией была равна 85 %, в то время как у пациентов с III и IV стадией — 66.5 % ($p = 0.01$). Показатели выживаемости больных кЛХ с благоприятным прогнозом заболевания в течение 5 и 10 лет после лечения оказались равны 100 %, тогда как у пациентов с неблагоприятным прогнозом эти значения составили 91.7 и 88.9 % соответственно. Пятилетняя БРВ в группе больных с благоприятным прогнозом составила 95 %, 10-летняя — 91 %, у больных с неблагоприятным прогнозом — 80.8 и 70 % соответственно ($p = 0.001$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высоком проценте выживаемости больных кЛХ и сопоставимы с результатами других исследовательских групп. Так, показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости при использовании комбинированных методов превышают 95 и 80 % соответственно. Определение перспектив улучшения результатов терапии диктует необходимость продолжить дальнейший научный поиск оптимальных риск-адаптированных программ лечения кЛХ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость.

ABSTRACT

Aim of the research. To assess the long-term results of therapy over 10 years in patients with classical Hodgkin's lymphoma (cHL) in Novosibirsk.

Materials and Methods. The study included 362 patients with cHL who were followed up in the Hematology Department of the City Clinical Hospital No. 2 in Novosibirsk from January 2008 to December 2018.

Results. Ten-year and 5-year overall survival (OS) in patients with early-stage (I and II) cHL was 95.1 and 98% respectively, in patients with stages III and IV — 89.2 and 90.5% respectively. Relapse-free survival (RFS) of the I and

Поступила 16.06.2020
Принята 15.07.2020

*Автор, ответственный за переписку

Войтко Мария Сергеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: voytko.marie@yandex.ru

Received 16.06.2020
Accepted 15.07.2020

*Corresponding author

Voytko Mariya Sergeyevna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: voytko.marie@yandex.ru

II stage patients was equal to 85%, while in patients with stage III and IV — 66.5% ($p = 0.01$). The survival rates of patients with cHL with a favorable prognosis within 5 and 10 years after treatment were equal to 100%, while in patients with a poor prognosis these values were 91.7 and 88.9% respectively. Five-year RFS in patients with a favorable prognosis was 95%, ten-year RFS — 91%, in patients with a poor prognosis — 80.8 and 70% respectively ($p = 0.001$).

Conclusion. The findings indicate a high percentage of survival in patients with cHL and are comparable with the results of other research teams. Thus, the indicators of 5-year overall and relapse-free survival when using combined methods exceed 95 and 80% respectively. Determination of the prospects for improving treatment results dictates the need to continue further scientific search for optimal risk-adapted cHL treatment regimens.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, overall survival, relapse-free survival.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — В-клеточное злокачественное новообразование лимфоидной ткани, субстратом которого являются немногочисленные опухолевые многоядерные клетки Березовского — Рид — Штернберга (БРШ) и мононуклеарные клетки Ходжкина, расположенные среди преобладающего реактивного клеточного микроокружения, представленного Т-лимфоцитами, макрофагами, НК-клетками, эозинофильными и нейтрофильными гранулоцитами [1]. Заболевание является относительно редкой патологией (2.2 случая на 100 000 населения в год), тем не менее в возрастной категории от 20 до 30 лет ЛХ считается одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей, что обуславливает высокую социальную значимость данного заболевания [2]. Лимфома Ходжкина включает в себя две отдельных нозологических единицы: классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) и нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием. Морфологически выделяют 4 гистологических варианта кЛХ: нодулярный склероз I и II типа, смешанно-клеточный вариант, лимфоидное истощение и вариант, богатый лимфоцитами, которые характеризуются единым иммунофенотипом, представленным следующими маркерами: CD 30+, CD 15+, CD 20–/+, экспрессирующимися в 20–40 % случаев, CD 45–, PAX 5+ со слабой экспрессией, BoB 1–, Oct-2– (или окрашивание в части клеток) [1]. В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний, перед началом терапии пациенты с кЛХ распределяются на прогностические группы, согласно критериям Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin's Lymphoma Group — GHSG) (табл. 1).

С целью выделения группы больных, нуждающихся в более интенсивной полихимиотерапии, используется международный прогностический индекс (МПИ) (табл. 2).

INTRODUCTION

Hodgkin's lymphoma (HL) is B-cell malignant neoplasm of lymphoid tissue. Its substrate is the few Reed-Sternberg tumor multinucleated cells (RS) and Hodgkin's mononuclear cells located among the predominant reactive cellular microenvironment, represented by T-lymphocytes, macrophages, NK-cells, eosinophilic and neutrophilic granulocytes [1]. The disease is a relatively rare pathology (2.2 cases per 100 000 population annually); nevertheless, HL is considered a social concern being one of the most common malignant tumors in the age group from 20 to 30 years [2]. Hodgkin's lymphoma consists of two distinct nosological categories: classical Hodgkin's lymphoma (cHL) and nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. Morphologically, 4 histological variants of cHL are distinguished: nodular sclerosis (grade 1 and grade 2) HL, mixed cellularity HL, lymphocyte-depleted HL and lymphocyte-rich HL, which are characterized by a unique immunophenotype represented by the following markers: CD 30+, CD 15+, CD 20–/+, expressed in 20–40% of cases, CD 45–, PAX 5+ with weak expression, BoB 1–, Oct-2– (or staining in some cells) [1]. Following the clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases, before starting therapy, patients with cHL are assigned to prognostic groups based on the criteria of the German Hodgkin's Lymphoma Group (GHLG) (Table 1).

To choose patients, who require more intensive chemotherapy, we used the International Prognostic Index (IPI) (Table. 2).

To provide optimal therapy in this group of patients, predictive models to identify patients with a high or low risk of relapse, along with positron emission tomography (PET) are used. Thus, first-line therapy for patients with early stages of HL without risk factors and having favorable prognosis consists of 2–4 courses of polychemotherapy (PCT) ac-

Таблица 1. Прогностические группы для выбора терапии при КЛХ согласно критериям GHSG
Table 1. Prognostic groups for the choice of therapy for cHL according to the GHSG criteria

Группа / Group	Критерии по GHSG Criteria for GHSG
Ранние стадии, благоприятный прогноз Early stages, a favourable prognosis	Стадии I–II без факторов риска Stages I–II without risk factors
Ранние стадии, неблагоприятный прогноз Early stages, poor prognosis	Стадии I–II с факторами риска C или D, но без факторов риска A и B Stages I–II with risk factors C or D, but no risk factors A and B
Распространенные стадии Advanced stages	Стадии I–II с факторами риска A и B, стадии III–IV Stages I–II with risk factors A and B, stages III–IV

Примечание. Факторы риска:

A — массивное средостение (максимальный диаметр опухоли более 1/3 максимального диаметра грудной клетки на прямой рентгенограмме грудной клетки).

