

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНЗДРАВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЗВЯГИНЦЕВА

Дарья Андреевна

**ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

14.01.12 – онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Семиглазова Татьяна Юрьевна

доктор медицинских наук

Санкт-Петербург – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Введение	9
1.2 Современные подходы к лечению лимфомы Ходжкина у детей и подростков	10
1.3 Дисфункция эндокринной системы после терапии лимфомы Ходжкина	22
1.3.1 Дисфункция щитовидной железы как следствие терапии лимфомы Ходжкина в детстве	22
1.3.2 Дисфункция половых желез после терапии ЛХ, проведенной в детстве	29
1.4 Проблема изучения семейной агрегации лимфом	35
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	38
2.1 Общая характеристика материала	38
2.2 Риск-адаптированная терапия	43
2.3 Методы обследования	48
2.4 Методы оценки полученных результатов	51
2.5 Методы оценки непосредственной токсичности режимов полихимиотерапии, применяемых в программах «DAL-HD» и «СПБЛХ»	53
2.6. Оценка отдаленных побочных эффектов лечения	53
2.7 Молекулярно-генетическое тестирование больных с семейной агрегацией злокачественных лимфом	57
2.8 Статистическая обработка материала	60
Глава 3 НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРОГРАММ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА	62
3.1 Риск-адаптированная программа «DAL-HD-90»	62

3.2 Непосредственная токсичность программы «DAL-HD»	65
3.3 Риск-адаптированная программа «СПБЛХ-05».....	66
3.4 Непосредственная токсичность программы «СПБЛХ-05».....	69
3.5 Сравнение токсичности риск–адаптированных программ «DAL-HD-90» и «СПБЛХ-05»	71
Глава 4 СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПРОГРАММ «DAL-HD» И «СПБЛХ».....	
4.1 Выживаемость пациентов общей группы	74
4.2 Выживаемость пациентов с лимфомой Ходжкина, получавших лечение по программе «DAL-HD».....	74
4.3 Выживаемость пациентов с лимфомой Ходжкина программы «СПБЛХ».....	77
4.4 Сравнение эффективности лечения лимфомы Ходжкина в зависимости от лечебной программы	80
Глава 5 ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЛЕЧЕНИЯ	
5.1 Распространенность нарушений функции щитовидной железы у пациентов, пролеченных от лимфомы Ходжкина с учетом предшествующей терапии.....	83
5.2 Состояние репродуктивной функции у пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина в детском возрасте.....	90
Глава 6 СЕМЕЙНАЯ АГРЕГАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ.....	
102	
Глава 7 ОБСУЖДЕНИЕ	
115	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	
127	
ВЫВОДЫ	
129	
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	
131	
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	
132	
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	
136	

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Среди всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний у детей и подростков доля лимфомы Ходжкина (ЛХ) составляет 40% [20]. По данным Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга за 2008 год в структуре онкологической заболеваемости детей в возрастной группе 10-14 лет злокачественные лимфомы вышли на I место и составили 30,7% [4]. По данным ACS (Американской ассоциации рака) 5-летняя общая выживаемость у взрослых и детей, страдающих ЛХ, зависит от группы риска и составляет 86-98%, при этом выживаемость у пациентов благоприятного прогноза стремится к 100%. Применение современного риск-адаптированного лечения позволяет достигнуть 10-летней выживаемости у 90% больных ЛХ. Результаты лечения больных ЛХ с распространенными стадиями заболевания не столь утешительны. Значительная часть больных детей и подростков в России поступает в стационар для специализированного лечения в далеко запущенных стадиях заболевания [1]. Терапия пациентов высокой группы риска заключается в использовании агрессивных схем полихимиотерапии (ПХТ), неизбежно приводящим к серьезным ранним и поздним побочным эффектам лечения [9]. Кроме того, в детской практике до сих пор не существует унифицированного прогностического индекса, и стратификация пациентов на группы риска варьирует среди кооперативных групп и клинических испытаний: GHSB (Немецкая исследовательская группа по изучению ЛХ), CCG (Группа по изучению детского рака), POG (Педиатрическая онкологическая группа) и COG (Детская онкологическая группа) [23, 92, 140].

По данным Европейской организации по лечению и исследованию рака (EORTC) кумулятивный риск смерти пациентов от рецидивов ЛХ за 25-летний период наблюдения составил 24,2% и был сопоставим с летальностью от других причин – 26,2%, в том числе 13,5% случаев по причине вторичных опухолей [80]. Основным повреждающим фактором является использование алкилирующих

агентов и лучевой терапии (ЛТ) в составе комплексного лечения ЛХ. Среди поздних побочных эффектов ЛХ наряду с радиоиндуцированными вторыми опухолями (в 14-16% случаев), встречаются гонадная недостаточность (80-90%), различные заболевания щитовидной железы (60%) и кардиотоксичность (42%) [30]. Несмотря на высокую социальную значимость нарушения фертильной функции, нет единого мнения о том, насколько сильный токсический эффект у детей оказывает цитостатическая терапия после завершения терапии ЛХ на функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы.

Известно, что семейная агрегация злокачественных лимфом встречается достаточно редко и составляет всего 0,7-3% случаев [50, 145]. Наиболее высокая частота возникновения в одной семье (в парах «родитель – ребенок» и «брат – сестра») неходжкинских лимфом и лимфомы Ходжкина. Как правило, в данном случае заболевание отличается агрессивным течением и возникновением лимфом в более раннем возрасте у детей по сравнению с родителями [65, 79, 94]. Все родственники больного, особенно это касается сиблингов и родителей, подлежат тщательному молекулярно-генетическому исследованию с целью поиска герминальных мутаций, ассоциированных с повышенным риском возникновения ЛХ. Необходимо отметить, что работ, посвященных исследованию семейной агрегации злокачественных лимфом, достаточно мало в силу редкости данной патологии.

Все вышеизложенное и определяет актуальность настоящего исследования, которое направлено на улучшение эффективности комбинированного лечения лимфомы Ходжкина в зависимости от группы риска у детей и подростков путем оптимизации лечебной программы.

Цель исследования

Улучшение результатов комбинированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков с помощью модификации современных программ терапии.

Задачи исследования

1. Сравнить эффективность риск-адаптированных протоколов («DAL-HD», «СПБЛХ» и программы «ранней интенсификации») у детей и подростков с лимфомой Ходжкина.
2. Проанализировать раннюю токсичность риск-адаптированных протоколов («DAL-HD», «СПБЛХ» и программы «ранней интенсификации») у детей и подростков с лимфомой Ходжкина.
3. Оценить поздние побочные эффекты лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков.
4. Исследовать семейную агрегацию злокачественных лимфом в семьях больных лимфомой Ходжкина.

Научная новизна работы

1. Проведена сравнительная оценка ранней и поздней токсичности риск-адаптированных программ, используемых в терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков.
2. Выполнен анализ факторов, влияющих на возникновение дисфункций щитовидной железы и угнетение фертильности в отдаленном после лечения лимфомы Ходжкина периоде.
3. На российской популяции детей и подростков с лимфомой Ходжкина установлена частота агрегации семейных лимфом, составившая 2,1%.
4. На российской популяции семейной агрегации лимфомы Ходжкина выявлена герминальная мутация с.3397C>T (p.P1133S) в гене KDR.

Теоретическая и практическая значимость

Применение риск-адаптированной программы «СПБЛХ» по сравнению с протоколом «DAL-HD» позволяет без снижения эффективности лечения уменьшить число непосредственных и отдаленных осложнений, сопровождающих химиолучевое лечение.

Выделение терапевтических факторов, ассоциированных с развитием поздней токсичности, дает возможность модифицировать современные протоколы лечения, снижая кумулятивные дозы цитостатиков (антрациклиновых антибиотиков, алкилирующих агентов) и дозы лучевой терапии.

Полученные данные о семейной агрегации лимфом свидетельствуют о необходимости молекулярно-генетического обследования на носительство мутации с.3397C>T (p.P1133S) в гене KDR сиблингов и родителей пациента и рекомендовать более тщательное наблюдение за ними (особенно за парами «родитель – ребенок» и «брат – сестра»).

Результаты исследования внедрены в работу научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, в практическую деятельность отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей и используются в учебном процессе учебно-методического отдела ФГБУ «МНИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава Российской Федерации.

Полученные данные могут быть использованы в детских онкологических клиниках страны, оказывающих помощь детям и подросткам.

Положения, выносимые на защиту

1. Показатели выживаемости детей и подростков с лимфомой Ходжкина сохраняют свои высокие значения при использовании риск-адаптированных программ, несмотря на значительное снижение в них лекарственных и лучевых нагрузок.
2. Наименее токсичным из всех риск-адаптированных программ оказался оригинальный риск-адаптированный протокол «СПБЛХ».
3. Семейная агрегация лимфом у больных лимфомой Ходжкина ассоциирована с мутацией с.3397C>T (p.P1133S) в гене KDR.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы исследования представлены на I и III-м Петербургском онкологическом форуме с международным участием «Белые Ночи» (Санкт-Петербург, 2015, 2017); XX Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2016); VIII Совещании Национального общества детских онкологов и гематологов «НОДГО» (Москва, 2017); Конгрессе международного общества детских онкологов с международным участием «SIOP» (Москва, 2017); Конкурсе молодых ученых ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург, 2017).

Апробация диссертации состоялась 23 августа 2017 года на объединенной научно-практической конференции научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, отделения химиотерапии и инновационных технологий, отделения онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, научного отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики, отделения радиотерапии и радионуклидной диагностики, отделения лучевой диагностики, клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава РФ.

Основные материалы исследования опубликованы в 18 печатных работах, из них 1 – глава в монографии, 7 – статьи в журналах из перечня ВАК РФ, в которых рекомендуются публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 – полнотекстовое пособие, 9 – тезисы, опубликованные в материалах конгрессов и конференций.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста на русском языке, состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 32 таблицами, 55 рисунками. Библиографический указатель включает 162 публикации, в том числе 24 отечественных и 138 зарубежных.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Введение

Лимфома Ходжкина – одна из эффективно излечиваемых злокачественных опухолей у детей. По данным Американской ассоциации рака (ACS – American Cancer Society) 5-летняя общая выживаемость у взрослых и детей, страдающих ЛХ, зависит от группы риска и в среднем составляет от 86 до 98%, при этом выживаемость у пациентов благоприятного прогноза стремится к 100%. Основной причиной смерти остаются рецидивы, а также осложнения лечения [83, 86, 112, 113, 135, 141]. Предшествующая терапия оказывает токсическое воздействие на все органы и ткани пациента, в большинстве случаев повреждается эндокринная, сердечно-сосудистая и дыхательная системы; кроме того, значительно повышается риск развития вторичных злокачественных новообразований [2, 4, 6, 41, 51, 56, 119, 130, 134, 154]. По данным Европейской организации по лечению и исследованию рака (EORTC – European Organization for the Research and Treatment of Cancer) кумулятивный риск смерти пациентов от самой ЛХ в течение 25 лет наблюдения составляет 24,2%, а летальность от других причин равна 26,2%, в том числе в 13,5% случаев от вторичных опухолей.

Учитывая высокие цифры выживаемости, прогнозируемо длительный период жизни у детей после лечения, большинство современных исследований сфокусированы на стратегиях, направленных на снижение ранних и поздних эффектов лечения.

В настоящее время перед клиницистами поставлены задачи разработки программ лечения, обладающих минимальным профилем токсичности без ущерба для эффективности лечения, а также программ динамического наблюдения за пациентами, получавшими терапию ЛХ в детском и подростковом возрасте.

1.2 Современные подходы к лечению лимфомы Ходжкина у детей и подростков

Современным подходом к лечению ЛХ у детей и подростков является риск-адаптированная терапия. Целесообразность разделения пациентов на группы риска в настоящее время не подвергается сомнению. Данный подход позволяет максимально снизить токсичность проводимого лечения без потери его эффективности [15, 24, 49, 126, 129]. Результаты лечения пациентов с низким риском развития рецидива превосходны, долгосрочная общая выживаемость данных пациентов превышает 95%, а безрецидивная – 85%. Около 15-20% пациентов погибли от прогрессирования или рецидива заболевания, и в большинстве случаев неудачи в лечении характерны для больных неблагоприятного прогноза или из группы высокого риска [5, 15, 23, 24]. Поэтому основными стратегиями в лечении детей с ЛХ является поддержание достигнутых цифр выживаемости пациентов низкой группы риска при минимизации как ранней, так и поздней токсичности лечения. В терапии пациентов неблагоприятного прогноза в настоящее время применяются более длительные и интенсивные лечебные программы, что неизбежно повышает риск возникновения поздней токсичности лечения. Поэтому с целью улучшения эффективности лечения продолжен поиск терапевтических режимов, характеризующихся не только максимальной эффективностью, но и минимальным профилем токсичности.

К сожалению, подходы к лечению, используемые в достижении поставленных целей, сильно различаются среди педиатрических кооперативных групп, и нет единого стандартного лечения для детей с ЛХ разных прогностических групп [16, 21].

Как уже говорилось выше, основным критерием, определяющим интенсивность лечебной программы, является прогностическая группа [12, 31, 45, 143]. Однако в детской практике до сих пор не существует унифицированного прогностического индекса, и стратификация пациентов на группы риска варьирует среди кооперативных групп и клинических испытаний (таблица 1).

Таблица 1 – Стратификационные признаки при лимфоме Ходжкина, используемые у детей

Группа	Исследование	Неблагоприятные факторы	Группы риска		
			Низкая	Промежуточная	Высокая
German Society Of Pediatric Oncology And Hematology	GPOH-HD 95	В-симптомы, экстранодальное поражение (E)	TG 1 – IA/B, IIА	TG 2 – IIАЕ, IIВ, IIIА	TG 2 – IIВЕ, IIIАЕ, IIIВ, IV
	EURONET – PHL – 2002				
CCG, POG, COG	АНOD0431 АНOD0031	В-симптомы, экстранодальное поражение (E), bulky – МТИ $\geq 0,33$ и/или конгломерат л/узлов ≥ 6 см	IA, IIА	IIВ, IАЕ, IIВ, IIАЕ, IIIА, IVА с/без «bulky», IA, IIА + «bulky»	
	CCG 5942	В-симптомы, поражение >4 лимфатических областей, внутригрудная лимфаденопатия, bulky – МТИ $\geq 0,33$ и/или конгломерат л/узлов ≥ 10 см	IA, IIА	IIВ, IIВ с/без *, III	IV
	P9425, P9426	В-симптомы, «bulky» – МТИ $\geq 0,33$	IA, IIА	IIВ, IIА/IIIА ₁ , IIIА ₂	IIВ, IIIВ, IV или IIА/IIIА ₁ , IIIА ₂ + «bulky»

К наиболее крупным исследовательским группам, работа которых связана с поиском и разработкой программ лечения ЛХ относятся следующие: Немецкая исследовательская группа по изучению ЛХ (German Hodgkin lymphoma Study Group – GHSg), Группа по изучению детского рака (Children`s Cancer Group – CCG), Педиатрическая онкологическая группа (Pediatric Oncology Group – POG), и Детская онкологическая группа (Children`s Oncology Group – COG) [92, 140].

Почти все исследовательские группы относят пациентов со стадиями IA и IIA к группе благоприятного прогноза, в остальном селекция пациентов варьирует в зависимости от наличия симптомов «В», массивных проявлений заболевания («bulky») и прочих неблагоприятных факторов. В частности, по данным детской исследовательской группы GHSg прогностически значимыми для исхода заболевания являются общие симптомы или, так называемые, «В» – симптомы (необъяснимая лихорадка 38°C и более, ночной профузный пот, необъяснимая потеря массы тела более 10%) и вовлечение в патологический процесс экстранодальных структур [91, 101, 125, 138]. Другие прогностически значимые признаки при стратификации пациентов не учитываются (таблица 1).

В научно-исследовательских группах CCG, POG и COG к факторам, ухудшающим прогноз заболевания относят также степень распространенности опухолевого процесса, как местную («bulky» и медиастинально-торакальный индекс (МТИ) $\geq 0,33$ и/или конгломерат лимфатических узлов ≥ 6 узлов), так и общую (учитывается количество пораженных лимфатических областей) [11, 72, 75, 127, 129, 152].

Доказано, что пациенты, страдающие местно-распространенными проявлениями заболевания, так называемыми «bulky», имеют неблагоприятный прогноз и получают более интенсивные режимы ПХТ, как правило, в сочетании с ЛТ. В исследовании, проведенном S. Büyükkarui-Bay и др. (2015) проанализирован 41 случай ЛХ у детей и подростков (средний возраст на момент лечения составил $10,7 \pm 4$ года), к неблагоприятным прогностическим факторам отнесены В-симптомы, которые были зарегистрированы у 53% пациентов, а также распространенные стадии заболевания. В ходе исследования было доказано, что

возраст, группа риска, наличие симптомов «В» и результаты гематологических показателей не оказывают существенного влияния на общий уровень выживаемости, в то время, как местно-распространенные стадии заболевания («bulky») оказались единственным существенным фактором, влияющим на общую выживаемость (таблица 1).

При анализе данных современных исследований [17, 46, 75, 82, 115] не менее важным прогностическим фактором, влияющим на исход заболевания, является скорость выхода в полную ремиссию. С этой целью в настоящее время используется выполнение «промежуточного» ПЭТ исследования (ПЭТ-2). Положительные значения ПЭТ-2 являются одним из основных независимых факторов риска в отношении прогноза заболевания [48]. Пациенты, достигшие полной ПЭТ – негативной ремиссии после 2-3 курсов ПХТ, имеют лучший прогноз и не требуют интенсификации лечебной программы, в отличие от ПЭТ – положительных пациентов. Так, в исследовании D.J. Sher (2009) проведено сравнение уровня выживаемости между ПЭТ – негативными и ПЭТ – позитивными пациентами после 2 курсов ПХТ и по завершению лечебной программы. В исследование вошли 73 пациента с верифицированной ЛХ. Для инициализации ремиссии всем больным проводилась ПХТ по схеме АВVD. С целью выявления пациентов с прогностически благоприятным статусом заболевания после 2 циклов лечения проводилось промежуточное ПЭТ-КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ). Все пациенты с положительным значением ПЭТ дополнительно получали 4 курса ПХТ (в сумме 6) с последующей ЛТ в СОД 36 Гр, больным с отрицательным значением ПЭТ проводилось 2 курса ПХТ и ЛТ в СОД 30 Гр. Несмотря на эскалацию лечебной программы, в группе ПЭТ – положительных пациентов уровень 2-х-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) составил 69%, тогда как в группе с отрицательным значением ПЭТ безрецидивная выживаемость была равна 95% ($p \leq 0,01$).

Однако по данным последующих работ негативное значение «промежуточного» ПЭТ не всегда можно считать абсолютным критерием, отражающим благоприятный исход заболевания [28, 126, 157]. Так,

в многоцентровом ретроспективном исследовании, проведенном Итальянской ассоциацией рака с января 2002 г. по декабрь 2009 г. обследовано 208 пациентов, страдающих классической ЛХ. Основной целью данного исследования было выявление факторов риска, влияющих на прогноз заболевания. Все пациенты проходили комплексное обследование (с обязательным выполнением ПЭТ до начала специфической терапии), по результатам которого больные стратифицировались в одну из трех терапевтических групп, что и определяло интенсивность лечебной программы. Индукционная терапия включала в себя проведение 2 курсов ПХТ по схеме ABVD, после чего выполнялась промежуточная ПЭТ (ПЭТ-2). По результатам исследования доказано, что позитивное значение ПЭТ-2 является одним из факторов, негативно влияющим на исход заболевания. Однако в группе ПЭТ-2 – негативных пациентов также были выявлены неудачи лечения. При повторном анализе гистологического материала данной когорты пациентов выявлена экспрессия CD68 (>25%), PD1 и негативный статус STAT1. Соотношение выживаемости, свободной от прогрессирования, с общей выживаемостью в данной группе было 64% к 95%, по сравнению с 95% к 95% в группе пациентов с отсутствием данных критериев. В настоящее время оценка раннего ответа опухоли на химиотерапию является областью текущего исследования.

Подводя итог вышесказанного, одной из проблем в терапии ЛХ является определение факторов риска, достоверно ухудшающих прогноз заболевания [11, 52, 57, 126], так как их выявление имеет решающее значение для определения степени интенсивности и длительности лечебной программы, что, безусловно, связано с риском развития поздней токсичности лечения.

Значительную роль в области разработки программ лечения ЛХ у детей и подростков сыграла группа GHSG, возглавляемая более 30 лет проф. V. Diehl. Протоколы лечения, созданные этой группой, являются результатом ряда последовательных исследований, направленных на выявление оптимальных программ лечения в соответствии с распространенностью опухолевого процесса и наличием неблагоприятных факторов заболевания. Основные подходы данной

исследовательской группы соответствуют общепризнанным стратегиям терапии ЛХ [38, 47, 119, 120, 140, 142]. До 1995 г. все пациенты, страдающие ЛХ, подвергались комбинированной терапии, включающей многокурсовую ПХТ и консолидирующую лучевую терапию. При стратификации пациентов на группы риска учитывалась стадия заболевания, общие симптомы (В-симптомы) и экстранодальное поражение (подстадия «Е»). В соответствии с вышеперечисленными критериями происходила стратификация пациентов на группы риска: 1 терапевтическая группа (ТГ) включала пациентов со стадиями I-IIA; 2 ТГ – со стадиями IIAE, IIB, IIIA; 3 ТГ – со стадиями IIIBE, IIIE A/B, IIIB, IVA/B. Число курсов, их интенсивность, а также дозы ЛТ зависели от ТГ. В 1995 г. проф. V. Diehl совместно с группой ученых в исследовании «GPOH-ND-95» впервые реализовали попытку выделения категории пациентов, лечение которых возможно без лучевой терапии. В эту группу включены больные, которые вышли в полную ремиссию после проведения двух курсов ПХТ. Однако результаты лечения пациентов промежуточной (ТГ-2) и высокой групп (ТГ-3) риска оказались неудовлетворительными. По данным W. Dorffel (2013) выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов низкой группы риска с и без ЛТ, была $97\pm 2,1\%$ и $92,2\pm 1,7\%$ соответственно. Однако в ТГ-2 и ТГ-3 без лучевой терапии данный показатель был весьма неудовлетворительным: ВБП ТГ-2 без ЛТ составила $68,5\pm 7,4\%$ против $91,4\pm 1,9\%$ в ТГ2 с ЛТ, ВБП ТГ3 без ЛТ $82,6\pm 5,4\%$ против $88,7\pm 2\%$ в ТГ3 с ЛТ. Поэтому в следующем исследовании GPOH-ND-2002 в группу без ЛТ были рандомизированы лишь пациенты низкой группы риска, вышедшие в полную ремиссию после двух курсов ПХТ [120]. Гонадотоксичный режим ОРРА заменен на ОЕРА (у мальчиков), в СОРР элиминирован дакарбазин с заменой на прокарбазин (СОРДАС). Пациенты ТГ-2 и ТГ-3 получали ЛТ на все исходные зоны поражения в СОД от 19,8 до 35 Гр. Несмотря на то, что по сравнению с предыдущим протоколом дакарбазин был полностью исключен из лечения пациентов низкой группы риска у больных мужского пола с наличием неблагоприятных факторов заболевания, 5-летняя ОВ составила в целом 97%. Показатели ОВ и безрецидивной выживаемости

составили 92%, 92%, 93% и 88%, 87%, 86% в ТГ1, ТГ2 и ТГ3 соответственно. Существенной разницы в ОБ и БРВ между мальчиками и девочками не было: 90% и 91%, 90% и 87 % соответственно. Показатели ОБ и БРВ в группе пациентов без ЛТ и группе больных, получавших комбинированное лечение, существенно не отличались: 93,2%, 88%; 92,8% и 91,7% соответственно. Режим ПХТ COPDAS продемонстрировал умеренную гематологическую токсичность. Смертей от инфекционных осложнений лечения зафиксировано не было.

С 2003 г. в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова для лечения пациентов с морфологически верифицированной ЛХ начато использование оригинального риск-адаптированного протокола «СПБЛХ», включающего индуктивную ПХТ и консолидирующее облучение по методике «вовлеченных зон». Основной целью создания данной программы было снижение токсичности индуктивной ПХТ благодаря применению терапевтических схем, содержащих минимальные дозы алкилирующих агентов и антрациклиновых антибиотиков. Кроме того, удалось оптимизировать систему стратификации, благодаря созданию индивидуального прогностического индекса (ПИ). ПИ, разработанный Санкт-Петербургской группой ученых, учитывал большее число прогностических факторов: возраст больного 11 лет и старше, наличие общих симптомов заболевания, биологической активности процесса, размер наибольшего конгломерата лимфатических узлов 5 см и более и/или МТИ более 0,33, стадия IVb или наличие любого экстранодального поражения (E) [9]. Каждому признаку соответствовал 1 балл, величина ПИ являлась арифметической суммой баллов и колебалась от 0 до 6. В зависимости от величины ПИ больные были стратифицированы на три группы риска, что и определяло интенсивность индуктивной ПХТ: больным 1 группы риска с ПИ 0-2 проводилось 2 цикла ПХТ по схеме VBVP; 2 группы риска с ПИ 3-4 – 4 цикла ПХТ в альтернирующем режиме (VBVP/ABVD/VBVP/ABVD), 3 группы риска с ПИ 5 и более – 6 циклов в альтернирующем режиме.

Стратификация на группы риска и использование схем ПХТ в альтернирующем режиме позволили максимально снизить кумулятивные дозы алкилирующих агентов и антрациклиновых антибиотиков. Пациенты с наиболее благоприятным прогнозом заболевания получали 2 цикла ПХТ по схеме VBVP, благодаря чему удалось полностью отказаться от применения алкилирующих препаратов. Для лечения пациентов промежуточной и высокой групп риска использовали 4 и 6 курсов ПХТ соответственно VBVP и ABVD в альтернации, что позволило снизить суммарную дозу единственного алкилирующего препарата дакарбазина до 750 мг/м^2 во 2 группе риска и до 1500 мг/м^2 в 3 группе риска. Вторым этапом после достижения объективного ответа (полной или частичной ремиссии) проводилась лучевая терапия, которая начиналась через 2 недели после завершения химиотерапевтического этапа лечения. Суммарная очаговая доза (СОД) на первично пораженные лимфатические области зависела от эффекта индукционной полихимиотерапии: при достижении полной ремиссии СОД составляла 25 Гр, при частичной – 30-36 Гр. Несмотря на снижение токсичности лечебной программы, общая 5-летняя выживаемость пациентов 1 и 2 групп риска составила 100%, 3 группы риска – 86,4% [11].

В 2007 г. группой GHSG запущен новый исследовательский протокол («GPOH-ND-2007»), где продолжается поиск эффективных режимов ПХТ пациентов промежуточной и высокой групп риска без ЛТ. Все пациенты ТГ-2 и Т-Г3 получают 2 курса ОЕРА, после чего при помощи ПЭТ оценивается ответ на ПХТ, в случае подтверждения полной ремиссии с консолидирующей целью проводится 2 или 4 курса ПХТ (ТГ-2 и ТГ-3 соответственно) по схеме COPP без ЛТ. Пациенты, достигшие лишь частичной ремиссии после индукционной ПХТ, продолжают химиотерапию по схеме COPDAC с последующей ЛТ на все исходные зоны поражения. Результаты данного исследования еще предстоит изучить. Таким образом, основным фактором прогноза, влияющим на длительность и интенсивность терапии, является скорость выхода пациента в полную ремиссию [120, 122]. Результаты лечения данного протокола еще не представлены.

Возможность применения только ПХТ в лечении лимфомы Ходжкина у детей оценено в исследовании CCG, опубликованном в 2016 г.. В работу были включены сведения о 75 подростках, в лечении которых использовались три варианта химиотерапии: 6 циклов ABVD или COPP/ABV и 6 циклов схем химиотерапии BEACOPP/ABVD в альтернирующем режиме, консолидирующая ЛТ не применялась. Для анализа эффективности терапии оценены показатели 4-летней выживаемости пациентов низкой, промежуточной и высокой групп риска, которые составили $88,2\pm 6\%$, $78,1\pm 9\%$ и $66,2\pm 11\%$ соответственно ($p=0,062$). Всего было выявлено 16 рецидивов (21,3%), четверо умерли от прогрессирования опухоли. Данные результаты лечения считаются неудовлетворительными показателями лечения ЛХ у детей [74].

Исследовательские группы CCG, POG, COG также осуществили попытки снижения СОД консолидирующей ЛТ, а также попытку выделения группы пациентов, лечение которых возможно без использования ЛТ. Для индукции ремиссии были выбраны режимы химиотерапии, характеризующиеся сниженной токсичностью, основанные на схеме ABVD – COPP/ABV, DBVE, AV-PC [27, 70, 84]. В зависимости от группы риска пациенты получали 2, 4 и 6 курсов ПХТ соответственно, после чего проводилась оценка эффективности терапии. Пациенты, достигшие полной ремиссии, был рандомизированы случайным образом на 2 группы: с и без ЛТ. При неудовлетворительном ответе (частичная ремиссия, стабилизация) проводилась ЛТ на все зоны поражения в суммарной очаговой дозе от 21 до 25 Гр. ОВ больных, пролеченных с использованием ЛТ, соответствовала результатам современных программ: 10-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) и ОВ пациентов низкой и высокой групп риска составила 100%, 97,1% и 81%, 94%, соответственно. Однако в группе пациентов без ЛТ эффективность лечения была неудовлетворительна и составила 89%, 95% и 81%, 94% соответственно.

В еще одном исследовании, проведенном в Северной Америке, была выполнена попытка редукции доз лучевой терапии у пациентов, страдающих лимфомой Ходжкина из высокой группы риска. В лечении 159 пациентов

использовалась альтернатива режимов ПХТ VAMP и COP; суммарно проводилось 6 курсов. Пациентам, достигшим полной ремиссии после 2 курсов ПХТ, проводилась консолидирующая лучевая терапия в СОД 15 Гр на все зоны поражения. В случае частичной ремиссии или наличия местного распространения заболевания («bulky») – в СОД 25 Гр. Период наблюдения за больными составил в среднем 5,8 лет (диапазон от 1,3 лет до 10 лет). За это время у 38 пациентов были зарегистрированы неблагоприятные события, включающие рецидив/прогрессирование у 35 больных, в 2-х случаях диагностированы вторые опухоли и один пациент погиб в результате несчастного случая. Таким образом, 5-летняя ОВ и БСВ составила $92,7 \pm 2,5\%$ и $75,6 \pm 4,1\%$ соответственно. Данная риск-адаптированная лечебная программа продемонстрировала неудовлетворительные результаты и не может быть рекомендована к терапии ЛХ высокой группы риска [129].

Проект «АНОРСА» включает в себя группу исследователей, разрабатывающих программы терапии ЛХ у детей в Центральной Америке. Целью настоящего исследования было улучшение показателей безрецидивной выживаемости, а также минимизация поздней токсичности благодаря отказу от лучевой терапии. Пациенты, вошедшие в исследование, были стратифицированы в группу благоприятного (I, IIА и IIIА) и неблагоприятного (IIВ, IIIВ и IV) прогноза. В терапии всех больных применялась альтернатива многокомпонентных схем ПХТ COPP/ABV. В случае благоприятного прогноза проводилось 6 циклов ПХТ, неблагоприятного – 8 циклов. Показатели 5- и 10-летней БРВ составили 71% и 68% соответственно. Несмотря на увеличение количества курсов ПХТ, в данном исследовании не удалось добиться увеличения показателей безрецидивной выживаемости [121].

Таким образом, вопрос о возможности отказа от консолидирующей лучевой терапии пациентов с ЛХ остается открытым [37, 73, 74, 105, 123, 144, 153]. Использование в лечении ЛХ только ПХТ безусловно характеризуется меньшим профилем токсичности, однако данная мера не должна приводить к ухудшению показателей выживаемости [111]. Результаты работ, посвященных лечению ЛХ за последние десятилетия, доказывают тот факт, что пациенты, страдающие ЛХ,

составляют полиморфную популяцию и требуют тщательного диагностического этапа при выделении стратифицированных групп [7, 10, 14, 76, 107].

С увеличением времени наблюдения за пациентами, достигшими ремиссии после терапии ЛХ, стали регистрироваться поздние побочные эффекты предшествующего лечения. Оказалось, что данная группа больных подвержены повышенному риску развития вторых злокачественных новообразований, а также возникновению патологий со стороны эндокринной, легочной, сердечно-сосудистой (ССС) и других систем организма [132, 162]. Риск возникновения рецидива с течением времени становится все меньше, однако риск реализации поздних осложнений лечения значительно повышается спустя десятки лет после завершения терапии [66, 81, 100, 124]. Так, в 2011 г. получены результаты многолетнего исследования, проведенного в университете Уэйк Фореста в США [26]. Данная работа была посвящена изучению причин смерти пациентов, выживших после ЛХ. Обследованию подверглись 2742 пациента, которые были излечены от ЛХ в период с 1970 по 1986 гг. С целью выявления ведущих причин смерти, определялась кумулятивная заболеваемость и стандартизованные коэффициенты заболеваемости наиболее часто диагностированной патологии. С целью оценки соотношения рисков (HR) была использована модель регрессии Кокса и 95% доверительный интервал (CI). В итоге, абсолютный риск смерти на 10 000 человек составил 95,5. При этом риск смерти вследствие ЛХ был равен 38,3, риск смерти в результате развития вторичных злокачественных новообразований и заболеваний ССС составил 23,9 и 13,1 соответственно. Также были определены факторы риска, повышающие частоту смертности, ими оказались применение консолидирующей лучевой терапии в дозе более 30 Гр (облучение выше диафрагмы: HR 3,8, 95% CI 1,1-12,6, выше и ниже диафрагмы HR 7,8, 95% CI 2,4-25,1), использование антрациклиновых антибиотиков (HR 2,6, 95% CI 1,6-4,3) или алкилирующих агентов (HR 1,7, 95% CI 1,2-2,5). Отношение рисков возникновения вторичных злокачественных новообразований (исключая рак молочной железы) составил HR 2,6, (95% CI 1,4-5,1), риск развития серьезной сердечно-сосудистой патологии 4,4 (95% CI 2,7-7,3). Избыточная смертность

от вторых новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний сохраняется спустя 20 лет после завершения лечения (рисунок 1).

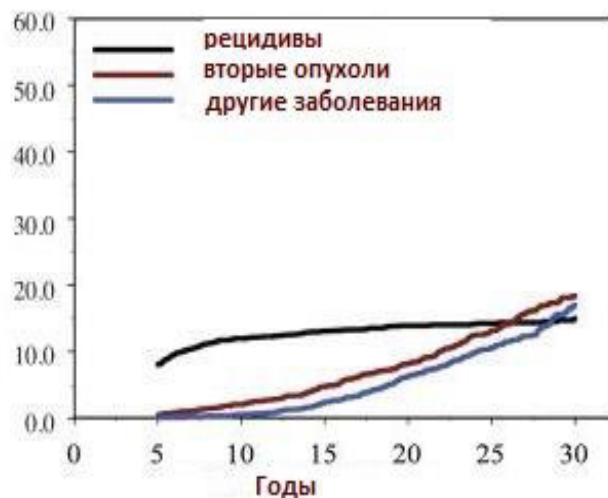


Рисунок 1 – Кумулятивная частота возникновения рецидива, вторых опухолей и других заболеваний у пациентов после лечения ЛХ (адаптировано С. Sklar, 2000).

В этом же исследовании была продемонстрирована высокая частота возникновения заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) и органов дыхания (рисунок 2): 30-летняя кумулятивная частота заболеваний легких 3-5 степени составила 5,1% (95% CI 3,3-6,9), заболеваний щитовидной железы превысила 51,1% (95% CI 44,6-57,7).

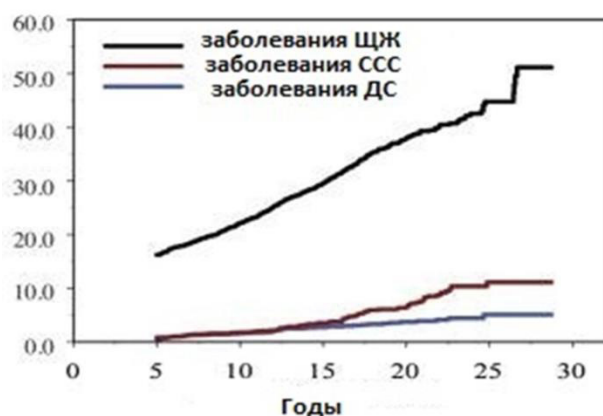


Рисунок 2 – Кумулятивная частота возникновения рецидива, вторых опухолей и других заболеваний у пациентов после лечения ЛХ; ДС – дыхательная система (адаптировано С. Sklar, 2000).

Результаты данной работы подтверждают тот факт, что частота отдаленных осложнений лечения напрямую связана не только с периодом наблюдения, но и с интенсивностью предшествующей лечебной программы, поэтому поиск оптимальных программ лечения больных с ЛХ является основным направлением клинических исследований последних лет. Результаты лечения, продемонстрированные крупными клиническими группами, привели к значительной корректировке современных подходов в терапии ЛХ у детей. Данные терапевтические программы продолжают развиваться, стремясь сбалансировать максимальный уровень выживаемости с минимизацией острой токсичности и поздних осложнений, поэтому систематизация и пополнение знаний о поздних эффектах лечения сейчас наиболее актуальна, т.к. это является основной подсказкой для терапевтической модификации лечения с целью сведения к минимуму поздних осложнений предшествующей терапии.

1.3 Дисфункция эндокринной системы после терапии лимфомы Ходжкина

1.3.1 Дисфункция щитовидной железы

как следствие терапии лимфомы Ходжкина в детстве

Большой интерес вызывает функциональное состояние эндокринной системы у пациентов, получивших лечение по поводу лимфомы Ходжкина в детском и подростковом возрасте.

Как уже говорилось выше, основным подходом к лечению ЛХ является применение цитостатической и консолидирующей лучевой терапии. Сочетание этих методов лечения не только улучшает противоопухолевый эффект, но и оказывает выраженное повреждающее действие на железы внутренней секреции, что может приводить к возникновению заболеваний щитовидной железы (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, доброкачественные и злокачественные

новообразования), гинекомастии, нарушению функции гонад (бесплодие, азооспермия, различные нарушения менструального цикла) [146].

