

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

На правах рукописи

## **КУРОЧКИНА ДАРЬЯ НИКОЛАЕВНА**

Прогнозирование инфертильности после риск-  
адаптированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и  
подростков

14.01.12 – онкология

Диссертационная работа на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
С.А. Кулева

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ - 2020

## СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения, принятые в диссертации.....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>7</b>
Актуальность темы.....	7
Степень разработанности темы.....	8
Цель исследования.....	9
Задачи исследования.....	9
Научная новизна.....	9
Теоретическая и практическая значимость работы.....	10
Методология и методы исследования.....	10
Положения, выносимые на защиту.....	11
Степень достоверности и апробация результатов.....	11
Личный вклад автора.....	12
<b>Глава 1. Обзор литературы.....</b>	<b>14</b>
<b>Глава 2. Материал и методы.....</b>	<b>40</b>
<i>2.1. Общая характеристика материала.....</i>	<i>40</i>
<i>2.2. Методы обследования.....</i>	<i>40</i>
<i>2.3. Методы лечения.....</i>	<i>47</i>
<i>2.4. Методы оценки фертильности.....</i>	<i>51</i>
<i>2.5. Оценка результатов лечения.....</i>	<i>55</i>
<i>2.6. Статистические методы обработки материала.....</i>	<i>56</i>
<b>Глава 3. Отдаленные результаты лечения больных лимфомой Ходжкина.....</b>	<b>59</b>
<b>Глава 4. Характеристика пациентов, подвергшихся оценке фертильности после лечения в детстве от лимфомы Ходжкина.....</b>	<b>69</b>
<b>Глава 5. ROC анализ для выявления порогового значения категориальных переменных.....</b>	<b>77</b>
<b>Глава 6. Определение системы факторов, являющихся прогностическими для фертильности пациентов с лимфомой</b>	

<b>Ходжкина</b> .....	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

## СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ДИССЕРТАЦИИ

АМГ – антимюллеров гормон

ВМИ – внутриматочная инсеминация

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон

Гр – Грей

ИВ – ингибин В

ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

КТ – компьютерная томография

ЛИ – лимфоидное истощение

ЛТ – лучевая терапия

ЛХ – лимфома Ходжкина

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТИ – медиастинально-торакальный индекс

НИИ – научно-исследовательский институт

НС – нодулярный склероз

НТЛП – нодулярный тип лимфоидного преобладания

ОВ – общая выживаемость

ПХТ – полихимиотерапия

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная/компьютерная томография

СКВ – смешанно-клеточный вариант

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФДГ – 2-[<sup>18</sup>F] флюоро-2-дезоксид-Д-глюкоза

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХТ – химиотерапия

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ABVD – Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine – адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин

Adjusted R<sup>2</sup> – скорректированный коэффициент детерминации

ASCO – American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии

AUC – Area Under Curve – площадь под кривой

BEACOPP – Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone – блеомицин, этопозид, адриамицин, циклофосфамид, онковин, прокарбазин, преднизолон

CCG – Children’s Cancer Group – Группа по изучению рака у детей

CCSS – Childhood Cancer Survivor Study – исследование, посвященное пациентам, излеченным от детских злокачественных опухолей

CI – confidence interval – доверительный интервал

COG – Children’s Oncology Group – Группа по изучению опухолей у детей

COPP – Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone – циклофосфамид, онковин, прокарбазин, преднизолон

COPDAC – Cyclophosphamide, Oncovin, Prednisone, Dacarbazine – циклофосфамид, онковин, преднизолон, дакарбазин

DAL – HD – Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukaemieforschung und Behandlung im Kindesalter – Немецкая рабочая группа по изучению и лечению лейкозий у детей, направление – болезнь Ходжкина

ESMO – European Society for Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии

ISFP – International Society of Fertility Preservation – Международное общество по сохранению фертильности

GHSG – German-Austrian Hodgkin Study Group – Немецкая исследовательская группа изучения лимфомы Ходжкина

GPOH-HD – German Society of Pediatric Oncology and Hematology – Hodgkin’s Disease – немецкое общество детской онкологии и гематологии, направление – болезнь Ходжкина

HR – Hazard ratio – отношение рисков

МОРР – Mustargen, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone – мустарген, онковин, прокарбазин, преднизолон

ОЕРА – Oncovin, Etoposide, Prednisolone, Adriamycin – онковин, этопозид, преднизолон, адриамицин

ОРРА – Oncovin, Procarbazine, Prednisolone, Adriamycin – онковин, прокарбазин, преднизолон, адриамицин

РОГ – Pediatric Oncology Group - Педиатрическая онкологическая группа

R – коэффициент корреляции

$R^2$  – коэффициента корреляции Пирсона

ROC – Receiver Operating Characteristic – операционная характеристика приемника

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Лимфома Ходжкина (ЛХ) - высокозлокачественное заболевание лимфоидной ткани, поражающее все возрастные группы населения [8]. Доля ЛХ составляет приблизительно 6% от всех детских злокачественных новообразований [71]. Можно выделить два пика заболеваемости ЛХ: 15-20 лет и около 50 лет [9, 71].

Эффективность химиотерапии при ЛХ достаточно высока. Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) больных при применении современных методов лечения достигает 98% [11]. Лимфома Ходжкина стала первым онкологическим заболеванием, при котором выявилась возможность полного излечения большей части больных, что сделало эту опухоль уникальной моделью для изучения отдаленных последствий противоопухолевого лечения [5]. Данная когорта пациентов может прожить жизнь, сравнимую по длительности со сверстниками. Эти пациенты растут, получают образование, работают, создают семьи и, разумеется, стараются реализовать себя в репродуктивной сфере, поэтому на первый план выходят вопросы качества жизни онкологических больных и отдаленные последствия противоопухолевой терапии [5, 8].

Оптимальным решением в лечении лимфомы Ходжкина у детей является создание программных режимов, которые при высокой эффективности не будут иметь отдаленные последствия. Однако, несмотря на растущее понимание биологии рака и выявление молекулярных мишеней, специфичных для злокачественной клетки, концепция таргетной терапии, влияющей только на злокачественный клон и не повреждающей нормальные ткани, остается в клинической практике, скорее, исключением, чем правилом, и большинство излеченных от лимфомы Ходжкина в детстве, по-прежнему, подвергаются повышенному риску токсичности, включая гонадотоксичность [65]. Снизить этот риск позволяют попытки отказа от лучевой терапии, применения алкилирующих агентов (циклофосфида,

прокарбазина) в схемах химиотерапии, адаптация лечения на основании объективного ответа на химиотерапию [61].