B — стадия E.

C — ускорение СОЭ (СОЭ > 30 мм/ч при стадии B и > 50 мм/ч при стадии A по Панченкову (>35 мм/ч или >65 мм/ч по Вестергрену).

D — ≥3 областей лимфатических коллекторов.

Note. Risk factors:

A — bulky mediastinal mass (the maximum diameter of the tumor is more than 1/3 of the maximum diameter of the chest on an anteroposterior chest radiograph).

B — stage E.

C — elevated ESR (ESR > 30 mm/h at stage B and > 50 mm/h at stage A according to Panchenkov (>35 mm/h or >65 mm/h according to Westergren).

D — ≥3 nodal areas.

Разработка прогностических моделей для выявления пациентов с высоким или низким риском развития рецидива, наряду с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ), используется для обеспечения оптимальной терапии у данной группы пациентов. Так, в качестве терапии первой линии у больных с ранними стадиями ЛХ без факторов риска с благоприятным прогнозом назначаются 2–4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе 30 Гр на зоны исходного поражения [3].

Больным моложе 50 лет с наличием В-симптомов, а также с МПИ 3–7 баллов необхо-

дительно ABVD protocol (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) followed by radiotherapy (RT) at a total focal dose of 30 Gy to the area of the initial lesion [3].

Patients under 50 years of age with B-symptoms, as well as with the IPI of 3–7 points, need an intensified treatment regimen: 8 cycles of BEACOPP-14 (cyclophosphamide, adriablastin, vepezide, procarbazine, prednisolone, bleomycin, vincristine), or 6 cycles of BEACOPP escalated, or 6 cycles of EACOPP-14 (without bleomycin) followed by RT (total focal dose (TFD) 30–36 Gy) for residual tumor masses above 2.5 cm.

Таблица 2. Международный прогностический индекс для КЛХ
Table 2. International prognostic index for cHL

Фактор / Factor*	Значение / Value
Альбумин / Albumen	<40 г/л <40 g/l
Гемоглобин / Hemoglobin	<10.5 г/дл <10.5 g/dl
Пол / Sex	Мужской / Male
Возраст / Age	≥45 лет / ≥45 years
Стадия / Stage	IV
Лейкоцитоз / Leukocytosis	≥15 000/мм ³ ≥15 000/mm ³
Лимфопения / Lymphopenia	<8 % при подсчете формулы крови или <600/мм ³ <8 % when calculating blood count or <600/mm ³

* Каждый фактор = 1 балл.
 Each factor = 1.

димо проводить интенсифицированные программы лечения: 8 циклов BEACOPP-14 (циклофосфан, адрибластин, вепезид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин, винкристин), или 6 циклов BEACOPP escalated, или 6 циклов EACOPP-14 (без блеомицина) с последующей ЛТ (суммарная очаговая доза (СОД) 30–36 Гр) на резидуальные опухолевые массы размером 2.5 см и более.

У пациентов в возрасте 50–60 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний с МПИ 3–7 баллов проводится 8 циклов BEACOPP-14 или 6 циклов EACOPP-14 с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 2.5 см (СОД 30–36 Гр).

Больные с рецидивирующим течением заболевания нуждаются в проведении высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). С целью определения химиочувствительности неопластических клеток, уменьшения объема опухоли и мобилизации стволовых клеток перед этапом ВДХТ проводится терапия II линии по схемам DHAP (дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин), IGEV (ифосфамид, гемцитабин, этопозид, дексаметазон) или по другим альтернативным схемам [3].

Пациентам с рецидивом кЛХ после ВДХТ с аутоТГСК, а также больным — не кандидатам на аутоТГСК рекомендуется использование таргетной терапии — моноклональные анти-CD30+ антитела брентуксимаба ведотина и ингибиторов иммунных контрольных точек пембролизумаба или ниволумаба в монорежиме до прогрессирования или непереносимой токсичности [3].

За последние два десятилетия успехи в комбинированной терапии и появление таргетных препаратов позволяют достичь 80–95 % 5-летней общей выживаемости (ОВ) даже при распространенных стадиях заболевания [4]. Однако у 15 % больных ЛХ развивается рефрактерность к первичной терапии или возникают ранние рецидивы после ее проведения [5]. Достижение высоких показателей выживаемости и контроль токсичности являются определяющим вопросом для гематологического сообщества. В связи с появлением инновационных таргетных методов терапии ЛХ информация об эффективности лечения требует обновления и имеет особую ценность, если получена из реальной клинической практики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить долгосрочные результаты терапии за 10-летний период у больных кЛХ в г. Новосибирске в реальной клинической практике.

Patients aged 50–60 years without severe comorbid diseases with the IPI of 3–7 points have 8 cycles of BEACOPP-14 or 6 cycles of EACOPP-14, followed by radiation of residual tumor masses of 2.5 cm or more (TFD 30–36 Gy).

Patients with a recurrent course of the disease need high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT). To determine the chemosensitivity of neoplastic cells, reduce the tumor volume and mobilize stem cells before the HDCT stage, line II therapy is carried out according to the DHAP (dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin), IGEV (ifosfamide, gemcitabine, etoposide, dexamethasone) or other alternative regimens [3].

Patients with recurrent cHL after HDCT with autoHSCT, as well as patients who are not candidates for autoHSCT, are recommended targeted therapy — monoclonal brentuximab vedotin anti-CD30+ antibodies and inhibitors of immune checkpoints of pembrolizumab or nivolumab in monomode until progression or intolerable toxicity [3].

Over the past two decades, advances in combination therapy and the emergence of targeted drugs make it possible to achieve 80–95% of the 5-year overall survival (OS) even in advanced stages of the disease [4]. However, 15% of HL patients develop refractoriness to primary therapy or have early relapses after the treatment [5]. Achieving high survival rates and controlling toxicity are critical issues for the hematological community. In connection with the emergence of innovative targeted HL therapies, information on the effectiveness of treatment requires updating and is of particular value if it is obtained from real clinical practice.