В 90% случаев в патологический процесс при ЛХ вовлечены шейно-надключичные группы лимфатических узлов, в связи с чем область щитовидной железы оказывается в поле лучевой терапии. Поэтому пациенты, подвергшиеся облучению в детстве, в дальнейшем находятся в группе риска по развитию дисфункции ЩЖ.

В большинстве случаев в мировой литературе встречаются публикации, посвященные развитию отдаленных последствий химиолучевого лечения у взрослых, реже можно встретить результаты длительного наблюдения за пациентами, пролеченными от ЛХ в детском возрасте. Нами было проанализировано 7 исследований (таблица 2), включивших сведения о 9 736 пациентах, выживших после лечения ЛХ в детстве. В общей сложности, в 40% наблюдениях были выявлены нарушения функции щитовидной железы [87, 106, 109, 159].

Самым частым осложнением предшествующего лечения является угнетение функции ЩЖ, которое возникает в среднем спустя 5 лет после завершения лечения. В более поздние сроки (10 лет и более) может происходить возникновение рака щитовидной железы. У 6,5% пациентов появляются структурные изменения органа, которые требуют диагностической пункции и более частого динамического наблюдения [104, 116, 136]. По данным ряда авторов женский пол зарегистрирован как независимый фактор, предрасполагающий к развитию гипотиреоза [26, 88].

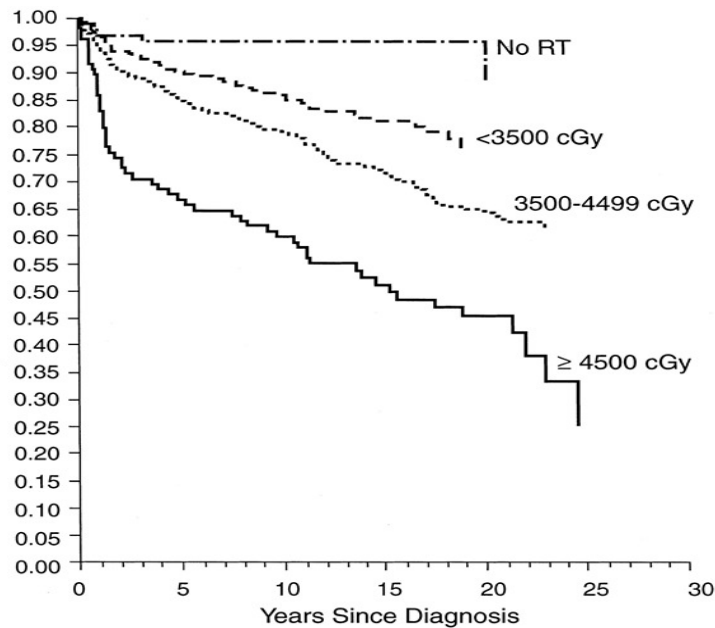
Целью одного крупного ретроспективного исследования стала оценка частоты развития дисфункции щитовидной железы после лечения ЛХ в детстве в зависимости от лучевой нагрузки [26]. В работе приняли участие 25 крупных детских онкологических центров Северной Америки. Анализу подверглись медицинские карты больных, пролеченных в период с 1970 по 1986 гг. Критериями включения в исследование были возраст на момент лечения не старше 21 года и статус ремиссии, превышающий 5 лет.

Таблица 2 – Патология щитовидной железы у пациентов с лимфомой Ходжкина

Автор	п больных	Возраст (лет)	Медиана наблюдения (лет)	ПХТ	ЛТ	Гипо- тиреоз	Гипер- тиреоз	Рак ЩЖ	Нарушение структуры ШЖ (по УЗИ)
Demirkaya M., 2011	55	10,35±4,09	5,54±3,68	55-100%	42-80%	11-21%	–	–	3-5,8%
Krawczuk-Rybak M., 2001	36	20,5±3,1	5,9±3,4	36-100%	34-94,4%	3-8,3%	–	–	3-8,3%
Zsófia M., 2007	73	32	18	73-100%	73-100%	17-23,3%	–	–	–
Ziora K., 2006	29	22	10	29-100%	29-100%	1-3,4%	–	1-3,4%	8-23,5%
Metzger M.L., 2006	461	–	11,3	–	–	19,6-42,5%	–	–	–
Metzger M.L., 2006	9 024		10,5	90-100%	90-99,9%	–	–	1	581-6,4%
Moryl-Bujakowska A., 2004	58	2,6-18,3	14,9	58-100%	58-100%	7-12%	–	–	–

Таким образом, для исследования был отобран 1 781 подходящий случай. Преобладали мужчины – 959 человек, женщин было 832. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 14 лет (диапазон 2-20 лет), средний период наблюдения – 30 лет (диапазон 12-47 лет). В лечении большинства пациентов применялась лучевая терапия (1414 пациентов или 79,4%) как в сочетании с ПХТ, так и без нее; средняя СОД составляла 35 Гр, 92 больных (5,2%) пролечено только с использованием ПХТ. Обследование пациентов включало в себя физикальное и ультразвуковое исследование ЩЖ и шейных лимфатических узлов, анализ крови на уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т4 (св. Т4) и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО). В результате у 611 (34%) больных выявлена хотя бы одна аномалия ЩЖ. Наиболее часто была диагностирована гипофункция ЩЖ (456 случаев или 74,6%), частота развития которой во много раз превышала частоту встречаемости данной патологии в здоровой популяции (относительный риск 17,1, $p=0,0001$). Проведенный многофакторный анализ показал, что каждая из следующих переменных имела независимое влияние на частоту возникновения гипотиреоза: доза облучения шеи, время, прошедшее с момента диагностики ЛХ, а также возраст на момент лечения и пол пациента. Влияние химиотерапии на патологию ЩЖ до сих пор спорно, однако в данном исследовании авторы сравнили группу пациентов, получавших химиолучевую терапию, с пациентами, в лечении которых использовалась только ПХТ. У пациентов, в лечении которых применялась СОД более 45 Гр, дисфункция щитовидной железы была выявлена в 50% случаев, при СОД от 35 до 45 Гр – в 30% наблюдений. Среди пациентов, пролеченных с использованием химиолучевой терапии или только ЛТ, заболевания ЩЖ выявлены у 28%. Больные, перенесшие только ПХТ, страдали дисфункцией ЩЖ всего в 7,6% наблюдениях (рисунок 3).

У 146 пациентов, данного исследования выявлены узловые образования ЩЖ. Период времени от лечения до возникновения морфологических изменений в органе был несколько дольше по сравнению с гипотиреозом и составил 14 лет. К факторам, влияющим на риск возникновения узлов ЩЖ, были также отнесены возраст на момент лечения ЛХ, женский пол и длительность периода наблюдения.



cGy – суммарная доза облучения – СОД в Гр.

Рисунок 3 – Вероятность развития патологии щитовидной железы после диагностики лечения ЛХ. Пациенты сгруппированы в зависимости от дозы ЛТ (адоптировано С. Sklar, 2000).

Из 146 пациентов, получавших ЛТ, у которых были выявлены узловые образования, у 11 (7,5%) пациентов был диагностирован рак. Важно отметить, что у 9 больных с раком ЩЖ не было структурных изменения паренхимы железы.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что основным терапевтическим фактором риска, оказывающим негативное воздействие на структуру и функцию ЩЖ, является лучевое воздействие на область шеи.

По данным анализа результатов исследований наиболее частым осложнением предшествующей терапии является радиационно-индуцированный гипотиреоз [55, 90, 96, 139]. В большинстве случаев он имеет субклиническое течение и проявляется в увеличении общего тиреотропина при нормальных концентрациях тироксина в сыворотке крови. Реже развиваются клинически значимый гипотиреоз, характеризующийся повышением концентрации тиреотропина в сыворотке и низкой концентрацией тироксина; данная форма заболевания сопровождается появлением головной боли, недомогания, брадикардией и артериальной гипотонией [88]. Среди наиболее важных факторов,

связанных с возникновением гипотиреоза, следует назвать общую дозу облучения, тогда как роль химиотерапии при радиационно-индуцированной дисфункции щитовидной железы не ясна и до сих пор обсуждается [60]. Гипотиреоз обычно возникает в течение 5 лет после завершения терапии, при этом пик заболеваемости наступает спустя 2-3 года после лечения [59, 139]. Однако были зарегистрированы случаи заболевания и спустя 20-25 лет [104]. При этом частота возникновения гипотиреоза напрямую зависит от дозы лучевой терапии. У пациентов, прошедших терапию ЛХ, риск гипотиреоза составляет 51% для пациентов, получавших дозы 35-45 Гр, и 40% для пациентов, получавших дозы от 30 до 36 Гр, по сравнению с 12% до 27% для пациентов, получающих дозы от 15 до 30 Гр [42, 147].

Считается, что в детском возрасте щитовидная железа наиболее подвержена воздействию ионизирующего излучения. В исследовании S. Bhatia, (2003) обследовано 212 молодых мужчин и женщин, завершивших лечение ЛХ в детстве. По данным комплексного обследования выявлено 103 случая вторых злокачественных опухолей, из них рак щитовидной железы занимал второе место. В данной популяции частота возникновения опухоли ЩЖ в 37 раз превышала частоту в здоровой популяции. Причем у детей выше частота развития фолликулярного рака по сравнению со взрослыми, для которых характерен папиллярный тип [131]. Основным фактором риска развития новообразований щитовидной железы является доза лучевого воздействия. M. Schmiegelow и соавт. (2003) сообщают о влиянии дозы радиационного воздействия на частоту развития узловых новообразований щитовидной железы. У пациентов, получавших лучевую терапию в СОД от 15 до 30 Гр и от 31 до 60 Гр, риск развития структурных аномалий ЩЖ был в 6 и 8 раз выше, чем у пациентов, получавших дозу менее 2 Гр.

В попытке минимизировать возникновение отдаленных последствий химиолучевого лечения ЛХ современные исследовательские программы основаны на выделении подгруппы пациентов, лечение которых возможно без лучевой терапии. Однако в лечении большинства пациентов промежуточной и высокой групп риска комбинация двух методов лечения остается единственным методом,

способным достигнуть высоких цифр выживаемости. Поэтому одной из основных направлений современных исследований в области терапии ЛХ у детей является максимально возможная редукция СОД, применение которой сопровождается минимальной частотой развития осложнений при сохранении высоких показателей выживаемости. По результатам работ большинства исследовательских групп (GSPON, CCG, POG, COG) минимальная терапевтическая доза лучевой терапии при условии достижения полной ремиссии после индуктивной ПХТ составляет 21 Гр. Однако по данным ряда исследований редукция дозы ЛТ до 20 Гр продолжает ассоциироваться с повышенным риском развития дисфункции щитовидной железы [42, 139, 144]. В одной из таких работ был обследован 461 пациент. Все больные пролечены с использованием от 4 до 6 циклов ПХТ (в зависимости от стадии заболевания) и консолидирующей ЛТ. СОД при этом зависела от периода лечения. Пациенты, получавшие терапию в период с 1980 по 1990 гг., получали от 33 до 36 Гр, в дальнейшем, доза ЛТ была значительно редуцирована и составляла от 15 до 20 Гр. Среди обследованных 54 пациента (11,7%) умерли, из них 27 (50%) – от прогрессирования ЛХ, 13 (24%) – от второй опухоли, 6 (11,1%) – в результате несчастного случая, оставшиеся пациенты (8-14,8%) погибли от острой кардиотоксичности ПХТ и присоединения бактериальных инфекций. В результате комплексного обследования выявлено 196 (43%) случаев гипотиреоза, в 63% наблюдениях доза лучевой терапии составляла более 21 Гр. В подтверждение этому А.А. Çağlar и соавт. (2014) изучили функциональное состояние ЩЖ у пациентов, прошедших лечение рака в детском возрасте. Как и в предыдущих исследованиях, основной патологией был гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит, выявленный у 30% и 27% пациентов соответственно. Реже были диагностированы узловые новообразования (22%) и рак ЩЖ (3,2%). Всего было обследовано 160 пациентов, средний возраст на момент лечения которых составил 8,5 лет, а период наблюдения – более 7 лет. В ходе анализа предшествующей терапии выявлено, что в большинстве случаев к развитию гипотиреоза приводила ЛТ на область шеи в СОД от 20 Гр и более, а частота возникновения паренхиматозной гетерогенности и формирование узлов ЩЖ чаще ассоциированы с воздействием дозы ЛТ от 40 Гр и выше. Не было

получено данных, свидетельствующих о воздействии ПХТ на функцию ЩЖ. Однако существуют исследования, доказывающие, что химиотерапия рака в детском возрасте ассоциирована с повышенным риском развития аутоиммунного тиреоидита [26, 59, 147].

Пациенты, получавшие терапию по поводу лимфомы Ходжкина в детском и подростковом возрасте, безусловно, находятся в группе риска по возникновению различных патологических состояний ЩЖ. Наблюдение и своевременное выявление этой патологии необходимо не только для самих пациентов, но и крайне важно для анализа поздней токсичности современных программ, что позволит целенаправленно модифицировать терапию.

1.3.2 Дисфункция половых желез после терапии лимфомы Ходжкина, проведенной в детстве

Эндокринные и половые железы очень восприимчивы к разрушающему воздействию противоопухолевой терапии. У женщин и мужчин, заболевших ЛХ, репродуктивная функция страдает как вследствие самого заболевания, так и в результате проводимого лечения [32, 43, 60].

Полихимиотерапия может приводить к дисфункции гонад и нарушению сперматогенеза (экзокринный гипогонадизм), при этом у большинства мужчин не развивается клинически значимый гипогонадизм, а уровень тестостерона остается нормальным [38, 54, 77]. Напротив, воздействие специфической терапии на женские половые железы индуцирует развитие гипогонадизма и преждевременной овариальной недостаточности [69]. Оба эти осложнения ставят под угрозу не только качество жизни пациентов, но и могут индуцировать развитие остеопороза и заболеваний ССС [60, 102]. Кроме того, степень эндокринных нарушений зависит от используемых препаратов, интенсивности режимов ПХТ и объема лучевого воздействия [39, 67, 93].

В настоящее время хорошо известно, что ПХТ является основной из причин развития половой дисфункции. Однако степень гонадотоксичности каждого химиотерапевтического агента установить непросто. Тем не менее, было доказано, что степень угнетения овариального резерва и частота наступления преждевременной менопаузы выше у женщин, в лечении которых применялись алкилирующие агенты, чем у сопоставимой по возрасту общей популяции [34, 35, 53, 69, 114]. Аналогичные данные получены и в одном из крупных популяционных исследований, проведенном Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC). В период с августа 1982 по май 2004 гг. в 4 последовательные рандомизированные клинические испытания было включено 2064 пациента с ЛХ I-II стадий в возрасте от 15 до 70 лет из 11 европейских стран. В лечении их использовались различные схемы ПХТ: МОРР, АВВД, ЕВВР, ВЕАСОРР. В качестве консолидации ремиссии применялось два режима ЛТ: субтотальное облучение всех лимфатических коллекторов (SIRT – Selective Internal Radiation Therapy) или только зон первичного поражения (IF-RT – Involved Field Radiotherapy). С целью оценки частоты возникновения и степени выраженности поздней гонадной токсичности у мужчин ежегодно определялся гормональный статус, включающий уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона. Исследование спермы осуществлялось по показаниям. Чтобы оценить влияние дозы алкилирующих агентов на частоту развития тестикулярной недостаточности у пациентов, пролеченных с использованием разных режимов ПХТ, дозу вводимых алкилирующих агентов округляли эквивалентно режиму МОРР, считая один цикл МОРР/АВВ или ВЕАСОРР эквивалентом 0,5 МОРР. Таким образом, среди 43 пациентов, получивших 1,5 эквивалента МОРР, тестикулярная дисфункция была диагностирована у 33% пациентов. Частота гонадной дисфункции прогрессивно росла с увеличением кумулятивной дозы алкилирующих препаратов: у пациентов, получивших 2, 3 и 6 циклов МОРР, процент гонадной токсичности составил 60%, 75% и 78% соответственно ($p=0,001$). Помимо частоты возникновения дисфункции половых желез, необходимо также изучить

данные о степени восстановления фертильной функции после завершения лечения, потому необходим ежегодный контроль гормонального статуса после завершения терапии ЛХ. В данном исследовании динамику уровня ФСГ удалось оценить у 101 пациента, из них у 42% произошло восстановление фертильной функции. Длительность периода восстановления зависела только от интенсивности ПХТ и доз ЛТ, в среднем нормализация гормонального статуса произошла в течение 2-х лет [44, 58, 78].

Все же большинство исследований, посвященных отдаленным побочным эффектам терапии ЛХ, основаны на обследовании взрослых пациентов. В детской практике одним из ведущих исследовательских групп, работа которых основана как на разработке программ терапии ЛХ у детей, является Немецкая исследовательская группа. Именно гонадотоксичный эффект алкилирующего агента прокарбазина явился одной из причин модификации не только доз химиотерапии, но и непосредственно схем ПХТ. Попытка отказаться от прокарбазин-содержащих режимов осуществляется с 1985 г. В течение 15 лет проведено три последовательных исследования («DAL-HD-85», «DAL-HD-90» и «GPOH-HD-95»), в которых прокарбазин был заменен на метотрексат, а затем на этопозид. Однако результаты выживаемости мальчиков программ «DAL-HD-85» и «DAL-HD-90» оказались неудовлетворительными: 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 86% по сравнению с девочками, у которых БРВ была 93% ($p=0,005$), и лечение которых осуществлялось с использованием прокарбазина. Фертильная функция была сохранена у всех мужчин благоприятной прогностической группы. Однако, уровень ФСГ, который используется в качестве суррогатного маркера фертильности, все еще был повышен у мужчин промежуточной и высокой групп риска, в лечении которых использовался режим COPP. В последующем («GPOH-HD-2002») с целью повышения эффективности лечения произведена эскалация доз этопозида на 25% (OE*PA) и осуществлена модификация режима COPP, в котором прокарбазин заменен на дакарбазин, что привело к созданию новой схемы ПХТ – COPDAC. Дакарбазин также является алкилирующим соединением, однако обладает менее

выраженным гонадотоксичным эффектом. Токсичность данного препарата давно изучена, т.к. он входит в состав базового терапевтического режима ПХТ ABVD, который используется в лечении ЛХ как у взрослых, так и у детей. Основная цель этого исследования состояла в том, чтобы показать целесообразность и эффективность OE*PA-COPDAS у мальчиков по сравнению со стандартными режимами ПХТ OPRA-COPP у девочек. Медиана наблюдения за пациентами составила 58,6 месяца. ОВ и БРВ в течение 5 лет составляли $97,4 \pm 0,7\%$ и $89 \pm 1,4\%$ соответственно. БРВ пациентов промежуточной (ТГ2) и высокой (ТГ3) терапевтических групп существенно не отличалась между мальчиками и девочками ($90,2 \pm 2,3$ и $84,7\% \pm 2,7$ соответственно, $p=0,12$) [120]. Поздние осложнения данных режимов ПХТ еще предстоит изучить, им посвящено исследование EuroNet-PHL-C1.

Наиболее благоприятной группой пациентов являются дети с локализованной стадией заболевания (выше уровня диафрагмы), получающие от 2 до 4 циклов ПХТ с или без облучения зон первичного поражения. К сожалению, около 40-50% пациентов поступают в стационары в далеко зашедших стадиях (III-IV стадии), соответственно в их лечении применяются более высокие дозы химиопрепаратов, а при вовлечении в патологический процесс лимфатических узлов малого таза в зону лучевой терапии попадают и половые железы.

Несмотря на снижение токсичности современных режимов ПХТ, их комбинация с лучевой терапией на область малого таза в большинстве случаев приводит к развитию длительной азооспермии у мужчин и преждевременной недостаточности яичников у женщин [18, 71].

Как сказано выше, в случае поражения при ЛХ лимфатических узлов области малого таза в зону ионизирующего излучения вовлекаются половые железы. Яички являются одним из самых радиочувствительных тканей, доза, приводящая к их дисфункции, составляет всего 0,15 Гр, после 2-3 Гр наступает период азооспермии, после чего полное восстановление сперматогенеза происходит в среднем в течение 3-х лет; при дозах 4-6 Гр сперматогенез восстанавливается в течение 5 лет; после 6 Гр высок риск бесплодия. Клетки

Лейдига считаются более устойчивыми к облучению. Тем не менее, доза облучения более 15 Гр может быть достаточной, чтобы привести к нарушению синтеза тестостерона. Доза в 24 Гр приводит к необратимым изменениям [98, 103].

У женщин ионизирующее излучение вызывает гибель клеток яичника, что приводит к их атрофии и уменьшению овариального резерва. Самым частым осложнением является преждевременное наступление менопаузы.

Кроме факторов, связанных с лечением, на частоту и выраженность побочных эффектов терапии оказывает влияние возраст пациентов на момент лечения [36]. Так, у женщин моложе 25 лет, получавших в качестве первичного лечения стандартную ПХТ с включением алкилирующих препаратов, аменорея возникает в 28% случаев, у женщин старше 25 лет – в 86% и у пациенток старше 40 лет – почти в 100% наблюдений. Чувствительность тканей яичника к лучевой терапии меняется с возрастом пациенток. Так, в исследованиях J. Wo (2009) и W. Wallace (2005) сообщается, что пороговой дозой облучения области малого таза, приводящей к стерильности для пациенток до 10 лет, является СОД в 18,4 Гр, для девушек до 20 лет она уже составляет 16,5 Гр, в 30 лет к необратимым изменениям яичников приводит СОД 14,3 Гр.

Известно, что риск развития бесплодия, возрастает с усилением агрессивности химиотерапии [68, 118]. В большинстве случаев исследования, направленные на изучение состояния репродуктивной функции после лечения ЛХ, основаны на обследовании взрослых пациентов. В работе M. Sieniawski (2008) проводилась оценка тестикулярной функции мальчиков после лечения лимфомы Ходжкина в разные возрастные периоды. Хотя половое развитие и уровень тестостерона были нормальными у всех пациентов, 24% обследованных имели повышенный базальный и 87,8% – повышенный стимулированный уровень ЛГ, указывающий на индуцированное химиотерапией поражение клеток Лейдига. Кроме того, у 40,5% и 53,4% мальчиков было повышение базального и стимулированного уровня ФСГ, связанное с серьезными нарушениями сперматогенеза, что подтверждено азооспермией у 4 пациентов. Тестикулярная дисфункция выявлена у пациентов, леченных как до, так и во время пубертатного

периода. Повышение базальных уровней ФСГ и ЛГ было достоверно выше у пациентов, которые получили более высокие кумулятивные дозы химиотерапии. Химиотерапия при ЛХ оказывает выраженное и, очевидно, дозозависимое действие на тестикулярную функцию у мальчиков допубертатного и пубертатного возраста, воздействуя как на функцию клеток Лейдига, так и на сперматогенез [137].

Основными маркерами преждевременной овариальной недостаточности у женщин и тестикулярной дисфункции у мужчин является снижение концентрации антимюллерового гормона (АМГ) и ингибина В (ИВ) [33]. Антимюллеров гормон, вырабатываемый растущими фолликулами, снижается с возрастом и не обнаруживается после менопаузы. Его уровень сравним с количеством первичных фолликулов и является наиболее информативным показателем овариального резерва [35]. У женщин, восстановление менструального цикла после противоопухолевого лечения не гарантирует нормальной рождаемости. Зачастую у пациентов с нормальными циклами наблюдаются аномальные уровни гормональных маркеров. Повышенная концентрация в плазме гонадотропинов, особенно ФСГ, и снижение уровня эстрадиола типичны для подростков и молодых взрослых с недостаточностью яичников. Однако нормальное значение ФСГ не исключает дисфункцию яичников. У мужчин ингибин В секретируется клетками Сертолли, и снижение его концентрации является основным показателем дисфункции сперматогенеза. Таким образом, определение концентрации данных гормонов – это высокоэффективный метод ранней диагностики фертильной дисфункции.

Основным мероприятием профилактики бесплодия, безусловно, является максимальное снижение токсичности проводимого лечения. Кроме того, существуют дополнительные меры по профилактике бесплодия как на фоне лечения, так и после его завершения. У мужчин основным способом является криоконсервация спермы, что позволяет сохранить сперматозоиды для последующего оплодотворения. Образцы спермы могут храниться годами, их использование возможно, как для внутриутробного осеменения, так и для

экстракорпорального оплодотворения. Недостатком данной процедуры является то, что прибегнуть к ней возможно только у мальчиков с 14-летнего возраста.

Для девушек пубертатного и препубертатного возраста возможна резекция яичника с криоконсервацией полученного образца. К сожалению, данный способ подходит не для всех больных и имеет существенные возрастные ограничения. Тем не менее, до настоящего времени по данным мировой литературы было зарегистрировано порядка 12 полных беременностей с использованием этого метода, и среди них только у 4 пациентов с ЛХ [99]. Наиболее приемлемым способом защиты функции яичников является подавление оогенеза благодаря применению агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг фактора (ГРФ). Однако в настоящее время практически нет исследований, посвященных гормональной профилактике бесплодия у детей, получающих цитостатическую терапию.

Проблема снижения фертильности у больных осложняется ограниченной возможностью применения мер профилактики бесплодия, используемых у взрослых, таких как оральные контрацептивы, криоконсервация спермы и яйцеклеток, так как данные методы не всегда можно применить в детской практике.

1.4 Проблема изучения семейной агрегации лимфом

Известно, что семейная агрегация злокачественных лимфом встречается достаточно редко и составляет всего 0,7-3% случаев [50, 145]. Наиболее высока частота возникновения в одной семье (в парах «родитель – ребенок» и «брат – сестра») НХЛ и лимфомы Ходжкина. Как правило, в данном случае заболевание отличается агрессивным течением и возникновением лимфом в более раннем возрасте у детей по сравнению с родителями [65, 79, 94]. Необходимо отметить, что работ, посвященных исследованию семейной агрегации злокачественных

лимфом, достаточно мало в силу редкости данной патологии. В нашем исследовании частота агрегации семейных лимфом составила 2%.

В ходе анализа данных современной литературы выяснено, что в гене KDR (VEGFR2, рецептор фактора роста эндотелия сосудов) была ранее выявлена очень редкая в популяции активирующая миссенс-мутация p.A1065T в 2 из 46 семей с ЛХ [160]. Мутация сегрегировалась с заболеванием, хотя у нескольких носителей ЛХ не была выявлена (трое из них – дети, они могли «не успеть» заболеть). Имеются независимо полученные ранее функциональные данные о значимости этой мутации [95]. М. Rotunno и соавт. (2016) нашли еще несколько кандидатных генов, но доказательства значимости мутаций в них практически отсутствуют. Также с ЛХ связывали наличие инактивирующих мутаций в гене KLHDC8B [108]. В одной семье обнаружили хромосомную перестройку, границы которой приходятся на этот ген. KLHDC8B – один из многих генов, обеспечивающих митоз, его дисфункция, кроме прочего, вероятно, приводит к появлению двуядерных клеток. То обстоятельство, что прошло много времени, а результаты никем не подтверждены – немного подозрительно. Попытки такие предпринимались [150]. Кроме того, важно, что перестройка хромосомная, хотя напрямую она и затрагивает KLHDC8B, косвенно могут быть вовлечены и другие гены. Кроме «полноценной» инактивирующей мутации авторы нашли еще редкий полиморфизм, с большей частотой встречающийся у больных, чем у здоровых. Полиморфизм этот, по меньшей мере, с неполной пенетрантностью, а может, и вообще отношения к делу не имеет. KLHDC8B тоже взяли в работу. Интересна еще одна статья авторов, предположивших, что гетерозиготное носительство мутаций в KLHDC8B связано с повышенной вероятностью рождения разнояйцевых близнецов [150].

Все вышеперечисленное доказывает актуальность проблемы лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков. Несмотря на вековой опыт лечения и несомненный успех в терапии первичных больных с ЛХ, множество проблем пока остаются открытыми. Основной из них – это поиск максимально эффективных режимов химиотерапии, обладающих минимальной токсичностью, а также

разработка программ динамического наблюдения за пациентами, излеченными от ЛХ в детском и подростковом возрасте. Учитывая обширный перечень развития поздних осложнений, в обследовании пациентов должны принимать участие врачи-онкологи, эндокринологи, кардиологи, гинекологи, маммологи и другие специалисты. Пациенты и их родители должны быть информированы о рисках развития как ранних, так и поздних осложнений лечения. Только создание единой скрининговой программы наблюдения позволит в полной мере оценить поздние «эффекты» проведенного лечения. Накопленные знания лягут в основу дальнейшей модификации современных режимов лечения.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика материала

В период с 1993 по 2015 гг. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова на базе отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей наблюдалось 143 первичных пациента с лимфомой Ходжкина. Подробная характеристика этих больных представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов с лимфомой Ходжкина (n=143)

Клиническая характеристика	п пациентов	%
Возраст (лет)		
• колебания	2-17	–
• медиана	12,6	–
Пол		
• мужчины	72	50,3
• женщины	71	49,7
Гистологический вариант		
• нодулярный склероз	117	81,8
• смешанно – клеточный вариант	16	11,2
• лимфоидное преобладания	9	6,3
• лимфоцитарное истощение	1	0,7
Стадия		
• I	9	6,0
• II	68	48,0
• III	35	24,0
• IV	31	22,0
Симптомы интоксикации		
• «А»	91	63,6
• «В»	52	36,4
Биологическая активность процесса		
• «а»	49	34,2
• «b»	94	65,8

Продолжение таблицы 3

Клиническая характеристика	п пациентов	%
Группа риска		
• 1	32	22,4
• 2	51	35,6
• 3	60	42,0
Экстранодальное поражение	71	49,7
• тимус	4	2,8
• селезенка	29	20,3
• печень	6	4,2
• кости	10	6,7
• легкие	23	16,0
• костный мозг	2	1,4
«bulky»	90	62,9
• конгломераты л/узлов ≥ 5 см	44	48,9
• МТИ $\geq 0,33$	46	51,1

Возраст больных на момент лечения составлял от 2 до 17 лет (медиана 12,6 лет). Распределение пациентов в зависимости от возраста было следующим: самой малочисленной группой были дети дошкольного возраста (от 3 до 6 лет) – 16 человек (11,0%), более часто заболевание было характерно для детей школьного возраста (от 7 до 12 лет) – 32 человека (22,0%), и самой многочисленной группой были подростки (от 13 до 17 лет) – 95 человек (67,0%) (рисунок 4).

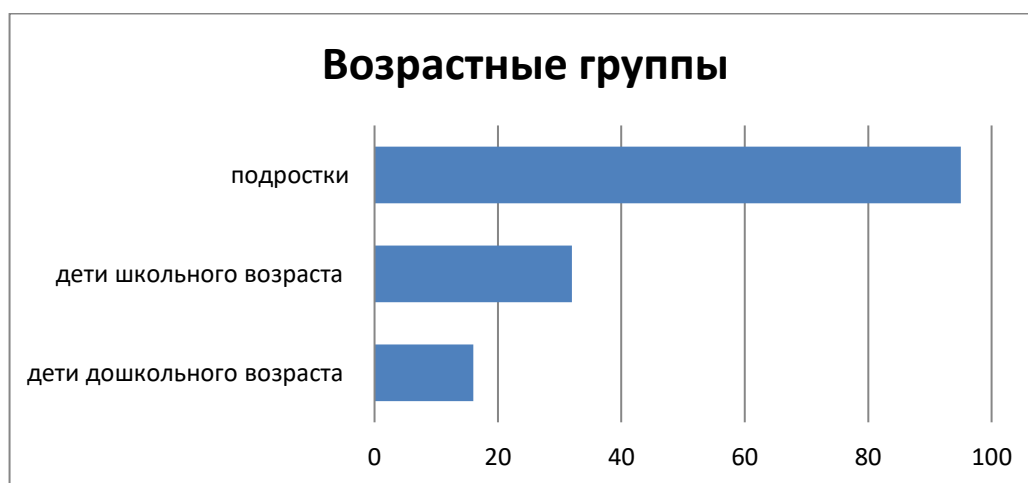


Рисунок 4 – Распределение пациентов с лимфомой Ходжкина по возрасту.

В исследуемой группе мальчиков было 72 человека (50,3%), девочек – 71 (49,7%), соотношение по полу составляло 1:1 (рисунок 5).

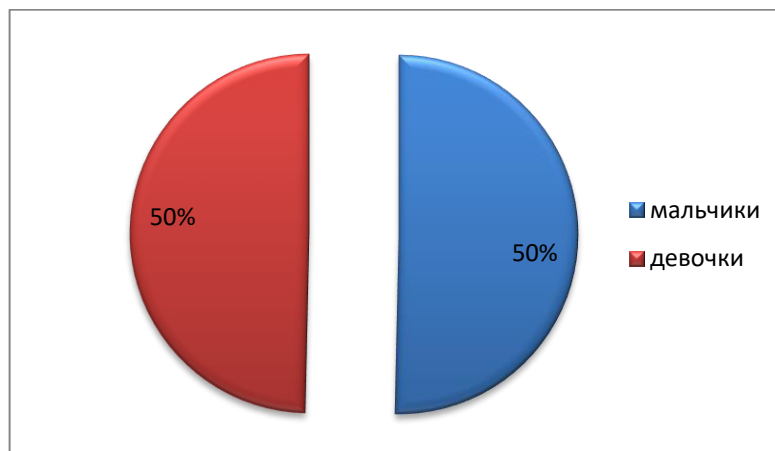


Рисунок 5 – Распределение пациентов с лимфомой Ходжкина по полу.

Однако распределение по полу в возрастных группах не было столь однородным: среди детей дошкольного и школьного возраста в значительной степени преобладали мальчики – 14 (87,5%) и 21 (65,6%) против 2 (12,5%) и 11 (34,4%) девочек соответственно. В группе подростков, напротив, численный перевес был у девочек: 58 (61,9%) против 37 (38,1%) мальчиков (рисунок 6).



Рисунок 6 – Распределение пациентов с лимфомой Ходжкина в зависимости от пола и возраста.

Все пациенты были гражданами РФ: жителями г. Санкт-Петербурга являлись 49 человек (34,0%), Ленинградской области – 43 человека (30,0%) и жителями других регионов РФ – 51 человек (36,0%) (рисунок 7).



Рисунок 7 – Распределение пациентов с лимфомой Ходжкина в зависимости от региона проживания.

Длительность анамнеза варьировала от месяца до года: у 67 (47,0%) пациентов анамнез не превышал 3-х месяцев, у 34 (24,0%) длительность анамнеза составила от 4-х до 6 месяцев, и у 42 (29,0%) анамнез был более 7 месяцев (рисунок 8).



Рисунок 8 – Распределение пациентов с лимфомой Ходжкина в зависимости от длительности анамнеза.

Во всех случаях диагноз ЛХ был подтвержден морфологическим исследованием (гистологическое исследование, ИГХ – иммуногистохимия). В большинстве случаев был диагностирован нодулярный склероз (117 человек или 82,0%) и смешанно – клеточный вариант (16 детей или 11,0%), значительно реже выявлялось лимфоидное преобладание (9 больных или 6,0 %) и однократно – лимфоидное истощение (1,0%) (рисунок 9, таблица 3).



Рисунок 9 – Распределение пациентов с ЛХ по гистологическому варианту.

В исследуемой популяции преобладали пациенты со II стадией заболевания – 68 человек (48,0%), приблизительно в равной степени была диагностирована III и IV стадии заболевания – 35 (24,0%) и 31 (22,0%) соответственно, I стадия выявлена у 9 (6,0%) больных (таблица 3).

У большинства пациентов (91 ребенок или 63,6%) на момент начала лечения симптомов интоксикации зафиксировано не было, остальные 52 (36,4%) человека предъявляли жалобы на гипертермию, потливость и/или снижение массы тела. Биологическая активность процесса была характерна для большинства пациентов – 94 (65,8%).

В исследуемой группе большинство пациентов были стратифицированы в группы промежуточного (51 или 35,6%) и неблагоприятного 60 (42,0%) риска, больные благоприятного прогноза встречались реже – 32 (22,4%).

Экстранодальное распространение заболевания диагностировано у 71 пациента (49,7%): поражение селезенки у 29 (20,3%) пациентов, легких –

у 23 (16,0%), костей у 10 (6,7%), печени у 6 (4,2%), тимуса у 4 (2,8%) и костного мозга у 2 (1,4%) больных. Для большинства пациентов были характерны местно-распространенные формы заболевания («bulky») – 90 человек (63%): МТИ \geq 0,33 выявлен у 46 (51,1%) пациентов и конгломераты лимфатических узлов \geq 5 см у 44 (48,9%).

Большинство детей подвергались химиолучевой терапии – 138 (96,5%) человек, только химиотерапевтическое лечение проведено 5 (3,5%) пациентам.

В зависимости от объема лучевой терапии пациенты были распределены следующим образом: у 103 (75,0%) детей облучались только зоны первичного поражения, у 28 (20,0%) поля ЛТ включали и смежные зоны, значительно реже ЛТ носила радикальный характер – 4 человек (3,0%), 3 (2,0%) пациентам облучалась только зона «bulky» (рисунок 10).



Рисунок 10 – Распределение пациентов с лимфомой Ходжкина в зависимости от объема лучевой терапии.

2.2 Риск-адаптированная терапия

В настоящее время современным подходом к лечению ЛХ у детей и подростков является риск-адаптированная терапия. Она подразумевает

разделение пациентов на группы в зависимости от количества неблагоприятных факторов риска. Данный подход позволяет максимально снизить токсичность проводимого лечения без потери его эффективности.

В нашей работе все пациенты, включенные в исследование получали лечение по риск-адаптированным программам. Всего пролечено 143 пациента: 42 (29,4%) человека получали терапию согласно протоколу «DAL-HD» – версии 87 и 90, 101 (70,6%) пациент пролечен согласно протоколу «СПБЛХ». Ниже приведены основные принципы данных программ.

Программа «DAL-HD»

С 1987 по 1999 гг. в отделении использовался протокол «DAL-HD» – версии 87 и 90. Исследовательской группой выделено 3 терапевтические группы (ТГ):

- 1 группа – I-IIА стадии;
- 2 группа – IIАЕ, IIВ, IIIА стадии;
- 3 группа – IIВЕ, IIIЕ А/В, IIIВ, IV А/В стадии.