**Степень разработанности темы.** В исследовании DAL-HD-90 ([D]eutsche [A]rbeitsgemeinschaft fur [L]eukaemieforschung und Bechendlung im Kindesalter – Немецкая рабочая группа по изучению и лечению лейкозиев у детей) показано, что этопозид в схеме ОЕРА ([O]ncovin, [E]toposide, [P]rednisolone, [A]driamycin) – онковин, этопозид, преднизолон, адриамицин) может успешно заменить прокарбазин в схеме первой линии ОРРА ([O]ncovin, [P]rocarbazine, [P]rednisolone, [A]driamycin – онковин, прокарбазин, преднизолон, адриамицин), при этом значительно снижается риск возникновения мужского бесплодия у пациентов с ранними стадиями лимфомы Ходжкина [82]. Важным с точки зрения уменьшения гонадной токсичности является исследование GPOH-HD-2002 ([G]erman Society of [P]ediatric [O]ncology and [H]ematology – [H]odgkin's [D]isease – Немецкое общество детской онкологии и гематологии, направление – болезнь Ходжкина), в результате которого разработан новый режим COPDAC ([C]yclophosphamide, ([O]ncovin, [P]rednisolone, [D]acarbazine – циклофосфамид, онковин, преднизолон, дакарбазин), в котором гонадотоксичный для мальчиков прокарбазин заменен на гораздо менее токсичный дакарбазин. В результате эффективность стандартных режимов ОРРА-COPP (получали девочки) и ОЕРА-COPDAC (получали мальчики) для лечения распространенных стадий лимфомы Ходжкина схожа (5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) в группе с распространенными стадиями у девочек составила 90,2%, для мальчиков 84,7% ( $p = 0,12$ ), и режимы признаны взаимозаменяемыми [57].

Таким образом, все работы, посвященные оценке гонадотоксичности и фертильности после противоопухолевого лечения ЛХ, сводятся, в основном, к сравнительному анализу между схемами терапии, маркерам гипофункции гонад и методам возможной профилактики этого состояния. В исследованиях не затрагиваются вопросы о кумулятивной нагрузке цитостатиками, режимах



облучения и т.д. В настоящем исследовании проведена попытка не только выделения и ранжирования факторов риска с учетом их весовых индексов и прогностических коэффициентов, но и создание оригинальной шкалы риска снижения фертильности у детей и подростков с лимфомой Ходжкина после риск-адаптированного лечения.

**Цель исследования** – разработка способа прогнозирования инфертильности после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить показатели выживаемости больных лимфомой Ходжкина после риск-адаптированной терапии.
2. Создать корреляционно-регрессионные модели с оценкой детерминант (параметров), влияющих на функцию гонад.
3. Проанализировать прекоцептивные переменные с определением для них весовых индексов, прогностических коэффициентов и факторных нагрузок.
4. Разработать шкалу риска снижения фертильности у детей и подростков с лимфомой Ходжкина.

#### **Научная новизна**

Впервые на когорте детей и подростков с лимфомой Ходжкина проведен анализ прогностической значимости параметров риска снижения фертильности после риск-адаптированной терапии.

На основании весовых индексов и прогностических коэффициентов рисков детерминант созданы методологические подходы к индивидуальному прогнозированию гипофункции гонад у больных лимфомой Ходжкина.

Разработанная с использованием балльной системы коэффициентов параметров шкала риска снижения фертильности после терапии лимфомы Ходжкина позволяет прогнозировать и профилактировать развитие данного состояния.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Создание прогностической карты возможности снижения фертильности после риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков с выделенными в ней на основании статистического анализа прогностическими коэффициентами позволяет ранжировать параметры риска согласно их сумме баллов, и, тем самым, прогнозировать вероятность овариальной и тестикулярной недостаточности.

Градация суммы прогностических коэффициентов факторов на три группы и разработка шкалы риска снижения фертильности после терапии лимфомы Ходжкина дает возможность клиницисту уже на этапе стратификации пациентов и определения объема первичного лечения злокачественного процесса предвидеть риск возникновения инфертильности в отдаленном после терапии периоде и принять меры по компенсации данного состояния.

Апробация прогностической карты и созданной шкалы риска снижения фертильности проводится в детском онкологическом отделении, материалы диссертации используются в лекционном цикле учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## **Методология и методы исследования**

Методология диссертационной работы включила в себя определение цели и задач, создание плана исследования, сопоставление результатов работы с литературными данными. Сведения о пациентах с лимфомой Ходжкина, получивших противоопухолевое лечение по риск-адаптированным программам, были обработаны с помощью специальных статистических программ. В результате статистического анализа выделены предикторы риска гонадной недостаточности, которые были ранжированы и использованы в созданной в данном исследовании оригинальной шкале RSI ([R]isk [S]core [I]nfertility – шкала риска инфертильности). Кроме того, при использовании факторного анализа с применением главных компонент и

метода нормализованного воримакса был получен двумерный график нагрузок с выделением совокупности прекоцептивных переменных риска, объясняющих 71,7 % всей дисперсии.

Из общенаучных методов при проведении исследования использованы логико-интуитивный метод, индуктивный и дедуктивный анализы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Использование риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков уменьшает, но не исключает развитие гонадной недостаточности в отдаленном после лечения периоде.
2. Прогнозирование вероятности инфертильности дает возможность предупреждать данное состояние уже на этапе подготовки к проведению гонадотоксичного противоопухолевого лечения.
3. Использование созданной на основании статистического анализа шкалы риска снижения фертильности позволяет ранжировать пациентов на группу низкого риска, группу внимания и группу повышенного внимания согласно прогностическому коэффициенту и прогнозировать несостоятельность репродуктивной функции после воздействующих на нее повреждающих факторов (полихимиотерапии и облучения).

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Современные методы статистической обработки репрезентативного материала доказывают достоверность данного диссертационного исследования.

Основные положения работы доложены и обсуждены на Петербургском онкологическом форуме (IV Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием) «Белые Ночи, Санкт-Петербург (2018); IX и X Совещаниях Национального общества детских онкологов и гаматологов «НОДГО» (2018, 2019), мастер-классе «Риск-адаптированная терапия лимфомы Ходжкина у детей и подростков», Санкт-Петербург (2018), Всероссийской научно-практической конференции с

международным участием «Мультидисциплинарный подход: особенности междисциплинарного взаимодействия в лечении онкологических больных», Санкт-Петербург (2018).