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the long-term results of therapy over 10 years in patients with cHL in Novosibirsk in real clinical practice.

MATERIALS AND METHODS

Study design: a retrospective study based on data from the hospital register and outpatient records of the Hematology Department of City Clinical Hospital No. 2 in the city of Novosibirsk. The study protocol was approved by the local ethics committee of Novosibirsk State Medical University (protocol No. 111 of November 29, 2018). All examined patients agreed to participate in the study.

The analysis included 362 patients with cHL who were followed up and received therapy in the

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: ретроспективное исследование по данным госпитального регистра и амбулаторных карт гематологического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (ГКБ № 2) г. Новосибирска. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол № 111 от 29.11.2018). Все обследуемые пациенты дали согласие на участие в исследовании.

В анализ включены 362 пациента с кЛХ, наблюдавшиеся и получавшие терапию в гематологическом отделении ГКБ № 2 г. Новосибирска с января 2008 г. по декабрь 2018 г. Клинический диагноз у всех больных установлен на основании стандартных критериев диагностики кЛХ, гистологический и иммуногистохимический диагноз подтверждался в патолого-анатомическом отделении ГКБ № 2 г. Новосибирска. Возраст больных во время лечения ЛХ был в диапазоне от 11 лет до 81 года (медиана возраста начала заболевания составила 33 (26; 44) года). Пациентов женского пола было 213 (58.8 %), мужского — 149 (41.2 %) чел.

Стадирование заболевания осуществлялось в соответствии с классификацией Ann Arbor (в дополнении Cotswolds 1988 г.). В зависимости от распространенности опухолевого процесса больные распределялись следующим образом: I стадия — 6 (1.6 %) чел., стадия II — 144 (39.8 %), стадия III — 115 (31.8 %), стадия IV — 97 (26.8 %) чел. При анализе гистологических вариантов кЛХ было установлено: у 189 (52.2 %) пациентов выявлен нодулярный склероз I и II типов; у 153 (42.3 %) — смешанно-клеточный вариант; вариант, богатый лимфоцитами, был диагностирован у 12 (3.3 %) обследуемых; лимфоидное истощение — у 8 (2.2 %) чел. Большая опухолевая масса (bulky disease) диагностирована у 118 (32.5 %) пациентов, спленомегалия — у 33 (9.1 %) больных. Экстранодальные поражения (ЭП) отмечены у 71 (19.6%) пациента. Наиболее частой локализацией ЭП были легкие ($n = 31$, 43.7 %) и печень ($n = 16$, 22.5 %). Реже наблюдались поражения мягких тканей ($n = 13$, 18.3 %), костей ($n = 8$, 11.3 %) и костного мозга ($n = 3$, 4.2 %).

Больные кЛХ были распределены на прогностические группы согласно критериям GHLG, в соответствии с которыми выделяли пациентов с ранними стадиями с благоприятным прогнозом ($n = 88$, 24.3 %), с ранними стадиями с неблагоприятным прогнозом ($n = 62$, 17.1 %) и

Hematology Department of City Clinical Hospital No. 2 in Novosibirsk from January 2008 to December 2018. The clinical diagnosis in all patients was based on standard criteria for the diagnosis of cHL. The histological and immunohistochemical diagnosis was confirmed in the Pathological and Anatomical Department of Novosibirsk City Clinical Hospital No. 2. The age of patients during HL treatment ranged from 11 to 81 years (the median age of disease onset was 33 (26; 44) years). There were 213 (58.8%) female and 149 (41.2%) male patients.

The disease was staged according to the Ann Arbor classification (Cotswolds 1988 modification). Depending on the tumor progression, patients were distributed as follows: stage I — 6 (1.6%) individuals, stage II — 144 (39.8 %), stage III — 115 (31.8%), stage IV — 97 (26.8%) individuals. The histological variants analysis of cHL revealed: 189 (52.3%) patients with grade I and grade II nodular sclerosis HL, 153 (42.3%) patients with mixed cellularity HL, 12 (3.3%) individuals with lymphocyte-rich LH, 8 (2.2%) individuals with lymphocyte-depleted LH. A large tumor mass (bulky disease) was diagnosed in 118 (32.5%) patients, splenomegaly — in 33 (9.1%) patients. Extranodal involvement (EI) was observed in 71 (19.6%) patients. The most frequent sites of EI were lungs ($n = 31$, 43.7%) and liver ($n = 16$, 22.5%). Lesions of soft tissues ($n = 13$, 18.3%), bones ($n = 8$, 11.3%) and bone marrow ($n = 3$, 4.2%) were less common.

Patients with cHL were divided into prognostic groups according to the GHLG criteria: patients with early stages with favorable prognosis ($n = 88$, 24.3%), patients with early stages with poor prognosis ($n = 62$, 17.1%) and patients with advanced stages of cHL ($n = 212$, 58.6%).

All patients received standard first-line PCT. As first-line therapy, 90 (24.9%) patients were prescribed ABVD regimen, a combination of ABVD and BEACOPP regimens was used in 33 (9.1%) patients, 124 (34.2%) patients received the standard BEACOPP regimen, 60 (16.6%) patients received BEACOPP-14 and BEACOPP escalated regimens, 12 (3.3%) people were treated according to the COPP protocol. Forty-three patients (11.9%) received treatment according to other protocols (AVD, CHOP, R-CHOP, EACOPP, CVPP, ACV, COPDIC, DAL-HD-2002, of which 4 patients were not provided with information due to a change of residence) (Fig. 1).

Radiation therapy was performed on 224 (61.9%) patients with cHL. In most of them

пациентов с распространенными стадиями КЛХ ($n = 212$, 58.6 %).

Все исследуемые получили стандартную ПХТ I линии. В качестве терапии первой линии 90 (24.9 %) пациентам назначали режим АВВД, комбинация схем АВВД и ВЕАСОРР была использована у 33 (9.1 %) обследуемых, стандартный режим ВЕАСОРР получили 124 (34.2 %) пациента, 60 (16.6 %) больным проведен режим ВЕАСОРР-14 и ВЕАСОРР escalated, по протоколу СОПР были пролечены 12 (3.3 %) чел. Сорок три пациента (11.9 %) получали лечение по другим протоколам (АВД, ЧОП, R-ЧОП, ЕАСОРР, CVPP, АСВ, СОПДИС, DAL-HD-2002, из них у 4 больных информация не была представлена в связи со сменой места жительства) (рис. 1).