В зависимости от терапевтической группы пациенты получали индуктивную ПХТ:

- в 1-й ТГ проводилось 2 цикла ОРРА (девочки), либо 2 цикла ОЕРА (мальчики);
- во 2-й ТГ – 2 цикла ОРРА/ОЕРА и дополнительно 2 цикла СОРР;
- в 3-й ТГ суммарно проводилось 6 циклов ПХТ (2ОРРА/ОЕРА и 4 СОРР) (таблица 4).

Таблица 4 – Режим введения и дозы цитостатиков в программе «DAL-HD»

Схема	Интервал между циклами	Препараты	Дозы и режим введения цитостатиков
ОРРА (девочки)	28 дней	Винкрестин Прокарбазин Преднизолон Адриамицин	1,5 мг/м ² 1-й, 8-й и 15-й дни 100 мг/м ² 1-й – 15-й дни 60 мг/м ² 1-й – 15-й дни 40 мг/м ² 1-й и 15-й дни

Продолжение таблицы 4

Схема	Интервал между циклами	Препараты	Дозы и режим введения цитостатиков
ОЕРА (мальчики)	28 дней	Винкристин Этопозид Преднизолон Адриамицин	1,5 мг/м ² 1-й, 8-й и 15-й дни 125 мг/м ² 1-й – 5-й дни 60 мг/м ² 1-й – 15-й дни 40 мг/м ² 1-й и 15-й дни
СОРР	28 дней	Циклофосфамид Винкристин Прокарбазин Преднизолон	500 мг/м ² 1-й и 8-й дни 1,5 мг/м ² 1-й и 8-й дни 100 мг/м ² 1-й – 14-й дни 40 мг/м ² 1-й – 14-й дни

Показания к коррекции сроков начала следующего цикла ПХТ

- Уровень нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9$ /л на момент начала цикла (если не связано с доказанным поражением костного мозга).
- Уровень тромбоцитов менее 25×10^9 /л на момент начала цикла (если не связано с доказанным поражением костного мозга).
- Наличие тяжелой бактериальной или грибковой инфекции с сохраняющейся системной воспалительной реакцией (фебрильная лихорадка, С-реактивный белок >70 мг/л) или органной недостаточностью (дыхательная, сердечно-сосудистая, почечная или печеночная) на момент начала цикла.
- Уровень гемоглобина не является основанием для переноса сроков начала следующего цикла, показана трансфузия эритроцитарных компонентов при наличии тяжелого анемического синдрома.

По окончании ПХТ проводилась лучевая терапия на гамматерапевтических аппаратах «РОКУС» и линейных ускорителях электронов ЛУЭ-25 и ЛУЭВ-15М1 в тормозном режиме (Ех-27,5; 15 МеВ). СОД зависела от полноты достигаемой ремиссии и составляла 25-40 Гр (СОД на легкие, печень и почки – 12-15 Гр).

Использовались следующие программы лучевой терапии:

- радикальная программа, подразумевающая под собой облучение всех лимфатических коллекторов вне зависимости от очагов первичного поражения;

- облучение очагов первичного поражения и смежных с ними лимфатических зон;
- облучение только очагов первичного поражения.

Программа «СПбЛХ»

Целью разработки оригинального протокола СПбЛХ была минимизация как ранней, так и поздней токсичности индуктивных схем ПХТ, поэтому в программу были включены режимы, не содержащие антрациклиновых антибиотиков и алкилирующих цитостатиков (или снижение суммарных доз наиболее «опасных» цитостатиков). Кроме того, для оптимизации системы стратификации на группы риска был разработан прогностический индекс. В отличие от протоколов «DAL-ND», в которых при определении группы риска (и, соответственно, числа циклов ПХТ) учитывались только стадия заболевания и наличие общих симптомов, этот прогностический индекс включал 6 неблагоприятных признаков:

- возраст более 10 лет;
- IV стадия заболевания или наличие любого экстранодального поражения (E);
- размер конгломерата ≥ 5 см и/или МТИ $\geq 0,33$;
- морфологический вариант лимфоидного истощения;
- симптомы интоксикации;
- биологическая активность процесса или подстадия «в» (которая диагностируется при наличии двух или более следующих показателей: СОЭ ≥ 30 мм/час, фибриноген ≥ 4 г/л, альбумин $\leq 40\%$, СРБ (++) и более), число лейкоцитов $\geq 12 \times 10^9$ /л, альфа-2-глобулин $\geq 12\%$).

Каждому признаку был присвоен 1 балл, величина прогностического индекса являлась арифметической суммой баллов и колебалась от 0 до 6. Таким образом, в зависимости от суммы баллов больные стратифицировались на группы низкого (1 группа, ПИ=0-2), промежуточного (2 группа, ПИ=3-4) и высокого (3 группа, ПИ=5-6) риска, что и определяло число циклов индукционной ПХТ: в 1-й группе риска проводилось 2 цикла, во 2-й – 4, в 3-й – 6 циклов. Пациенты 1 группы риска получали 2 курса ПХТ по схеме VBVP, 2 группы риска – 4 курса в альтернирующем режиме VBVP/ABVD/VBVP/ABVD, и пациенты 3 группы риска – 6 курсов соответственно VBVP/ABVD/VBVP/ABVD/VBVP/ABVD. С 2012 г.

пациенты высокой группы риска были отнесены в группу «ранней интенсификации», в лечении которых применялось 6 курсов полихимиотерапии по схеме BEACOPP – базовый (таблица 5).

Таблица 5 – Режим введения и дозы цитостатиков в программе «СПБЛХ»

Схема	Интервал между циклами	Препараты	Дозы и режим введения цитостатиков
VBVP	21 день	Винбластин Блеомицин Этопозид Преднизолон	6 мг/м ² 1-й и 8-й дни 10 мг/м ² 1-й день 100 мг/м ² 1-й – 5-й дни 40 мг/м ² 1-й – 8-й дни
ABVD	28 дней	Винбластин Блеомицин Доксорубицин Дакарбазин	6 мг/м ² 1-й и 8-й дни 10 мг/м ² 1-й и 15-й дни 25 мг/м ² 1-й – 15-й дни 375 мг/м ² 1-й и 15-й дни
BEACOPP (базовый)	21 день	Блеомицин Этопозид Доксорубицин Циклофосфамид Винкристин Прокарбазин еднизолон	10 мг/м ² 8-й дни 100 мг/м ² 1-й – 3-й дни 25 мг/м ² 1-й день 650 мг/м ² 1-й день 1,4 мг/м ² 8-й день 100 мг/м ² 1-й и 7-й дни 40 мг/м ² 1-й и 14-й дни

Для консолидации ремиссии через 2 недели после окончания лекарственной терапии при нормализации показателей крови проводилось облучение всех ранее пораженных зон. Объем и СОД лучевой терапии зависели от степени распространенности опухолевого процесса и ответа на индуктивную ПХТ: в большинстве случаев радиационному воздействию подвергались очаги первичного поражения; при наличии первичной диссеминации опухолевого процесса и хорошего ответа на ПХТ в поле ЛТ вовлекались только «bulky».

При выборе СОД облучения использовался принцип response-adapted therapy, т.е. СОД для конкретной лимфатической зоны зависела от полноты ремиссии после лекарственной терапии:

- при достижении полной ремиссии (ПР) в лимфатической зоне или при уменьшении размеров конгломератов в результате ПХТ на 75% и более СОД составляла 25 Гр;
- при регрессии опухолевых масс менее, чем на 75% – 30-36 Гр; СОД на легкие и печень – 12-15 Гр.

Проведение протокола «СПбЛХ» рассмотрено и одобрено в соответствии с нормативными документами на заседании Локального Этического Комитета ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (протокол № 105). Пациенты включались в протокол только после того, как их родители получили полную информацию о лечении и дали осознанное, добровольное согласие на участие, после подписания информированного согласия.

2.3 Методы обследования

С целью верификации и стадирования патологического процесса выполнялся диагностический комплекс согласно следующему алгоритму:

Обязательные методы исследования

- анамнез жизни, анамнез заболевания;
- физикальный осмотр;
- определение группы крови, резус-фактора;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, мочевины, креатинин, фибриноген, ЩФ, ЛДГ, СРБ, Na⁺, K⁺, Ca²⁺);
- ЭКГ;
- ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка (при наличии в анамнезе сердечно-сосудистой патологии; при наличии аускультативного сердечного шума, исключая функциональный мезосистолический);

- рентгенография органов грудной клетки с определением медиастинально-торакального индекса (норма МТИ до 1/3); носоглотки, томографическое исследование мягких тканей носоглотки и определение индекса Фуджиоки (норма $\leq 0,5$);
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, указание размеров пораженных периферических лимфатических узлов и/или очагов в органах и тканях;
- осмотр ЛОР-врача (при первичном поражении носоглотки после 2-го, 4-го и 6-го курсов);
- исследование костного мозга (трепан-биопсия костного мозга у больных с IВ, IIВ-IV стадиями);
- КТ органов грудной клетки и брюшной полости;
- радиоизотопное исследование с ^{67}Ga -цитратом;
- миело-, лиено-, гепато- и лимфосцинтиграфия.

Дополнительные методы исследования (по показаниям):

- остеосцинтиграфия;
- МРТ при костных поражениях.

Клиническая стадия определялась согласно классификации Ann Arbor (1971), дополненной рекомендациями, принятыми в Котсвольде (1989):

- **I стадия** – поражение одной группы лимфатических узлов (I) или двух смежных групп или одного экстралимфатического органа (или ткани) – (IE);
- **II стадия** – поражение двух или более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное вовлечение одного экстралимфатического органа (или ткани) и одной (или более) лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (IIE), поражение селезенки (IIS) – или несомненное пальпаторное ее увеличение, или увеличение неясно, должно быть радиологическое подтверждение очагов поражения не менее чем двумя методами визуализации (УЗИ, КТ, сцинтиграфия), если увеличение не пальпаторное, а подтверждено только радиологически и при этом не выявлено очагов – нет поражения;

- **III стадия** – поражение лимфатической системы по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным вовлечением одного экстралимфатического органа или ткани (IIIЕ), или с вовлечением селезенки (IIIС), или поражением того и другого (IIIЕС);
- **IV стадия** – диффузное или диссеминированное поражение одного и более экстралимфатических органов или тканей в сочетании или без вовлечения лимфатических узлов.

Принципы определения IV стадии (Schellong G):

- поражение легких диагностируется по КТ, биопсия не выполняется;
- поражение плевры – биопсия не требуется, если утолщение плевры и/или плеврит наблюдаются одновременно с поражением легких; при отсутствии последнего необходимо или цитологическое подтверждение по экссудату или биопсия плевры;
- вовлечение печени (при клиническом стадировании) констатируется, если двумя радиологическими методами визуализации выявлены «холодные» или гетерогенные очаги (независимо от размера печени); увеличение печени (клинически и радиологически) без очагов – нет поражения;
- костный мозг – биопсия из 2-х точек;
- редкие поражения костей, кожи, почек и других органов и тканей, не обусловленные контактным путем (Е), требуют морфологического подтверждения.

Общими симптомами заболевания считались лихорадка выше 38° С в течение трех дней, ночные профузные поты, потеря веса более, чем на 10% за последние 6 месяцев.

Верификация диагноза

С целью верификации диагноза и определения варианта ЛХ всем пациентам проводилась морфологическое исследование патологического процесса. Выполнялось рутинное окрашивание гематоксилином и эозином с последующей микроскопией. Далее каждый парафиновый блок подвергался ИГХ. В таблице 6

представлены гистологические варианты и иммунофенотипические признаки классической ЛХ.

Таблица 6 – Гистологические варианты и иммунофенотип классической ЛХ

Вариант лимфомы	Вариант	Иммунофенотип опухолевого субстрата
Классическая ЛХ	нодулярный склероз смешанно-клеточный богатый лимфоцитами лимфоидное истощение	CD30+, CD15+, CD20-/+(CD20+ около 20-40% случаев), PAX5 (слабая ядерная экспрессия), LMP1/EBER, CD45-, ВоВ.1-(В-кл. транскрипционный фактор), MUM.1+

2.4 Методы оценки полученных результатов

Оценка непосредственных и отдаленных результатов проводилась в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ (1979), а также по критериям критериями оценки ответа для злокачественных лимфом, изложенных в руководстве Международной рабочей группы [128].

Оценке подлежала опухоль, поддающаяся двумерному измерению при регистрации рентгенографическим методом (предпочтительно спиральной КТ).

С 2010 г. в перечень обязательных обследований при ЛХ стала входить ПЭТ-КТ с ФДГ – один из современных методов радионуклидной диагностики, способный оценить активность различных метаболических процессов. Данная методика применялась как для уточнения стадии заболевания при первичном обращении, так и для оценки эффективности лечения. Таким образом, проводилось минимум три исследования: до начала лечения, после завершения ПХТ, с целью оценки ее эффективности и для определения СОД консолидирующей ЛТ, и после завершения лечебной программы для подтверждения статуса ремиссии.

С целью оценки эффективности лечения по результатам ПЭТ-КТ используется 5-балльная шкала визуальной оценки (Deauville, 2009), которая подразумевает сравнение интенсивности накопления препарата в резидуальной массе с его накоплением в средостении и печени. Значения данной шкалы представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Шкала Deauville

Интенсивность накопления РФП	Значение
1 балл	нет накопления РФП в резидуальной массе
2 балла	накопление РФП в резидуальной массе ниже, чем в средостении
3 балла	накопление препарата в резидуальной массе выше, чем в средостении, но ниже, чем в правой доле печени
4 балла	накопление препарата в резидуальной массе умеренно выше, чем в правой доле печени
5 баллов	накопление препарата в резидуальной массе значительно выше, чем в печени

Предпочтительным методом оценки эффективности проводимого лечения считается ПЭТ-КТ:

- Полная ремиссия характеризуется ПЭТ-негативным статусом (Deauville ≤ 3) даже при сохраняющихся резидуальных массах.
- Частичная ремиссия – регресс $\geq 50\%$ наиболее крупных опухолевых масс при отсутствии появления новых опухолевых очагов и одного или более ПЭТ-позитивного опухолевого очага.
- Прогрессия/рецидив: появление новых опухолевых очагов более 1,5 см, или увеличение на 50% суммы диаметров по крайней мере одного из опухолевых очагов, или увеличение на 50% в одном измерении ранее существовавшего очага >1 см, или появление новых ПЭТ-позитивных опухолевых очагов (Deauville >3).

Продолжительность жизни определялась как интервал от начала специфической терапии до даты последнего наблюдения (либо смерти).

2.5 Методы оценки непосредственной токсичности режимов ПХТ, применяемых в программах «DAL-HD» и «СПБЛХ»

Оценка непосредственной токсичности режимов ПХТ, применяемых в программах «DAL-HD» и «СПБЛХ» выполнялась по критериям NCI CTCAE.

В таблице 8 представлена градация степени токсичности.

Таблица 8 – Шкала гематологической токсичности

Показатель	0 ст.	1 ст.	2 ст.	3 ст.	4 ст.
Гемоглобин (г/л)	120	100-119	80-99	65-79	<65
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	4	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	150	75-150	50-74,9	25-49,0	<25
Нейтрофилы (x10 ⁹ /л)	2	1,5-1,9	1,0-1,49	0,5-0,9	<0,5
Диспептический синдром	нет проявлений	тошнота	тошнота, переходящая в рвоту	рвота, требующая помощи	неукротимая рвота

- 0 (отсутствует).
- 1 степени (незначительная).
- 2 (умеренная).
- 3 (тяжелая).
- 4 (угрожающая жизни).

2.6 Оценка отдаленных побочных эффектов лечения

С целью выявления отдаленных осложнений лечения каждому пациенту проведено обследование в следующем объеме: клинический осмотр, определение с использованием ИФА (иммуноферментного анализа) наборов уровней тиреотропного гормона, свободного Т4 (фирма производитель наборов DRG –

Diagnostic-related groups), антител к тиреопероксидазе (фирма производитель наборов Вектор-Бест), референсные значения которых указаны в таблице 9. Проводилось ультразвуковое исследование щитовидной железы, при выявлении узловых образований более 1 см. выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) узлов с последующим цитологическим исследованием. По результатам вышеперечисленного обследования все пациенты были консультированы эндокринологом.

Таблица 9 – Тиреоидный статус

Показатели	Норма	Единицы
Свободный Т4	9,0-23,2	пмоль/л
ТТГ	0,3-4,0	мЕД/л
АТ к ТПО	≤30	Мед/л

Результаты полного обследования функции ЩЖ удалось получить у 78 пациентов. Критериями включения в исследования были возраст на момент лечения до 18 лет, статус полной ремиссии на момент обследования, период наблюдения от 6 месяцев и более. При сборе данных учитывались следующие параметры: возраст на момент заболевания, пол, степень распространенности опухолевого процесса, группа риска пациента, программа лечения, дозы лучевой терапии шейно–надключичных областей, длительность периода наблюдения (follow-up).

Подробные сведения о пациентах представлены в таблице 10.

Возраст больных на момент лечения составлял от 3 до 17 лет (средний $13,1 \pm 0,35$ лет). Соотношение по полу было одинаковым 1:1. Преобладали пациенты с локализованными стадиями заболевания – 43 (55,0%) человека, 35 (45,0%) пациентов имели поражение органов по обе стороны от диафрагмы. Все больные были стратифицированы на 3 группы риска: самой немногочисленной оказались пациенты с благоприятным прогнозом – 19 (24,0%) человек, количество пациентов промежуточной и высокой групп риска было приблизительно одинаковым: 28 (36,0%) и 31 человек (40,0%) соответственно.

Таблица 10 – Общая характеристика пациентов

Характеристика пациентов (n=78)	Количество	%
Пол:		
• мужчины	39	50
• женщины	39	50
Возраст на момент лечения:		
• средний возраст	13,1±0,35	–
• колебания (лет)	3-17	–
Стадия заболевания:		
• I, II	43	55
• III, IV	35	45
Группа риска:		
• I	19	24
• II	28	36
• III	31	40
Лучевая терапия на область шеи:		
• без лучевой терапии	1	1,3
• 20-30 Гр.	36	46,0
• 31-40 Гр.	37	47,4
• 41 Гр. <	4	5,0
Возраст на момент обследования:		
• средний возраст	21±0,6	–
• колебания (лет)	6-32	–
Период наблюдения (follow-up)		
• средний период (лет)	7,96±0,5	–
• колебания (лет)	1,0-22,6	–

Практически все дети, вошедшие в исследование, подвергались облучению шейно-надключичных лимфатических узлов. Распределение больных в зависимости от СОД лучевой терапии было следующим: 36 (46,0%) человек получили СОД в диапазоне от 20 до 30 Гр, 37 (47,4%) – в дозе от 30 до 40 Гр и 4 (5,0%) подверглись облучению в СОД превышающей 40 Гр. Один (1,3%) ребенок в связи с диффузным распространением заболевания и хорошим ответом на ПХТ лучевую терапию не получал. Средний период наблюдения за пациентами составил 7,96±0,5 лет.

Для оценки овариального резерва и тестикулярной функции у молодых мужчин и женщин, получавших лечение по программам «DAL-HD» и «СПБЛХ» в детском и подростковом возрасте, определялась концентрация антимюллерового гормона и ингибина В (референсные значения АМГ 4-6,8 нг/мл, ингибина В – 23-260 нг/мл). С целью выявления факторов, повышающих риск развития дисфункции гонад, проведен однофакторный анализ.

Аналізу фертильності после програмного лікування підверглися 52 пацієнта. Соотношение по полу было 1:1, мальчиков – 23 (44,2%), девочек – 29 (55,8%). Средний возраст на момент лечения составил $13,1 \pm 0,4$ лет (от 3 до 17 лет). В нашем исследовании преобладали пациенты с локализованными стадиями (I-II) заболевания (33 человека или 63,5%), у 19 (36,5%) детей диагностирован распространенный опухолевый процесс (III-IV стадии) (таблица 11).

Таблица 11 – Общая характеристика пациентов

Характеристика пациентов	Количество (n=52)	%
Пол:		
• мужчины	23	44,2
• женщины	29	55,8
Возраст на момент лечения:		
• средний возраст	$13,1 \pm 0,4$	
• колебания (лет)	3-17	
Стадия заболевания:		
• I, II	33	63,5
• III, IV	19	36,5
Группа риска:		
• 1 группа (низкого риска)	11	21,1
• 2 группа (промежуточного риска)	24	46,2
• 3 группа (высокого риска)	17	32,7
Лучевая терапия ниже диафрагмы:		
• да	21	40,4
• нет	31	59,6

Продолжение таблицы 11

Характеристика пациентов	Количество (n=52)	%
Возраст на момент обследования:		
• средний возраст	22±9,3	
• колебания (лет)	7-35	
Период наблюдения (follow-up)		
• средний период (лет)	8,2±0,69	
• колебания (лет)	0,6 мес. - 22 лет	
Дети в семье:		
• да	14 (24)	27
• нет	38 (73)	73

В зависимости от группы риска пациенты были распределены следующим образом: 1 группа включала 11 (21,1%) больных, 2-я – 24 (46,2%), 3-я – 17 (32,7%) детей. Тридцати одному (59,6%) ребенку ЛТ проводилась только на лимфатические коллекторы выше диафрагмы, у 21 (40,4%) пациента облучению подверглись зоны парааортальных и подвздошных лимфатических узлов. СОД колебались от 26 до 35 Гр.

Средний период наблюдения за пациентами превысил 8,2±0,69 лет (от 6 месяцев до 22 лет). Средний возраст на момент обследования способности к зачатию составил 22±9,3 года (от 7 до 35 лет). Ремиссия заболевания при этом сохранялась в 100% наблюдениях. У 14 (24,0%) из них были дети (таблице 11).

2.7 Молекулярно-генетическое тестирование больных с семейной агрегацией злокачественных лимфом

Всем пациентам был проведен анализ последовательности ДНК киназного домена гена KDR (или VGFR2 – Vascular endothelial growth factor receptor 2)

и всей кодирующей последовательности ДНК гена KLHDC8B. В таблице 12 представлены праймеры для детекции мутаций в генах KDR, KLHDC8B.

Таблица 12 – Праймеры для детекции мутаций в генах KDR, KLHDC8B

KDRex17F	AGCAATAACAAGCACACAAAAC
KDRex17R	CATTTGTCATCATCTAATGGAG
KDRex18F	GTTGTATAGTAATCCAAGTCTGTT
KDRex18R	CACATAAGCACAAAGCTACTGA
KDRex19F	GAGGGAGGGACCCCAATTA
KDRex19R	GGCCAGAGGAGTTGACTGCTT
KDRex20F	TCACTATATTAACGCTTAGTGA
KDRex20R	ACTAAAAAATAACCTGTACCAT
KDRex21F	GTAAACTTTTAAAGACTCATTTTGT
KDRex21R	GACTTTTCCCATGATCAAATTC
KDRex22F	TTATTACTCTAGCAAACCTAGAAAC
KDRex22R	GAATTACAATCCCAAACAAGCA
KDRex23F	GTCACAACAGATGTGAAAGAGATC
KDRex23R	CCTGAACACAGGTCCTGAAG
KDRex24F	TGTGTTTCAGGAACAGAGGAAG
KDRex24R	CCTGATAGACATGAAGTACAGG
KDRex25F	TGCAAGATTCAGGCTCAGG
KDRex25R	CTATATAATGGAAAGTCTTCCAG
KDRex26F	TTGTATCCTTATTTAGCATCTCAC
KDRex26R	TGGTAGCCATGAGACAGTTC
KLHDC8Bex1F	CGCCAGAGCCCGACTTCA
KLHDC8Bex1R	TCTGGGCTAACGCGCTTG
KLHDC8Bex2_1F	CTACAGGCTGCTTATTTGTTTC
KLHDC8Bex2_1R	GAACACTTGCCAAGCAAAGG
KLHDC8Bex2_2F	CTGGCAGTGAACACCATGTC
KLHDC8Bex2_2R	CCTGCTTGCCCAGAACTAC
KLHDC8Bex2_3F	GACTGCTGAGACACTGGA
KLHDC8Bex2_3R	AAGGTGTTAGGGTACCTGAAG

Продолжение таблицы 12

KLHDC8Bex3F	CCAGGACTTACCAGGGCA
KLHDC8Bex3R	CCTATGAGGATGAGGATTTCT
KLHDC8Bex4F	CCAGGTACCCCAATTCCAT
KLHDC8Bex4R	GCCCAGAACAGCCACTGC
KLHDC8Bex5F	GCTGTTCTGGGCTGTCCT

Выделение ДНК

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови проводили посредством модифицированного соль-хлороформного метода. Кровь собирали в пробирки, содержащие 0,5 мл раствора ЭДТА. Гипоосмотический лизис эритроцитов достигался посредством 3-кратного разведения 5 мл крови дистиллированной водой при температуре 44° С. Затем лейкоциты осаждали с помощью центрифугирования. Полученный осадок ресуспендировали в 1 мл раствора Трис-НС1 (рН=8,3), 1 мМ ЭДТА. Для разрушения цитоплазматических мембран клеток добавляли Тритон X – 100 до конечной концентрации 1%. Ядра осаждали центрифугированием. Осадок вновь ресуспендировали в 1 мл Трис – НС1 (рН=8,3) и лизировали посредством добавления лаурилсульфата натрия до конечной концентрации 1%. Проба инкубировалась в присутствии протеиназы К (200 мкг/мл) при 60° С в течение 12 часов. Затем к лизату добавляли раствор хлорида натрия до конечной концентрации 1,5 М и равный объем хлороформа. Экстракцию проводили в течение 30 минут и далее центрифугировали. Для осаждения ДНК к отобранному супернатанту добавляли два объема 96% этанола и оставляли на 20 минут при температуре – 20° С. Осадок собирали центрифугированием в течение 5 минут при 12 000 g. Отмывание осадка производили в 1 мл 70% этанола и затем, после центрифугирования, растворяли в 0,5 мл 200 мМ раствора ТрисЭДТА (рН=7,6). Раствор ДНК хранился при – 20° С.

Детекция мутаций в генах KDR, KLHDC8B

Детекция мутаций в генах KDR, KLHDC8B проводилась при помощи высокоточного анализа кинетики плавления продуктов амплификации (high-

resolution melting analysis, HRM). ПЦР проводилась в конечном объеме 20 мкл. Каждая реакция содержала 1 мкл раствора ДНК, 0,5 ед. ДНК-полимеразы, 1X ПЦР-буфер (pH 8,3), 2,5 mM MgCl₂, 200 мкМ каждого из четырех нуклеотидтрифосфатов, 0,3 мкМ прямого и обратного праймеров, 20X краситель Eva Green. Последовательности всех праймеров (таблица 12) были подобраны с помощью Интернет-ресурса www.ensembl.org и программы Gene Runner. Использовались следующие условия реакции: стартовая активация Taq-полимеразы при 95° С – 10 минут; 45 циклов амплификации (денатурация: 15 сек при 95° С; отжиг: 30 сек при 60° С; элонгация 30 сек при 72° С). Продукт ПЦР подвергался HRM. Оценка формы кривой плавления проводилась при помощи программного обеспечения (Precision Melting Analysis) прибора CFX96 (Bio-Rad, USA). Продукты, показавшие аномальный характер плавления, подвергались секвенированию, которое проводилось с помощью набора GenomeLab DTCS Quick Start Kit (Beckman Coulter, USA) согласно рекомендациям производителя. Продукт реакции секвенирования подвергался капиллярному электрофорезу в системе генетического анализа CEQ 8000 (Beckman Coulter, USA).

2.8 Статистическая обработка материала

Данные пациентов, включенных в исследование, были взяты из историй болезни и амбулаторных карт. Полученные результаты заносились в унифицированную карту, включающую 93 признака. Обработка сведений проводилась с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 10. Все различия считались достоверными при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p < 0,05$).

При анализе данных использовались следующие статистические методы:

- Математико-статистический анализ выживаемости методом Каплан-Мейера, при этом рассчитаны показатели общей и бессобытийной выживаемости;

с помощью Log-rank теста (логарифмического рангового теста) проводилась оценка значимости различий частот изучаемого признака в нескольких независимых группах за весь период наблюдения.

- Бессобытийная выживаемость – интервал времени от начала лечения до любого «отрицательного события», где под «событием» понимается прогрессирование, рецидив, отсутствие полной ремиссии после окончания индуктивной ПХТ, смерть от любой причины, вторая опухоль, дисфункция органов.
- Общая выживаемость – время от момента начала лечения до смерти от любой причины.
- ROC анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника), с помощью которого выявлена пороговые параметры, например, доза облучения, связанная с развитием различных дисфункций щитовидной железы; был применен статистический пакет программ для биомедицинских наук «Medcalc», version 12.2.1.0.
- Однофакторный и многофакторный анализ зависимости распределения качественных показателей (например, объективного ответа) от различных факторов путем дискриминантного анализа с пошаговым включением переменных.
- Многофакторный анализ с применением модели пропорциональных рисков Кокса методом пошагового включения для оценки влияния различных факторов, например, на частоту возникновения дисфункции щитовидной железы.

Глава 3

НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРОГРАММ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

3.1 Риск-адаптированная программа «DAL-HD90»

По программе «DAL-HD» лечение получили 42 (29,4%) человека. Средний возраст пациентов составил 10 лет (диапазон от 3 до 15 лет). Распределение по морфологическому типу было следующим: преобладал вариант нодулярного склероза (28 больных или 66,6%), смешанно-клеточный вариант выявлен у ¼ пациентов (9 или 21,4%), лимфоидное преобладание у 3-х (7,1%) пациентов, единичных случаях диагностированы варианты лимфоидного преобладания и лимфоидного истощения (по одному случаю или 2,4%).

Распределение больных по группам риска было неоднородным, преобладали пациенты прогностически неблагоприятной (18 или 43%) и промежуточной (14 или 33,2%) групп риска. Большинство современных исследований доказано, что критерием, неблагоприятно влияющим на исход заболевания, является наличие, так называемых, «bulky» и экстранодальное вовлечение [11, 31, 45]. Распространение опухоли за пределы лимфатических коллекторов в большинстве случаев было характерно для пациентов высокой группы риска (15 или 83,3%), чаще всего в патологический процесс вовлекалась селезенка (13 или 73,3%), реже в равной степени встречалось поражение легких (3 ребенка или 16,6%) и костей скелета (3 или 16,6%), в единичных случаях диагностировано поражение печени (5,5%) и костного мозга (5,5%). Местно-распространенные формы заболевания или «bulky» были свойственны в равной степени всем пациентам вне зависимости от группы риска: у 6 (60%), 9 (64,2%) и 12 (66,6%) пациентов групп низкого, промежуточного и высокого риска соответственно (таблица 13).

Таблица 13 – Характеристика пациентов программы «DAL-HD»

Характеристика	Все пациенты n=42	Группа 1 n=10	Группа 2 n=14	Группа 3 n=18
Больные	100%	23,8%	33,2%	43%
Возраст:				
• средний возраст	10,3	10,1	10	10,7
• колебания (лет)	(3-15)	(4-15)	(3-14)	(4-15)
Гистологический тип ЛХ:				
• нодулярный склероз	28 (66,6%)	5 (50%)	11 (78,5%)	12 (66,6%)
• лимфоидное преобладание	3 (7,1%)	2 (20%)	1 (7,14%)	–
• смешанно-клеточный вариант	9 (21,4%)	1 (10%)	2 (14,28%)	6 (33,3%)
• лимфоидное истощение	1(2,4%)	1 (10%)	–	–
• нодулярный тип лимфоидного преобладания	1(2,4%)	1(10%)	–	–
Экстранодальное поражение:	22 (52,3%)	1 (10%)	6 (42%)	15 (83,3%)
• тимус	2 (4,5%)	2 (20%)	–	–
• селезенка	13 (30%)	–	–	13 (73,3%)
• печень	1 (2,3%)	–	–	1 (5,5%)
• кости	3 (7,1%)	–	–	3(16,6%)
• легкие	3 (7,1%)	–	–	3(16,6%)
• костный мозг	1 (2,3%)	–	–	1 (5,5%)
• «bulky»	27(64,28%)	6 (60%)	9(64,2%)	12(66,6%)
Примечание – группа 1 – группа низкого риска, группа 2 – группа промежуточного риска, группа 3 – группа высокого риска.				

Все пациенты получали индуктивную ПХТ, по окончании которой проводилась консолидирующая лучевая терапия. В большинстве случаев радиационному воздействию подвергались первичные клинически выявленные зоны поражения (22 пациента или 52%), реже в поле лучевой терапии вовлекались лимфатические коллекторы, смежные с зонами первичного поражения (14 или 33%), 4 (10%) больным облучались все группы лимфатических узлов и органы лимфоидной ткани и 2 (5%) пациентам ЛТ не проводилась (рисунок 11).

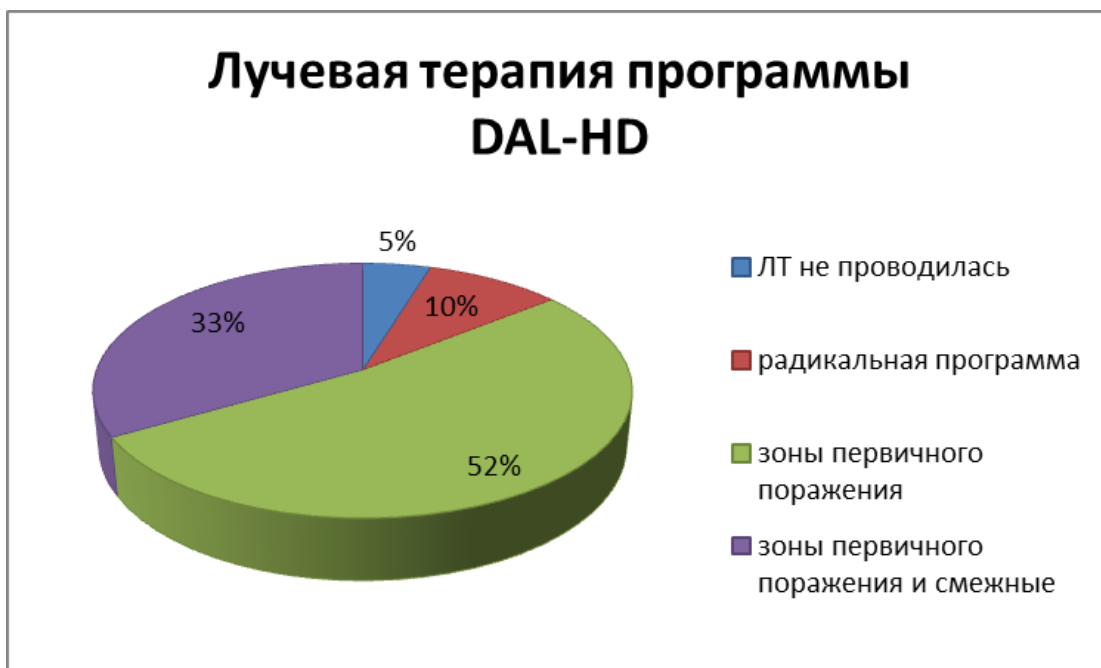


Рисунок 11 – Распределение пациентов программы «DAL-HD» в зависимости от объема лучевой терапии.

Дозы лучевой терапии зависели от полноты ремиссии, достигнутой после завершения ПХТ, и варьировали в диапазоне от 25 до 40 Гр. В лечении большинства пациентов применялись СОД от 35 до 39 Гр (14 человек или 35%), с одинаковой частотой были применены доза ЛТ более 40 Гр (10 или 25%) и дозы в диапазоне от 30 до 34 Гр (10 или 25%). У 6 (15%) больных лучевая нагрузка составила менее 29 Гр (таблица 14).

Таблица 14 – Распределение пациентов программы «DAL-HD» в зависимости от СОД

СОД, Гр	Число больных	%
25-29	6	15
30-34	10	25
35-39	14	35
40 и более	10	25
Всего	40	100

3.2 Непосредственная токсичность программы «DAL-HD»

Группа низкого риска

В ходе лечения пациентов группы низкого риска мы столкнулись со следующими осложнениями: в равной степени ПХТ привела к развитию нейтропении 1-2 ст. и 3-4 ст. (20% наблюдений), что потребовало проведения антибактериальной, противогрибковой терапии. Диспептический синдром, проявляющийся тошнотой и рвотой, развился у 60% пациентов, осложнения в виде гипотрофии различной степени выраженности встретились у 20% пациентов (таблица 15).

Таблица 15 – Непосредственная токсичность полихимиотерапии программы «DAL-HD»

Показатели	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Число больных	42	10 (23,8%)	14 (33,3%)	18 (42,9%)
Гематологическая токсичность				
Нейтропения 1-2 ст.	10 (23,8%)	2 (20%)	2 (14,2%)	6 (33,3%)
Нейтропения 3-4 ст.	10 (23,8%)	2 (20%)	4 (28,5%)	4 (22,2%)
Тромбоцитопения 1-2 ст.	5 (11,9%)	–	2 (14,2%)	3 (16,6%)
Тромбоцитопения 3-4 ст.	3 (7,1%)	–	1 (7,14%)	2 (11,1%)
Анемия 1-2 ст.	9 (21,4%)	2 (20%)	3 (21,42%)	4 (22,2%)
Анемия 3-4 ст.	4 (9,5%)	–	2 (14,2%)	2 (11,1%)
Негематологическая токсичность				
Тошнота, рвота 1-2 ст.	15 (35,7%)	3 (30%)	4 (28,5%)	8 (44,4%)
Тошнота, рвота 3 ст.	16 (38%)	3 (30%)	7 (50%)	6 (33,3%)
Гипотрофия 2-3 ст.	13 (31%)	2 (20%)	6 (42,85%)	5 (27,7%)
Острая кардиотоксичность	5 (11,9%)	1 (10%)	2 (14,2%)	2 (11,1%)
Подострая кардиотоксичность	2 (4,8%)	–	–	2 (11,1%)
Пневмофиброз	8 (19%)	1 (10%)	1 (7,14%)	6 (33,3%)

Группа промежуточного риска

Гематологическая токсичность программы «DAL-HD» группы промежуточного риска проявлялась развитием нейтропении 1-2 ст. в 14,2% наблюдениях, нейтропении 3-4 ст. в 28,5% случаев, тромбоцитопения 1-2 ст. была выявлена у 14,2% детей, 4 ст. – у 7,1%. Диспептический синдром беспокоил большинство пациентов (78,5%), в 2-х случаях (42,8%) он привело к развитию гипотрофии 2-3 ст. (таблица 15).