Работа обсуждена и рекомендована к защите 6 августа 2019 года на совместном заседании детского онкологического отделения, отделений радиотерапии и радионуклидной диагностики, лучевой диагностики, химиотерапии и инновационных технологий, онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, клинико-диагностического отделения, хирургического онкогинекологического отделения, научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики, научного отдела опухолей органов репродуктивной системы, отдела учебно-методической работы, лаборатории эндокринологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По теме диссертации опубликовано 11 научных трудов, в том числе 5 статей, напечатанных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных изданиях, 5 – опубликованы в материалах конгрессов и конференций. Получен патент на изобретение № 2688313 «Способ прогнозирования инфертильности после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков», дата приоритета 02.10.2018 г., заявка № 2018134893, дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 21.05.2019 г.

#### **Личный вклад автора**

Автором диссертационного исследования лично проведены анализ детерминант, снижающих функциональный гонадный потенциал, и оценка репродуктивного здоровья пациентов с лимфомой Ходжкина, получавших в детском и подростковом возрасте риск-адаптированное лечение. Используя полученные в ходе обработки материала прогностические карты и индексы, автором лично проведена градация и создана шкала инфертильности у таких пациентов.

Доля автора в накоплении информации – 100%, в математико-статистической обработке – 80%, обобщении и анализе материала – 100%.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – «онкология», конкретно пункту 7.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация состоит из следующих традиционных глав: «Введение», «Обзор литературы», «Материал и методы» и 4 глав результатов исследования с обсуждением. Завершают работу главы «Заключение», «Выводы» и «Практические рекомендации». Информация изложена на 125 страницах машинописи, текст иллюстрирован 47 таблицами и 33 рисунками. Список литературы включает 104 источника отечественных и зарубежных авторов.

# ГЛАВА 1

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) - высокозлокачественное заболевание лимфоидной ткани, поражающее все возрастные группы населения [9, 10]. Доля ЛХ составляет приблизительно 6% от всех детских злокачественных новообразований [74]. Уровень заболеваемости ЛХ зависит от возраста. Можно выделить два пика заболеваемости ЛХ: 15-20 лет и около 50 лет [9, 72].

Существует взаимосвязь заболеваемости с полом и возрастом: в группе больных младше 5 лет гораздо чаще заболевают мальчики, отношение мальчик : девочка = 5,3, но уже в подростковом возрасте девочки заболевают несколько чаще: отношение мальчик : девочка = 0,8 [8, 72].

Эффективность химиотерапии при ЛХ достаточно высока. Общая 5-летняя выживаемость больных при применении современных методов лечения достигает 98% [11]. Лимфома Ходжкина стала первым онкологическим заболеванием, при котором выявилась возможность полного излечения большей части больных, что сделало эту опухоль уникальной моделью для изучения отдаленных последствий онкологического лечения [6, 7]. Данная когорта пациентов может прожить жизнь, сравнимую по длительности со сверстниками. Эти пациенты растут, получают образование, работают, создают семьи и, разумеется, стараются реализовать себя в репродуктивной сфере, поэтому на первый план выходят вопросы качества жизни онкологических больных и отдаленные последствия противоопухолевой терапии [5, 7, 8].

### Основные принципы лечения ЛХ в детском возрасте

До начала XX в. лимфома Ходжкина была 100%-ным смертельным заболеванием. В 1896г. В. Рентген открыл X-лучи, и уже в 1902г. W.A. Pussey предпринял успешную попытку терапии лимфомы Ходжкина с применением X-лучей [6]. С 1900-х гг. до примерно 60-х гг. XX в. лучевая терапия

являлась самостоятельным методом лечения, и в случае I-II стадий, то есть в случае локализованного процесса, удавалось достичь неплохого результата. К примеру, в 1950г. V. Peters опубликовала исследование, в котором 10-летняя выживаемость при I стадии при применении радикальной лучевой терапии достигала 79%. Однако, при распространенном опухолевом процессе, к сожалению, подобных результатов с использованием только лучевой терапии, получить не удалось [25].

Лучевая терапия как самостоятельный вид терапии ЛХ в настоящее время не применяется, она используется в качестве консолидирующего компонента. У детей облучают, прежде всего, зоны, где исходно находились bulky — конгломераты лимфатических узлов более 10 сантиметров, а также — при локальных стадиях — исходные зоны поражения [74].

В 1970г. V. De Vita и соавт. опубликовали результаты лечения 43 пациентов в возрасте от 12 до 69 лет с использованием схемы MOPP ([M]ustargen (мустарген), [O]ncovin (онковин), [P]rocarbazine (прокарбазин), [P]rednisolone (преднизолон)). Результаты были ошеломляющими: после завершения 6 циклов терапии 81% пациентов достигли полной ремиссии [28]. Несмотря на то, что по сообщениям V. De Vita 4-летней выживаемости без прогрессирования достигли лишь 47% пациентов, до начала 90-гг. XX в. схема MOPP широко применялась для терапии лимфомы Ходжкина как у взрослых, так и у детей.

В 1975г. G. Bonadonna и соавт. опубликовали статью, в которой показали, что схема MOPP обладает схожей эффективностью со схемой ABVD ([A]driamycin (адриамицин), [B]leomycin (блеомицин), [V]inblastine (винбластин), [D]acarbazine (дакарбазин)), но при этом имеет гораздо менее выраженную токсичность [21]. Однако потребовалось около 20 лет, чтобы ABVD вытеснила MOPP из рутинной онкологической практики. Примечательно, что изначально G. Bonadonna предполагал, что разработанная им схема будет применяться не вместо MOPP, а в случае прогрессирования на схеме MOPP [21].

Комбинировать химиотерапию и лучевую терапию для лечения ЛХ впервые предложили L. Prosnitz и соавт. в 1976г. В своем исследовании они показали, что при добавлении лучевой терапии на очаги поражения в процессе химиотерапии по схеме MOPP 5-летняя выживаемость пациентов, достигших полной ремиссии после завершения лечения, составляет 92% [78].

Интересно, что в первых исследованиях различных режимов терапии (химио- и лучевой терапии) больных лимфомой Ходжкина участвовали пациенты всех возрастных групп (от младенцев до пожилых людей).