Лучевая терапия проводилась 224 (61.9 %) больным с КЛХ, среди них у большинства больных ($n = 198$, 88.4 %) СОД составила 30 Гр, у 26 (11.6 %) пациентов СОД на зоны исходного поражения равнялась 36 Гр. Лучевая терапия на область шейно-надключичных лимфатических узлов и верхнего средостения назначалась 203 (90.6 %) пациентам, 21 (9.4 %) больной получил ЛТ на анатомические области, расположенные ниже диафрагмы.

Во второй линии терапии нуждались 84 (23.2 %) обследуемых из общего числа больных: ПХТ по протоколу DHAP проведена 48 (13.2 %) пациентам, по протоколу ESHAP — 30 (8.3 %), терапия по другим схемам (Dexa-BEAM, PECC, CEVD, ProMACE-CytaBOM) — 6 (1.6 %) больным. ВДХТ с аутоТГСК проведена у 18 (5%) чел.

($n = 198$, 88.4 %), TFD was 30 Gy. In 26 (11.6%) patients, TFD on the original lesion area was 36 Gy. Radiation therapy for cervical region, supraclavicular lymph nodes and the upper mediastinum was administered to 203 (90.6 %) patients, 21 (9.4 %) patients received radiation therapy to the anatomical areas located below the diaphragm.

84 (23.2%) patients needed the second-line therapy, 48 (13.2%) of total number of patients received PCT according to DHAP protocol, 30 (8.3%) according to ESHAP protocol, therapy according to other regimens (DexaBEAM, PECC, CEVD, ProMACE-CytaBOM) had 6 (1.6%) patients. HDCT with autoHSCT was performed in 18 (5%) individuals.

Considering that the study was conducted during 2008–2018, patients were restaged according to the results of computed tomography/multislice computed tomography (CT/MSCT). Positron emission tomography, combined with CT (PET/CT), during the specified period was performed for a small number of patients (37 people) in Krasnoyarsk under the Compulsory Medical Insurance quotas, however, only the examination itself was paid, while the patient covered the travel expenses. Due to the small size of the group that underwent PET/CT, these results are not analyzed in our study. Since December 2019, the PET/CT study is conducted in Novosibirsk and has now become available to all patients with lymphoproliferative diseases.

Polychemotherapy in the examined group led to an optimal response in 342 (94.4%) patients, of them 179 (52.3%) patients had partial remission

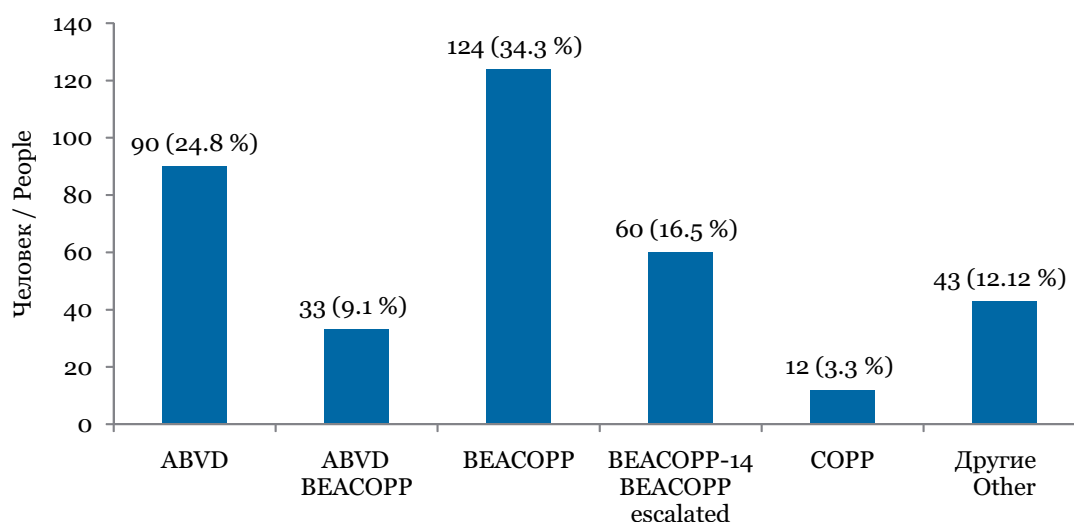


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от выбора терапии I линии
Fig. 1. Distribution of patients depending on the choice of first-line therapy

Учитывая, что исследование проводилось в течение 2008–2018 гг., рестадирование пациентов осуществлялось по результатам компьютерной томографии/мультиспиральной компьютерной томографии (КТ/МСКТ). Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), в указанный период времени проведена небольшому количеству больных (37 чел.) в г. Красноярске по квотам ОМС, однако оплачивалось только само исследование, тогда как расходы на дорогу пациент брал на себя. В связи с малочисленностью группы, которой проводилась ПЭТ/КТ, в настоящем исследовании данные результаты не анализируются. Начиная с декабря 2019 г. исследование ПЭТ/КТ проводится в г. Новосибирске, и в настоящее время стало доступно всем пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями.

Полихимиотерапия у обследуемой группы больных приводила к достижению оптимального ответа у 342 (94.4 %) пациентов, из их числа: частичная ремиссия (ЧР) отмечалась у 179 (52.3 %) больных, полная клинико-гематологическая ремиссия (ПКГР) — у 140 (40.9 %) больных, стабилизация состояния достигнута у 23 (6.8 %) пациентов. Под ПКГР понималось полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики. За критерии ЧР принимали уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее, чем на 50 %. Под стабилизацией состояния (Ст) понималась ситуация, когда показатели опухоли у больных кЛХ не соответствовали ни критериям ПКГР или ЧР, ни критериям прогрессирования. Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст) характеризовались появлением новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1.5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc, 2011, США). Для определения показателей эффективности проведенной терапии использовались общая и безрецидивная выживаемость (ОВ и БРВ соответственно). Кривые выживаемости строились по методу Каплана — Майера. Общая выживаемость рассчитывалась как время от даты начала терапии I линии до даты смерти или даты последнего визита. За БРВ принимали период от начала терапии до даты на-

(PR), 140 (40.9%) patients had complete clinical and hematological remission (CCHR), 23 (6.8%) patients achieved stabilization of the condition. CCHR was understood as the complete disappearance of all manifestations of the disease, including those detected using laboratory and radiation diagnostic methods. A reduction in the sum of diameters of all measured foci (lymph nodes and/or foci of extranodal lesions) by at least 50% was taken as the CR criteria. Stabilization of the condition (Sc) was understood as a situation when the tumor indices in patients with cHL did not meet either the criteria for CCHR or PR or the criteria for progression. Relapse (after PR) or progression (after PR or Sc) was characterized by the appearance of new foci (enlargement of lymph nodes or masses of extranodal localizations) more than 1.5 cm in greatest dimension during the treatment or after its completion.