Группа высокого риска

Гематологическая токсичность была ведущим осложнением ПХТ у пациентов группы высокого риска (таблица 15). Одним из самых частых являлось развитие нейтропении различной степени выраженности: нейтропения 1-2 ст. встретилась у трети пациентов (33,3%), 3-4 ст. – у 22,2% пациентов, фебрильная нейтропения – у 16,6% пациентов. Анемия 1-2 ст. и 3-4 ст. зарегистрирована в 22,2% и 11% пациентов соответственно; тромбоцитопения 1-2 ст. отмечена в 6,6% наблюдений, 3-4 ст. – у 11% пациентов.

Негематологическая токсичность характеризовалась в основном эметогенной токсичностью 3 ст., требующей медицинской помощи (77,7%), а развитие гипотрофии выявлено у половины больных (61%); в 2-х случаях (4,7%) встретился токсический гепатит (таблица 15).

3.3 Риск-адаптированная программа «СПБЛХ-05»

Согласно программе «СПБЛХ» пролечен 101 пациент, средний возраст которых составил 13,6 лет (диапазон от 4 до 17 лет). Наиболее многочисленными терапевтическими группами были группы неблагоприятного (42 или 41,6 %) и промежуточного (37 или 36,6%) риска (таблица 16).

Распределение в зависимости от морфологического варианта лимфомы Ходжкина было следующим: нодулярный склероз выявлен у 89 (88,1%)

пациентов, в равной степени диагностировано лимфоидное преобладание и смешанно-клеточный вариант: у 5 (4,95%) и 7 (6,9%) пациентов соответственно.

Таблица 16 – Характеристика пациентов программы «СПБЛХ»

Характеристика	Все пациенты n=101	Группа 1 n=22	Группа 2 n=37	Группа 3 n=42
Число больных	100%	21,8%	36,6%	41,6%
Средний возраст	13,6	12,3	13,3	14,5
Гистологический тип ЛХ				
нодулярный склероз	89 (88,1%)	19 (86,36%)	31 (83,78%)	39 (92,8%)
лимфоидное преобладание	5 (4,95%)	1 (4,54%)	3 (8,1%)	1 (2,38%)
смешанно-клеточный вариант	7 (6,9%)	2 (9%)	3 (8,1%)	2 (4,76%)
лимфоидное истощение	–	–	–	–
нодулярный тип лимфоидного преобладания	–	–	–	–
Экстранодальное поражение	49 (48,5%)	3 (13,6%)	6 (16,2%)	43 (87,7%)
тимус	3 (6,1%)	3 (13,6%)	–	–
селезенка	16 (32,6%)	–	3 (50%)	13 (38,2)
печень	5 (10,2%)	–	2 (33,3%)	3 (6,9)
кости	7 (14,2%)	–	1 (16,6%)	6 (13,9)
легкие	20 (40,8%)	–	–	20 (46,5)
костный мозг	1 (2%)	–	–	1 (2,32)
мягкие ткани	–	–	–	–
«bulky»	58 (57,4%)	11 (61,1%)	19 (51,3%)	29 (69,0%)

Экстранодальное распространение опухоли в большинстве случаев было характерно для пациентов высокой группы риска (43 или 87,7%), реже для больных промежуточной и низкой групп: 6 (16,2%) и 3 (13,2%) соответственно. При этом самыми частыми органами мишенями были легкие (20 больных или 40,8%), селезенка (6 или 32,6%), реже кости (7 или 14,2%), печень (5 или 10,2%), тимус (3 или 6,1%), в одном случае (2%) было диагностировано поражение костного мозга. Местно-распространенные проявления заболевания («bulky») были характерны для пациентов всех прогностических групп: в группе высокого

риска местно-распространенная форма выявлена у 29 (69%) больных, в группе промежуточного риска – у 19 (51,3%) и в группе низкого риска – у 11 (61,1%) пациентов (таблица 16).

Все пациенты программы «СПБЛХ» получали индуктивную ПХТ согласно выбранной стратификационной группе. Консолидирующая лучевая терапия была проведена большинству пациентов (98 или 97%), в лечении 3-х (3%) больных использованы только химиотерапевтические режимы. В зависимости от объема лучевой нагрузки пациенты были распределены следующим образом: в большинстве случаев радиационному воздействию подвергались очаги первичного поражения – 81 пациент (80%), реже в поле ЛТ были вовлечены зоны «bulky» и смежные с ними зоны лимфатических коллекторов (14 или 14%) и у 3-х (3%) пациентов облучались только зоны «bulky» (рисунок 12).



Рисунок 12 – Распределение пациентов программы «СПБЛХ» в зависимости от объема лучевой терапии.

В таблице 17 представлены сведения о дозе облучения пациентов, включенных в исследование. Треть больных (31 или 31,6%) получили дозу 31-35 Гр, 34 пациента (34,7%) – дозу 26-30 Гр, 7 (7,2%) – 21-25 Гр, 5 (5,1%) – 15-20 Гр, доза, превышающая 36 Гр, дана 21 больному (21,4%).

Таблица 17 – Распределение пациентов программы «СПБЛХ» в зависимости от СОД

СОД, Гр	Число больных	%
15-19	5	5,1
20-25	7	7,2
26-29	34	34,7
30-34	31	31,6
35-40	21	21,4
Всего	98	100

3.4 Непосредственная токсичность программы «СПБЛХ-05»

Группа низкого риска

У пациентов низкой группы риска отмечена лишь гематологическая токсичность с развитием нейтропении 3-4 ст. у 20% пациентов и фебрильной нейтропении в 4,5% наблюдений (таблица 18).

Группа промежуточного риска

У пациентов промежуточной группы риска были умеренно выраженные явления депрессии кроветворения: нейтропения 1-2 ст. наблюдалась в 5,4% наблюдений, 3-4 ст. – в 10,8% случаев, фебрильная нейтропения – у одного пациента (2,7%). Диспептические расстройства отмечались значительно реже – в 16,2% наблюдениях и в большинстве своем были купированы введением антиэмических препаратов, случай гипотрофии зарегистрирован однократно (2,7%) (таблица 18).

Группа высокого риска

Гематологическая токсичность пациентов высокой группы риска была умеренно выраженной и обратимой: наиболее частым проявлением было развитие нейтропении 1-4 ст. (22,2%) и в одном случае (3,7%) – фебрильной нейтропении.

Анемия 1-3 ст. была выявлена у 14,8% и не требовала заместительной гемотрансфузии. Эметогенность химиопрепаратов на фоне стандартной инфузионной терапии и использования противорвотных препаратов была минимальна (18,5%), случаи гипотрофии 2 ст. были зарегистрированы дважды (7,4%). Поражения слизистых оболочек проявлялись стоматитами 2 ст. у 19% пациентов.

Таблица 18 – Непосредственная токсичность полихимиотерапии программы «СПБЛХ»

Показатели	Все пациенты n=101	Группа 1 n=22	Группа 2 n=37	Группа 3	
				3ABVD/3VBVP n=27	6BEACOPP n=15
Гематологическая токсичность					
Тошнота, рвота 1-2 ст.	14 (13,8%)	2 (9%)	5 (13,5%)	3 (11,1%)	4 (26,6%)
Тошнота, рвота 3-4 ст.	5 (4,95%)	–	1 (2,7%)	2 (7,4%)	2 (13,3%)
Гипотрофия 2-3 ст.	5 (4,9%)	–	1 (2,7%)	2 (7,4%)	2 (13,3%)
Лейкопения 1-2 ст.	13 (12,8%)	2 (9,0%)	2 (5,4%)	3 (11,1%)	6 (40%)
Лейкопения 3-4 ст.	12 (11,8%)	2 (9,9%)	4 (10,8%)	3 (11,1%)	3 (20%)
Анемия 1-2 ст.	8 (7,9%)	1 (4,5%)	2 (5,4%)	2 (7,4%)	3 (20%)
Анемия 3-4 ст.	–	–	–	2 (7,4%)	3 (20%)
Тромбоцитопения 1-4 ст.	–	–	–	–	3 (20%)
Негематологическая токсичность					
Острая кардиотоксичность	7 (6,9%)	–	1 (2,7%)	2 (7,4%)	4 (26,6%)
Подострая кардиотоксичность	4 (3,9%)	–	2 (5,4%)	–	2 (13,3%)
Пневмофиброз	12 (11,8%)	1 (4,5%)	6 (16,2%)	4 (14,8%)	1 (6,6%)

У 15 пациентов неблагоприятной прогностической группы, получающих терапию по схеме BEACOPP–базовый, были отмечены следующие токсические эффекты: у 40% больных выявлена нейтропения 1-2 ст., у 20% – нейтропения 3-4 ст., у 13,3% – фебрильная нейтропения, у 40% – анемия 1-3 ст., у 20% – тромбоцитопения. У 13,3% пациентов диагностирована гипотрофии 2 ст. Статистической разницы в токсичности между режимом BEACOPP – базовый и 6 курсами ПХТ в режиме VBVP/ABVD не было получено (таблица 18).

3.5 Сравнение токсичности риск-адаптированных программ «DAL-HD-90» и «СПБЛХ-05»

При сравнении непосредственной токсичности режимов ПХТ, применяемых в программе «DAL-HD» и «СПБЛХ» у пациентов группы благоприятного и промежуточного прогноза, статистически достоверных различий в развитии гематологической токсичности получено не было. Однако терапия согласно программе «DAL-HD» сопровождалась более выраженным эметогенным действием с развитием тошноты и рвоты 3-4 ст. ($p=0,008$) и гипотрофии 2-3 ст. ($p=0,003$). В группе пациентов программы «СПБЛХ» данные осложнения встречались крайне редко.

Терапия пациентов высокой группы риска, безусловно, сопровождалась умеренно выраженными гематологическими осложнениями в группах обеих лечебных программ. Достоверные различия были зафиксированы также при сравнении частоты возникновения диспептических осложнений: эметогенная токсичность различной степени выраженности с развитием гипотрофии была выявлена у половины больных всех групп риска программы «DAL-HD», по сравнению с программой СПБЛХ ($p=0,01$; $p=0,034$; $p=0,07$ соответственно) (таблица 19).

Таблица 19 – Токсичность полихимиотерапии программ «DAL-HD» и «СПБЛХ» в зависимости от группы риска

Показатели	Группа 1		р	Группа 2		р	Группа 3			р ¹ DAL-HD/ 3 ABVD/ 3 VBVP	р ² 3 ABVD/ 3 VBVP/ 6 BEACOPP
	DAL-HD число (%)	СПБЛХ число (%)		DAL-HD число (%)	СПБЛХ число (%)		DAL-HD число (%)	СПБЛХ			
								3 ABVD/ 3 VBVP число (%)	BEACOPP число (%)		
Число больных	10	22		14	37		18	27	15		
Гематологическая токсичность											
Нейтропения 1-2 ст.	2(20)	2 (9)	0,36	2 (14,2)	2 (5,4)	0,3	6 (33,3)	3 (11,1)	6 (40)	0,07	0,028
Нейтропения 3-4 ст.	2 (20)	2 (9)	0,36	4 (28,5)	4 (10,8)	0,13	4 (22,2)	3 (11,1)	3 (20)	0,27	0,43
Тромбоцитопения 1-2 ст.	–	–	–	2 (14,2)	–	0,07	3 (16,6)	–	2 (13,3)	0,05	–
Тромбоцитопения 3-4 ст.	–	–	–	1 (7,14)	–	0,27	2 (11,1)	–	1 (6,6)	0,15	–
Анемия 1-2 ст.	2 (20)	1 (4,5)	0,22	3 (21,4)	2 (5,4)	0,11	4 (22,2)	2 (7,4)	3 (20)	0,16	0,22
Анемия 3-4 ст.	–	–	–	2 (14,2)	–	0,07	2 (11,1)	2 (7,4)	3 (20)	0,66	0,22
Негематологическая токсичность											
Тошнота, рвота 1-2 ст.	3 (30)	2 (9)	0,16	4 (28,5)	5 (13,5)	0,19	8 (44,4)	3 (11,1)	4 (26,6)	0,01	0,19
Тошнота, рвота 3 ст.	3 (30)	–	0,02	7 (50)	2 (5,4)	0,008	6 (33,3)	2 (7,4)	2 (13,3)	0,03	0,53
Гипотрофия 2-3 ст.	2 (20)	–	0,09	6 (42,9)	1 (2,7)	0,003	5 (27,7)	2 (7,4)	2 (13,3)	0,07	0,53
Острая кардиотоксичность	1 (10)	–	0,31	2 (14,2)	2 (5,4)	0,3	2 (11,1)	2 (7,4)	4 (26,6)	0,52	0,08
Подострая кардиотоксичность	–	–	–	–	2 (5,4)	0,5	2 (11,1)	–	2 (13,3)	0,15	0,05
Пневмофиброз	1 (10)	1 (4,5)	0,55	1 (7,1)	16,2 – 6	0,4	6 (33,3)	4 (14,8)	1 (6,6)	0,14	0,06

Несмотря на достаточно низкие кумулятивные дозы доксорубицина, используемые в схемах ПХТ (OPPA, OEPА, COPP, ABVD, BEACOPP), в нашей выборке пациентов были зарегистрированы проявления кардиотоксичности. У больных, получавших терапию согласно программе «DAL-HD», данное осложнение было диагностировано в 16,6% случаях (таблица 19). Во всех наблюдениях отмечены изменения на ЭКГ в виде синусовой тахикардии, нарушения процессов реполяризации, удлинения интервала QT. У 2 пациентов (1,4%) введение доксорубицина осложнилось развитием синкопального состояния, брадикардией и болями в сердце. На фоне ПХТ программы «СПБЛХ» токсическое повреждение сердечной мышцы отмечено у 10,8% пациентов, в большинстве случаев она носила бессимптомный характер. У 4 пациентов (26,6%) высокой группы риска, получавших терапию по схеме BEACOPP-базовый, отмечены клинические признаки трофического повреждения миокарда в виде появления коллаптоидной реакции, кардиалгии, а по данным обследования (ЭКГ, ЭХО-КГ) диагностированы выраженные проявления токсического воздействия на сердечную мышцу в виде нарушения процессов реполяризации, снижения фракции выброса левого желудочка более чем на 10%.

Спустя 3-4 месяца после завершения лучевой терапии у части больных по данным контрольной рентгенограммы органов грудной клетки отмечено развитие пневмофиброза. У пациентов программы «DAL-HD» данное осложнение диагностировано у 19%, программы «СПБЛХ» – у 11,8% наблюдаемых (таблица 19). Во всех случаях пневмофиброз не сопровождался клинической симптоматикой и был «случайной» находкой.

Глава 4

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПРОГРАММ «DAL-HD» И «СПБЛХ»

4.1 Выживаемость пациентов общей группы

С целью анализа эффективности терапии проведена оценка показателей 10-летней общей и бессобытийной выживаемости.

Благодаря проведенному лечению долгосрочных показателей выживаемости удалось достичь у более чем 90% пациентов: общая и бессобытийная 10-летняя выживаемость составила $94,3 \pm 2\%$ (рисунок 13) и $87 \pm 3,2\%$ (рисунок 14) соответственно.

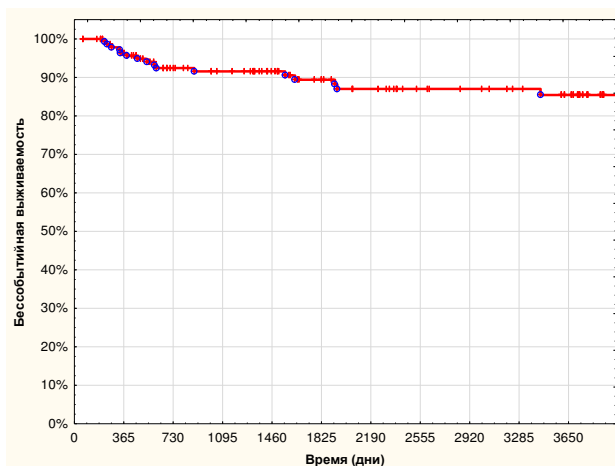


Рисунок 13 – 10-летняя общая выживаемость пациентов с ЛХ.

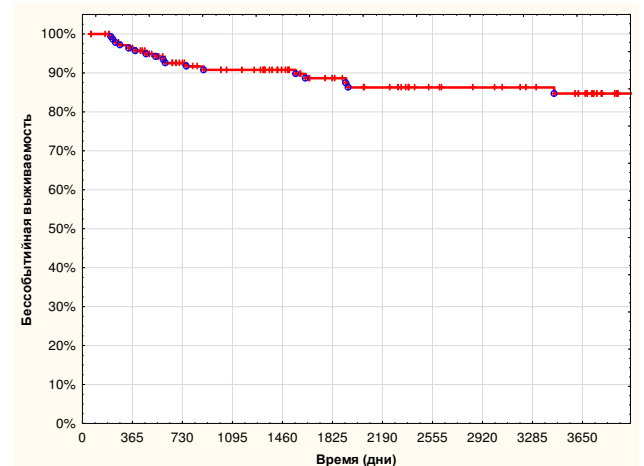


Рисунок 14 – 10-летняя бессобытийная выживаемость пациентов с ЛХ.

4.2 Выживаемость пациентов с ЛХ, получавших лечение по программе «DAL-HD»

Показатели общей и бессобытийной 10-летней выживаемости больных, получивших лечение по программе «DAL-HD», были следующими: ОВ составила $88,4 \pm 5,5\%$ (рисунок 15) и БСВ – $77,2 \pm 7,2\%$ (рисунок 16).

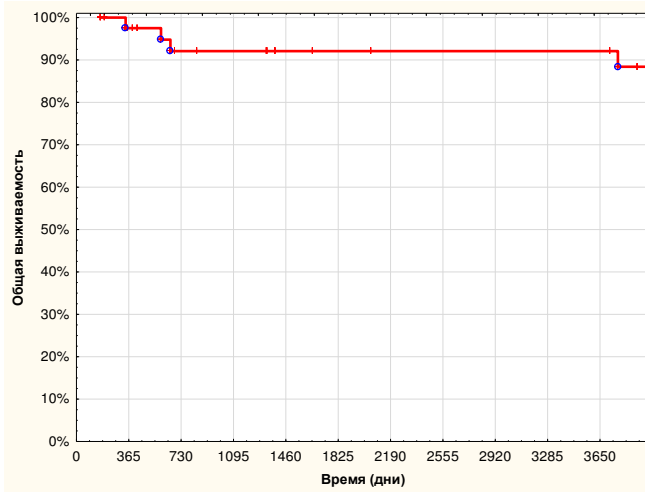


Рисунок 15 – 10-летняя общая выживаемость пациентов программы «DAL- HD».

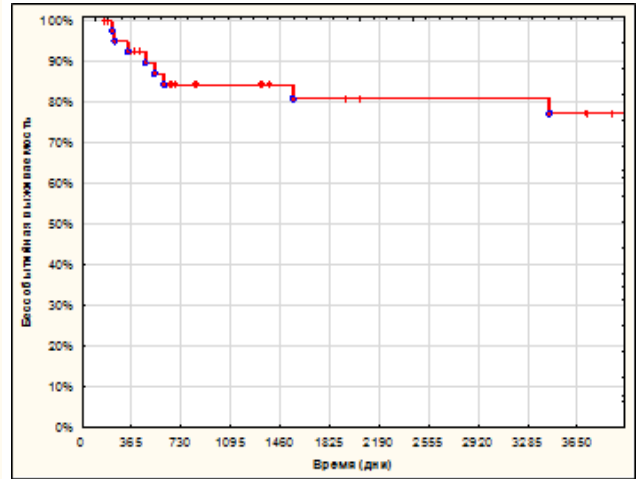


Рисунок 16 – 10-летняя бессобытийная выживаемость пациентов программы «DAL-HD».

Наиболее высокие показатели 10-летней ОВ выявлены у пациентов группы благоприятного прогноза, выживаемость которых была достигнута в 100% случаев, однако уровень 10-летней БСВ данных больных был неудовлетворительным и составил $80,0 \pm 10,4\%$ (рисунок 17).

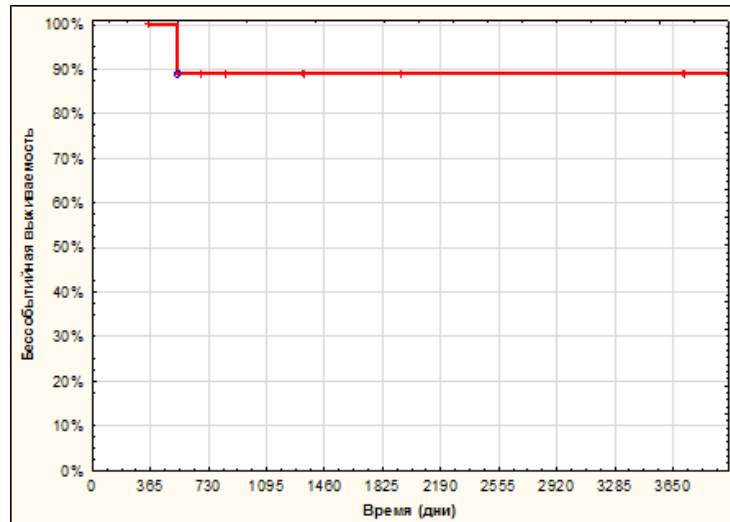


Рисунок 17 – 10-летняя бессобытийная выживаемость пациентов 1 группы риска программы «DAL-HD» (n=10).

Показатели 10-летней ОБ и БСВ пациентов промежуточной и высокой групп риска были следующими: ОБ $82,4\% \pm 11,2\%$ (рисунок 18). БСВ $74,0 \pm 12,9\%$ (рисунок 19); ОБ $88,2 \pm 7,8\%$ (рисунок 20), БСВ $75,1 \pm 10,9\%$ (рисунок 21) соответственно.

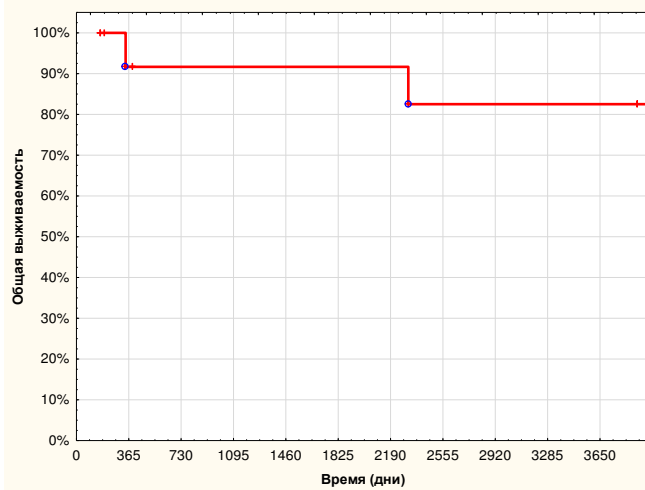


Рисунок 18 – 10-летняя общая выживаемость пациентов 2 группы риска программы «DAL- HD» (n=14).

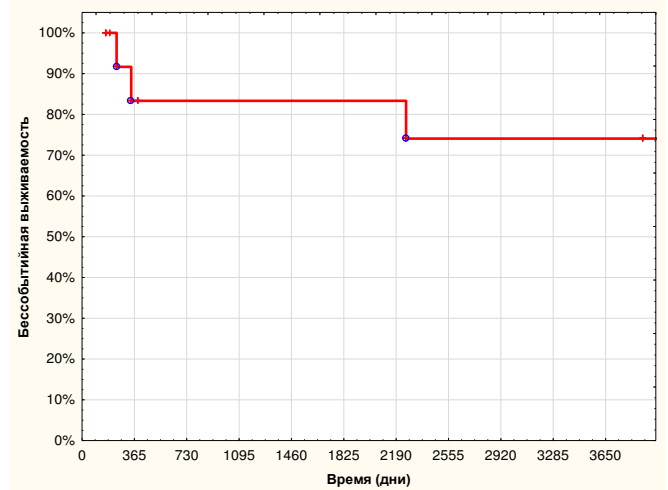


Рисунок 19 – 10-летняя бессобытийная выживаемость пациентов 2 группы риска программы «DAL-HD» (n=14).

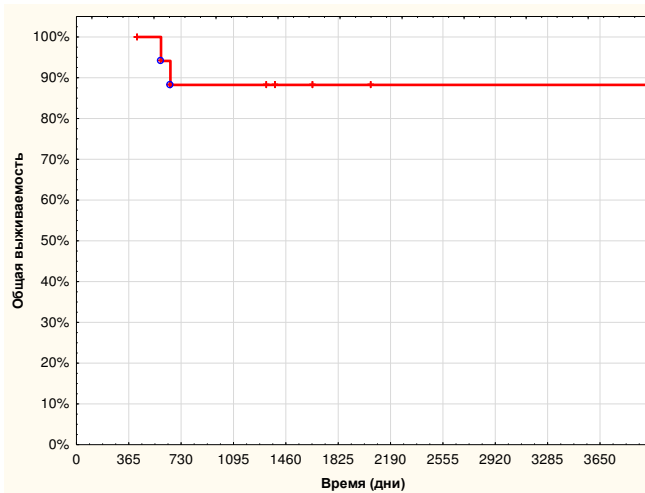


Рисунок 20 – 10-летняя общая выживаемость пациентов программы 3 группы риска «DAL- HD» (n=18).

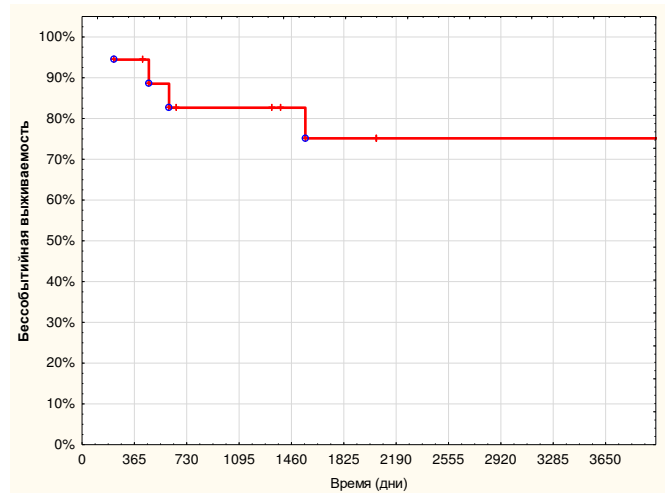


Рисунок 21 – 10-летняя бессобытийная выживаемость пациентов 3 группы риска программы «DAL-HD» (n=18).

4.3 Выживаемость пациентов с ЛХ программы «СПБЛХ»

Проведена оценка уровня 10-летней ОБ и БСВ программы «СПБЛХ»; ОБ и БСВ данной когорты больных составили $93,6 \pm 3,8\%$ (рисунок 22) и $87,6 \pm 4,1\%$ (рисунок 23) соответственно.

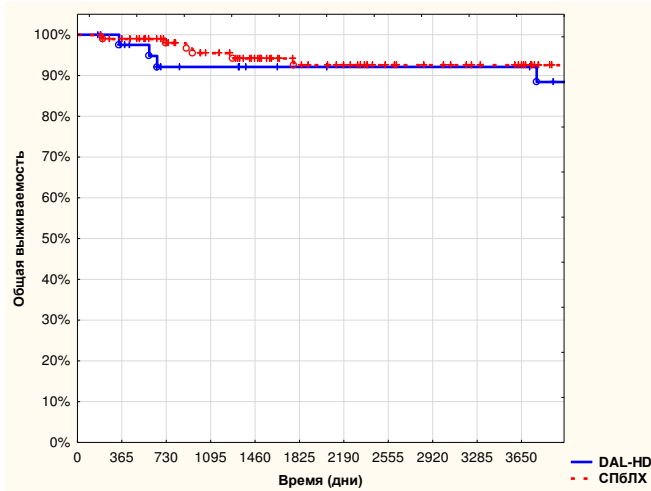


Рисунок 22 – 10-летняя общая выживаемость пациентов с ЛХ программы «СПБЛХ».

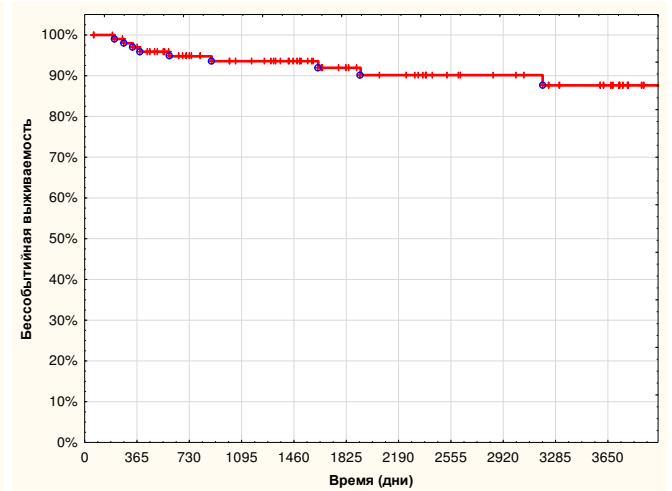


Рисунок 23 – 10-летняя бессобытийная выживаемость пациентов с ЛХ программы «СПБЛХ».

У пациентов группы благоприятного прогноза уровень ОБ составил 100%, БСВ превысила 90% ($92,6 \pm 6,8\%$) (рисунок 24).

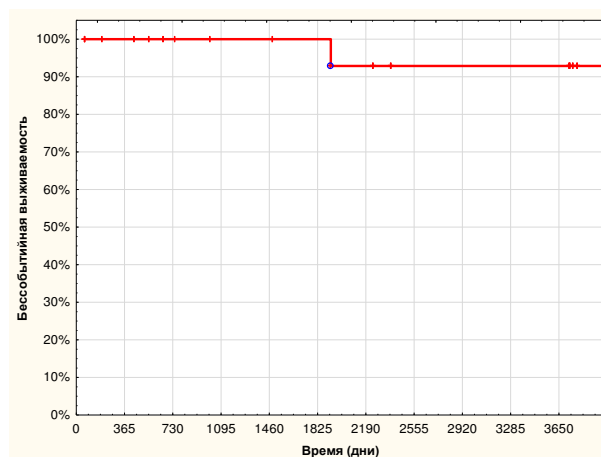


Рисунок 24 – 10-летняя бессобытийная выживаемость пациентов 1 группы риска с ЛХ программы «СПБЛХ» (n=22).

Показатели выживаемости пациентов промежуточной группы риска также превышали 90%: 10-летняя ОБ и БСВ составила $96\pm 3,7\%$ (рисунок 25) и $90\pm 5,2\%$ (рисунок 26) соответственно.

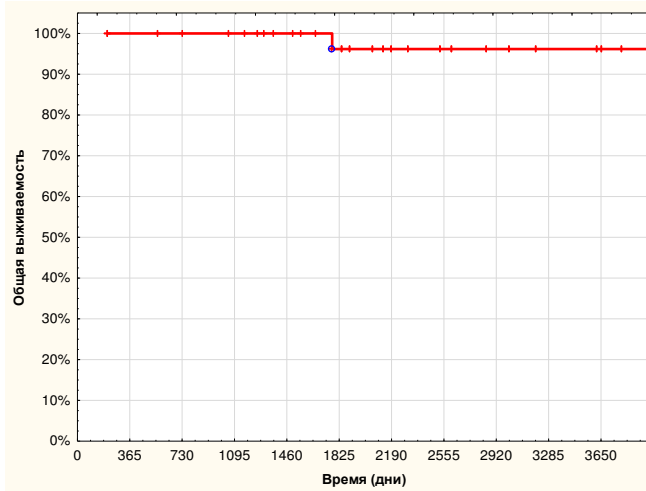


Рисунок 25 – 10-летняя общая выживаемость пациентов 2 группы риска с ЛХ программы «СПБЛХ» (n=37).

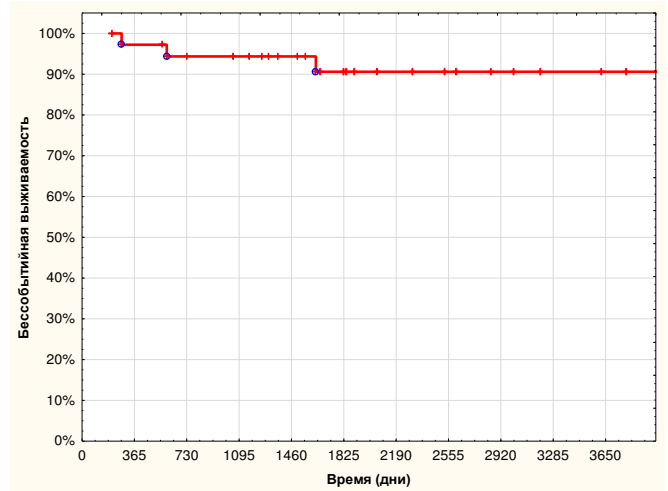


Рисунок 26 – 10-летняя бессобытийная выживаемость пациентов 2 группы риска с ЛХ программы «СПБЛХ» (n=37).

В лечении пациентов группы неблагоприятного прогноза применялось два режима ПХТ: 27 (64,3%) пациентам с целью индукции ремиссии проведено 6 курсов ПХТ по схеме «3VBVP/3ABVD» в альтернирующем режиме, 15 (35,7%) больным – 6 курсов ПХТ по схеме ВЕАСОРР-базовый. При сравнении показателей выживаемости данной когорты больных статистически достоверных различий не получено. ОБ пациентов режима «3VBVP/3ABVD» составила $83,0\pm 7,7\%$, режима ВЕАСОРР-базовый $90\pm 9,4\%$ ($p=0,48$) (рисунок 27).

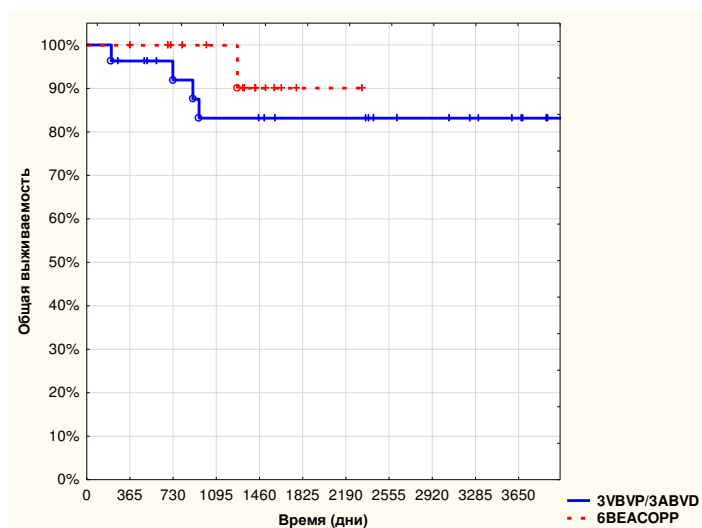


Рисунок 27 – 10-летняя общая выживаемость пациентов 3 группы риска с ЛХ программы «СПБЛХ».

БСВ пациентов режима «3VBVP/3ABVD» и 6BEACOPP – базовый составила $83 \pm 7,3\%$ и $90 \pm 9,4\%$ соответственно ($p=0,47$) (рисунок 28).

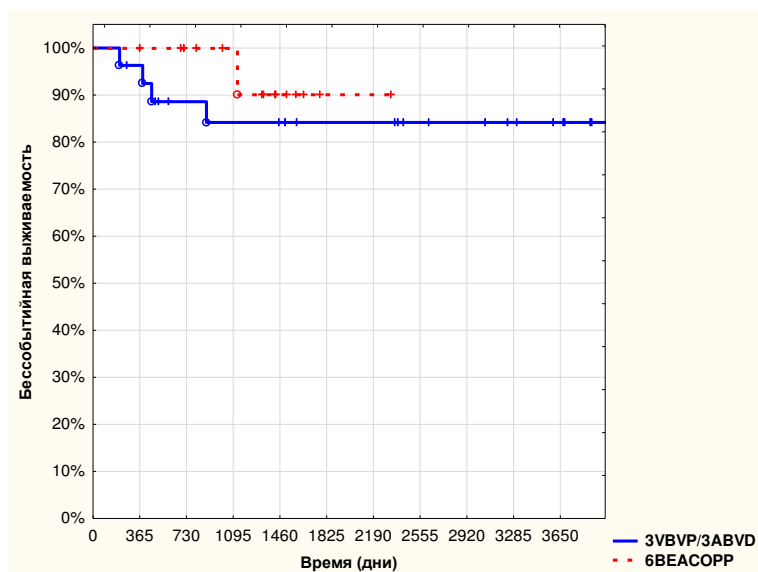


Рисунок 28 – 10-летняя бессобытийная выживаемость пациентов 3 группы риска программы «СПБЛХ».

4.4 Сравнение эффективности лечения лимфомы Ходжкина в зависимости от лечебной программы

В анализируемой группе больных (n=143) достоверной разницы в уровне выживаемости выявлено не было: ОВ пациентов, пролеченных по программе «СПБЛХ» и «DAL-HD», составила $93,6 \pm 3,8\%$ и $88,4 \pm 5,5\%$ соответственно ($p=0,5$) (рисунок 29).

БСВ была достоверно выше в группе пациентов программы «СПБЛХ» и составила $88,5 \pm 4\%$ по сравнению с программой «DAL-HD», БСВ в которой составила $77,2 \pm 7,2\%$ ($p=0,03$) (рисунок 30).

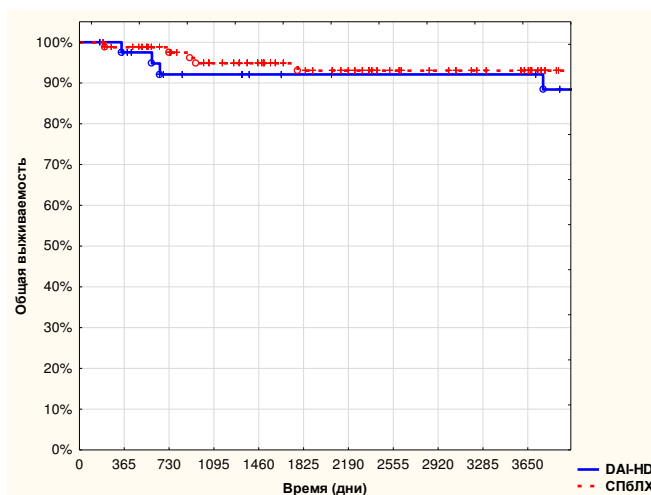


Рисунок 29 – 10-летняя общая выживаемость пациентов с ЛХ, в зависимости от лечебной программы ($p=0,5$).