Для лечения ЛХ у детей так же, как и у взрослых, применяется химиотерапия и облучение.

Идеальный подход в терапии лимфомы Ходжкина у детей заключается в разработке схем лечения, которые будут обеспечивать высокую скорость элиминации опухолевой ткани при уменьшении или удалении лекарственных агентов с выраженной токсичностью, в том числе отдаленной. Однако, несмотря на растущее понимание биологии рака и выявление молекулярных мишеней, специфичных для злокачественной клетки, концепция таргетной терапии, влияющей только на злокачественный клон и не повреждающей нормальные ткани, по-прежнему, остается в клинической практике, скорее, исключением, чем правилом, и большинство излеченных от лимфомы Ходжкина в детстве, по-прежнему, подвергаются риску отдаленной токсичности, включая гонадотоксичность [66].

Современным стандартом выбора лечебного режима ЛХ в детском возрасте является концепция риск-адаптированной терапии. Это вид онкологического лечения, при котором на выбор плана лечения влияют факторы, обусловленные болезнью, например стадия, число зон поражения, объем опухоли, В-симптомы, ранний ответ на химиотерапию. Кроме того, на планирование лечения также влияют возраст пациента, его пол и гистологический подтип опухоли [15, 74].

В зависимости от наличия факторов риска пациента можно отнести к прогностической группе, согласно которой выбирается режим лечения.



Интенсивность лечебной программы варьирует в зависимости от прогностической группы. Так, в группе низкого риска прогрессирования опухолевого процесса интенсивность лечебной программы ниже, а, следовательно, ниже и токсичность терапии.

Изначально прогностические факторы риска были разработаны для взрослых больных лимфомой Ходжкина и успешно использовались для принятия решений о терапевтической тактике [89]. Однако одни и те же факторы не могут быть применимы для детей и взрослых пациентов.

Различные кооперативные группы по изучению лимфомы Ходжкина у детей провели множество исследований, позволяющих выявить прогностические факторы, оказывающие значимое влияние на лечебную тактику и разработали различные прогностические индексы для стратификации конкретного пациента в группу риска. Можно выделить общие факторы риска среди этих исследований: IIВ, III, IV стадия, bulky, В-симптомы, экстранодальное поражение, МТИ (медиастино-торакальный индекс)  $\geq 0,33$  [86, 93, 97].

Наиболее крупными кооперативными группами по изучению ЛХ у детей являются детская онкологическая группа (Pediatric Oncology Group — POG), группа детского рака — Children's Cancer Group (CCG), Немецкая исследовательская группа изучения ЛХ (German-Austrian Hodgkin Study Group — GHSG) [46, 82, 88, 89]. Кроме того, повсеместно в разных странах существуют небольшие группы по изучению лимфомы Ходжкина у детей, которые публикуют результаты локальных исследований. В России также проводится множество исследований, посвященных лечению лимфомы Ходжкина у детей, формируются протоколы терапии, однако, в связи с тем, что эти результаты редко публикуются на английском языке, они мало известны за рубежом.

Среди всех этих исследований можно выделить общие черты. Как правило, пациенты распределяются в зависимости от количества факторов в группы низкого, промежуточного и высокого риска прогрессирования.

Соответственно, терапия пациента группы высокого риска будет интенсивнее, а, следовательно, токсичнее, нежели терапия пациента группы низкого риска.

При лечении лимфомы Ходжкина по современным стандартам у детей можно добиться очень высоких показателей выживаемости (общая 5-летняя выживаемость достигает 95%), в связи с чем стало возможно отследить отдаленную токсичность терапии. К отдаленным побочным явлениям относятся легочная токсичность (пульмониты, фиброзы), кардиотоксичность, возникновение вторых опухолей (среди них солидные опухоли, лейкозы), заболевания эндокринной системы (в частности, щитовидной железы), гонадотоксичность (и, как следствие, нарушение фертильности) [5].

Все современные исследования в области терапии лимфомы Ходжкина у детей сосредоточены на уменьшении отдаленной токсичности проводимого лечения, в частности, снижении гонадотоксичности. Это обеспечивается попытками отказа от лучевой терапии, отказом от применения алкилирующих агентов (циклофосфида, прокарбазина) в схемах химиотерапии, адаптацией лечения на основании объективного ответа на химиотерапию [58].

В исследовании DAL-HD-90 показано, что этопозид может успешно заменить прокарбазин в схеме первой линии, при этом значительно снижается риск возникновения мужского бесплодия у пациентов с ранними стадиями лимфомы Ходжкина [82].

Важным с точки зрения уменьшения гонадной токсичности является исследование GPOH-HD-2002, проведенное немецким обществом детской гематологии и онкологии, в результате которого разработан новый режим COPDAC, в котором гонадотоксичный для мальчиков прокарбазин заменен на гораздо менее токсичный дакарбазин. В результате, эффективность стандартных режимов OPRA-COPP (получали девочки) и OERA-COPDAC (получали мальчики) для лечения распространенных стадий лимфомы Ходжкина схожа (5-летняя бессобытийная выживаемость в группе с

распространенными стадиями у девочек составила 90,2%, для мальчиков 84,7% ( $p=0,12$ ), и режимы признаны взаимозаменяемыми [60].

### **Мальчики. Влияние химиотерапии и лучевой терапии на мужскую репродуктивную систему**

Рост и созревание сперматозоидов происходит в герминативном эпителии. В процессе полового созревания в препубертатном периоде из гоноцитов формируются сперматогонии – стволовые клетки сперматогенеза, из которых, в свою очередь, в период полового созревания формируются сперматоциты, в процессе дифференцировки превращающиеся в сперматиды и далее – в сперматозоиды. Сперматогонии располагаются на базальной мембране семенного канальца. Выделяют сперматогонии двух типов: А-типа и В-типа. В свою очередь, среди сперматогониев А-типа выделяют Аб — бледные, которые при делении формируют сперматогонии В-типа, и Ат — темные, которые можно назвать стволовыми. В норме сперматогонии Ат не делятся, митозы в них начинаются только после уменьшения общего числа сперматогониев, например, под воздействием лучевой терапии. Клетки Сертоли, также располагаясь на базальной мембране семенного канальца, формируют микроокружение для сперматогониев. Размер ячеек обусловлен количеством находящихся там клеток Сертоли. Между семенными канатиками располагаются клетки Лейдига, продуцирующие под влиянием лютеинизирующего (ЛГ) гормона гипофиза тестостерон. Тестостерон влияет на формирование вторичных половых признаков, мышечную массу, костные структуры, процессы роста волос. Кроме того, на сперматогенез оказывает влияние еще один гормон гипофиза — фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), который стимулирует клетки Сертоли, таким образом, увеличивая продукцию спермы. В свою очередь, секреция ЛГ и ФСГ регулируется выработкой гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Тестостерон по механизму обратной связи подавляет секрецию ФСГ, ЛГ и ГН-РГ. Клетки Сертоли вырабатывают гормон ингибин В, подавляющий выработку ФСГ гипофизом [65].