Statistical processing was carried out using the STATISTICA 10.0 software (StatSoft Inc, 2011, USA). To determine the effectiveness of the conducted therapy we used such indicators as overall and relapse-free survival rates (OS and RFS respectively). Survival curves were constructed using the Kaplan-Meier method. Overall survival was calculated as the time from the beginning of first-line therapy to the date of death or the date of the last visit. The period from the start of therapy to the beginning of second-line therapy (relapse) was taken as RFS. The critical level of significance when testing statistical hypotheses was taken equal to 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

From January 2008 to December 2018, 362 patients with cHL were treated at the Hematology Department of Novosibirsk City Clinical Hospital No. 2, while the incidence of the disease remained relatively constant. On average, 32.9 (25–42) new cases were detected annually. In men, 14.9 (8–24) new cases were diagnosed annually, in women — 18 (11–24) (Fig. 2).

Depending on the tumor progression (according to *Cotswolds*' modification of Ann Arbor classification) overall survival in a sample group of patients with early and advanced stages differed significantly (Fig. 3). Thus, the overall 3-year and 5-year survival in patients with early (I and II) stages was 98%, 10-year — 95.1%, and in patients with advanced stages (III–IV) these indicators were equal — 93.5, 90.5 and 89.2% respectively. The ten-year RFS in patients with early stages was 85%, while in patients with stages III and IV it was 66.5% ($p = 0.01$).

чала терапии II линии (рецидива). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С января 2008 по декабрь 2018 г. в гематологическом отделении ГКБ № 2 г. Новосибирска проходили терапию 362 пациента с кЛХ, при этом частота выявления заболевания оставалась сравнительно постоянной. В среднем ежегодно выявлялось 32.9 (25–42) новых случая. У мужчин новых случаев ежегодно диагностировалось 14.9 (8–24), у женщин — 18 (11–24) (рис. 2).

В зависимости от распространенности опухолевого процесса (по Ann Arbor/Cotswolds) общая выживаемость в выборке больных с ранними и распространенными стадиями достоверно различалась (рис. 3). Так, общая 3-летняя и 5-летняя выживаемость у пациентов с ранними (I и II) стадиями составила 98 %, 10-летняя — 95.1 %, а у пациентов с распространенными стадиями (III–IV) эти показатели были равны — 93.5, 90.5 и 89.2 % соответственно. Десятилетняя БРВ у больных с ранними стадиями была равна 85 %, в то время как у пациентов с III и IV стадией — 66.5 % ($p = 0.01$).

При оценке эффективности терапии в зависимости от прогноза заболевания общая выживаемость ожидаемо оказалась выше в группе пациентов с благоприятным прогнозом (рис. 4). Так, показатели общей выживаемости больных

When evaluating the effectiveness of therapy depending on the disease prognosis, the overall survival rate was higher than expected in the group of patients with favorable prognosis (Fig. 4). Thus, the overall survival rates of early-stage patients with favorable prognosis of the disease were distributed evenly and within 3, 5 and 10 years after treatment, these rates were equal to 100%, while in patients with a poor prognosis, according to the GHSG criteria, these indicators were 93.9, 91.7 and 88.9% respectively. The analysis of RFS in the group of patients with favorable prognosis showed that the 3-year and 5-year RFS was equal to 95%, the 10-year RFS was 91%, the corresponding indicators in patients with poor prognosis were 88, 80.8 and 70%, respectively ($p = 0.001$).

Out of 362 cases, fatal outcome occurred in 20 (5.5%) cases. In the present study, the cause of death in 15 (4.1%) patients was the progression of HL, in 1 case (0.3%) — a secondary tumor (lung cancer), in 4 (1.1%) of the examined patients the death occurred as a result of infectious-toxic complications arising from myelotoxic agranulocytosis as a result of HDCT.

So, this paper analyzes the effectiveness of cHL treatment in the Hematology Department of Novosibirsk City Clinical Hospital No. 2 for ten years (2008–2018). The frequency of HL was 2.19 per 100 thousand people per year, which is generally consistent with the research literature [2]. The study

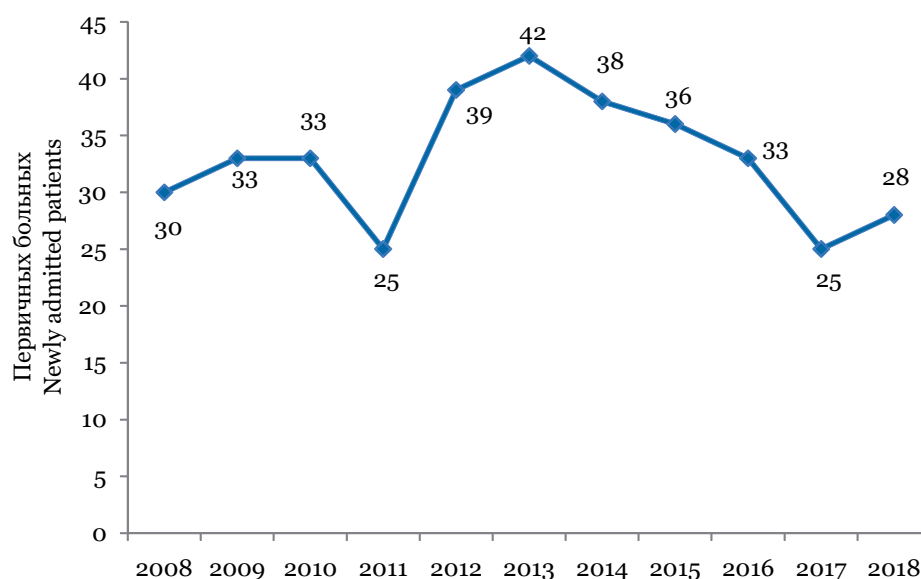


Рис. 2. Кривая заболеваемости больных кЛХ за период 2008–2018 гг.
Fig. 2. The curve of the incidence of patients with cHL for the period 2008–2018