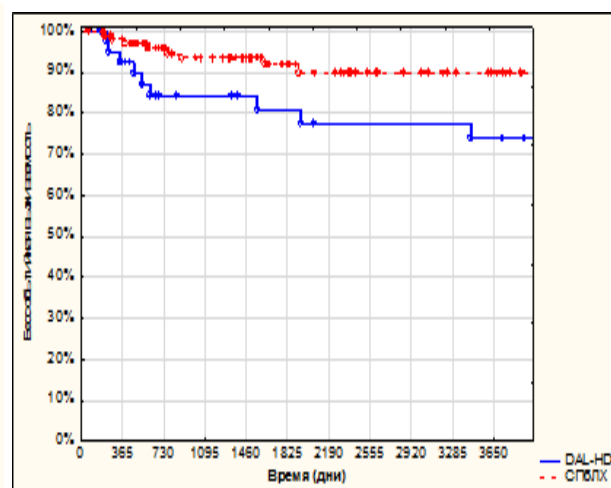


Рисунок 30 – 10-летняя бессобытийная выживаемость пациентов с ЛХ, в зависимости от лечебной программы ($p=0,03$).

В проведенном исследовании наиболее высокие показатели выживаемости были выявлены у пациентов групп благоприятного прогноза программы «DAL-HD» и «СПБЛХ», ОВ которых составила 100%. БСВ пациентов программы «DAL-HD» была несколько ниже ($88 \pm 10,4\%$) по сравнению с программой «СПБЛХ» ($92,6 \pm 6,8\%$) ($p=0,152$) (рисунок 31).

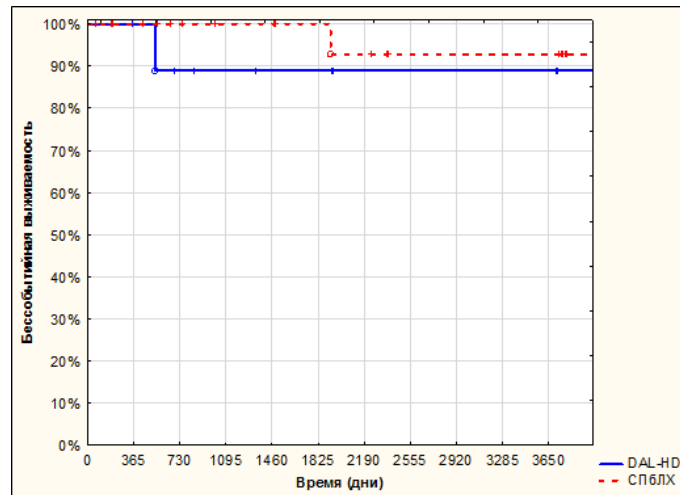


Рисунок 31 – 10-летняя бессобытийная выживаемость пациентов 1 группы риска, в зависимости от лечебной программы ($p=0,5$).

Показатели 10-летней ОВ и БСВ пациентов промежуточной группы риска программ «СПБЛХ» и «DAL-HD» были следующими: $96\pm 3,7\%$, $90\pm 5,2\%$ и $82,4\pm 11,2\%$, $74\pm 12,9\%$ соответственно. Статистически достоверной разницы между выживаемостью пациентов промежуточной группы риска двух лечебных программ выявлено не было (рисунки 32, 33).

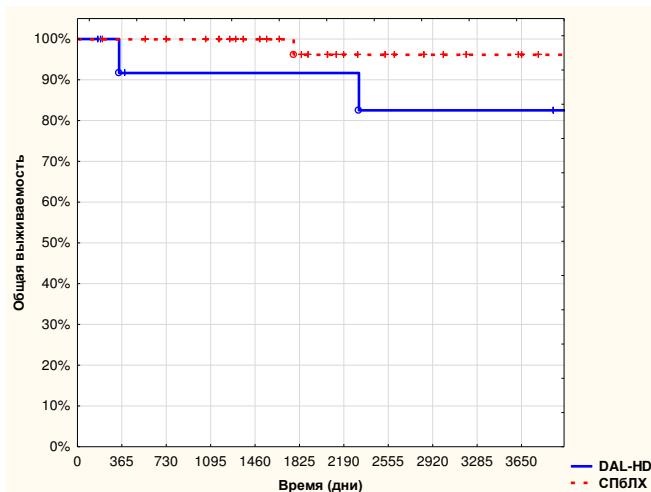


Рисунок 32 – 10-летняя общая выживаемость пациентов 2 группы риска в зависимости от лечебной программы ($p=0,143$).

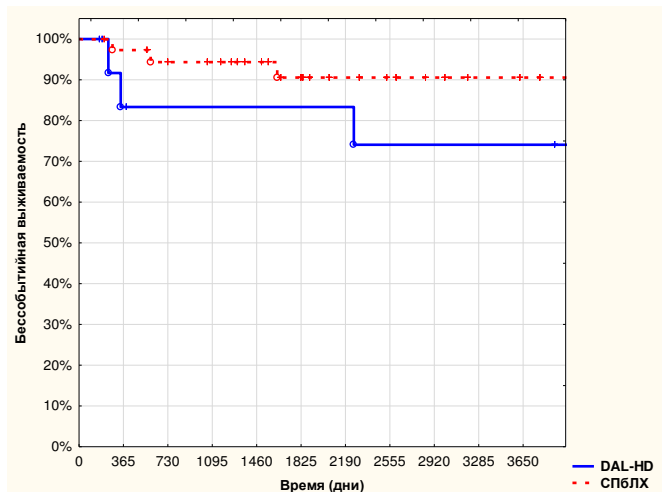


Рисунок 33 – 10-летняя бессобытийная выживаемость пациентов 2 группы риска в зависимости от лечебной программы ($p=0,17$).

Анализ выживаемости пациентов группы неблагоприятного прогноза, показал одинаковую эффективность использования программ «DAL-HD», «СПБЛХ» и «ранней интенсификации»: 10-летняя ОВ составила $88,2\pm 7,8\%$, $83\pm 7,7\%$ и $90\pm 9,4\%$ соответственно (рисунок 34).

Однако, 10-летняя БСВ пациентов программы «DAL-HD» была неудовлетворительной и составила $75,1\pm 10,9\%$ по сравнению с программой «СПБЛХ» и «ранней интенсификацией», в которых БСВ составила $83\pm 7,3\%$ и $90\pm 9,4\%$ соответственно (рисунок 35).

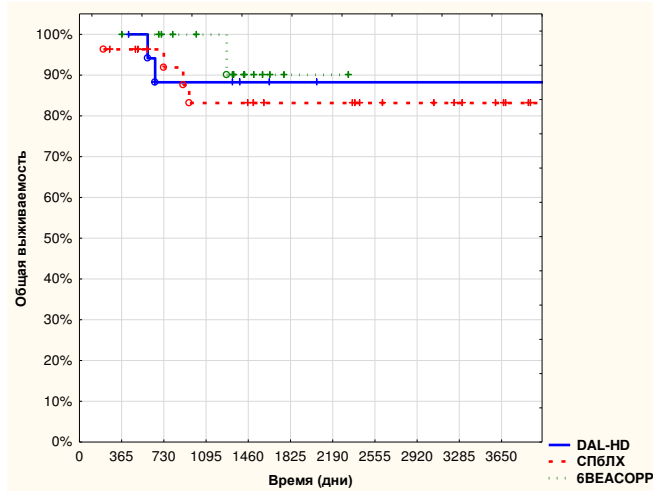


Рисунок 34 – 10-летняя общая выживаемость пациентов 3 группы риска, в зависимости от лечебной программы ($p=0,89$).

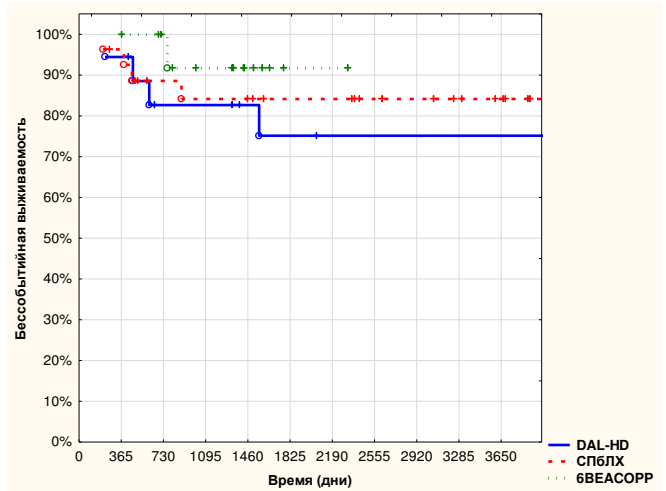


Рисунок 35 – 10-летняя бессобытийная выживаемость пациентов 3 группы риска, в зависимости от лечебной программы ($p=0,132$).

Глава 5

ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЛЕЧЕНИЯ

5.1 Распространенность нарушений функции щитовидной железы у пациентов, пролеченных от ЛХ с учетом предшествующей терапии

Сведения о функциональном состоянии щитовидной железы получены у 78 больных (54,5%). Все пациенты лечились по риск-адаптированным программам «DAL-HD» и «СПБЛХ» (таблица 20).

Таблица 20 – Характеристика пациентов программ «DAL-HD-90» и «СПБЛХ-05»

Характеристика пациентов (n=78)	«DAL-HD» (n=17)	«СПБЛХ» (n=61)	p
Пол:			
• мужчины	9 (53%)	31 (50,8%)	0,5480
• женщины	8 (47%)	30 (49,2%)	0,5480
Возраст на момент лечения:			
• средний возраст	11,8±0,8	13,5±0,36	–
• колебания (лет)	3-15	4-17	–
Стадия заболевания:			
• I-II	12 (70,6%)	31 (50,8%)	0,1197
• III-IV	5 (29,4%)	30 (49,2%)	0,1197
Группа риска:			
• I	8 (47%)	11 (18%)	0,0190
• II	3 (17,6%)	25 (41%)	0,0649
• III	6 (35,3%)	25 (41%)	0,4474
Лучевая терапия на область шеи:			
• без лучевой терапии	–	1 (1,6%)	–
• 20-30 Гр	8 (47%)	28 (46%)	0,5737
• 31-40 Гр	6 (35,3%)	31(50,8%)	0,1956
• 41 Гр <	3 (17,6%)	1 (1,6%)	0,0307

Продолжение таблицы 20

Характеристика пациентов (n=78)	«DAL-HD» (n=17)	«СПБЛХ» (n=61)	p
Возраст на момент обследования:			
• средний возраст	27±1,5	19±0,6	–
• колебания (лет)	14 – 35	6 - 28	–
Период наблюдения (follow – up):			
• средний период (лет)	16,0±6	5,7±0,2	–
• колебания (лет)	18 – 22,39	0,6 – 13, 29	–

Согласно программе «DAL-HD» было пролечено 17 (21,8%) человек, средний возраст на момент лечения которых составил $11,8 \pm 0,8$ лет (от 3 до 15 лет). Преобладали пациенты с локализованным патологическим процессом, у 12 (70,6%) больных была диагностирована I-II стадии заболевания, у 5 больных (29,4%) – III-IV стадии. В лечении всей когорты больных применялась консолидирующая лучевая терапия на область шейно-надключичных лимфатических узлов, СОД которой у 8 (47%) больных варьировала от 20 до 30 Гр, у 6 (35,3%) она составила 31-40 Гр, у 3-х (17,6%) пациентов превысила 41 Гр. Средний возраст на момент обследования был $27 \pm 1,5$ лет (диапазон 14-35 лет). Период наблюдения превысил 16 лет (18-22 года).

В группе больных программы «СПБЛХ» был обследован 61 человек (78%). Средний возраст на момент начала терапии лимфомы Ходжкина составил $13,5 \pm 0,36$ лет (от 4 до 17 лет). В равной степени встречались пациенты с локализованным и распространенным статусом заболевания: 31 (50,8%) и 30 (49,2%) детей соответственно. Практически всем пациентам проводилась лучевая терапия на шейно-надключичную область, СОД у 28 (46,0%) пациентов составила от 20 до 30 Гр, у 31 (50,8%) была в диапазоне от 31 до 40 Гр, в единичных случаях СОД превысила 41 Гр (1,6%), и у одного пациента лучевая терапия не проводилась (1,6%). Средний возраст больных на момент

обследования составил $19 \pm 0,6$ лет (диапазон 6-28 лет). Период наблюдения превысил 5 лет (от 6 мес. до 13,29 лет).

Группы больных не отличались существенно по полу, возрасту, стадии заболевания, группе риска, СОД лучевой терапии (таблица 20).

В когорте пациентов, прошедших лечение по протоколу «DAL-HD», дисфункция щитовидной железы была выявлена в 10 случаях (58,8%). Самой частой тиреоидной патологией оказался вторичный гипотиреоз, диагностированный у 7 (41,2%) пациентов. У 2 (11,7%) больных выявлено аутоиммунное поражение щитовидной железы, проявляющееся повышением уровня АТ к ТПО. У 8 (47%) исследуемых диагностированы структурные изменения паренхимы щитовидной железы, в 7 (87,5%) случаях данные изменения сочетались с гипофункцией органа, в одном случае (12,5%) – с аутоиммунным тиреоидитом. У 3-х (17,6%) больных выполнена ТАБ с цитологическим исследованием, в 2-х (11,7%) случаях выявлен коллоидный зоб, у одного (5,8%) пациента диагностирован фолликулярный рак щитовидной железы.

В группе пациентов, пролеченных согласно протоколу «СПБЛХ», дисфункция щитовидной железы была выявлена у 12 (20%) пациентов. Как и в предыдущей группе больных, ведущей патологией был гипотиреоз, диагностированный у 11 (18%) пациентов. У одного (1,6%) пациента выявлен аутоиммунный тиреоидит. У 6 (9,8%) больных УЗИ щитовидной железы показало структурные изменения, у всех пациентов данные изменения сочетались с гипофункцией органа. В 3-х (4,9%) случаях потребовалась ТАБ. По данным цитологического исследования изменения носили доброкачественный характер.

Сравнивая больных по распространенности возникновения различной патологии ЩЖ после риск-адаптированной терапии ЛХ, следует отметить, что наиболее часто эта патология выявлялась у пациентов, пролеченных согласно программе «DAL-HD» (58,8%), в то время как частота встречаемости дисфункции ЩЖ в группе пациентов программы «СПБЛХ» была ниже почти в 3 раза (20%) ($p=0,0015$).

Достоверно чаще отмечено возникновение гипотиреоза и структурных изменений ЩЖ у пациентов «DAL-HD» по сравнению с группой «СПбЛХ»: 41,2% и 18% ($p=0,0452$) и 47% и 9,8% ($p=0,0004$) соответственно. Значимых различий между частотой возникновения АИТ и рака ЩЖ выявлено не было.

Данные о результатах комплексного обследования функционального состояния щитовидной железы представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Характеристика дисфункции щитовидной железы

Патология ЩЖ	«DAL-HD-90» (n=17)	«СПбЛХ-05» (n = 61)	p	χ^2
Дисфункция ЩЖ	10 (58,8%)	12 (20 %)	0,0028	0,0015
Гипотиреоз	7 (41,2%)	11 (18 %)	0,0508	0,0452
Аутоиммунный тиреоидит	2 (11,7%)	1 (1,6 %)	0,1180	0,0549
Рак ЩЖ	1 (5,9%)	–	0,2179	0,0566
Дисфункция ЩЖ, сопровождающаяся нарушением ее структуры (УЗИ)	8 (47%)	6 (9,8%)	0,0015	0,0004

Статистически значимыми факторами, оказывающими влияние на частоту возникновения патологии щитовидной железы, оказались следующие: возраст на момент лечения лимфомы Ходжкина ($p=0,001$), программа терапии ($p=0,001$) и длительность периода наблюдения ($p=0,001$).

С целью выявления факторов, оказывающих влияние на риск возникновения дисфункции ЩЖ у пациентов, пролеченных от лимфомы Ходжкина в детском и подростковом возрасте, был выполнен однофакторный анализ (таблица 22).

Таблица 22 – Корреляционная матрица

Параметры	Возраст	Пол	Программа	Группа риска	СОД	Период наблюдения	Дисфункция ЩЖ
Возраст	1,0000	-,3679	,2061	,3126	-,0039	-,1964	-,3762
	p= ---	p=,001	p=,070	p=,005	p=,973	p=,085	p=,001
Пол	-,3679	1,0000	-,0311	-,0326	-,0276	-,1418	,1140
	p=,001	p= ---	p=,787	p=,777	p=,811	p=,216	p=,320
Программа	,2061	-,0311	1,0000	,1824	-,1856	-,6842	-,3592
	p=,070	p=,787	p= ---	p=,110	p=,104	p=,000	p=,001
Группа риска	,3126	-,0326	,1824	1,0000	-,2430	-,1878	-,0865
	p=,005	p=,777	p=,110	p= ---	p=,032	p=,100	p=,452
СОД	-,0039	-,0276	-,1856	-,2430	1,0000	,2275	,1713
	p=,973	p=,811	p=,104	p=,032	p= ---	p=,045	p=,134
Период наблюдения	-,1964	-,1418	-,6842	-,1878	,2275	1,0000	,3586
	p=,085	p=,216	p=,000	p=,100	p=,045	p= ---	p=,001
Дисфункция ЩЖ	-,3762	,1140	-,3592	-,0865	,1713	,3586	1,0000
	p=,001	p=,320	p=,001	p=,452	p=,134	p=,001	p= ---

Применение метода ROC анализа позволило определить значение точки отсечения для возраста пациентов, программы лечения и длительности периода наблюдения, значения которых сопряжены с повышенным риском развития различных дисфункций щитовидной железы. Для определения оптимального порога отсечения был выбран критерий максимального значения индекса Юдена.

Точкой отсечения, разделяющей больных в соответствии с выбранным критерием, для показателя «возраст пациентов» на момент лечения, связанный с повышенным риском развития дисфункции щитовидной железы в отдаленный период наблюдения, оказался возраст менее 12 лет. Площадь ROC-кривой составила $AUC\ 0,718 \pm 0,066$ (доверительный интервал $0,604-0,814$), $p=0,0011$. Индекс Юдена для этого показателя был $0,36$ (рисунок 36).

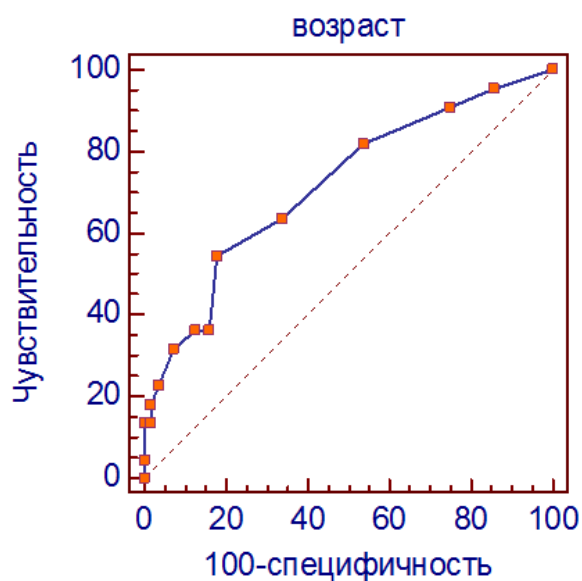


Рисунок 36 – ROC-кривая для возраста пациентов на момент лечения, связанного с повышенным риском развития дисфункции щитовидной железы.

Точкой отсечения, разделяющей больных в соответствии с выбранным критерием для программы терапии пациентов с ЛХ, применение которой сопряжено с повышением частоты развития патологии ЩЖ, оказалась программа «DAL-HD». Площадь ROC-кривой составила $AUC\ 0,665 \pm 0,058$ (ДИ $0,549-0,768$), $p = 0,0050$. Индекс Юдена для этого показателя был равен $0,32$ (рисунок 37).

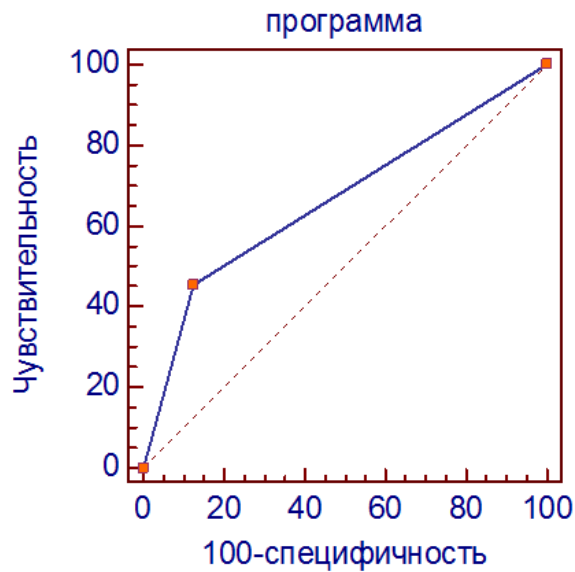


Рисунок 37 – ROC-кривая влияния программы лечения ЛХ на риск развития дисфункции щитовидной железы.

Значение точки отсечения для длительности периода наблюдения пациентов, завершивших терапию лимфомы Ходжкина, оказался период более 12 лет. Площадь ROC-кривой составила $AUC\ 0,688\pm 0,078$ (доверительный интервал $0,573-0,78$), $p=0,0167$. Индекс Юдена для этого показателя был 0,48 (рисунок 38).

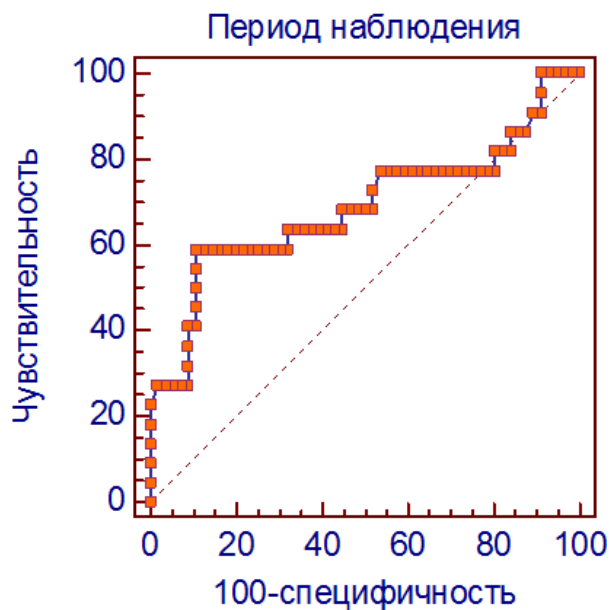


Рисунок 38 – ROC-кривая влияния длительности периода наблюдения на развитие дисфункции щитовидной желез в отдаленном периоде наблюдения.

С целью определения ведущего фактора риска при учете совокупности трех переменных, достоверно повышающих частоту возникновения дисфункции ЩЖ, был проведен многофакторный анализ, по результатам которого ведущим фактором риска, достоверно оказывающим влияние на повышение риска развития дисфункции ЩЖ, оказался длительность периода наблюдения за пациентами, завершившими лечение от ЛХ (таблица 23). Таким образом, можно сделать вывод, что пациенты, прошедшие лечение от ЛХ находятся в группе повышенного риска развития патологии ЩЖ.

Таблица 23 – Модель пропорциональных рисков Кокса

Параметры	Оценка параметра	Стандартная ошибка	Хи-квадрат	Р	-95% ДИ	+95% ДИ	Отношение рисков
Возраст	-0,1040	0,12686	0,672679	0,412119	-0,3527	0,14460	0,901181
Программа	-5,5813	11,94777	0,218220	0,640399	-28,9985	17,83591	0,003768
Период наблюдения	-30,1062	15,81722	3,622865	0,056991	-61,1074	0,89496	0,000000

5.2 Состояние репродуктивной функции у пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина в детском возрасте

Состояние репродуктивной системы было оценено у 52 пациентов (36,4%). Соотношение по полу было 1:1, мальчиков – 23 (44,2%), девочек – 29 (55,8%). Средний возраст на момент лечения составил 13,1 лет (от 3 до 17 лет).

Согласно программе «DAL-HD» было пролечено 14 (26,9%) человек, лечение по протоколу «СПБЛХ» получили 38 (73,1%) пациентов. Группы больных не отличались существенно по полу, возрасту, стадии заболевания.

В программе «СПБЛХ» отмечено преобладание пациентов 2 группы риска (23 человека или 60,5%) по сравнению с программой «DAL-HD» (один больной или 7,2%) ($p=0,0005$). Средний возраст пациентов на момент обследования, прошедших лечение по программе «DAL-HD», составил $29\pm 0,9$ лет (от 24 до 35 лет), средний период наблюдения был $17,2\pm 0,9$ лет (от 11 до 22 лет). Выраженное угнетение фертильной функции отмечено у 6 (42,9%) обследованных. У 8 (57,1%) больных уровень половых гормонов был в пределах нормы. Гипофункция гонад была больше характерна для мужчин (5 человек или 35,7%), снижение овариального резерва зарегистрировано у одной пациентки (7,1%). Большинство обследованных состоят в браке, в 6 семьях есть дети, в 2-х семьях – даже по двое детей (таблица 24).

Таблица 24 – Характеристика пациентов программ «DAL-HD» и «СПБЛХ»

Характеристика пациентов n=52	«DAL-HD» n=14	«СПБЛХ» n= 38	p
Пол:			
• мужской	6 (42,8)	17	0,5787
• женский	8 (57,2)	21	
Возраст на момент лечения:			
• средний возраст (лет)	$11,7\pm 1,0$	$13,6\pm 0,6$	–
• колебания (лет)	3-15	5-17	–
Стадия заболевания:			
• I-II	10 (71,4)	23 (60,5)	0,3497
• III-IV	4 (28,6)	15 (39,5)	
Группа риска:			
• 1	6 (42,8)	5 (13,1)	0,0878
• 2	1 (7,2)	23 (60,5)	0,0005
• 3	7 (50)	10 (26,3)	0,1013
Лучевая терапия ниже диафрагмы:			
• не проводилась	4 (28,6)	27 (71,0)	0,6323
• проводилась	10 (71,4)	11 (29,0)	
Возраст на момент обследования:			
• средний возраст	$29\pm 0,9$	$19\pm 0,9$	–
• колебания (лет)	24- 35	7-30	–

Продолжение таблицы 24

Характеристика пациентов n=52	«DAL-HD» n=14	«СПБЛХ» n= 38	p
Период наблюдения (follow-up):			
• средний период (лет)	17,2±0,9	5,3±0,3	–
• колебания (лет)	11-22,36	0,6-13, 59	–
Нарушение фертильной функции (всего):	6 (42,9)	5 (13,2)	0,0296
• мужчины	5 (35,7)	3 (7,9)	
• женщины	1 (7,1)	2 (5,3)	

Средний возраст пациентов, леченных по оригинальной программе «СПБЛХ», на момент обследования составил $19 \pm 0,9$ лет (7-30 лет), период наблюдения был $5,3 \pm 0,3$ лет (0,6-13,6 лет). Из 38 обследованных снижение фертильной функции было выявлено у 5 (13,2%) пациентов (3 мужчин или 7,9% и 2 женщин или 5,3%). Данная когорта пациентов получала терапию по схеме ВЕАСОРР–базовый. У остальных 33 пациентов (86,8%), пролеченных по программе «СПБЛХ», нарушений фертильной функции выявлено не было. В 9 (23,7%) семьях есть дети (таблица 24).

Подробная характеристика пациентов с нарушением фертильной функции представлена в таблице 25.

Основное отличие данных лечебных программ состояло в том, что благодаря стратификации всех пациентов на группы риска и использованию схем ПХТ в альтернирующем режиме в программе «СПБЛХ» удалось максимально снизить кумулятивные дозы алкилирующих агентов и антрациклиновых антибиотиков – препаратов, обладающих высоким потенциалом гонадотоксичности и кардиотоксичности (таблица 26). Так, кумулятивная доза прокарбазина для пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп риска программы «DAL-HD» составила $3\,000 \text{ мг/м}^2$, $5\,800 \text{ мг/м}^2$ и $8\,700 \text{ мг/м}^2$ соответственно. В лечении пациентов 1-й группы риска программы «СПБЛХ» алкилирующие агенты не были использованы, в лечении пациентов 2-й и 3-й групп применялся менее гонадотоксичный агент дакарбазин.

Таблица 25 – Нарушение репродуктивной функции у пациентов, пролеченных от ЛХ в детстве

№№ пациента	Группа риска	Возраст на момент лечения (лет)	Программа	Режим ПХТ	ЛТ ниже диафрагмы	Возраст на момент последнего обследования	Уровень АМГ (нг/мл)	Уровень ингибина В (нг/мл)	Дети
Пациент 1	2	3	«DAL-HD»	2 ОРРА, 2 СОРР	Парааортальные ЛУ 35 Гр	26	1,4	10,2	нет
Пациент 2	3	12	«DAL-HD»	2 ОРРА, 4 СОРР	Подвздошные ЛУ 26 Гр	29	1,8	12,3	нет
Пациент 3	3	14	«DAL-HD»	2 ОРРА, 4 СОРР	Парааортальные ЛУ 34 Гр	32	1,68	12,3	нет
Пациент 5	2	12	«DAL-HD»	2 ОРРА, 2 СОРР	нет	32	1,4	10,2	2 детей
Пациент 6	3	4	«DAL-HD»	2ОРРА, 2 СОРР	нет	20	2,85	16,9	нет
Пациент 7	3	10	ВЕАСОРР-базовый	6 ВЕАСОРР-базовый	Парааортальные ЛУ 37 Гр	13	0,7	12,9	нет
Пациент 8	3	15	ВЕАСОРР-базовый	6 ВЕАСОРР-базовый	нет	17 лет	0,95	7,09	нет
Пациент 9	3	12	ВЕАСОРР-базовый	6 ВЕАСОРР-базовый	Парааортальные, поясничные ЛУ 25 Гр	15 лет	2,4	15,5	нет
Пациент 10	3	9	ВЕАСОРР-базовый	6 ВЕАСОРР-базовый	Парааортальные ЛУ 20 Гр	10 лет	0,8	13,8	нет
Пациент 11	3	17	ВЕАСОРР-базовый	6 ВЕАСОРР-базовый	нет	21 год	2,7	11,4	нет

Таблица 26 – Кумулятивные дозы использованных препаратов

Группа	Препараты			
	Прокарбазин	Дакарбазин	Винбластин	Циклофосфамид
Программа «DAL-HD»				
1 группа риска	>3 000 мг/м ²	–	–	–
2 группа риска	5 800 мг/м ²	–	–	2 000 мг/м ²
3 группа риска	8 700 мг/м ²	–	–	3 000 мг/м ²
Программа «СПбЛХ»				
1 группа риска	–	–	24 мг/м ²	–
2 группа риска	–	1 500 мг/м ²	48 мг/м ²	–
3 группа риска	–	2 250 мг/м ²	72 мг/м ²	–
BEACOPP-базовый	3 000 мг/м ²	–	–	3 900 мг/м ²

Для оценки риска возникновения фертильной дисфункции был проведен однофакторный анализ доли влияния независимых факторов.

Проведение ЛТ на зоны лимфатических коллекторов ниже уровня диафрагмы статистически значимо повышало частоту возникновения гипофункции половых желез, данное нарушение было выявлено у 37,5,8% (95%ДИ 16,6-58,3%) пациентов, в группе пациентов без ЛТ снижение фертильной функции выявлено в 7,1% (95%ДИ 0,3-17,3%) случаев ($p=0,00685$) (рисунок 39).

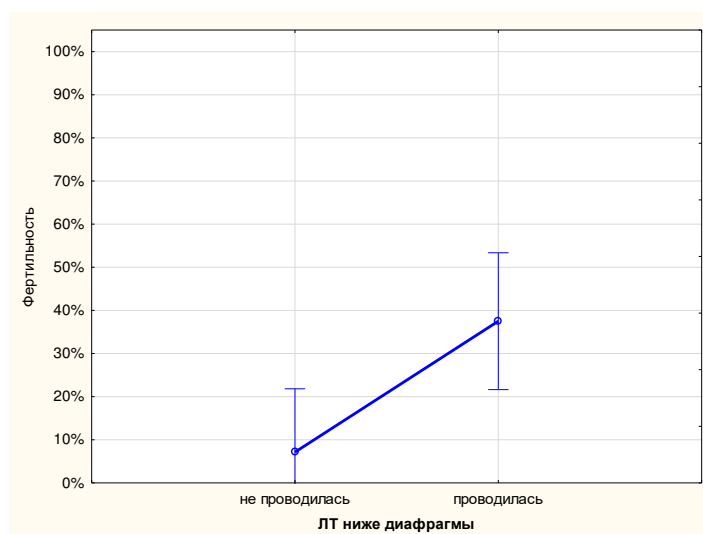


Рисунок 39 – Влияние лучевой терапии, проведенной на лимфатические узлы ниже диафрагмы, на риск развития фертильной дисфункции.

В таблице 27 представлены результаты однофакторного дисперсионного анализа, согласно которому $F > F_{\text{табл.}}$ ($7,95 > 3,84$), $p = 0,006845$, что доказывает правильность утверждения о значимой доле влияния лучевой терапии, проводимой на лимфатические коллекторы ниже диафрагмы, на риск возникновения фертильных дисфункций.

Таблица 27 – Дисперсионный анализ для проверки значимости фактора «ЛТ ниже диафрагмы»

Независимые переменные	Количество степеней свободы (df)	Сумма квадратов (SS)	SS на одну степень свободы (MS)	F	p
Свободный член	1	2,575549	2,575549	17,21131	0,000130
ЛТ ниже диафрагмы	1	1,190934	1,190934	7,95851	0,006847
Ошибка	50	7,482143	0,149643	–	–
Всего	51	8,673077	–	–	–

Лечение пациентов согласно риск-адаптированной программе «DAL-HD», а также пациентов программы «ранней интенсификации» в 42,8% (95% ДИ 13,2-72,5%) и 71,4% (95% ДИ 46-86%) соответственно было ассоциировано с повышенным риском развития гонадной дисфункции; у пациентов, в терапии которых был использован протокол «СПБЛХ», фертильных нарушений выявлено не было ($p = 0,00000$) (рисунок 40).

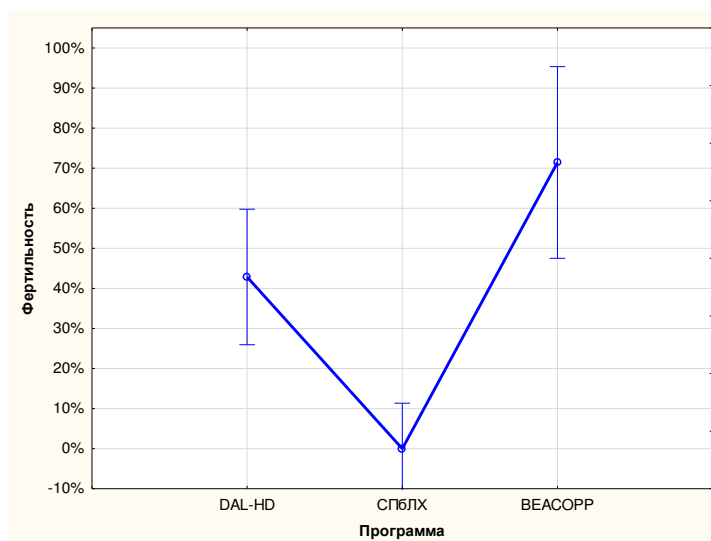


Рисунок 40 – Влияние программы терапии ЛХ на риск развития фертильной дисфункции.

Результаты расчета показывают, что $F > F_{\text{табл.}} (19,2 > 4,3)$, $p = 0,000001$, следовательно, различия и влияние на фертильность программ лечения основного заболевания существуют (таблица 28).

Таблица 28 – Дисперсионный анализ для проверки значимости фактора «программа лечения»

Независимые переменные	Количество степеней свободы (df)	Сумма квадратов (SS)	SS на одну степень свободы (MS)	F	p
Св. член	1	5,297730	5,297730	53,44475	0,000000
Программа	2	3,815934	1,907967	19,24802	0,000001
Ошибка	49	4,857143	0,099125	–	–
Всего	51	8,673077	–	–	–

Возраст на момент лечения также оказывал влияние на риск развития половой дисфункции. Точкой отсечения, разделяющей больных в соответствии с возрастом, сопряженным с повышением частоты развития патологии половых желез, оказалась 12 лет. Площадь под ROC-кривой составила $AUC 0,716 \pm 0,104$

(95% ДИ 0,574-0,833), $p=0,0378$. Индекс Юдена для этого показателя был равен 0,5144 (рисунок 41).

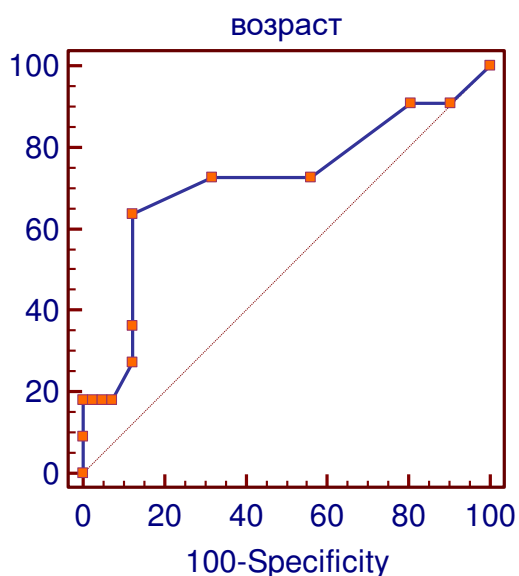


Рисунок 41 – ROC-кривая для возраста пациента на момент лечения.

На рисунке 41 показано, что в 60% случаев гипофункция гонад развилась у пациентов, лечение которых осуществлялось в возрасте от 3 до 12 лет (95% ДИ 25,6-91), по сравнению с больными, чей возраст на момент лечения составил более 13 лет (рисунок 42, таблица 29).