Половое созревание наступает у мальчиков в возрасте от 9 до 13 лет. До этого момента в яичках находятся в основном незрелые клетки Сертоли, сперматогонии и клетки-предшественники клеток Лейдига с низким пролиферативным потенциалом.

Несмотря на это, однозначно ответить на вопрос, является ли препубертатный статус своеобразной защитой от токсического действия цитостатиков, невозможно. По результатам CCSS (Childhood Cancer Survivor Study — крупнейшее исследование посвященное пациентам, излеченным от детских злокачественных опухолей), мальчики младше 4 лет на момент диагностики злокачественного процесса чаще испытывают проблемы с фертильностью во взрослом возрасте, чем те, кому диагноз был поставлен в возрасте 15-20 лет [37]. Хотя в яичках мальчиков до наступления полового созревания отсутствует полноценный сперматогенез, есть данные о том, что цитостатики, применяемые в терапии лимфомы Ходжкина у этой группы пациентов, в дальнейшем оказывают отрицательное влияние на возможность иметь детей [102].

На сперматогенез отрицательно влияют цитостатики, повреждающие ДНК — алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, мустарген, ифосфамид, прокарбазин, бусульфан, мелфалан, производные нитрозомочевины (BCNU — кармустин и CCNU - ломустин), производные платины (например, цисплатин)), которые активно используются в терапии лимфомы Ходжкина [51].

Механизм повреждающего действия алкилирующих препаратов заключается в формировании внутри- и межмолекулярных сшивок ДНК, таким образом, нарушаются процессы передачи информации внутри клетки (транскрипция, трансляция и репликация), что ведет к изменению функционирования клетки и апоптозу [46]. Из этого следует, что цитостатики влияют на клетки, находящиеся в активной фазе деления, не разрушая клетки в фазе G0 митоза.

Кроме того, важную роль играет кумулятивная доза цитостатика. Циклофосфамид в суммарной дозе  $\geq 6 \text{ г/м}^2$  вызывал азооспермию, а стойкие и необратимые нарушения сперматогенеза возникали при суммарной дозе от 7,5 до 9,5  $\text{г/м}^2$  [37]. Суммарная доза прокарбазина  $\geq 4 \text{ мг/м}^2$  вызывала также длительную азооспермию [27]. По данным CCSS пациенты, получившие прокарбазин в суммарной дозе 4,2 — 58,6  $\text{мг/м}^2$ , имели проблемы с наступлениями беременностей у партнерш чаще, нежели те, кто прокарбазина никогда не получали [37]. Суммарная доза мелфалана, вызывающая стойкую азооспермию у пациентов в репродуктивном возрасте, — более 140  $\text{мг/м}^2$ , бусульфана — более 600  $\text{мг/м}^2$ , цисплатина — более 500  $\text{мг/м}^2$  [27, 44].

Терапия доксорубицином, винбластином, цитозаром вызывает лишь временное сокращение числа сперматозоидов, не вызывая при этом азооспермии [64].

Схема MOPP приводит к азооспермии более, чем у 80% после 3 курсов [29], при терапии же по схеме ABVD в течение 12 мес восстановление сперматогенеза происходит у 90% пациентов [90]. Проведение высокодозной химиотерапии с использованием бусульфана, циклофосфамида и мелфалана в высоких дозах с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток приводит к стойкой азооспермии [55].

Половые клетки яичек крайне чувствительны к лучевой терапии. Причем степень повреждения напрямую зависит от полученной дозы. К сожалению, большая часть исследований, посвященных повреждающему действию излучения на ткань яичек, проведена на взрослых пациентах. Так, разовая доза в 0,1 Гр ведет к снижению концентрации сперматозоидов. Разовая доза в 2 Гр, воздействующая непосредственно на ткань яичек, приводит к значительному снижению количества сперматозоидов и сперматид, а доза в 6 Гр — к необратимым повреждениям сперматогенеза [5, 50]. До наступления пубертатного возраста радиочувствительность клеток Лейдига, вырабатывающих тестостерон, выше, чем после [87]. В

препубертатном возрасте нарушение функции клеток Лейдига наступает уже при суммарной дозе более 20 Гр, тогда как после наступления половой зрелости эта доза будет выше [54].

Любопытно, что фракционированное облучение низкими дозами в течение длительного времени более токсично для герминативного эпителия, чем разовое, но в той же дозе [3, 16].

По результатам исследования CCSS вероятность наступления беременности у партнерши достоверно снижается, если суммарная доза лучевой терапии на ткань яичек у мальчика превышает 7,5 Гр [37].

Восстановление сперматогенеза после лучевой терапии, как уже говорилось выше, происходит за счет деления сперматогониев Ат-типа. При этом, после разовой дозы менее 1 Гр на восстановление сперматогенеза уходит 9-18 мес, при разовой дозе 2-3 Гр – около 30 мес, при разовой дозе более 4 Гр – более 5 лет, а при разовой дозе более 6 Гр повреждение ткани яичек необратимо, и восстановления сперматогенеза не произойдет [43].

Максимальная доза облучения всего тела (применяемого перед трансплантацией костного мозга), после которого восстановилась фертильность – 15,75 Гр, полученная в течение 7 дней [84].

При попадании гипофиза и гипоталамуса в зону облучения при проведении краниального облучения, вследствие центрального гипогонадизма может возникать вторичное бесплодие [3].

В случаях, когда краниальное облучение проводится в возрасте младше 9 лет и в дозе более 18 Гр, высок риск преждевременного полового созревания [69].