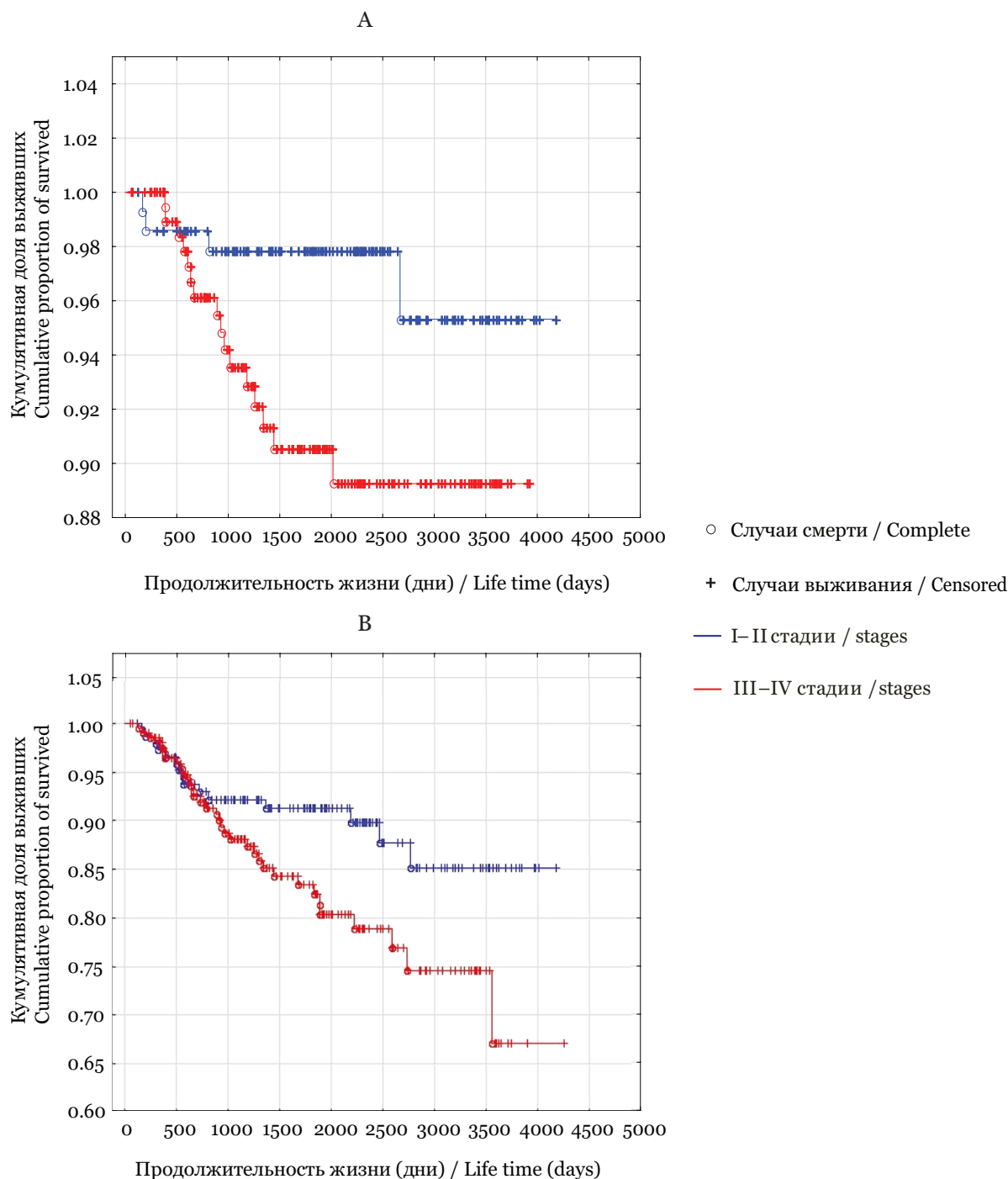


Рис. 3. Выживаемость больных КЛХ с ранними (I–II) и распространенными (III–IV) стадиями в зависимости от распространенности опухолевого процесса:

А — общая выживаемость; В — безрецидивная выживаемость

Fig. 3. Survival of cHL patients with early (I–II) and advanced (III–IV) stages depending on the tumour progression:

A — overall survival; B — relapse-free survival

КЛХ с ранними стадиями с благоприятным прогнозом заболевания распределялись равномерно и в течение 3, 5 и 10 лет после лечения оказались равными 100 %, тогда как у пациентов с неблаго-

shows that, in general, the results of treatment of patients with HL at early and advanced stages are consistent with the data of Russian research groups [6, 7]. The highest OS values in the group of HL