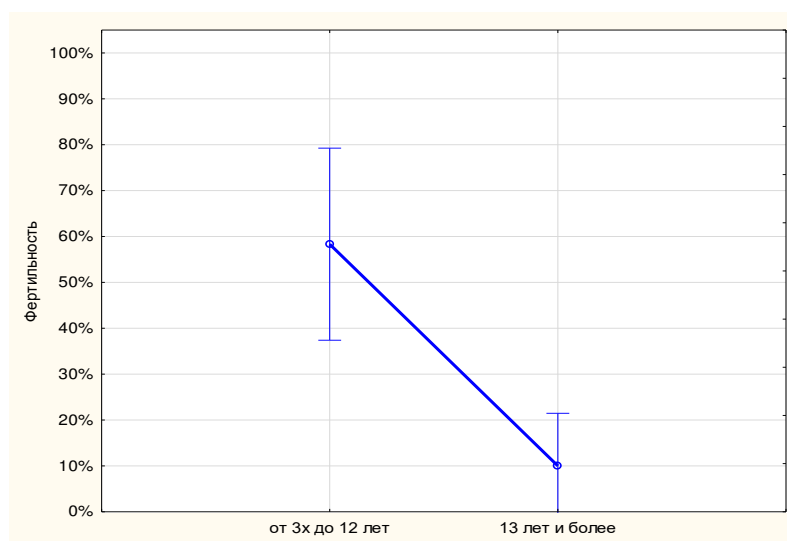


Рисунок 42 – Влияние возраста пациентов на момент терапии ЛХ на риск развития фертильной дисфункции.

Результаты расчета показывают, что $F > F_{\text{табл.}}$ ($16,5 > 12,7$), $p = 0,00017$, следовательно, различия и влияние на фертильность возраста на момент лечения является существенным предиктором нарушений фертильной функции в будущем (таблица 29).

Таблица 29 – Дисперсионный анализ для проверки значимости фактора «возраст на момент лечения»

Независимые переменные	Количество степеней свободы (df)	Сумма квадратов (SS)	SS на одну степень свободы (MS)	F	p
Св. член	1	4,310256	4,310256	33,07102	0,000001
Возраст	1	2,156410	2,156410	16,54535	0,000168
Ошибка	50	6,516667	0,130333	–	–
Всего	51	8,673077	–	–	–

Нарушение фертильности являлось дозозависимым от циклофосфида результативным фактором: доза, превышающая 3900 мг/м^2 значимо влияла на фертильность ($p = 0,000$) (рисунок 43).

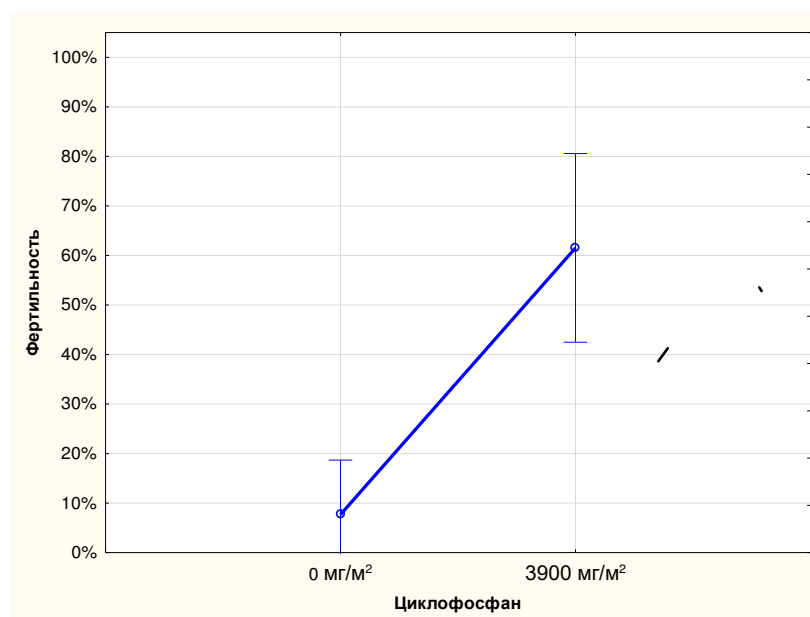


Рисунок 43 – Влияние дозы циклофосфида на риск развития фертильной дисфункции.

Результаты дисперсионного анализа показали, что связь кумулятивных доз циклофосамида с риском гипофункции половых желез является значимой ($F > F_{\text{табл.}} (24, 1 > 12, 7)$), $p = 0,000010$ (таблица 30).

Таблица 30 – Дисперсионный анализ для проверки значимости фактора «доза циклофосамида»

Независимые переменные	Количество степеней свободы (df)	Сумма квадратов (SS)	SS на одну степень свободы (MS)	F	p
Св. член	1	4,673077	4,673077	39,96711	0,000000
Доза ЦФ	1	2,826923	2,826923	24,17763	0,000010
Ошибка	50	5,846154	0,116923	–	–
Всего	51	8,673077	–	–	–

В нашем исследовании подтвержден гонадотоксичный эффект прокарбазина с кумулятивными дозами 3 000 мг/м² и более ($p = 0,00013$) (рисунок 44).

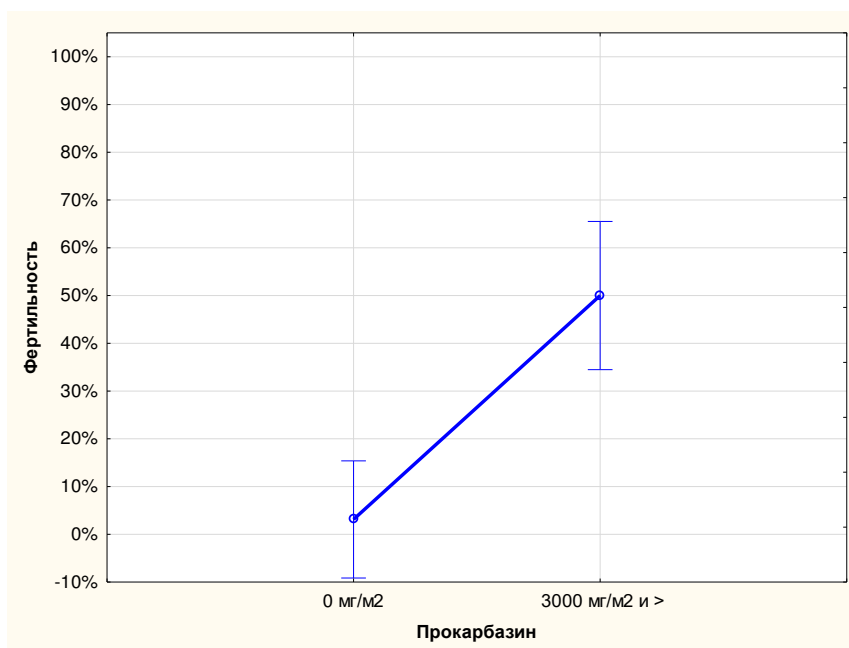


Рисунок 43 – Влияние дозы прокарбазина на риск развития фертильной дисфункции.

Нулевая гипотеза отклоняется и принимается альтернативная о том, что кумулятивная доза прокарбазина влияет на фертильность в будущем у пациентов ($F > F_{\text{табл.}}(22,65 > 12,7)$) (таблица 31).

Таблица 31 – Дисперсионный анализ для проверки значимости фактора «доза циклофосфида»

Независимые переменные	Количество степеней свободы (df)	Сумма квадратов (SS)	SS на одну степень свободы (MS)	F	p
Св. член	1	3,473558	3,473558	29,09787	0,000002
Доза прокарбазина	1	2,704327	2,704327	22,65405	0,000017
Ошибка	50	5,968750	0,119375	–	–
Всего	51	8,673077	–	–	–

В таблице 32 представлена описательная характеристика выявленных при однофакторном анализе детерминант.

Таблица 32 – Описательная характеристика факторов (средние значения и количественные границы)

Фактор	Среднее значение, %	95 ДИ, %	p
ЛТ ниже диафрагмы			
• проводилась	37,5	[-3,0; 17,3]	0,00685
• не проводилась	7,1	[0,3; 17,3]	
Программа лечения			
• «DAL-HD»	42,8	[13,2; 72,5]	0,00000
• «СПБЛХ»	0	[0; 0]	
• ВЕАСОРР - базовый	71,4	[26,3; 16,5]	
• Циклофосфан менее 3 900 мг/м ²	7,0	[- 10,0; 9,2]	0,000010
• Циклофосфан 3 900 мг/м ² и более	61,5	[30,9; 92,1]	

Продолжение таблицы 32

Фактор	Среднее значение, %	95 ДИ, %	p
<ul style="list-style-type: none"> • Прокарбазин менее 3000 мг/м² • Прокарбазин 3 000 мг/м² и более 	0,3 50,0	[- 0,3; 9,4] [25,9; 74]	0,00002
Возраст на момент лечения			
<ul style="list-style-type: none"> • от 3 до 12 лет • 13 лет и более 	58 10	[25,6; 91] [2,8;19,7]	0,00017

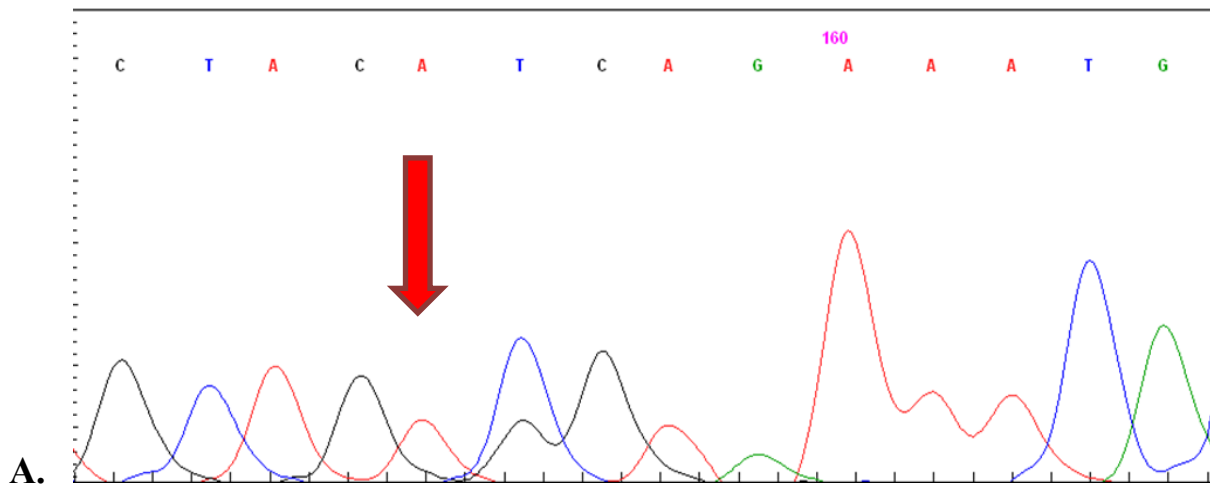
Таким образом, программы лечения лимфомы Ходжкина «DAL-HD» и BEACOPP-базовый сопровождались более выраженными побочными осложнениями со стороны фертильной функции по сравнению с программой «СПБЛХ». Основными терапевтическими факторами, оказывающими гонадотоксичный эффект, являлись применение алкилирующих агентов и облучение лимфатических коллекторов ниже диафрагмы.

Выделение факторов лечения, ассоциированных с развитием поздней токсичности, позволяет модифицировать современные протоколы лечения.

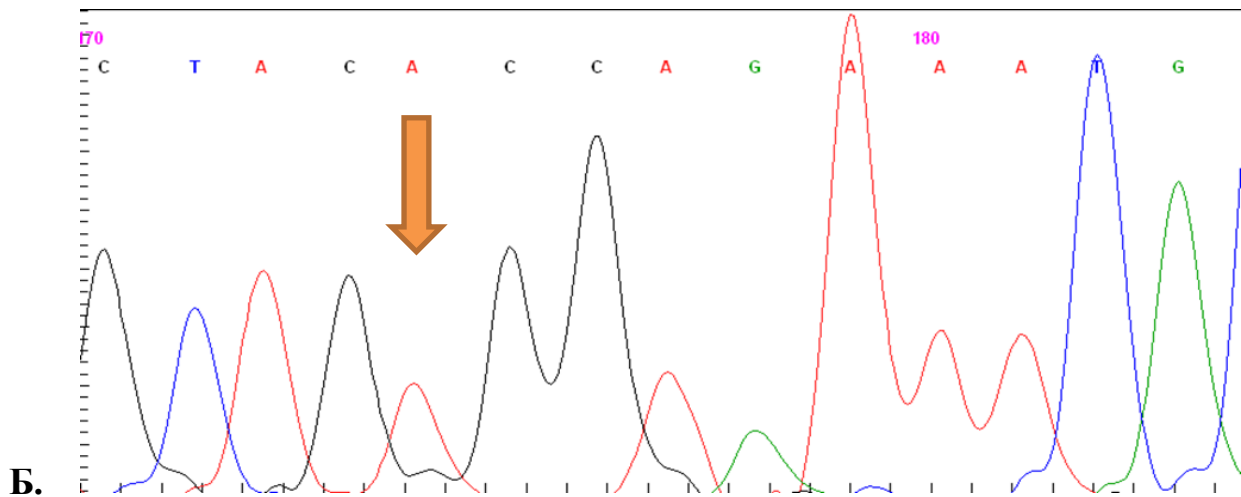
Глава 6**СЕМЕЙНАЯ АГРЕГАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ.
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

Среди 143 пациентов, вошедших в исследование, было выявлено 3 случая семейной агрегации злокачественных лимфом, что в нашем исследовании составило 2%. В двух семьях отмечено возникновение ЛХ в парах «родитель – ребенок», в третьем случае в паре сестер диагностирована ЛХ и В-крупноклеточная медиастинальная неходжкинская лимфома. Всем пациентам был проведен анализ последовательности ДНК-киназного домена гена KDR (или VGFR2 – Vascular endothelial growth factor receptor 2) и всей кодирующей последовательности ДНК гена KLHDC8B. В гене KLHDC8B мутаций у пациентов не выявлено.

У пациентов № 1 клинического наблюдения найден редкий вариант в гене KDR, с.3397C>T (p.P1133S) (рисунок 45, А, Б). По данным базы данных EХАС этот вариант (rs192975612 в базе dbSNP) имеет популяционную частоту 0,000368, т.е. гетерозиготные носители мутации встречаются с частотой 1:1359, что несколько чаще, чем можно ожидать от варианта, предрасполагающего к ЛХ, но надо учитывать, что пенетрантность его вряд ли полная, не у всех развивается болезнь. Данная мутация в гене KDR, с.3397C>T (p.P1133S) не выявлена ни у одного из прогенотипированных доноров, не страдающих злокачественными новообразованиями (n=833) из коллекции молекулярно-генетической лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (заведующий научным отделом биологии опухолевого роста – член-корр. РАН, проф. Е.Н. Имянитов).



А – Вариант мутации в гене KDR, с.3397C>T (p.P1133S).



Б – MG560 Wild type (дикий тип), отсутствие мутации в гене KDR.

Рисунок 45 – Молекулярно-генетический анализ на носительство мутации в гене KDR у больных с семейной агрегацией злокачественных лимфом.

По данным биоинформатических «предсказательных» программ SIFT (программа учитывает эволюционную консервативность, сохранность аминокислоты в последовательности белка в ряду животных: более стойкие аминокислоты важнее, часто меняющиеся – не важны); PolyPhen2 (учитывает консервативность и моделирование изменения конформации белка от замены аминокислоты) 0,734 – probably pathogenic (0 – достоверно непатогенная, 1 – патогенная). Согласно шкале CADD score – 24, что подтверждает высокий уровень вероятности того, что мутация значима.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Т., 49 лет, считает себя больной с сентября 2012 г. При поступлении на химиотерапевтическое отделение НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова она предъявляла жалобы на увеличение шейных лимфатических узлов, чувство онемения в правой верхней конечности.

С целью верификации диагноза была выполнена биопсия левого шейного лимфатического узла, морфологическая картина (рисунок 46) и иммунофенотип которого соответствовали классической ЛХ (нодулярный склероз, grade I).

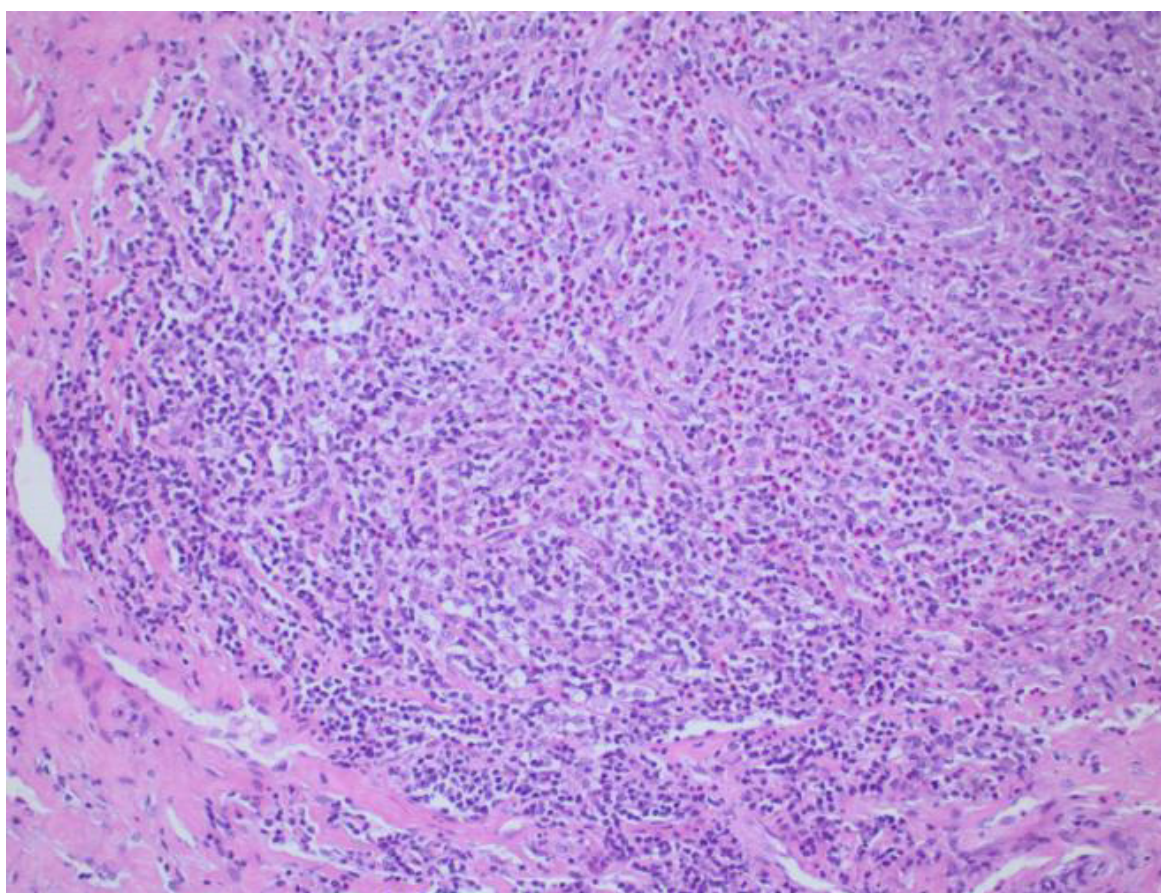


Рисунок 46 – Клиническое наблюдение №1. Пациентка Т., 49 лет (мать).

Классическая ЛХ, нодулярный склероз, grade I.

Окраска гематоксилин-эозин, увеличение 200.

Для уточнения морфологического варианта лимфомы на срезах с парафинового блока было проведено иммуногистохимическое исследование

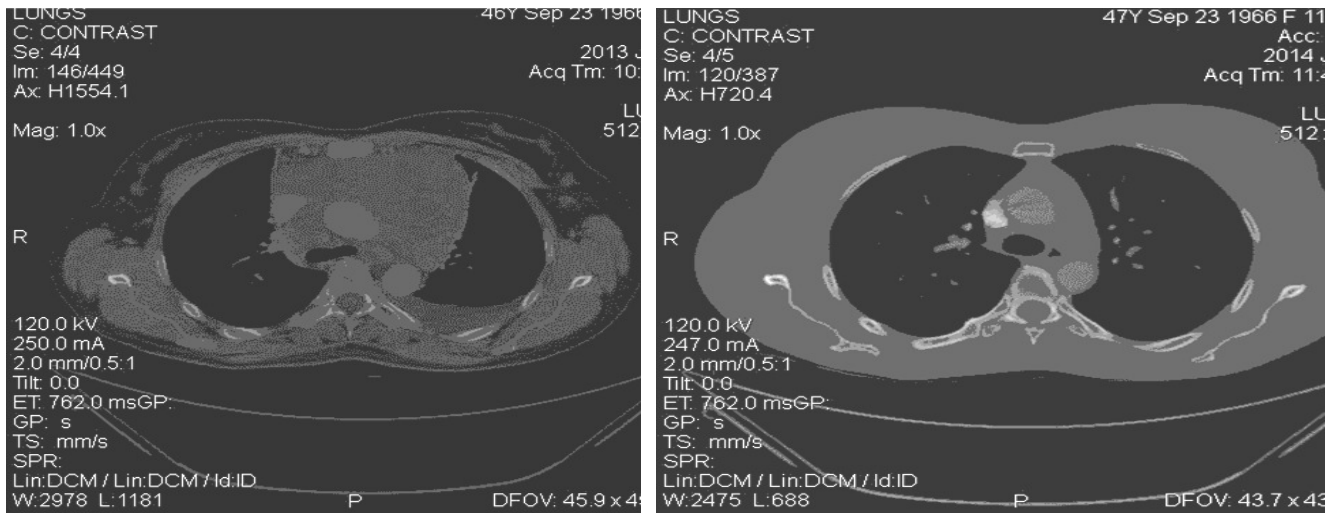
с использованием антител к CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, CD30, CD43, PAX5, LCA и EMA: CD30, PAX5 и EMA, была промаркирована мембрана цитоплазмы клеток; с остальными маркерами реакции в опухолевых клетках были негативные.

По данным комплексного обследования у пациентки выявлено поражение левых надключичных, подмышечных и внутригрудных лимфатических узлов (рисунок 47, А), что укладывалось в диагноз лимфомы Ходжкина ПА стадии, осложнившейся флеботромбозом левой внутренней яремной, левой подключичной и брахиоцефальной вен.

На фоне 4 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD клинически пациентка отмечала улучшение самочувствия и полное исчезновение левых надключичных лимфатических узлов. При этом регресс средостенных лимфатических узлов был на 30%, он сопровождался увеличением метаболической активности по данным совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии на 32%. В связи с отсутствием ответа на индукционную ПХТ пациентке был проведен 1 цикл II линии ПХТ по схеме ДНАР (дексаметазон 30 мг/м² в 1-4 дни, цисплатин 100 мг/м² в день 1, цитозар по 2 000 мг/м² дважды в день 2) с последующим аферезом стволовых клеток периферической крови. Далее больной было проведено еще 2 цикла ПХТ по схеме ICE (этопозид 100 мг/м² в 1-3 дни, ифосфамид 5 000 мг/м² в 2 день, карбоплатин 800 мг/м² в день 2). В результате проведенного лечения был достигнут полный регресс периферических лимфатических узлов и частичный регресс внутригрудных лимфатических узлов без признаков метаболической активности (рисунок 47, Б).

С целью консолидации ремиссии проведена лучевая терапия на область средостения в СОД 32 Гр.

В настоящее время у пациентки сохраняется ремиссия в течение 2-х лет.



А – до лечения: в верхнем отделе переднего средостения визуализируется конгломерат внутригрудных лимфатических узлов общими размерами 134×134×110 мм.

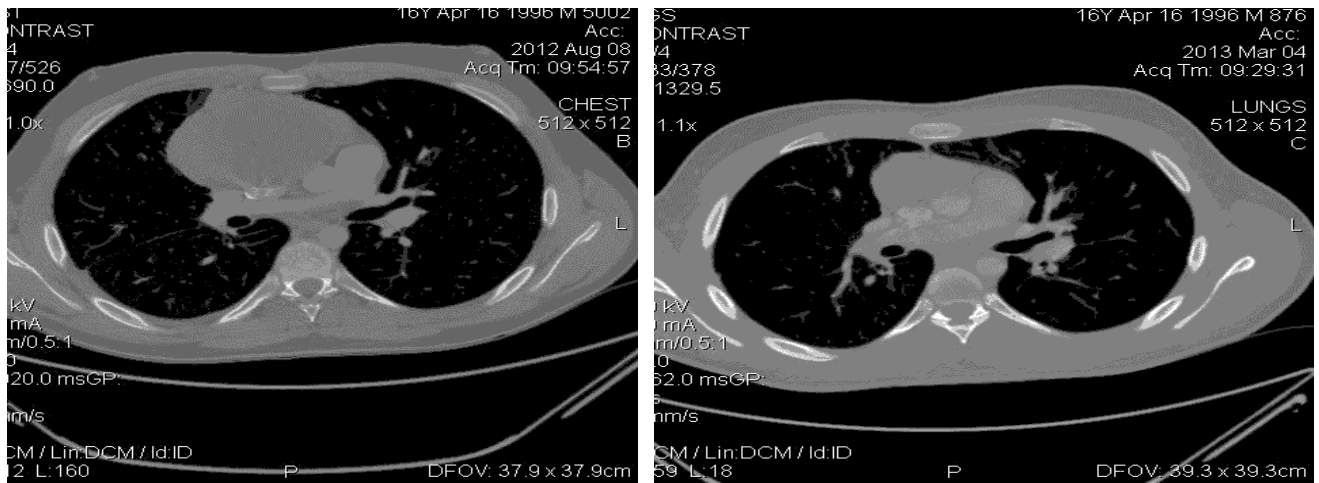
Б – после лечения: регресс конгломерата внутригрудных лимфатических узлов до 52×22 мм.

Рисунок 47 – Клиническое наблюдение №1. Пациентка Т., 49 лет (мать).

Пациент Н., 16 лет (сын пациентки Т., 49 лет)

Мальчик рос и развивался в соответствии с возрастом, соматически был здоров. Родители ребенка профессиональных вредностей не имели. Старшая сестра с 6 лет страдает благоприятной формой хронической тромбоцитопенической пурпуры.

Пациент заболел на несколько месяцев раньше мамы. С февраля 2012 г. его стал беспокоить сухой кашель, по поводу чего он получал симптоматическую и антибактериальную терапию с временным улучшением самочувствия. В апреле кашель и слабость резко усилились. По данным рентгенограммы органов грудной клетки, выполненной пациенту по месту жительства, выявлено увеличение тени средостения. В городском туберкулезном диспансере диагноз туберкулеза у больного был исключен. Мама подростка обратилась к онкологу, который рекомендовал выполнить КТ грудной клетки. В результате обследования было обнаружено увеличение всех групп внутригрудных лимфатических узлов до размеров 120x140 мм (рисунок 48, А).



А – в переднем средостении определяется конгломерат увеличенных, сливающихся узлов паратрахеальной, паравазальной, трахеобронхиальной групп общими размерами не менее 110x60x135 мм. Верхняя полая вена, верхняя плечеголовная вена, плечеголовная артерия проходят между узлами, прослеживаются отчетливо.

Б – После лечения: значительное уменьшение размеров внутригрудных узлов. Визуализируются паравазальные ЛУ до 18x15 мм, паратрахеальные и трахеобронхиальные до 12 мм, бронхолегочные узлы справа до 14x11 мм. В переднем средостении узлы 33x25 мм.

Рисунок 48 – Клиническое наблюдение №1. Пациент Н., 16 лет (сын).

КТ грудной клетки (до лечения).

Далее пациент был направлен районным онкологом в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с диагнозом «лимфопролиферативное заболевание». В отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей больному выполнена видеоторакоскопия с медиастинобиопсией и установлен диагноз классической лимфомы Ходжкина (нодулярный склероз, grade II) (рисунок 49). По данным иммуногистохимического исследования маркеры LCA, CD3, CD20, CD15, EMA были негативны, тогда как CD30 маркировали мембрану цитоплазмы клеток.

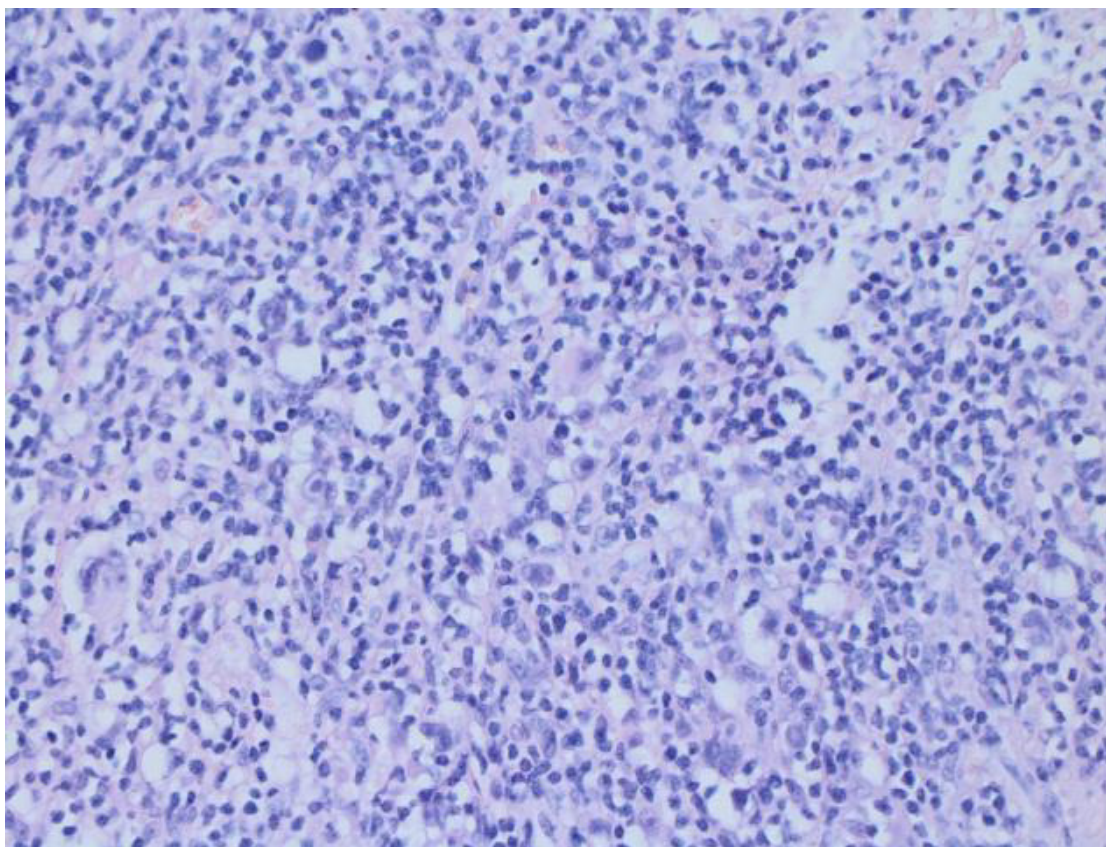


Рисунок 49 – Клиническое наблюдение №1. Пациент Н., 16 лет (сын).
Классическая ЛХ, нодулярный склероз, grade II.
Окраска Гематоксилин-эозин, увеличение 200.

После комплексного обследования пациенту по поводу лимфомы Ходжкина II А стадии с поражением правых подключичных и средостенных лимфатических узлов проведено 4 цикла ПХТ в альтернирующем режиме по схемам VBVP и ABVD. После двух циклов цитостатической терапии у пациента был отмечен регресс лимфатических узлов переднего средостения на 40%, а после завершения интенсивной фазы лечения достигнута частичная ремиссия (рисунок 49, Б).

С целью консолидации ремиссии в декабре 2012 г. проведена лучевая терапия на шейно-надключичные лимфатические узлы с двух сторон в общей суммарной дозе 22 Гр и на внутригрудные лимфатические узлы в СОД 36-38 Гр. В настоящее время по данным ПЭТ-КТ признаков метаболической активности в остаточных внутригрудных лимфатических узлах нет. Пациент находится в ремиссии в течении 2-х лет.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Л. (мать пациента А.)

Считает себя больной с июня 2005 г., когда заметила мягкотканное образование в левой подмышечной области. По месту жительства выполнено удаление новообразования. Интраоперационно выяснилось, что новообразование представлено увеличенным лимфатическим узлом. Гистологическое исследование – лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант, ИГХ исследование не проводилось. После комплексного обследования данных за поражение других зон лимфатических узлов и внутренних органов выявлено не было, что укладывалась в диагноз «лимфома Ходжкина IA ст. с поражением подмышечного лимфатического узла слева». В городском онкологическом диспансере г. Санкт-Петербург проведена локальная лучевая терапия в СОД 40 Гр, полихимиотерапию пациентка не получала. В настоящее время ремиссия заболевания составляет 10 лет.

Пациент А. 16 лет (сын)

В октябре 2015 г. ребенок обратил внимание на увеличение надключичного лимфатического узла справа и резкую потерю веса (-7 кг). Обратился к гематологу по месту жительства. С подозрением на лимфопролиферативное заболевание госпитализирован в детское онкологическое отделение ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, где была выполнена эксцизионная биопсия надключичного лимфатического узла справа, по данным гистологического исследования которого верифицирована лимфома Ходжкина, нодулярный склероз. В иммуногистохимическом исследовании опухолевых клеток реакции к антителам LCA, CD3, CD20 и EMA не обнаружено, тогда как CD30 маркировали цитоплазму Гольджи. Таким образом, морфологическая картина и иммунофенотип представленного материала (рисунок 50) полностью соответствуют классической ЛХ (нодулярный склероз, grade I).

В результате комплексного обследования диагностирована лимфома Ходжкина IV BE ст. с поражением шейно-надключичных справа, внутригрудных лимфатических узлов, тимуса и правого легкого. Учитывая диагноз, наличие

биологической активности и степени распространенности опухолевого процесса ребенок стратифицирован в 3 группу риска по протоколу GPOH-HD-2002. С ноября 2015 г. по май 2016 г. проведено 6 курсов ПХТ: 2 курса по схеме OEPA и 4 курса по схеме COPDAC. На фоне лечения отмечен полный регресс всех зон поражения, однако по данным контрольного ПЭТ в режиме «все тело» метаболическая активность в надключичной области справа сохранялась.

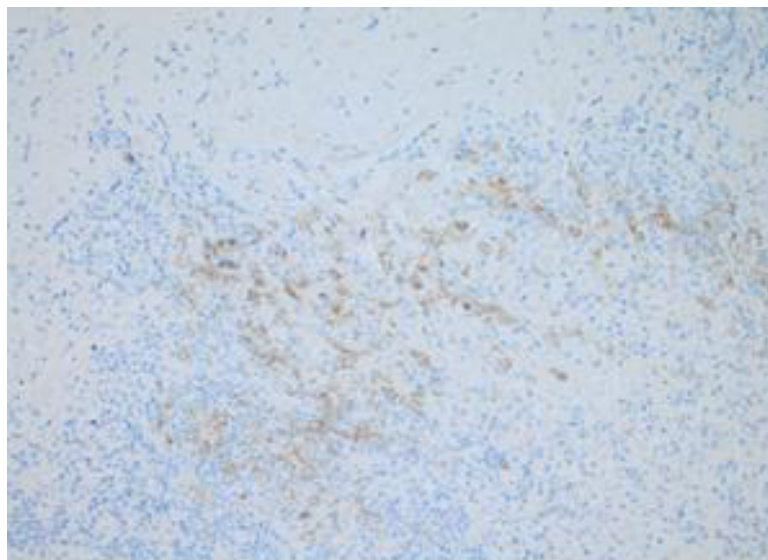


Рисунок 50 – Клиническое наблюдение № 2. Пациент П., 16 лет (сын).

Классическая ЛХ, нодулярный склероз, grade G1.

CD30 – позитивные диагностические клетки. Увеличение 400.

Далее ребенку была проведена консолидирующая лучевая терапия на шейно-надключичные области и область средостения в СОД 20 Гр. В настоящее время сохраняется ремиссия.

Клиническое наблюдение № 3

В данном клиническом наблюдении злокачественные лимфомы диагностированы у родных сестер.

Пациентка Е., 28 лет (старшая сестра)

Считает себя больной с 2012 г., когда появилась слабость, быстрая утомляемость при адекватной физической нагрузке, одышка. По месту

жительства выполнена КТ органов грудной клетки, выявлено мягкотканное объемное образование переднего средостения размерами 100x60x100 мм. С целью верификации патологического процесса выполнена трансторакальная биопсия опухоли. Морфологический вариант опухоли соответствовал первичной медиастинальной В-клеточной лимфоме, опухолевые клетки которой экспрессируют CD20, CD23 (рисунок 51).

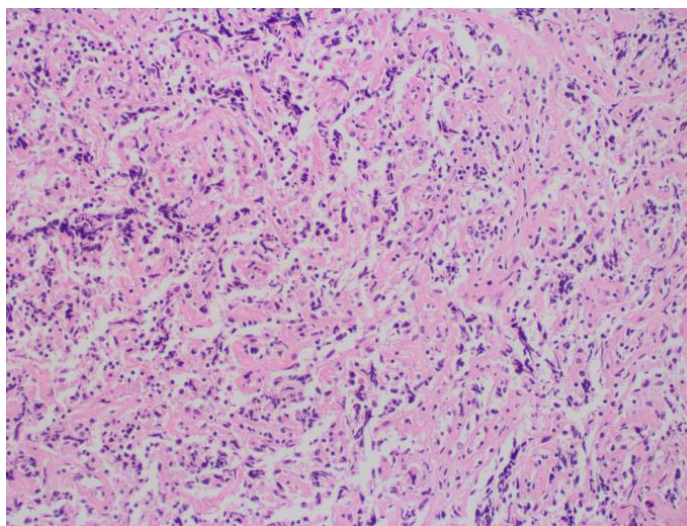


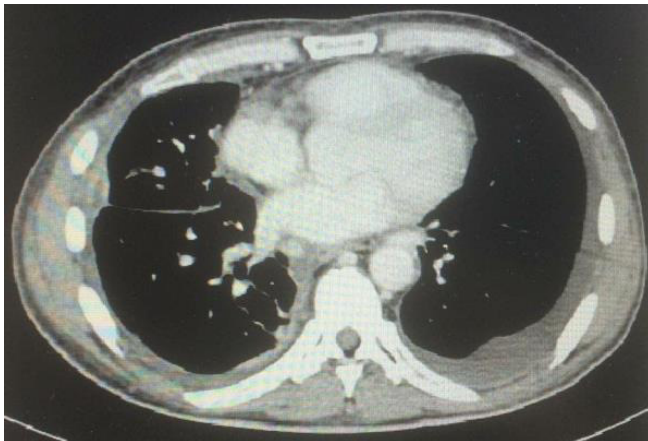
Рисунок 51 – Клиническое наблюдение № 3. Пациентка Е., 26 лет.