Влияние современных иммунотерапевтических препаратов (брентуксимаб ведотин, пембролизумаб, ниволумаб) на фертильность у детей не изучено, что связано, вероятнее всего, с целью их применения: они используются как терапия спасения при неудачах высокодозной терапии, и чаще всего не приводят к полному излечению больного, а направлены на замедление прогрессирования и продление жизни пациента. С 2012г.

немецкая исследовательская группа по изучению лимфомы Ходжкина проводила исследование по включению брентуксимаба в первую линию лечения распространенной лимфомы Ходжкина, однако, во-первых, это исследование не на детской популяции, а на взрослой (в данное исследование включены пациенты с 17 до 60 лет), а во-вторых, прошло недостаточно времени с момента завершения терапии этим пациентам (на момент публикации 17 мес), в-третьих, было невозможно отследить отдаленные последствия лечения [31].

Побочные эффекты терапии лимфомы в детском возрасте (полихимиотерапия и лучевая терапия) выражаются не только в физических, но и в психологических проблемах (снижение качества жизни, слабость, усталость, нарушения памяти) [45, 79].

Помимо нарушения сперматогенеза, снижение фертильной функции у мальчиков может быть обусловлено механическим повреждением семявыносящих путей после хирургических вмешательств либо после лучевой терапии на область малого таза [3].

В литературе встречаются противоречивые данные о влиянии самого заболевания на сперматогенез. Часть исследований показали результаты о снижении качества спермы (возникновение олигоспермии, тератоспермии, астеноспермии) у 20-70% больных лимфомой Ходжкина по сравнению со здоровой популяцией еще до начала противоопухолевой терапии [38, 82]. Другие же показали, что, напротив, качество спермы больных ЛХ до начала лечения не отличается от здоровой популяции [57, 72, 73]. Что примечательно, во все эти публикации включались пациенты с 13 лет, но ни одно исследование не выделяет в своих результатах подростков в отдельную когорту.

Интересны результаты D. Marmor и соавт., опубликованные в 1986 году: до начала противоопухолевого лечения снижение качества спермы (астеноспермия и олигоспермия) имели те пациенты с лимфомой Ходжкина, у которых наблюдалась лихорадка выше  $38,5^{\circ}$  C. Исследователи связывают

эти изменения не с опухолью, а с негативным влиянием высокой температуры на сперматогенез [57].

Исследование CCSS не выделяет в отдельную группу пациентов с лимфомой Ходжкина, однако, сообщается, что мужчины, леченные в детском возрасте от злокачественных опухолей, значительно реже становились отцами, чем их никогда не болевшие сиблинги (относительный риск 0.77,  $p = 0,007$ ) [36].

### **Способы сохранения половой функции мальчиков**

Чтобы уменьшить гонадотоксичность лечения, ведутся исследования с целью модификации химиотерапии в сторону снижения доз алкилирующих цитостатиков и лучевой терапии без потери эффективности лечения [3]. Подобные же исследования, как уже упоминалось выше, с 1975г. проводит Немецкая исследовательская группа по изучению лимфомы Ходжкина. В результате удалось исключить из схем лечения мальчиков гонадотоксичный прокарбазин и заменить его на дакарбазин [60].

Согласно рекомендациям Международного общества по сохранению фертильности (ISFP – [I]nternational [S]ociety of [F]ertility [P]reservation ) все дети должны быть информированы об опциях сохранения фертильности вместе со своими родителями до начала противоопухолевой терапии [86]. Однако, не все доктора обсуждают данную тему со своими пациентами. По результатам исследования R.A. Anderson и соавт., проведенного в Великобритании в 2008 г., в 47% случаев с пациентами и их родителями не обсуждалось влияние планируемой терапии на фертильную функцию. Среди основных причин, почему так происходило, врачи отмечают низкий риск повреждения половой функции при выбранной схеме, слишком юный возраст пациента, плохой прогноз для жизни, недостоверность существующих методик, отсутствие возможностей для обсуждения [14]. Независимо от планируемого протокола лечения криоконсервацию спермы необходимо предлагать всем подросткам. Криоконсервация спермы — это хорошо зарекомендовавший себя метод сохранения фертильной функции до



начала противоопухолевой терапии. Это просто, дешево, не инвазивно и эффективно [86]. По данным литературы эффективность данной методики составляет до 56% [29]. Наиболее простым методом сбора спермы является мастурбация. Однако, в случае с подростками есть дополнительные морально-этические трудности. Спермархе, как уже упоминалось выше, наступает примерно в 13-14 лет, и с этого времени качество спермы позволяет провести ее заморозку. Но сам процесс мастурбации для подростка может сопровождаться смущением. По результатам исследования G. Bahadur и соавт. (2002) эффективность мастурбации была выше в том случае, когда родители/няни/медсестры не сопровождали своих детей в банк спермы, не смогли собрать образцы спермы 29,7% тех, кого сопровождали и лишь 8% тех, кого не сопровождали родственники и знакомые [17].

В случаях, когда мастурбация не возможна, не исключена попытка электроэякуляции спермы. Процедура делается под общей анестезией, однако, является экспериментальной для детей [42]. Кроме того, возможно хирургическое извлечение спермы посредством пункции яичка, но процедура проводится только после достижения ребенком пубертатного возраста [55].

Образцы спермы, полученные таким образом, хранятся в замороженном виде в банках спермы [101]. Для реализации отцовства применяются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Сперма, полученная путем мастурбации, подходит для всех видов ВРТ: внутриматочной инсеминации (ВМИ), экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). В случае малого количества семенного материала возможны лишь процедуры ЭКО и ИКСИ [55].

В настоящее время не существует стандартов по сохранению репродуктивной функции у мальчиков до наступления пубертатного возраста [86]. Опциями для таких детей может быть криоконсервация ткани яичек, однако, методика все еще экспериментальная и применяется как часть клинических исследований [54]. Суть данной методики заключается в

заморозке при  $-80^{\circ}\text{C}$  ткани яичек, содержащей сперматогониальные стволовые клетки. Впоследствии размороженную ткань пересаживают в яички выросшего мальчика, и она начинает производить сперму. Вторым вариантом – пересадка размороженной ткани яичек мышам с последующим ее созреванием и сбором биологического материала [86]. Эффективность данной процедуры на мышах высока, однако исследований на людях все еще недостаточно, чтобы методика стала стандартом, особенно у детей [34].

Для защиты ткани яичек при облучении малого таза, должен применяться метод экранирования гонад [3].