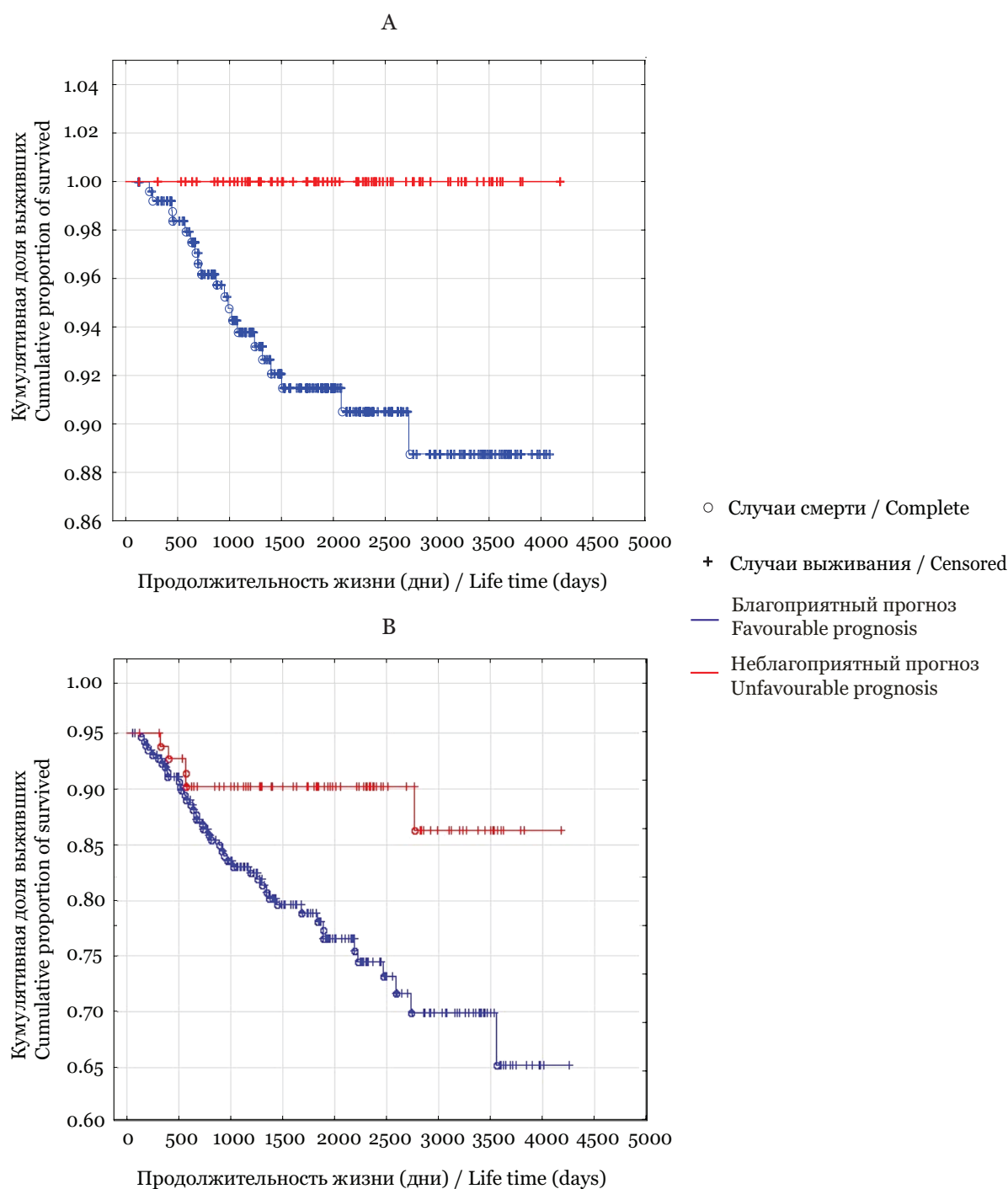


Рис. 4. Сравнение выживаемости больных КЛХ с благоприятным и неблагоприятным прогнозом:
А — общая выживаемость; В — безрецидивная выживаемость

Fig. 4. Comparison of the survival rate of cHL patients with a favourable and unfavourable prognosis:
А — overall survival; В — relapse-free survival

приятным прогнозом, согласно критериям GHLG, эти показатели составили 93,9, 91,7 и 88,9 % соответственно. Анализ БРВ в группе больных с благоприятным прогнозом показал, что 3-летняя и 5-летняя БРВ равна 95 %, 10-летняя — 91 %, соответствующие показатели среди

patients with advanced stages were shown in the HD9 and HD12 studies conducted by the German HL research group. Thus, the 15-year OS with escalated BEACOPP in the HD9 study was 81%, and the 10-year OS in the HD12 study in the intensified BEACOPP group and the 4 + 4 group (4 escalated

обследуемых с неблагоприятным прогнозом составили 88, 80.8 и 70 % соответственно ($p = 0.001$).

Из 362 случаев наблюдения летальный исход наступил в 20 (5.5 %) случаях. В настоящем исследовании причиной смерти у 15 (4.1 %) пациентов была прогрессия ЛХ, в 1 случае (0.3 %) — вторичная опухоль (рак легкого), у 4 (1.1 %) обследуемых летальный исход наступил в результате инфекционно-токсических осложнений, возникших в период миелотоксического агранулоцитоза в результате ВДХТ.

Итак, в данной работе проведен анализ эффективности лечения кЛХ на базе гематологического отделения ГКБ № 2 г. Новосибирска за десятилетний период (2008–2018 гг.). Частота ЛХ составила 2.19 на 100 тыс. населения в год, что в целом соответствует данным литературы [2]. Исследование показывает, что в целом результаты лечения больных ЛХ с ранними и распространенными стадиями согласуются с данными российских исследовательских групп [6, 7]. Наиболее высокие показатели ОВ в группе больных ЛХ с распространенными стадиями продемонстрированы в исследованиях HD9 и HD12, проводимых Германской группой по изучению ЛХ. Так, 15-летняя ОВ при использовании эскалированного BEACOPP в исследовании HD9 составила 81 %, а 10-летняя ОВ в исследовании HD12 в группе интенсифицированного BEACOPP и группе «4 + 4» (4 цикла эскалированного BEACOPP и 4 цикла стандартного BEACOPP) составила 87.3 и 86.8 % соответственно [8]. Вместе с тем, несмотря на успехи в терапии кЛХ, существует необходимость дальнейшего научного поиска оптимальных риск-адаптированных программ терапии ЛХ, расширения использования таргетной иммунотерапии в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным проведенного исследования больных ЛХ в гематологическом отделении ГКБ № 2 г. Новосибирска за десятилетний период ежегодная частота выявления заболевания оставалась постоянной и в среднем составила 32.9 новых случая заболевания; распространенность ЛХ — 2.19 на 100 000 населения в год.

При анализе результатов лечения больных кЛХ за 10-летний период программная риск-адаптированная ПХТ позволила достичь хороших результатов как у пациентов с ранними стадиями с благоприятным прогнозом, о чем свидетельствует 3-, 5- и 10-летняя ОВ, равная 100 %, так и в группе больных с распространенными стадиями: 5- и 10-летняя ОВ — 90.5 и 89.2 % со-

BEACOPP cycles and 4 standard BEACOPP cycles) was 87.3 and 86.8% respectively [8]. At the same time, despite the successes in the treatment of cHL, there is a need for further scientific search of optimal risk-adapted programs for HL therapy, and the expansion of the use of targeted immunotherapy in clinical practice.