Первичная медиастинальная В-клеточная НХЛ.

Окраска гематоксилин-эозин, увеличение 200.

По данным комплексного обследования выявлено поражение внутригрудных лимфатических узлов, тимуса, правой теменной кости. С декабря по март 2013 г. проведено 4 цикла ПХТ: 2 СНОР, 2R-СНОР. Далее пациентка самостоятельно обратилась в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», где по данным контрольного обследования обнаружено, что в проекции средостения сохраняется опухолевый конгломерат размерами 113x61x76 мм (рисунок 52, А) с явлениями гидроторакса и гидроперикарда. Учитывая диагноз, возраст пациентки, тип течения заболевания решено провести 2 линию лекарственного лечения с последующим аферезом гематопоэтических стволовых клеток периферической крови и последующей аутоТКМ. С апреля по июнь 2013 г. проведено 3 цикла ПХТ по схеме ДНАР. В мае был выполнен аферез стволовых клеток

периферической крови. По данным контрольного ПЭТ-КТ частичный ПЭТ позитивны ответ (ПЭТ органов грудной клетки от 30.05.2013 г. – в переднем средостении фокус повышенного накопления РФП размерами 2,6х3,1х2,9 см SUV макс 2,31). В июне того же года в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой проведена ВДХТ (схема BEAM) с аутоТГСК периферической крови. Однако, по данным ПЭТ-КТ в проекции сохраняющегося при КТ конгломерата лимфатических узлов в средостении отмечено появление 3-х новых участков гиперметаболизма глюкозы, в связи с чем пациентке было рекомендована локальная лучевая терапия. В сентябре 2013 г. был проведен курс лучевой терапии на область средостения в СОД 36 Гр. Спустя 3 недели после завершения лечения был выполнен ПЭТ-КТ, по данным которого достигнута метаболическая ремиссия (рисунок 52, Б). В настоящее время сохраняется ремиссия в течение 3-х лет.



А – до лечения: в переднем средостении определяется конгломерат увеличенных, сливающихся узлов паратрахеальной, паравазальной, трахеобронхиальной групп общими размерами не менее 113х61х76 мм. Верхняя полая вена, верхняя плечеголовная вена, плечеголовная артерия проходят между узлами, прослеживаются отчетливо.



Б – после лечения: значительное уменьшение размеров внутригрудных узлов. Визуализируется конгломерат внутригрудных узлов до 40х45 мм.

Рисунок 52 – Клиническое наблюдение №3. Пациентка Е., 28 лет.

Компьютерная томография грудной клетки.

Пациентка С., 19 лет (младшая сестра)

Считает себя больной с августа 2016 г., когда впервые заметила увеличение шейных лимфатических узлов, в связи с чем, обратилась к терапевту по месту жительства. В течение 2-х недель получала антибактериальную терапию без эффекта. В сентябре того же года осмотрена онкологом, в связи с подозрением на лимфопролиферативный процесс выполнена эксцизионная биопсия шейных лимфатических узлов справа. По данным морфологического исследования был установлен диагноз – классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант, CD30, CD15, PAX-5-положительны, LCA, EMA, CD3, CD20-отрицательны (рисунок 53).

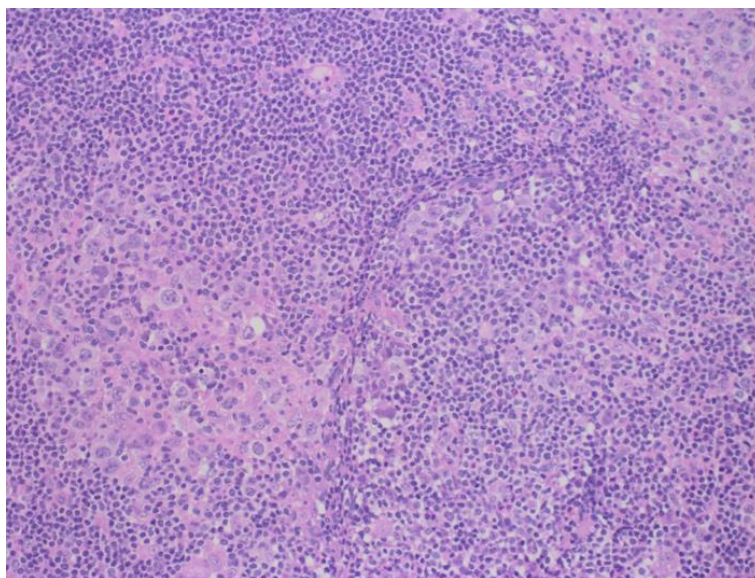


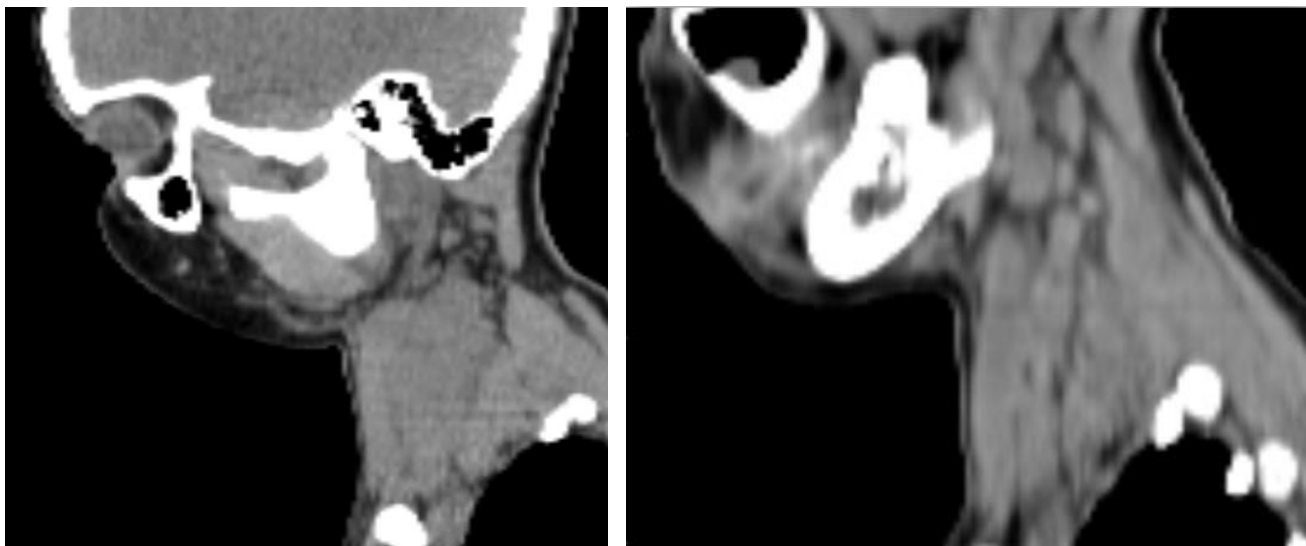
Рисунок 53 – Клиническое наблюдение №3. Пациентка С., 19 лет.

Классическая ЛХ, смешанно–клеточный вариант.

Окраска гематоксилин-эозин, увеличение 200.

По результатам комплексного обследования пациентке был установлен диагноз: ЛХ ПА ст. с поражением шейно–надключичных лимфатических узлов справа (рисунок 54, А).

Учитывая степень распространенности опухолевого процесса, пациентке проведено 2 курса ПХТ по схеме АВVD. В результате проведенного лечения диагностирована ремиссия (рисунок 54, Б).



А – конгломерат увеличенных шейно-надключичных лимфатических узлов: шейные до 40 мм, надключичные до 18 мм.

Б – после ПХТ: регресс шейно-надключичных лимфатических узлов.

Рисунок 54 – Клиническое наблюдение №3. Пациентка С., 19 лет (сестра).

С целью консолидации результата проведена лучевая терапия на область шейных лимфатических узлов в СОД 30 Гр. В настоящее время сохраняется ремиссия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний у детей и подростков доля лимфомы Ходжкина составляет 40%. По данным ACS (Американской ассоциации рака) 5-летняя общая выживаемость у взрослых и детей, страдающих ЛХ, зависит от группы риска и составляет 86-98%, при этом выживаемость у пациентов благоприятного прогноза стремится к 100%. Применение современного риск-адаптированного лечения позволяет достигнуть 10-летней выживаемости у 90% больных ЛХ. Результаты лечения больных распространенными стадиями заболевания не столь утешительны. Значительная часть больных детей и подростков в России поступает в стационар для специализированного лечения в далеко запущенных стадиях заболевания. Терапия пациентов высокой группы риска заключается в использовании агрессивных схем полихимиотерапии, неизбежно приводящим к серьезным ранним и поздним побочным эффектам лечения. Кроме того, в детской практике до сих пор не существует унифицированного прогностического индекса, и стратификация пациентов на группы риска варьирует среди кооперативных групп и клинических испытаний [11, 52, 72, 75]. По данным Европейской организации по лечению и исследованию рака кумулятивный риск смерти пациентов от рецидивов ЛХ за 25-летний период наблюдения составил 24,2% и был сопоставим с летальностью от других причин – 26,2%, в том числе в 13,5% случаях по причине вторичных опухолей. Основным повреждающим фактором является использование алкилирующих агентов и лучевой терапии в составе комбинированного лечения ЛХ. Среди поздних побочных эффектов ЛХ наряду с радиоиндуцированными вторыми опухолями (14-16% случаев), встречаются гонадная недостаточность (80-90%), различные заболевания щитовидной железы (60%) и кардиотоксичность (42%) [80]. Несмотря на высокую социальную значимость нарушений фертильной функции, нет единого мнения о том, насколько сильный токсический эффект

у детей оказывает цитостатическая терапия после завершения терапии ЛХ на функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы.

Известно, что семейная агрегация злокачественных лимфом встречается достаточно редко и составляет всего 0,7-3% случаев [50, 145]. Наиболее высокая частота возникновения в одной семье (в парах «родитель – ребенок» и «брат – сестра») неходжкинских лимфом и лимфомы Ходжкина. Как правило, в данном случае заболевание отличается агрессивным течением и возникновением лимфом в более раннем возрасте у детей по сравнению с родителями [65, 79, 94]. Все родственники больного, особенно эта касается сиблингов и родителей, подлежат тщательному молекулярно-генетическому исследованию с целью поиска герминальных мутаций, ассоциированной с повышенным риском возникновения ЛХ. Необходимо отметить, что работ, посвященных исследованию семейной агрегации злокачественных лимфом, достаточно мало в силу редкости данной патологии.

Все вышеизложенное и определяет актуальность настоящего исследования, которое направлено на улучшение эффективности лечения лимфомы Ходжкина в зависимости от группы риска у детей и подростков путем оптимизации лечебной программы, направленной на снижение риска поздних осложнений.

В проведенных ретроспективном и проспективном исследованиях определена эффективность, а также непосредственная и отдаленная токсичность риск-адаптированных программ терапии первой линии у первичных пациентов с лимфомой Ходжкина у детей и подростков.

В исследование были включены сведения о 143 детях и подростках с морфологически верифицированной лимфомой Ходжкина, прошедших лечение по риск-адаптированным программам «DAL-HD» и «СПБЛХ» в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ в период с 1993 по 2015 гг. Диссертационное исследование рассмотрено и одобрено в соответствии с нормативными документами на заседании Локального Этического Комитета ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (протокол № 105).

По программе «DAL-HD» лечение получили 42 (29,4%) человека. Средний возраст пациентов составлял 10 лет (диапазон от 3 до 15 лет). Распределение по морфологическому типу было следующим: преобладал вариант нодулярного склероза (28 больных или 66,6%), смешанно-клеточный вариант выявлен у ¼ пациентов (9 или 21,4%), лимфоидное преобладание у 3-х (7,1%) пациентов, в единичных случаях диагностированы варианты лимфоидного преобладания и лимфоидного истощения (по одному случаю или 2,4%).

В зависимости от распространенности опухолевого процесса, наличия неблагоприятных факторов прогноза пациенты стратифицировались на 3 терапевтические группы (ТГ): 1-я ТГ включала детей с IA, IB, IIA стадиями (ранние стадии без факторов риска); 2-я ТГ – с IIB, IIIA, IIE A, IIE B, IIIEA стадиями (ранние стадии с факторами риска); 3-я ТГ – с IIIB, IVA, IVB, IIE B, IIIE A, IIIEB стадиями (распространенные стадии). Неблагоприятными прогностическими факторами считались наличие В-симптомов и экстранодальное распространение заболевания. В зависимости от группы риска больным проводилось 2 (ОРРА/ОЕРА), 4 (2 ОРРА/ОЕРА и 2 СОРР) или 6 (2 ОРРА/ОЕРА и 4 СОРР) циклов ПХТ с последующей лучевой терапией.

Распределение больных по группам риска было неоднородным, преобладали пациенты прогностически неблагоприятной (18 или 43%) и промежуточной (14 или 33,2%) групп риска.

После окончания индуктивной ПХТ проводилась консолидирующая лучевая терапия. В большинстве случаев радиационному воздействию подвергались первичные клинически выявленные зоны поражения (22 пациента или 52%), реже в поле лучевой терапии вовлекались лимфатические коллекторы, смежные с зонами первичного поражения (14 или 33%), 4 (10%) больным облучались все группы лимфатических узлов и органы лимфоидной ткани и 2 (5%) пациентам ЛТ не проводилась. Дозы лучевой терапии варьировали в диапазоне от 25 до 40 Гр. В лечении большинства пациентов применялись суммарные очаговые дозы (СОД) от 35 до 39 Гр (14 человек или 35%), с одинаковой частотой были применены доза ЛТ более 40 Гр (10 или 25%) и дозы

в диапазоне от 30 до 34 Гр (10 или 25%). У 6 (15%) больных лучевая нагрузка составила менее 29 Гр.

С 2003 г. в отделении для лечения пациентов с морфологически верифицированной ЛХ начато использование оригинального риск-адаптированного протокола «СПБЛХ». Выделенные стратификационные группы отличались по числу неблагоприятных прогностических факторов (возраст больного 11 лет и старше, наличие общих симптомов, биологической активности процесса, размеры наибольшего конгломерата лимфатических узлов 5 см и более и/или медиастинально-торакальный индекс более 0,33, стадия IVb или наличие любого экстранодального поражения (E), морфологический вариант лимфоидного истощения). В зависимости от числа неблагоприятных признаков больные стратифицировались на группы низкого (с наличием 0-2 неблагоприятных признаков), промежуточного (с 3-4 признаками) и высокого (с 5 и более признаками) риска, что и определяло число циклов ПХТ: у больных 1 группы риска проводилось 2 цикла по схеме VBVP (винбластин, этопозид, блеомицин, преднизолон), 2 группы риска – 4 цикла в альтернирующем режиме (VBVP/ABVD/VBVP/ABVD), 3 группы риска – 6 циклов в альтернирующем режиме. С 2010 г. пациенты неблагоприятного прогноза, стратифицированные в высокую группу риска, получали 6 курсов ПХТ по схеме BEACOPP-базовый.

Согласно программе «СПБЛХ» пролечен 101 пациент, средний возраст которых составил 13,6 лет (диапазон от 4 до 17 лет). Наиболее многочисленными терапевтическими группами были группы неблагоприятного (42 или 41,6 %) и промежуточного (37 или 36,6%) риска. Распределение в зависимости от морфологического варианта лимфомы Ходжкина было следующим: нодулярный склероз выявлен у 89 (88,1%) пациентов, в равной степени диагностировано лимфоидное преобладание и смешанно-клеточный вариант: у 5 (4,95%) и 7 (6,9%) пациентов соответственно. Экстранодальное распространение опухоли в большинстве случаев было характерно для пациентов высокой группы риска (43 или 87,7%), реже для больных промежуточной и низкой групп: 6 (16,2%) и 3 (13,2%) соответственно. При этом самыми частыми органами мишенями были

легкие (20 больных или 40,8%), селезенка (6 или 32,6%), реже кости (7 или 14,2%), печень (5 или 10,2%), тимус (3 или 6,1%), в одном случае (2%) было диагностировано поражение костного мозга. Местно-распространенные проявления заболевания («bulky») были характерны для пациентов всех прогностических групп: в группе высокого риска местно-распространенная форма выявлена у 29 (69%) больных, в группе промежуточного риска – у 19 (51,3%) и в группе низкого риска – у 11 (61,1%) пациентов.

Консолидирующая лучевая терапия была проведена большинству пациентов (98 или 97%), в лечении 3-х (3%) больных использованы только химиотерапевтические режимы. В большинстве случаев радиационному воздействию подвергались очаги первичного поражения (81 пациент или 80%), реже в поле ЛТ были вовлечены зоны «bulky» и смежные с ними зоны лимфатических коллекторов (14 или 14%) и у 3-х (3%) пациентов облучались только зоны «bulky». Треть больных (31 или 31,6%) получили дозу 31-35 Гр, 34 пациента (34,7%) – дозу 26-30 Гр, 7 (7,2%) – 21-25 Гр, 5 (5,1%) – 15- 20 Гр, свыше 36 Гр получил 21 больной (21,4%).

В анализируемой группе больных (n=143) достоверной разницы в уровне выживаемости выявлено не было: ОВ пациентов, пролеченных по программе «СПБЛХ» и «DAL-HD», составила $93,6 \pm 3,8\%$ и $88,4 \pm 5,5\%$ соответственно ($p=0,47$). Что соответствует мировым данным [120, 129].

БСВ была достоверно выше в группе пациентов программы «СПБЛХ» и составила $88,5 \pm 4\%$, в группе «DAL-HD» – $74 \pm 7,5\%$ ($p=0,036$).

В проведенном исследовании наиболее высокие показатели выживаемости были выявлены у пациентов благоприятного прогноза, ОВ которых составила 100%. БСВ пациентов программы «DAL-HD» была несколько ниже – $71,1 \pm 7,5\%$ по сравнению с программой «СПБЛХ» – $92,6 \pm 6,8\%$ ($p=0,152$). Возможно, это связано с тем, что в программе «СПБЛХ» использован индивидуальный прогностический индекс, позволивший максимально индивидуализировать лечение.

Показатели 10-летней ОВ и БСВ пациентов промежуточной группы риска программ «СПБЛХ» и «DAL-HD» были следующими: $96\pm 3,7\%$ и $90\pm 5,2\%$ ($p=0,143$), $82,4\pm 11,2\%$ и $74\pm 12,9\%$ ($p=0,17$) соответственно. Статистически достоверной разницы между выживаемостью пациентов промежуточной группы риска двух лечебных программ выявлено не было.

Анализ выживаемости пациентов группы неблагоприятного прогноза показал одинаковую эффективность использования программ «DAL-HD», «СПБЛХ» и «ранней интенсификации»: ОВ составила $88,2\pm 7,8\%$, $83\pm 7,7\%$ и $90\pm 9,4\%$ соответственно. БСВ пациентов программы «DAL-HD» была неудовлетворительной ($75,1\pm 10,9\%$) по сравнению с программой «СПБЛХ» и программой «ранней интенсификацией»: $83\pm 7,3\%$ и $90\pm 9,4\%$ соответственно.

При сравнении непосредственной токсичности режимов ПХТ, применяемых в программах «DAL-HD» и «СПБЛХ», получены статистически достоверные различия. Гематологическая токсичность программы «DAL-HD» проявлялась развитием нейтропении 3-4 ст. ($p=0,072$), анемии 1-2 ст. и 3-4 ст. ($p=0,023$; $p=0,0067$ соответственно), тромбоцитопении 1-2 ст. и 3-4 ст. ($p=0,0018$; $p=0,024$ соответственно), что было достоверно чаще по сравнению с пациентами программы «СПБЛХ». Кроме того, ПХТ программы «DAL-HD» обладала более выраженным эметогенным эффектом, несмотря на проводимую сопроводительную терапию, с развитием гипотрофии 1-2 ст., у пациентов программы «СПБЛХ» данные осложнения были достоверно реже ($p=0,001$).

Аналізу поздней токсичности подверглись сведения 98 больных, прошедших лечение по риск-адаптированным программам «DAL-HD» и «СПБЛХ» в период с 1993 по 2015 гг. Поздние побочные эффекты комбинированного химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков были представлены вторичными опухолями в 10,2% случаев, гонадной недостаточностью у 21% больных, различными заболеваниями щитовидной железы в 28% наблюдений, кардиотоксичностью в 12,5% и легочными осложнениями в 25,6% случаев.

Среди 98 обследованных вторые опухоли выявлены у 10 человек, что составило 10,2%. Во всех случаях это были солидные новообразования. Средний период наблюдения за пациентами составил 13,7 лет (от 6 мес. до 23 лет). В 7 (70%) наблюдениях были диагностированы новообразования щитовидной железы, в 6 (60%) они носили доброкачественный характер (коллоидный зоб по данным цитологического исследования) и в одном (10%) случае выявлен фолликулярный рак. В единичных наблюдениях были обнаружены рак молочной железы, аденокарцинома ободочной кишки, базалиома передней грудной стенки и синдром Эртгейма-Честера (по одному наблюдению). В исследовании С. Sklar (2000), была также доказано повышение риска возникновения солидных злокачественных новообразований после терапии ЛХ, причем чем больше период наблюдения, тем выше риск.

С целью выявления отдаленных последствий лечения каждому пациенту проведено обследование в следующем объеме: клинический осмотр, определение с использованием ИФА наборов уровней тиреотропного гормона, свободного Т4 (фирма производитель наборов DRG), антител к тиреопероксидазе (фирма производитель наборов Вектор-Бест). Проводилось ультразвуковое исследование щитовидной железы, при выявлении узловых образований более 1 см выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия узлов с последующим цитологическим исследованием.

Результаты о комплексном обследовании функционального состояния щитовидной железы удалось получить у 78 пациентов, возраст которых на момент лечения составил от 3 до 17 лет (средний 13,1 лет), соотношение по полу было одинаковым (1:1).

Все пациенты получали лечение по риск-адаптированным программам «DAL-HD» и «СПБЛХ». Согласно программе «DAL-HD» было пролечено 17 (21,8%) человек, согласно «СПБЛХ» – 61 (78,2%) пациент. Группы больных существенно не отличались по полу, возрасту, стадии заболевания, группе риска, СОД лучевой терапии.

В группе пациентов, прошедших лечение по протоколу «DAL-HD», дисфункция щитовидной железы была выявлена в 10 случаях (58,8%). Самой частой тиреоидной патологией оказался вторичный гипотиреоз, диагностированный у 7 (41,2%) пациентов. У 2 (11,8%) больных выявлено аутоиммунное поражение ЩЖ, проявляющееся повышением уровня АТ к ТПО. У 8 (47%) исследуемых диагностированы структурные изменения паренхимы щитовидной железы, в 5 (29,4%) случаях из которых данные изменения сочетались с гипофункцией органа, а в одном случае (5,9%) – с аутоиммунным тиреоидитом. У 3-х (17,6%) больных выполнена ТАБ с цитологическим исследованием, в 2-х (11,8%) случаях выявлен коллоидный зоб, у одного (5,9%) пациента диагностирован фолликулярный рак щитовидной железы.

В группе пациентов, пролеченных согласно протоколу «СПБЛХ», дисфункция щитовидной железы была выявлена у 12 (20%) пациентов. Как и в предыдущей когорте больных, ведущей патологией был гипотиреоз, диагностированный у 11 (18%) пациентов. У одного (1,6%) больного выявлен аутоиммунный тиреоидит (таблица 6). У 6 (9,8%) пациентов УЗИ щитовидной железы показало структурные изменения, у 5 (8,2%) данные изменения сочетались с гипофункцией органа, у одного (1,6%) пациента структурные изменения не сопровождалось нарушением гормонального статуса. В 3-х (4,9%) случаях потребовалась ТАБ. По данным цитологического исследования изменения носили доброкачественный характер.

Сравнивая больных по распространенности возникновения различной патологии ЩЖ после риск-адаптированной терапии ЛХ, следует отметить, что наиболее часто эта патология выявлялась у пациентов, пролеченных согласно программе «DAL-HD» (58,8%), в то время как частота встречаемости дисфункции ЩЖ в группе пациентов программы «СПБЛХ» составила 20% ($p=0,0015$). Достоверно чаще отмечено возникновение гипотиреоза и структурных изменений ЩЖ у пациентов «DAL-HD» по сравнению с группой «СПБЛХ»: 41,2% и 18,03% ($p=0,0452$); 47% и 9,8% ($p=0,0004$) соответственно. Значимых различий между частотой возникновения аутоиммунного тиреоидита и рака ЩЖ выявлено не было.

С целью выявления факторов, оказывающих влияние на риск возникновения дисфункции ЩЖ у пациентов, пролеченных от лимфомы Ходжкина в детском и подростковом возрасте, был выполнен однофакторный анализ. Статистически значимыми детерминантами, оказывающими влияние на частоту возникновения патологии щитовидной железы, оказались следующие: возраст на момент лечения менее 12 лет (AUC $0,718 \pm 0,066$, $p=0,0011$, индекс Юдена 0,36), программа терапии «DAL-HD» ($p=0,001$) и длительность периода наблюдения более 12 лет (AUC $0,688 \pm 0,078$, $p=0,0167$, индекс Юдена 0,48).

При учете совокупности трех переменных с целью определения ведущего фактора, достоверно повышающего частоту возникновения дисфункции ЩЖ, был проведен многофакторный анализ. По его результатам ведущим фактором оказалась длительность периода наблюдения за пациентами, завершившими лечение от ЛХ ($p=0,056991$, отношение рисков 0,0000). Данные результаты можно объяснить тем, что всем пациентам проводилось облучение шейно-надключичных лимфатических узлов в дозе, превышающей 20Гр., что по данным L. Cella (2012), A.A. Çağlara (2014) является ведущей причиной гипофункции щитовидной железы у пациентов с ЛХ.

Сведения о состоянии репродуктивной функции удалось получить у 52 пациентов. Для оценки фертильной функции у мужчин и женщин определялся уровень антимюллерового гормона и ингибина В (референсные значения АМГ 4-6,8 нг/мл, ингибина В 23-260 нг/мл). Лечение по программе «DAL-HD» получили 14 (26,9%) человек, протокол «СПБЛХ» – 38 (73,1%). Группы больных не отличались существенно по полу, возрасту, стадии заболевания (таблица 8). В программе «СПБЛХ» отмечено преобладание пациентов 2 группы риска – 23 человека (60,5%), по сравнению с программой «DAL-HD» – один больной (7,2%) ($p=0,0005$).

Средний возраст пациентов на момент обследования, прошедших лечение по программе «DAL-HD», составил 29 лет (24-35 лет), средний период наблюдения был более 17 лет (11-22,36 лет). Угнетение фертильной функции отмечено у 6 (42,9%) обследованных. У 8 (57,1%) уровень половых гормонов был

в пределах нормы. Гипофункция гонад была больше характерна для мужчин (5 человек или 35,7%), снижение овариального резерва зарегистрировано у одной пациентки (7,1%). Большинство обследованных состоят в браке, в 6 семьях есть дети.

Средний возраст пациентов, леченных по программе «СПБЛХ», на момент обследования составлял 19 лет (7-30 лет), период наблюдения в среднем превысил 5 лет (0,6-13,6). Из 38 обследованных снижение фертильной функции было выявлено у 5 (13,2%) пациентов (3 или 7,9% мужчин и 2 или 5,3% женщин при нормальном менструальном цикле). Данная когорта пациентов получала терапию по схеме ВЕАСОРР–базовый. У остальных 33 пациентов (86,8%), пролеченных по программе «СПБЛХ», нарушений фертильной функции выявлено не было. В 9 (23,7%) семьях есть дети.

С помощью однофакторного анализа определены терапевтические факторы, приводящие к возникновению половой дисфункции после завершения лечения. Проведение ЛТ на лимфатические коллекторы, расположенные ниже уровня диафрагмы, статистически значимо повышало частоту возникновения гипофункции половых желез ($p=0,00685$). Также доказан дозозависимый гонадотоксичный эффект алкилирующих агентов: применение прокарбазина и циклофосфида в дозах, превышающих $3\ 000\ \text{мг/м}^2$ и $4\ 000\ \text{мг/м}^2$ соответственно, достоверно повышает частоту развития фертильной дисфункции ($p=0,00002$; $p=0,00001$), что подтверждается в исследованиях А.А. Gupta (2016), В. von Tresckow (2012), М.А. Van der Kaaij (2010). Среди используемых режимов ПХТ наибольшей токсичностью обладает режим ВЕАСОРР-базовый ($p=0,00000$). Возраст больного до 12 лет на момент проведения специфической терапии также оказывал влияние на риск развития половой дисфункции (AUC $0,716\pm 0,104$, $p=0,0378$, индекс Юдена 0,5144) ($p=0,00017$).

Таким образом, программы лечения лимфомы Ходжкина «DAL-HD» и ВЕАСОРР-базовый сопровождались более выраженными побочными осложнениями со стороны фертильной функции по сравнению с программой «СПБЛХ». Основными терапевтическими факторами, оказывающими

гонадотоксичный эффект, являлись применение алкилирующих агентов и облучение лимфатических коллекторов, расположенных ниже диафрагмы.

Выделение факторов лечения, ассоциированных с развитием поздней токсичности, позволяет модифицировать современные протоколы лечения.

Известно, что семейная агрегация злокачественных лимфом встречается достаточно редко и составляет всего 0,7-3% случаев. Наиболее часто в одной семье наблюдается агрегация неходжкинской лимфомы и лимфомы Ходжкина (в парах «родитель – ребенок» и «брат – сестра»). Семейная агрегация характеризуется агрессивным течением и возникновением лимфом в более раннем возрасте у детей по сравнению с родителями.

Лимфому Ходжкина ассоциируют с наличием инактивирующих мутаций в гене *KLHDC8B* [150]. *KLHDC8B* – один из многих генов, обеспечивающих митоз, его дисфункция, вероятно, приводит к появлению двуядерных клеток. Кроме того, важно, что перестройка хромосомная – хотя напрямую она и затрагивает *KLHDC8B*, косвенно могут быть вовлечены и другие гены. Кроме «полноценной» инактивирующей мутации авторы нашли еще редкий полиморфизм, с большей частотой встречающийся у больных, чем у здоровых.

Среди детей и подростков с ЛХ (n=143) было выявлено 3 случая семейной агрегации злокачественных лимфом. Частота агрегации семейных лимфом составила 2%. В 2-х семьях отмечено возникновение лимфомы Ходжкина в парах «родитель – ребенок», в третьем случае в паре сестер диагностирована ЛХ и В-крупноклеточная медиастинальная НХЛ. Всем пациентам с семейной агрегацией лимфом был проведен анализ последовательности ДНК киназного домена гена *KDR* (или *VGFR2*) и всей кодирующей последовательности ДНК гена *KLHDC8B*. При молекулярном исследовании мутаций в гене *KLHDC8B* у этих пациентов не обнаружено.

По данным литературы в гене *KDR* в 2 из 46 семей с ЛХ ранее выявлена очень редкая в популяции активирующая миссенс-мутация p.A1065T. Данные о значимости этой мутации получены в независимом исследовании C.R. Antonescu

(2009). М. Rotunno и соавт. опубликовали данные о несколько кандидатных генов, но доказательства значимости мутаций в них практически отсутствуют [95].

В нашем исследовании у пациентов пары «родитель – ребенок» был найден редкий вариант в гене KDR, с.3397C>T (p.P1133S).

По данным базы данных EХАС этот вариант (rs192975612 в базе dbSNP) имеет популяционную частоту 0,000368, т.е. гетерозиготные носители мутации встречаются с частотой 1:1359.

Группой контроля в этом исследовании стали 833 здоровых донора из коллекции лаборатории молекулярной диагностики, генотипирование которых не выявило мутаций.

По данным биоинформатических «предсказательных» программ: SIFT (учитывает эволюционную консервативность, сохранность аминокислоты в последовательности белка в ряду животных: более стойкие аминокислоты важнее, часто меняющиеся не важны): deleterious; PolyPhen2 (учитывает консервативность и моделирование изменения конформации белка от замены аминокислоты) 0,734 – probably pathogenic (0 – достоверно непатогенная, 1 – патогенная). CADD score (Kircher E.A., 2014) равен 24.1 (довольно высокий уровень вероятности того, что мутация значима).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для лечения детей и подростков с лимфомой Ходжкина необходимо использовать риск-адаптированные программы, основным принципом которых является подбор лечебных нагрузок в зависимости от наличия или отсутствия прогностически неблагоприятных факторов. Это позволяет избежать возникновения поздних нежелательных явлений в отдаленном периоде мониторинга за излеченными пациентами.

Программы лечения лимфомы Ходжкина «DAL-HD» и BEACOPP-базовый сопровождалась более выраженными побочными осложнениями со стороны фертильной функции по сравнению с программой «СПБЛХ». Основными терапевтическими факторами, оказывающими гонадотоксичный эффект, являлись применение алкилирующих агентов и облучение лимфатических коллекторов ниже диафрагмы.

Выделение факторов лечения, ассоциированных с развитием поздней токсичности у пациентов с лимфомой Ходжкина, позволяет не только улучшить качество жизни пациентов, но и является основой для последующей модификации современных протоколов лечения (рисунок 55).

Все родственники больного, особенно если это касается сиблингов и родителей, подлежат тщательному молекулярно-генетическому исследованию с целью поиска герминальной мутации в гене KDR, с.3397C>T (p.P1133S), ассоциированной с повышенным риском возникновения ЛХ.

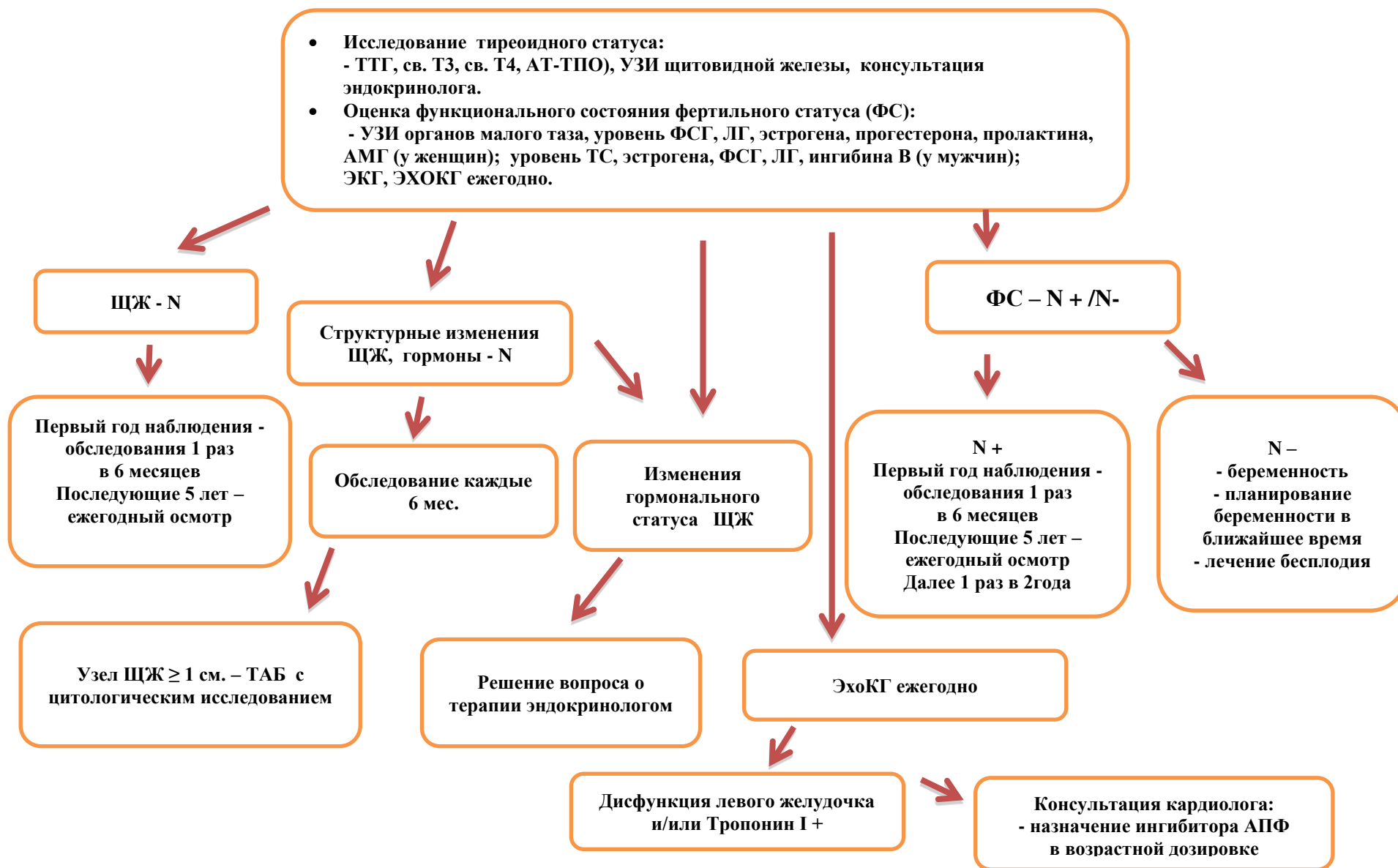


Рисунок 55 – Алгоритм диспансерного наблюдения за пациентами, прошедшими лечение от лимфомы Ходжкина

ВЫВОДЫ

1. Общая и бессобытийная 10 – летняя выживаемость больных лимфомой Ходжкина, получивших лечение по риск-адаптированным программам, составила $94,3 \pm 2\%$ и $87 \pm 3,2\%$ соответственно; при этом выживаемость у детей и подростков группы «DAL-HD» – $88,4 \pm 5,5\%$ и $77,2 \pm 7,2\%$ соответственно, группы «СПБЛХ» – $93,6 \pm 3,8\%$ и $87,6 \pm 4,1\%$ соответственно. Достоверные различия были лишь в показателях бессобытийной выживаемости ($p=0,036$) этих двух групп.
2. Анализ непосредственной токсичности полихимиотерапии показал, что лечение согласно протоколу «DAL-HD» обладает более выраженными гематологическими осложнениями: анемия и тромбоцитопения 3-4 ст., требующая проведения заместительной гемотрансфузии была диагностирована у $9,5\%$ и $11,9\%$ пациентов группы «DAL-HD» соответственно, по сравнению с программой «СПБЛХ»: 5% и 1% ($p=0,0067$ и $p=0,0024$ соответственно). Значимые различия между программами были выявлены и в эметогенном действии схем: у больных группы «DAL-HD» этот побочный эффект выявлен у 38% , при этом у $30,9\%$ в последующем развилась гипотрофия 1-2 ст., при использовании протокола СПБЛХ эти показатели были 5% и $4,9\%$ соответственно ($p=0,00$; $p=0,001$).
3. Спектр поздних побочных эффектов риск-адаптированных программ лечения детей и подростков с лимфомой Ходжкина был представлен вторичными опухолями в $10,2\%$ случаев, гонадной недостаточностью у 21% больных, различными заболеваниями щитовидной железы в 28% наблюдений, кардиотоксичностью в $12,5\%$ и легочными осложнениями в $25,6\%$ случаев.
4. Наиболее часто дисфункция щитовидной железы была диагностирована в группе пациентов, пролеченных согласно программе «DAL-HD», по сравнению с пациентами, получавшими терапию с использованием оригинального протокола «СПБЛХ» ($58,8\%$ против $20,0\%$, $p=0,002$).