Проводились исследования (но на взрослых пациентах), посвященные гормональному подавлению тестикулярной функции с использованием аналогов или антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона, однако, они не доказали своей эффективности, поэтому в настоящее время данный метод не применяется [55].

### **Способы оценки фертильной функции у мужчин после проведенного противоопухолевого лечения в детском возрасте**

Среди причин мужского бесплодия выделяют следующие: тестикулярная недостаточность (необструктивная азооспермия), обструктивная азооспермия, генетические нарушения, ведущие к бесплодию, варикоцеле, гипогонадизм (первичный и вторичный), крипторхизм, инфекции добавочных мужских половых желез, идиопатическое бесплодие [68, 81]. Как уже упоминалось выше, после проведенного противоопухолевого лечения по поводу лимфомы Ходжкина у мальчиков могут возникнуть тестикулярная недостаточность (вследствие воздействия цитостатиков), обструктивная азооспермия (как следствие лучевой терапии на область малого таза), гипогонадизм (вторичный – после попадания гипофиза в зону облучения, первичный – после облучения малого таза вследствие токсического воздействия цитостатиков) [12]. Независимо от причины возникновения диагностика мужского бесплодия включает сбор репродуктивного анамнеза, внешний осмотр половых органов, анализ

эякулята, ультразвуковое исследование органов мошонки, оценка уровня гормонов (фолликулостимулирующий гормон, общий тестостерон, сывороточный тестостерон, лютеинизирующий гормон, пролактин, ингибин В, тиреотропный гормон) [68, 77].

Клинически нарушения функционирования герминативного эпителия проявляются не только в виде изменений в спермограмме, но и снижением синтеза половых гормонов. При этом характерно увеличение уровня ФСГ, снижение ингибина В и тестостерона. Именно уменьшение секреции тестостерона ведет к задержке полового созревания у подростков [4, 52]. При этом наиболее точным маркером для оценки сперматогенеза является сочетание уровня ингибина В и фолликулостимулирующего гормона. Несмотря на тот факт, что у большинства мужчин с нарушенным сперматогенезом в крови обнаруживается нормальный уровень ФСГ, его повышение четко взаимосвязано с нарушением выработки спермы. Ингибин В точнее предсказывает нарушение сперматогенеза: у бесплодных мужчин в отличие от мужчин с нормальной фертильностью уровень ингибина В будет значительно снижен (либо вовсе не определяться в крови). Однако, учитывая стоимость (определение ингибина В значительно дороже определения ФСГ), целесообразно использовать именно ФСГ в качестве скринингового маркера сперматогенеза, и, в случае изменения его уровня уже делать тест на уровень ингибина В [77].

#### **Девочки. Влияние химиотерапии и лучевой терапии на женскую репродуктивную систему**

Яичник человека содержит ограниченный пул примордиальных фолликулов, максимальное их количество приходится на 5 мес внутриутробного развития, и далее их число снижается по мере увеличения возраста девочки, завершаясь в 50-51 год менопаузой [99]. Число фолликулов в яичниках составляет порядка 2 миллионов при рождении, а на момент наступления менархе эта цифра снижается до 500 тысяч, остальные фолликулы подвергаются атрезии. Скорость потери фолликулов зависит от

внешних воздействий, в том числе химиотерапии и лучевой терапии [19]. Яичники секретируют ингибин В, антимюллеров гормон, эстроген, релаксин, андрогены и прогестерон. Секреция этих гормонов регулируется по механизму обратной связи гормонами гипофиза – фолликулостимулирующим и лютеинизирующим гормонами.

Ингибин В продуцируется исключительно гранулезными клетками растущих антральных фолликулов. Уровень его снижается при нарушении фертильности (например, преждевременное истощение яичников) и не определяется у женщин в менопаузе [76]. Уровень ингибина В изменяется в зависимости от фазы менструального цикла, он отражает стадию созревания фолликула. Наибольший его уровень фиксируется в фолликулярную фазу менструального цикла [103].

Антимюллеров гормон секретируется гранулезными клетками преантральных и антральных фолликулов, отражая величину пула примордиальных фолликулов. Секреция начинается у плода уже в III триместре беременности, достигая максимума после наступления полового созревания [10]. Концентрация АМГ снижается с течением времени, коррелируя сильнее с возрастом женщины, числом антральных и преантральных фолликулов и менее – с уровнем фолликулостимулирующего гормона [97].

Немецкие исследователи сообщают, что частота рождения живых детей у женщин, перенесших в детском возрасте лечение лимфомы Ходжкина (в исследовании принимали участие 467 женщин, из которых 8% проводилось облучение малого таза), значительно не отличается от таковой у здоровых женщин Германии: 69% при медиане наблюдения 39,8 лет, при этом у здоровых женщин аналогичный показатель 78% ( $p = 0,001$ ). Снижение рождаемости отмечалось лишь у пациенток, получавших лучевую терапию на область малого таза в сравнении с пациентками, облучавшими область живота либо зону выше диафрагмы (HR – hazard ratio – отношение рисков 0,76, CI – confidence interval – доверительный интервал 95% 0,61 – 0,95,  $p =$

0,01) [22]. Однако, по данным другого крупного исследования CCSS, частота рождения живых детей у пациенток, подвергшихся лечению по поводу злокачественных опухолей в детском возрасте (не только лимфомы Ходжкина), достоверно ниже, чем у здоровых сиблингов (HR 0,82, CI 95% 0,76–0,89;  $p < 0,0001$ ) [23].

Наиболее чувствительными к повреждающему действию цитостатиков являются клетки, в которых происходит митотическое деление и активный рост; в яичниках это растущие преантральные и антральные фолликулы [70]. Среди цитостатиков алкилирующие агенты обладают наибольшим токсическим действием на яичники. Они вызывают массивную потерю фолликулов, генетические повреждения в растущих примордиальных фолликулах. По данным литературы есть несколько предположительных механизмов повреждающего действия алкилирующих агентов на яичники. Первый, сосудистый, когда цитостатики повреждают кровеносные сосуды в кортикальном и медуллярном слое яичников, тем самым приводя к облитерации и фиброзу кортикального слоя яичников, уменьшению секреции эндотелиального фактора роста и уменьшению микрососудистой сети. Эти патологические изменения могут усугублять потерю фолликулов и ускорять старение яичников [62]. Второй, так называемый «феномен выгорания», когда циклофосфамид активирует фосфатидилинозитол-3-киназный сигнальный путь, который, в свою очередь, приводит к преждевременной активации первичных фолликулов, вызывая «выгорание» – преждевременное истощение пула фолликулов [47]. Однако, серия аутопсий девочек, умерших от острого лимфобластного лейкоза, леченных с использованием цитостатиков (цитарабин, циклофосфамид, L-аспарагиназа, 6-меркаптопурин, винкристин) и глюкокортикостероидов, не показала серьезных повреждений яичников, в том числе нарушений развития и роста фолликулов [40]. Таким образом, цитостатические повреждения яичников вызываются множественными патогенетическими механизмами.