CONCLUSION

According to the conducted study of HL cases at the Hematology Department of City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk) over ten years, the annual incidence of the disease remained constant and averaged 32.9 new cases of the disease; the prevalence of HL is 2.19 per 100 000 population per year.

When analyzing the treatment outcomes for cHL patients over a 10-year period, the programmed risk-adapted PCT made it possible to achieve good results both in patients with early stages with a favorable prognosis, as evidenced by 3-, 5- and 10-year OS equal to 100%, and in the group of patients with advanced stages: 5- and 10-year OS — 90.5 and 89.2% respectively; 3-, 5- and 10-year RFS in patients with poor prognosis was 88, 80.8, and 70% respectively.

However, in general clinical practice, there is still a significant frequency of therapy failures (over 10 years in the study group, the lethality rate was 5.5%), which necessitates further scientific search for optimal risk-adapted HL therapy programmes, as well as an expanded use of targeted immunotherapy in clinical practice and earlier carrying out the autoHSCT in cHL patients.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ответственно; 3-, 5- и 10-летняя БРВ у больных с неблагоприятным прогнозом составила 88, 80.8 и 70 % соответственно.

Однако в общеклинической практике все еще отмечается существенная частота неудач терапии (за 10-летний период в исследуемой выборке летальность составила 5.5 %), что обуславливает необходимость дальнейшего научного поиска оптимальных риск-адаптированных программ терапии ЛХ, расширения использования таргетной иммунотерапии в клинической практике и более раннего проведения аутоТКМ больным кЛХ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. М.: ГРУППА РЕМЕДИУМ, 2018. С. 6.
2. 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 // Клини. онкогематология. 2018. Т. 11, № 3. С. 234–240.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2016. С. 9–22.
4. Shamoon R.P., Ali M.D., Shabila N.P. Overview and outcome of Hodgkin's lymphoma: Experience of a single developing country's oncology centre // PLoS One. 2018. Vol. 13 (4): e0195629. doi: 10.1371/journal.pone.0195629.
5. Tinkle C.L., Williams N.L., Wu H. et al. Treatment patterns and disease outcomes for pediatric patients with refractory or recurrent Hodgkin lymphoma treated with curative-intent salvage radiotherapy // Radiother. Oncol. 2019. Vol. 134. P. 89–95. doi: 10.1016/j.radonc.2019.01.026.
6. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю. и др. Лимфома Ходжкина: результаты анализа данных регионального регистра (Волгоград) // Клини. онкогематология. 2019. Т. 12, № 4. С. 3–16.
7. Никитин Е.А., Шаркунов Н.Н., Маркарян В.Г., Лобанова Н.А., Птушкин В.В. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина в практическом здравоохранении: анализ госпитального регистра Городской клинической больницы им. С.П. Боткина // Онкогематология. 2016. Т. 3, № 11. С. 8–19.
8. Von Tresckow 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 randomized trials // Lancet Haematol. 2018. Vol. 5 (10). P. e462–e473. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30140-6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Войтко Мария Сергеевна — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Шебуняева Яна Юрьевна — ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Мезит Елена Викторовна — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ковынев Игорь Борисович — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Нечунаева Ирина Николаевна — канд. мед. наук, заведующий гематологическим отделением ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск).

REFERENCES

1. Demina E.A. (2018). *A Guide to the Treatment of Hodgkin's Lymphoma*. Moscow: GROUP REMEDIUM, 6. In Russ.
2. Mochkin N.E., Sarzhevskii V.O., Dubinina Yu.N. et al. (2018). Outcome of classical Hodgkin's lymphoma treatment based on highdose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: the experience in the N.I. Pirogov Russian National Medical Centre of Surgery. *Clin. Oncohematology*, 11 (3), 234–240.
3. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. (eds.) (2016). *Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative Diseases*. Moscow, 9–22. In Russ.
4. Shamoon R.P., Ali M.D., Shabila N.P. (2018). Overview and outcome of Hodgkin's lymphoma: Experience of a single developing country's oncology centre. *PloS One*, 13 (4): e0195629. doi: 10.1371 / journal.pone.0195629.
5. Tinkle C.L., Williams N.L., Wu H. et al. (2019). Treatment patterns and disease outcomes for pediatric patients with refractory or recurrent Hodgkin lymphoma treated with curative-intent salvage radiotherapy. *Radiother. Oncol*, 134, 89–95. doi: 10.1016/j.radonc.2019.01.026.
6. Kaplanov K.D., Volkov N.P., Klitochenko T.Yu. et al. (2019). Hodgkin's lymphoma: analysis results of Volgograd regional registry. *Clin. Oncohematology*, 12 (4), 3–16.
7. Nikitin E.A., Sharkunov N.N., Markaryan V.G., Lobanova N.A., Ptushkin V.V. (2016). Treatment patterns, outcomes and long-term toxicity among patients with Hodgkin's lymphoma in real world: results of a hospital based registry. *Oncohematology*, 3 (11), 8–19. In Russ.
8. Von Tresckow B., Kreissl S., H Goergen et al. (2018). Intensive treatment strategies in advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomized trials. *Lancet Haematol.*, 5 (10), e462–e473. doi: 10.1016 / S2352-3026 (18) 30140-6.

ABOUT THE AUTHORS

Voytko Mariya Sergeyevna — Post-graduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Shebunyaeva Yana Yurievna — Assistant, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Mezit Elena Victorovna — Post-graduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Kovynev Igor Borisovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Nechunaeva Irina Nikolayevna — Cand. Sci. (Med.), Head, Hematological Department, Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk).

Khalzov Konstantin Vasilyevich — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University; Chief Transfusiology, Novosibirsk Region.

Хальзов Константин Васильевич — главный трансфузиолог Новосибирской области, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Поспелова Татьяна Ивановна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Войтко М.С., Шибуняева Я.Ю., Мезит Е.В., Ковынев И.Б., Нечунаева И.Н., Хальзов К.В., Поспелова Т.И. Результаты терапии больных классической лимфомой Ходжкина за 10-летний период в г. Новосибирске // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 3. С. 4–16.

Pospelova Tatyana Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Voytko M.S., Shebunyaeva Y.Yu., Mezit E.V., Kovynev I.B., Nechunaeva I.N., Khalzov K.V., Pospelova T.I. (2020). Outcome of classical Hodgkin's lymphoma treatment over ten-year period in Novosibirsk. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 4–16.