Статистически значимыми признаками, оказывающими влияние на частоту возникновения патологии щитовидной железы, оказались следующие: возраст на момент лечения лимфомы Ходжкина младше 12 лет ($p=0,001$), программа терапии «DAL-HD» ($p=0,001$) и длительность периода наблюдения более 12 лет ($p=0,001$). При многофакторном анализе ведущей оказалась длительность периода наблюдения за пациентами, завершившими лечение ($p=0,056$).

5. Наибольшим гонадотоксичным действием обладала программа «DAL-HD» и схема химиотерапии BEACOPP-базовый по сравнению с программой «СПБЛХ»: угнетение фертильной функции выявлено у 42,9% пациентов группы «DAL-HD» и 13,2% группы «ранней интенсификации»; у больных группы «СПБЛХ» гипофункции половых желез выявлено не было. При статистическом анализе на развитие фертильной дисфункции значимо влияло облучение лимфатических узлов, расположенных ниже диафрагмы ($p=0,00685$), использование программ «DAL-HD» и «ранней интенсификации» ($p=0,00001$), возраст на момент лечения до 12 лет ($p=0,00017$), кумулятивная доза циклофосфида, превышающая 3 900 мг/м² ($p=0,00001$), прокарбазина – выше 3 000 мг/м² ($p=0,00002$).
6. Частота агрегации семейных лимфом составила 2,1%. В одной из трех семей обнаружен редкий вариант носительства мутации в гене KDR с.3397C>T (p.P1133S), по шкале CADD имеющей высокий уровень значимости (24,1).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для лечения детей и подростков с лимфомой Ходжкина необходимо использовать риск-адаптированные программы, основным принципом которых является подбор лечебных нагрузок в зависимости от наличия или отсутствия прогностически неблагоприятных факторов. Это позволяет избежать возникновения поздних нежелательных явлений в отдаленном периоде мониторинга за излеченными пациентами.
2. В алгоритм диспансерного наблюдения необходимо включать исследования, направленные на поиск патологии щитовидной железы и оценку фертильности, с целью ранней диагностики и коррекции этих нарушений.
3. Все родственники больного, особенно это касается сиблингов и родителей, подлежат тщательному молекулярно-генетическому исследованию с целью поиска герминальной мутации в гене KDR, с.3397C>T (p.P1133S), ассоциированной с повышенным риском возникновения лимфомы Ходжкина.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БРВ	– безрецидивная выживаемость
БСВ	– бессобытийная выживаемость
БШР	– Березовского-Штейнберга-Рид клетки
ВБП	– Выживаемость без прогрессирования
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕМА	– Epithelial Membrane Antigen – эпителиальный мембранный антиген
КТ	– компьютерная томография
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛИ	– лимфоцитарное истощение
ЛТ	– лучевая терапия
ЛХ	– лимфома Ходжкина
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МТИ	– медиастинально-торакальный индекс
НС	– нодулярный склероз
НТЛП	– нодулярный тип с лимфоидным преобладанием
НХЛ	– неходжкинские лимфомы
ОВ	– общая выживаемость
ОЛЛ	– острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	– острый миелобластный лейкоз
ПИ	– прогностический индекс
ПР (CR)	– полная ремиссия (complete response)
ПХТ	– полихимиотерапия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЭТ-КТ	– позитронно-эмиссионная/компьютерная томография
СК	– смешанно-клеточный вариант

СОД	– суммарная очаговая доза
СОР	– [Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine] – циклофосфамид, винкристин, прокарбазин
СОРР	– [Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisone] – циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ССС	– сердечно-сосудистая система
ТГ	– терапевтическая группа
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФДГ	– 2-[¹⁸ F] флюоро-2-дезоксид-D-глюкоза
ЦНС	– центральная нервная система
ЭДТА	– Этилендиаминтетрауксусная кислота
ABV	– [Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine] – доксорубицин, блеомицин, винбластин
ABVD	– [Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine] – доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
ABVE-PC	– [Doxorubicin, Bleomycin, Vincristine, Etoposide, Prednisone, Cyclophosphamid] – доксорубицин, блеомицин, винкристин, этопозид, преднизолон, циклофосфамид
ABVPP	– [Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, Procarbazine, Prednisone] – доксорубицин, блеомицин, винбластин, прокарбазин, преднизолон
AIRTUM	– [Italian Association of Cancer Registries Working Group] – рабочая группа Итальянской Ассоциации раковых регистров
AV-PC	– [Doxorubicin, Vincristine, Prednisone, Cyclophosphamid] – доксорубицин, винкристин, преднизолон, циклофосфамид
BEACOPP	– [Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristine, Prednisone, Procarbazine] – блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, прокарбазин
CCG	– [Children’s Cancer Group] – Группа по изучению рака у детей
CD	– [Cluster of Differentiation] – кластер дифференцировки

- CHOP** – циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон
- CHOP(R)** – [Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisolone, (Rituximab)] – циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон (ритуксимаб)
- CI (ДИ)** – [Confidence Interval] – доверительный интервал
- COG** – [Children’s Oncology Group] – Группа по изучению опухолей у детей
- COPDac** – [Cyclophosphamid, Vincristine, Prednisone, Dacarbazine] – циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин
- COPP/ABV** – [Cyclophosphamid, Vincristine, Procarbazine, Prednisone, Doxorubicin, Dacarbazine, Bleomycin, Vinblastine] – циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон, доксорубин, блеомицин, винбластин
- DAL** – [Deutsche Arbeitsgemeinschaft fur Leukaemieforschung und Bechendlung im Kindesalter] – Немецкая рабочая группа по изучению и лечению лейкоз у детей
- DBVE** – [Doxorubicin, Bleomycin, Vincristine, Etoposide] – доксорубин, блеомицин, винкристин, этопозид
- DBVE-PC** – [Doxorubicin, Bleomycin, Vincristine, Etoposide, Prednisone, Cyclophosphamid] – доксорубин, блеомицин, винкристин, этопозид, преднизолон, циклофосфамид
- DECA** – [Dexamethason, Etoposide, Cisplatin, Cytarabinum] – дексаметазон, этопозид, цисплатин, цитарабин
- DNAR** – [Dexamethasone, Ara-C, Cisplatin] – дексаметазон, цисплатин, цитозар
- EBVP** – [Etoposid, Bleomycin, Vincristine, Prednisone] – этопозид, блеомицин, винкристин, преднизолон
- HR (OP)** – Hazard Ratio (отношение риска события в определённый момент времени в одной группе по сравнению с другой группой)
- IFRT** – [Involved Fields Radiation Therapy] – облучение вовлеченных полей
- IF-RT** – [Involved Field Radiotherapy] – облучение только зон первичного поражения

- LMP-1** – [Latent Membrane Protein-1] – латентный мембранный белок-1
- LVPP** – [Leukeran, Vinblastine, Procarbazine, Prednisone]
– лейкеран, винбластин, прокарбазин, преднизолон
- MOPP** – [Mustargen, Vincristine, Procarbazine, Prednisone]
– мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизолон
- MOPP/ABV** – [Mechlorethamine, Vincristine, Procarbazine, Prednisone/ Doxorubicin, Bleomycin, Vincristine] – мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизолон/ доксорубицин, блеомицин, винбластин
- NCI** – [National Cancer Institute] – Национальный Институт Рака
- NWTS** – [National Wilm’s Tumor Study Group]
– Группа по изучению опухоли Вильмса
- OEPA** – [Vincristine, Etoposide, Prednisone, Doxorubicin]
– винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубицин
- OPPA** – [Vincristine, Procarbazine, Prednisolone, Doxorubicin]
– винкристин, прокарбазин, преднизолон, доксорубицин
- POG** – [Pediatric Oncology Group]
– Педиатрическая онкологическая группа
- PR (ЧР)** – Partial Remission (частичная ремиссия)
- SIRT** – [Selective Internal Radiation Therapy]
– субтотальное облучение всех лимфатических коллекторов
- SWOG** – [South-West Oncology Group]
– Юго-Западная онкологическая группа
- t** – время
- VAMP** – [Vinblastine, Adriamycin, Methotrexate, Prednisone]
– винбластин, адриамицин, метотрексат, преднизолон
- VBVP** – [Vinblastine, Bleomycin, Etoposide, Prednisone]
– винбластин, блеомицин, этопозид, преднизолон
- VDMP** – [Vinblastine, Doxorubicin, Methotrexate, Prednisone]
– винбластин, доксорубицин, метотрексат, преднизолон
- VGFR2** – Vascular endothelial growth factor receptor 2 – рецептор фактора

(ген **KDR**) роста эндотелия сосудов 2 типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев, М.Д. Детская онкология : нац. рук. / М.Д. Алиев [и др.]. – М., 2012. – С. 407-414.
2. Анализ уровня спонтанного мутагенеза на разных стадиях злокачественных лимфом / О.В. Бобынцева [и др.] // Междунар. журн. прикладных и фундам. исследований. – 2015. – Т. 1. – С. 76-79.
3. Артемьева, А.С. В-клеточные лимфомы средостения из крупных клеток / А.С. Артемьева, Т.Ю. Семиглазова, Г.А. Франк // Вопр. онкологии. – 2015. – № 2. – С. 280-288.
4. Беляев, А.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе / А.М. Беляев, В.М. Мерабишвили. – Вып. 3. – СПб., 2017. – 282 с.
5. Жуков, Н.В. Теория и практика клинических исследований в онкологии и гематологии / Н.В. Жуков // Онкогематология. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 52-59.
6. Ильин, Н.В. Отдаленные последствия лучевой и комбинированной терапии лимфомы Ходжкина / Н.В. Ильин, Ю.Н. Виноградова // Клин. онкология. – 2008. – Т. 1, № 2. – С. 131-135.
7. Имянитов, Е.Н. Эпидемиология и биология неходжкинских лимфом / Е.Н. Имянитов, К.П. Хансон // Практ. онкология. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 163.
8. Клиническая онкогематология : рук. для врачей / Г.И. Абелев [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 2007. – 510 с.
9. Колыгин, Б.А. Последствия противоопухолевой терапии у детей / Б.А. Колыгин, С.А. Кулева. – СПб.: Гиппократ., 2011. – 184 с.
10. Криволапов, Ю.А. Морфологическая и иммунологическая характеристика лимфомы Ходжкина / Ю.А. Криволапов // Практ. онкология. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 57.

11. Кулева, С.А. Прогностическое значение объема опухолевого поражения при лимфоме Ходжкина / С.А. Кулева, А.П. Карицкий // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2014. – № 11-12. – С. 67-71.
12. Лимфома Ходжкина: трудности на пути реализации стандартов лечения и их преодоление / Т. Богатырева [и др.] // Врач. – 2011. – № 12. – С. 34-40.
13. Мухортова, О.В. Аспекты клинического использования позитронно-эмиссионной томографии у больных с лимфомой Ходжкина взгляд радиолога / О.В. Мухортова // Клин. онкогематология. – 2014. – Т. 7, № 1. – С. 92-94.
14. Новиков, С.Н. Диагностика и стадирование лимфомы Ходжкина / С.Н. Новиков, М.М. Гиршович // Практик. онкология. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 65-72.
15. Основные подходы к терапии рефрактерных форм и рецидивов лимфомы Ходжкина / Л.В. Филатова, А.А. Тарасенкова, Т.Ю. Семиглазова, М.Л. Гершанович // Вопр. онкологии. – 2012. – Т. 58, № 4. – С. 443-453.
16. Поддубная, И.В. Вместе к новым достижениям в лечении лимфопролиферативных заболеваний / И.В. Поддубная // Современ. Онкология. – 2012. – № 3. – С. 9-10.
17. Позитронно-эмиссионная томография с¹⁸F-ФДГ в комплексной лучевой диагностике больных злокачественными лимфомами / Л.А. Тютин [и др.] // СТМ. – 2011. – № 2. – С. 120-126.
18. Репродуктивное здоровье и беременность у больных с лимфомами Ходжкина / Е.Б. Троиц [и др.] // Дет. медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 46-49.
19. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Д.Т. Абдурахманов [и др.] // Рос. общ. онкогематологов, Рос. мед. акад. последипл. образования МЗ РФ, Нац. гематол. общество. – М., 2016. – С. 29-46.
20. Румянцев, А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоз) / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан. – 2014. – С. 1-30

21. Создание статистической модели для прогнозирования лимфомы Ходжкина у молодых взрослых / С.В. Иванова, С.А. Кулева, А.П. Карицкий, Т.Ю. Семиглазова // *Вопр. онкологии.* – 2016. – Т. 62, № 2. – С. 285-289.
22. Тюляндин, С.А. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / С.А. Тюляндин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчикова. – М.: Изд. группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. – С. 237-242.
23. Эффективность и безопасность высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у больных с неблагоприятным течением лимфомы Ходжкина. Опыт трансплантационных центров России, Украины и Республики Беларусь / Н.В. Жуков [и др.] // *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 22-31.
24. Эффективность и токсичность программ MOPP, ABVD, BEACOPP-базовый у первичных больных лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом / Л.В. Филатова, А.А. Плотникова, М.Л. Гершанович, Т.Ю. Семиглазова // *Вопр. онкологии.* – 2013. – Т. 59, № 2. – С. 59-65.
25. A population-based study of thyroid function after radiotherapy and chemotherapy for a childhood brain tumor / M. Schmiegelow [et al.] // *J. Clin. Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 136-140.
26. Abnormalities of the Thyroid in Survivors of Hodgkin's Disease: Data from the Childhood Cancer / C. Sklar [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2000. – Vol. 85, № 9. – P.3227-3232.
27. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results / G. Bonadonna [et al.] // *J. Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 2835-2841.
28. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma / P. Johnson [et al.] // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 374, № 25. – P. 2419-2429.

29. Analysis of KLHDC8B in familial nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma / S. Saarinen [et al.] // *Br J Haematol.* – 2011. – Vol. 154, № 3. – P. 413-415.
30. Andrea, K. Late Effects of Hodgkin's Disease and Its Treatment / K. Andrea, M. Peter, M.D. Mauch // *The Cancer Journal.* – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 164-168.
31. Ansell, S.M. Hodgkin lymphoma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management / S.M. Ansell // *Am J Hematol.* – 2014. – Vol. 89. – P. 771-779.
32. Antal, Z. Gonadal Function and Fertility Among Survivors of Childhood Cancer / Z. Antal, C.A. Sklar // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2015. – Vol. 4. – P. 739-749.
33. Anti-Mullerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results / C. Decanter [et al.] // *Reprod Biomed Online.* – 2010. – Vol. 20, № 2. – P. 280-285.
34. Anti-Müllerian Hormone in Female Adolescent Cancer Patients Before, During, and After Completion of Therapy: A Pilot Feasibility Study / A.A. Gupta [et al.] // *J. Pediatr Adolesc Gynecol.* – 2016. – Vol. 29, № 6. – P. 599-603.
35. Anti-Müllerian hormone is a sensitive serum marker for gonadal function in women treated for Hodgkin's lymphoma during childhood / R.D. Van Beek [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 3869-3874.
36. Araujo, A.B. Endocrinology of the Aging Male / A.B. Araujo, A. Gary, G.A. Wittert // *J. Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2000. – Vol. 85, № 9. – P. 3227-3232.
37. Assessing cancer risks of low-dose radiation / L. Mullenders [et al.] // *Nat. Rev. Cancer.* – 2009. – Vol. 9. – P. 596-604.
38. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials / M. Sieniawski [et al.] // *Ann Oncol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 1795-1801.
39. Bignold, L.P. Alkylating Agents and DNA Polymerases / L.P. Bignold // *Anticancer Research.* – 2006. – Vol. 26. – P. 1327-1336.

40. Brusamolino, E. The risk of therapy-related myelodysplasia/acute myeloid leukemia in Hodgkin lymphoma has substantially decreased in the ABVD era abolishing mechlorethamine and procarbazine and limiting volumes and doses of radiotherapy / E. Brusamolino, M. Gotti, V. Fiaccadori // *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 4, № 1. – PMC 3375741.
41. Castellino, A.M. High Risk of Second Cancers After Hodgkin's Lymphoma / A.M. Castellino // *N. Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373. – P. 2499-2511.
42. Cella, L. Thyroid V30 predicts radiation-induced hypothyroidism in patients treated with sequential chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma / L. Cella, M. Conson, M. Caterino // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2012. – Vol. 82, № 5. – P. 1802-1808.
43. Chemaitilly, W. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers / W. Chemaitilly, C.A. Sklar // *Endocr Relat Cancer*. – 2010. – Vol. 17. – P. 141-159.
44. Cheson, B.D. Which Hodgkin's patients in the Unites States should be treated with BEACOPP? / B.D. Cheson // *Curr Hematol Malig Rep*. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. 222-226.
45. Clinical pretreatment risk factors and prediction of outcome using gallium 67 scintigraphy in patients with Hodgkin's lymphoma / I.G. Escobar [et al.] // *Clin. Oncol*. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 93-99.
46. Clinical Profile and Chemotherapy Response in Children with Hodgkin Lymphoma at a Tertiary Care Centre / R. Seth [et al.] // *J. Clin. Diagn Res*. – 2015. – Vol. 9, № 11. – P. 25-30.
47. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP / G. Bonadonna [et al.] // *Cancer*. – 1975. – Vol. 36, № 1. – P. 252-259.
48. Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with hodgkin's disease / R. Munker [et al.] // *Ann Oncol*. – 2004. – Vol. 15. – P. 1699-1704.

49. Current insight on trends, causes, and mechanisms of Hodgkin's lymphoma / N.E. Caporaso [et al.] // *Cancer*. – 2009. – Vol. 15. – P. 117-123.
50. Czene, K. Familial risk of cancer: data for clinical counseling and cancer genetics / K. Czene, K. Hemminki, X. Li // *Cancer*. – 2004. – Vol. 108. – P. 109-114.
51. Davies, S.M. Therapy-related leukemia associated with alkylating agents / S.M. Davies // *Med Pediatr Oncol*. – 2001. – Vol. 36, № 5. – P. 536-540.
52. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors / M. Kleis [et al.] // *Eur J. Nucl Med Mol Imaging*. – 2009. – Vol. 36. – P. 23-36.
53. Dose-Effect Relationship of Alkylating Agents on Testicular Function in Male Survivors of Childhood Lymphoma / M. Servitzoglou [et al.] // *Pediatr. Hematol. Oncol*. – 2015. – Vol. 32, № 8. – P. 613-623.
54. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial / B. von Tresckow [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2012. – Vol. 30, № 9. – P. 907-913.
55. Educational and social late effects of childhood cancer and related clinical, personal, and familial characteristics / M. Barrera [et al.] // *Cancer*. – 2005. – Vol. 104. – P. 1751-1760.
56. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials / M. Clarke [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 2087-2106.
57. Eichenauer, D.A. Advances in the treatment of Hodgkin lymphoma / D.A. Eichenauer, A. Engert // *Int J Hematol*. – 2012. – Vol. 96. – P. 535-543.
58. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group / P. Borchmann [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2011. – Vol. 29, № 32. – P. 4234-4242.
59. Endocrine disorders in childhood and adolescence. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement

- therapy: a review / A. Monzani [et al.] // *Eur J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 168. – P. 1-11.
60. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group / R. Nandagopal [et al.] // *Horm Res.* – 2008. – Vol. 69. – P. 65-74.
61. Engert, A. ABVD or BEACOPP for Advanced Hodgkin Lymphoma / A. Engert // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34, № 11. – P. 1167-1169.
62. Engert, A. Hodgkin Lymphoma: A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics / A. Engert, S. Horning. – Springer-Verlag, Berlin, 2011. – P. 65-76.
63. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma / R. Thomas [et al.] // *Annals of oncology.* – 2002. – Vol. 13. – P. 147-152.
64. Exome sequencing reveals germline NPAT mutation as a candidate risk factor for Hodgkin lymphoma / S. Saarinen [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 118, № 3. – P. 493-498.
65. Familial Aggregation of Hodgkin Lymphoma and Related Tumors / M.H. Gail [et al.] // *Cancer.* – 2000. – Vol. 100, № 9. – P. 1902-1908.
66. Family History of Hematopoietic Malignancy and Risk of Lymphoma / H.O. Adami [et al.] // *J. National Cancer Institute.* – 2005. – Vol. 97, № 19. – P. 1466-1474.
67. Fertility after treatment for Hodgkin's disease / Z. Blumenfeld [et al.] // *Annals of Oncology.* – 2002. – Vol. 13. – P. 138-147.
68. Fertility in female survivors of Hodgkin's lymphoma / I. Biasoli [et al.] // *Rev Bras Hematol Hemoter.* – 2012. – Vol. 34, № 1. – P. 48-53.
69. Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma / M.A. Van der Kaaij [et al.] // *Hematol Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 168-179.
70. Fertility preservation before an ABVD protocol: no new evidence to support changing the recommendations / C. Sonigo [et al.] // *Future Oncol.* – 2016. – Vol. 24. – P. 591-592.
71. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease / I. Demeestere [et al.] // *Oncologist.* – 2007. – Vol. 12, № 12. – P. 1437-1442.

72. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease / S.S. Donaldson [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 25, № 3. – P. 332-337.
73. For the NCIC Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma / R.M. Meyer [et al.] // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366, № 5. – P. 399-408.
74. Fredman, E. The evolving role of radiation therapy in pediatric Hodgkin's disease / E. Fredman, D.B. Mansur, S. Russo // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2016. – Vol. 16, № 6. – P. 605-613.
75. German Hodgkin Study Group No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group / K. Behringer [et al.] // *Ann Oncol.* – 2010. – Vol. 21, № 10. – P. 2052-2060.
76. Gilbert, E.S. Ionizing Radiation and Cancer Risks: What Have We Learned From Epidemiology? / E.S. Gilbert // *Int. J. Radiat Biol.* – 2009. – Vol. 85, № 6. – P. 467-482.
77. Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy / C.E. Kiserud [et al.] // *Br J Cancer.* – 2009. – Vol. 100. – P. 455-463.
78. Gonadal function in males after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma treated in four subsequent trials by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC Lymphoma Group and the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte / M.A. van der Kaaij [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 2825-2832.
79. Haan, L. Familial Aggregation of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) / L. Haan, S. Loves, S. Daenen // *A Case Report, Hereditary Cancer in Clinical Practice.* – 2006. – Vol. 4, № 3. – P. 136-139.

80. Harel, S. Management of fertility in patients treated for Hodgkin lymphoma / S. Harel, C. Fermé, C. Poirot // *Haematologica*. – 2011. – Vol. 96, № 11. – P. 1692-1699.
81. Harris, N.L. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues / N.L. Harris, E.S. Jaffe, H. Stein // *WHO Classification of Tumours, Volume 3 IARC WHO Classification of Tumours*. – 2001. – Vol. 3. – P. 351.
82. High-Risk, Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: The Impact of Combined Escalated BEACOPP and ABVD Treatment in Patients Who Rapidly Achieve Metabolic Complete Remission on Interim FDG-PET/CT Scan / M. Kedmi [et al.] // *Acta Haematol*. – 2016. – Vol. 135, № 3. – P. 156-161.
83. Hilal, T. Radiation-induced breast cancer: the question of early breast cancer screening in Hodgkin's lymphoma survivors / T. Hilal, D.W. Rudy // *Oxf Med Case Reports*. – 2016. – Vol. 9, № 2. – P. 17-18.
84. History of ABVD alters the number of oocytes vitrified after in vitro maturation in fertility preservation candidates / C. Sonigo [et al.] // *Future Oncol*. – 2016. – Vol. 12, № 14. – P. 713-719.
85. HLA-DR, HLA-DQ, and TAP genes in familial Hodgkin disease / M. Carrington [et al.] // *Blood*. – 2002. – Vol. 99. – P. 690-693.
86. Hodgson, D.C. Hodgkin lymphoma: the follow-up of long-term survivors / D.C. Hodgson // *Hematol Oncol Clin North Am*. – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 233-244.
87. How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus / T.S. Uldrick [et al.] // *Blood*. – 2015. – Vol. 125, № 8. – P. 1226-1235.
88. Hypothyroidism among pediatric cancer patients: a nationwide, registrybased study / L.M. Madanat [et al.] // *Int J Cancer*. – 2008. – Vol. 122. – P. 1868-1872.
89. Identification of homozygous deletion in ACAN and other candidate variants in familial classical Hodgkin lymphoma by exome sequencing / H. Ristolainen [et al.] // *Br J Haematol*. – 2015. – Vol. 170, № 3. – P. 428-431.

90. Illés, A. Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease / A. Illés, E. Bíró, Z. Miltényi // *Acta Haematol.* – 2003. – Vol. 109, № 1. – P. 11-17.
91. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial / H.T. Eich [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 27. – P. 4199-4206.
92. Jain, S. ABVD-Based Therapy for Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Lessons Learnt in a Tertiary Care Oncology Center in a Developing Country / S. Jain, G. Kapoor, R. Bajpai // *Pediatr Blood Cancer.* – 2016. – Vol. 63, № 6. – P. 1024-1030.
93. Johnston, R.J. Normal ovarian function and assessment of ovarian reserve in the survivor of childhood cancer / R.J. Johnston, W.H.B. Wallace // *Pediatr Blood Cancer.* – 2009. – Vol. 53, № 2. – P. 296-302.
94. Kari, V. Chromosomal translocations in cancer / V. Kari, M. Nambiar, S. Raghavan // *Biochim Biophys Acta.* – 2008. – Vol. 2. – P. 139-152.
95. KDR activating mutations in human angiosarcomas are sensitive to specific kinase inhibitors / C.R. Antonescu [et al.] // *Cancer.* – 2009. – Vol. 69, № 18. – P. 7175-7179.
96. Krawczuk-Rybak, M. Investigations of thyroid function in children and adolescents after treatment of Hodgkin's disease / M. Krawczuk-Rybak, M. Kuźmicz, E. Gościk // *Med. Wieku Rozwoj.* – 2001. – Vol. 5, № 1. – P. 43-50.
97. Late Effects Following Treatment of Hodgkin Lymphoma During Childhood and Adolescence. Results of the Hodgkin Lymphoma Late Effects Research Project / W. Dörffel [et al.] // *Klin. Padiatr.* – 2016. – Vol. 228, № 6. – P. 286-293.
98. Levine, J. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer / J. Levine, A. Canada, C.J. Stern // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 4831-4841.
99. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue / J. Donnez [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 1405-1410.

100. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease / M.P. Aleman [et al.] // *J. Clinical Oncology*. – 2003. – Vol. 21, № 18. – P. 3431-3439.
101. Long-Term Results of the HD2000 Trial Comparing ABVD Versus BEACOPP Versus COPP-EBV-CAD in Untreated Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi / F. Merli [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 34, № 11. – P. 1175-1181.
102. Maclaran, K. Premature ovarian failure: long-term sequelae / K. Maclaran, E. Horner, N. Panay // *Menopause Int* . – 2010. – Vol. 16. – P. 38-41.
103. Mazur-Roszak, M. Oncology and infertility: selected issues / M. Mazur-Roszak, P. Tomczak, M. Litwiniuk // *Contemp Oncol (Pozn)*. – 2005. – Vol. 9. – P. 26-29.
104. Michaelson, E.M. Thyroid malignancies in survivors of Hodgkin lymphoma / E.M. Michaelson, Y.H. Chen, B. Silver // *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys*. – 2014. – Vol. 1, № 83. – P. 636-641.
105. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) / L. Specht [et al.] // *Int J Radiat Oncol, Biol, Phys*. – 2014. – Vol. 89, № 4. – P. 854-862.
106. Moryl-Bujakowska, A. Preliminary results of thyroid function assessment in children and adolescents with Hodgkin's disease (HD) treated according to PGP-HD-97 protocol / A. Moryl-Bujakowska, W. Balwierz, K. Sztefko // *Przegl. Lek*. – 2004. – Vol. 61. – P. 81-84.
107. Mozaheb, Z. Epidemiology of Hodgkin's lymphoma / Z. Mozaheb // *Health*. – 2013. – Vol. 5 – P. 17-22.
108. Mutations in a gene encoding a midbody kelch protein in familial and sporadic classical Hodgkin lymphoma lead to binucleated cells / S.J. Salipante [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2009. – Vol. 106, № 35. – P. 14920-14925.
109. Natural history of thyroid nodules in survivors of pediatric Hodgkin lymphoma / M.L. Metzger [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2006. – Vol. 46. – P. 314-319.

110. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Hodgkin disease/lymphoma [Electronic resource]. – Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2008. – Available at: <http://www.nccn.org>.
111. Newhauser, W.D. Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy / W.D. Newhauser, M. Durante // *Nat. Rev. Cancer*. – 2011. – Vol. 11. – P. 438-448.
112. Ng, A.K. Hodgkin lymphoma: Late effects of treatment and guidelines for surveillance / A.K. Ng, F.E. van Leeuwen // *Semin Hematol*. – 2016. – Vol. 53, № 3. – P. 209-215.
113. Ng, A.K. Late effects of Hodgkin's disease and its treatment / A.K. Ng, P.M. Mauch // *Cancer* – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 164-168.
114. Ovarian reserve after treatment with alkylating agents during childhood / C. Thomas-Teinturier [et al.] // *Hum Reprod*. – 2015. – Vol. 30, № 6. – P. 1437-1446.
115. Phase II study of interim PET-CT-guided response-adapted therapy in advanced Hodgkin's lymphoma / P. Ganesan [et al.] // *Ann Oncol*. – 2015. – Vol. 26. – P. 1170-1174.
116. Podda, M.G. Thyroid carcinoma after treatment for malignancies in childhood and adolescence: from diagnosis through follow-up / M.G. Podda, M. Terenziani, L. Gandola // *Med Oncol*. – 2014. – Vol. 31, № 8. – P. 121.
117. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries / W. Wallace [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2005. – Vol. 62. – P. 738-744.
118. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort / E.J. Chow [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. 567-576.
119. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook / W. Dorffel [et al.] // *Klin. Padiatr*. – 2003. – Vol. 215, № 3. – P. 139-145.

120. Procarbazine-Free OEPA-COPDAC Chemotherapy in Boys and Standard OPPA-COPP in Girls Have Comparable Effectiveness in Pediatric Hodgkin's Lymphoma: The GPOH-HD-2002 / C. Mauz-Körholz [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 10, № 28. – P. 3680-3686.
121. Prognostic factors and treatment results of pediatric Hodgkin's lymphoma: A single center experience / S. Büyükkapu-Bay [et al.] // *Turk J Pediatr.* – 2015. – Vol. 57, № 4. – P. 359-366.
122. Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy / D.J. Sher [et al.] // *Ann Oncol.* – 2009. – Vol. 20, № 11. – P. 1848-1853.
123. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy / J.B. Nachman [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20 – P. 3765-3771.
124. Reduced incidence of second solid tumors in survivors of childhood Hodgkin's lymphoma treated without radiation therapy / P.M. Barbaro [et al.] // *Annals of Oncology.* – 2011. – Vol. 22, № 12. – P. 2569-2574.
125. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial / A. Engert [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, № 9828. – P. 1791-1799.
126. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma / A. Engert [et al.] // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363, № 7. – P. 640-652.
127. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group / C.K. Tebbi [et al.] // *Pediatr Blood Cancer.* – 2012. – Vol. 59, № 7. – P. 1259-1265.
128. Revised response criteria for malignant lymphoma / B.D. Cheson [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2007. – Vol. 25, № 5. – P. 579-586.

129. Risk-adapted, combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease / M.M. Hudson [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 15, № 22. – P. 4541-4550.
130. Risk of multiple primary malignancies following treatment of Hodgkin lymphoma / A.M. Van Eggermond [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol. 17, № 124. – P. 319-327.
131. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age / A.J. Swerdlow [et al.] // *J. Clin. Oncology.* – 2000. – Vol. 18, № 3. – P. 498-509.
132. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease / F.E. Van Leeuwen [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* – 2003. – Vol. 95, № 13. – P. 971-980.
133. Sahraoui, S. Improving the prognosis of pediatric Hodgkin lymphoma in developing countries: a Moroccan Society of Pediatric Hematology and Oncology study / S. Sahraoui, L. Hessissen, R. Khtar // *Pediatr Blood Cancer.* – 2013. – Vol. 60, № 9. – P. 1464-1469.
134. Second Malignant Neoplasms Among Long-Term Survivors of Hodgkin's Disease: A Population-Based Evaluation Over 25 Years / G.M. Dores [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 4. – P. 3484-3494.
135. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: Findings from the childhood cancer survivor study cohort / A. Meadows [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2356-2362.
136. Sigurdson, A.J. Second cancers after radiotherapy: any evidence for radiation-induced genomic instability? / A.J. Sigurdson, I.M. Jones // *Oncogene.* – 2003. – Vol. 22. – P. 7018-7027.
137. Spermatogenesis in Hodgkin's lymphoma patients: a retrospective study of semen quality before and after different chemotherapy regimens / D. Paoli [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 263-272.
138. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease / V. Diehl [et al.] // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 348, № 24. – P. 2386-2395.

139. Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence / G. Catli [et al.] // J. Pediatr Endocrinol Metab. – 2014. – Vol. 27. – P.1049-1057.
140. The concept of the GPOH-HD 2003 therapy study for pediatric Hodgkin's disease: evolution in the tradition of the DAL/GPOH studies / D. Körholz [et al.] // Klin. Padiatr. – 2004. – Vol. 216, № 3. – P. 150-156.
141. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukaemia / S.E. Lipshultz [et al.] // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 145-153.
142. The German multinational GPOH-HD 95 trial: Treatment results and analysis of failures in pediatric Hodgkins disease using combination chemotherapy with and without radiation / U. Ruhl [et al.] // J. Radiation oncology. – 2004. – Vol. 60. – P. 131.
143. The German thorostrast study: recent results and assessment of risks / G. Van Kaick [et al.] // Radiat. Res. – 1999. – Vol. 152. – P. 64-67.
144. The impact of involved node, involved field and mantle field radiotherapy on estimated radiation doses and risk of late effects for pediatric patients with Hodgkin lymphoma / M.V. Maraldo [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2014. – Vol. 61, № 4. – P.717-722.
145. The incidence of lymphoma in first-degree relatives of patients with Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma / B. Adler [et al.] // Cancer. – 2000. – Vol. 88. – P. 2357-2366.
146. Therapy-Related Late Adverse Events in Hodgkin's Lymphoma / M. Gotti [et al.] // Lymphoma. – 2013. – Vol. 2013. – P. 7.
147. Thyroid Abnormalities in Survivors of Childhood Cancer / A.A. Çağlar [et al.] // J Clin Res Pediatr Endocrinol. – 2014. – Vol. 6, № 3. – P. 144-151.
148. Thyroid function after external irradiation of the neck in patients with Hodgkin's disease long-term observation / K. Ziora [et al.] // Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw. – 2006. – Vol. 12. – P. 261-267.

149. Thyroid Malignancies in Survivors of Hodgkin Lymphoma Presented in part at the 54th Annual Meeting of the American Society for Radiation // Oncology (ASTRO). – Boston, MA. 2012. – P. 636-641.
150. Timms, A.E. KLHDC8B in Hodgkin lymphoma and possibly twinning / A.E. Timms, M.S. Horwitz // Commun Integr Biol. – 2010. – Vol. 3, № 2. – P. 154-158.
151. Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD95 / W. Dörffel [et al.] // J. Clin Oncol. – 2013. – Vol. 31, № 12. – P. 1562-1568.
152. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: a Pediatric Oncology Group (POG) study / C.K. Tebbi [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2006. – Vol. 46, № 2. – P. 198-202.
153. Tubiana, M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review / M. Tubiana // Radiotherapy and Oncology. – 2009. – Vol. 91. – P. 4-15.
154. Tucker, M.A. Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer / M.A. Tucker, A.T. Meadows, J.D. Boice // J. Natl. Cancer Inst. – 1987. – Vol. 78, № 3. – P. 459-464.
155. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue / C.Y. Andersen [et al.] // Hum Reprod. – 2008. – Vol. 23, № 10. – P. 2266-2272.
156. Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma / J. Dancey [et al.] // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2002. – № 1. – P. 241-262.
157. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816 / O.W. Press [et al.] // J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34, № 17. – P. 2020-2027.

158. What is the price of survival in Hodgkin's lymphoma? Long-term follow-up of cured patients / M. Zsófia [et al.] // *Hematol. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 178-183.
159. White race as a risk factor for hypothyroidism after treatment for pediatric Hodgkin's lymphoma / M.L. Metzger [et al.] // *J. Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 1516-1521.
160. Whole exome sequencing in families at high risk for Hodgkin lymphoma: identification of a predisposing mutation in the KDR gene / M. Rotunno [et al.] // *Haematologica.* – 2016. – Vol. 101, № 7. – P. 853-860.
161. Wo, J. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients / J. Wo, A. Viswanathan // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2009. – Vol. 73. – P. 1304-1312.
162. Zaletel, Z.L. Gonadal function in patients treated for Hodgkin's disease in childhood / Z.L. Zaletel, N. Bratanic, B. Jereb // *Radiol Oncol.* – 2010. – Vol. 44, № 3. – P. 187-193.