Наибольшим гонадотоксичным потенциалом обладают такие алкилирующие агенты, как бусульфан, ломустин, прокарбазин и циклофосфамид. Их повреждающее действие не зависит от фазы клеточного цикла [70]. Алкилирующие агенты входят в состав схем химиотерапевтического лечения для первой линии терапии лимфомы Ходжкина у детей. Таксаны, антрациклины обладают умеренной гонадотоксичностью. Минимальной гонадотоксичностью обладают винкаалкалоиды (винкристин, винбластин) и антиметаболиты (фторпиримидины, метотрексат). Однако, при терапии лимфомы Ходжкина цитостатики вводят чаще всего в комбинациях, что исключает оценку индивидуального повреждающего действия каждого препарата. Кроме того, на гонадотоксичный эффект влияет овариальный резерв конкретной пациентки до начала терапии, общая доза цитостатика, плотность дозы. В связи с этим, даже препараты с низкой гонадотоксичностью при длительном использовании могут влиять на функцию яичников [70].

Не все алкилирующие цитостатики обладают равной степенью повреждающего действия на яичники. Группа CCSS проанализировала сведения о 5298 женщинах и 5640 мужчинах, излеченных в детском возрасте от злокачественных опухолей только с применением химиотерапии. У мужчин суммарная доза циклофосфамида  $> 7412 \text{ мг/м}^2$  (HR 0,60, 95% CI 0,51–0,71;  $p < 0,0001$ , ифосфамида  $> 53000 \text{ мг/м}^2$  (HR 0,42, 95% CI 0,23–0,79;  $p < 0,0069$ ), прокарбазина  $> 5060 \text{ мг/м}^2$  (HR 0,30, 95% CI 0,20–0,46;  $p < 0,0001$ ), цисплатина  $> 488 \text{ мг/м}^2$  (HR 0,56, 95% CI 0,39–0,82;  $p < 0,0023$ ) были ассоциированы с уменьшением частоты отцовства. Для сравнения только бусульфан в суммарной дозе  $450 \text{ мг/м}^2$  и более (HR 0,14, 95% CI 0,03–0,55;  $p < 0,0051$ ) и ломустин в дозе  $411 \text{ мг/м}^2$  и более (HR 0,41, 95% CI 0,17–0,98;  $p < 0,046$ ) значительно снижали вероятность наступления беременности у женщин [24].

Аналогичные результаты получили С. Thomas-Teinturier и соавт. (2015), проанализировав данные о 105 женщинах, излеченных от

злокачественных опухолей в детском возрасте (из них 21 – от лимфомы Ходжкина). В данном исследовании именно прокарбазин, а не ифосфамид или циклофосфамид, приводили к уменьшению овариального резерва, числа антральных фолликулов и уровня антимюллерова гормона и увеличению уровня фолликулостимулирующего гормона [94].

Наиболее чувствительными к лучевой терапии являются клетки в активной фазе деления по причине активной репликации ДНК. Ооциты – исключение из этого правила. Ооциты находятся в профазе I первого мейотического деления, однако, при этом они чувствительны к воздействию излучения [13]. Эффективная стерилизующая доза, доза фракционированной лучевой терапии, ведущая к необратимому повреждению яичников у 97,5% пациенток, уменьшается по мере взросления девочки. Так, при рождении эта доза составляет 20,3 Гр, в 10 лет – 18,4 Гр, в 20 лет – 16,5 Гр, в 30 лет – 14,3 Гр. Посредством математической модели В. Wallace и соавт. (2005) рассчитали возраст наступления преждевременной менопаузы у женщин, получавших лучевую терапию от 1 Гр до эффективной стерилизующей дозы в возрасте от 0 до 50 лет. Так, при получении одномоментно 3, 6, 9 или 12 Гр в возрасте 10 лет преждевременная менопауза наступит в 36,7, 26,5, 19,7 и 15,3 лет соответственно [99].

Интересно, что пациентки, леченные по поводу лимфомы Ходжкина, у которых случилась согласно исследованию CCSS острая яичниковая недостаточность, чаще подвергались лучевой терапии на область живота и малого таза. Половина из этих больных получила как минимум суммарную дозу в 10 Гр на область яичников. По результатам данного исследования, воздействие прокарбазина и циклофосфамида в возрасте 13-20 лет, и увеличение дозы лучевой терапии были независимыми факторами развития острого преждевременного истощения яичников.

Лучевая терапия на область малого таза у детей, помимо преждевременного истощения яичников, ведет к нарушению функционирования матки и придатков. Существует несколько

патогенетических механизмов воздействия излучения на матку. Во-первых, лучевая терапия приводит к облитерации и склерозу кровеносных сосудов эндометрия и миометрия, что сопровождается уменьшением кровотока в матке. Снижение кровоснабжения эндометрия может при наступлении беременности отразиться в виде нарушения нормального функционирования плаценты, ухудшения маточно-плацентарного кровотока, и, как следствие, нарушения роста и развития плода [39]. Во-вторых, повреждение миометрия вызывает уменьшение объема матки леченных девочек по сравнению со здоровыми сверстниками [53], нарушение эластичности матки, что может привести к преждевременным родам [51]. В-третьих, лучевое повреждение железистого и стромального компонентов эндометрия с разрушением стволовых клеток базального слоя эндометрия, вызывает истощение эндометрия, что ведет в будущем к нарушению имплантации плодного яйца [93].

W. Wallace и соавт. (1989) описали 38 пациенток, подвергшихся лучевой терапии на всю брюшную полость в детском возрасте в дозе суммарно 20-30 Гр, из них 27 пациенток во взрослом возрасте имели задержку полового развития, 10 – преждевременную менопаузу (медиана возраста 23,5 лет). У 38 пациенток не было рождения живых детей, все беременности завершались самопроизвольным абортom во втором триместре [96].

Помимо того, при вовлечении в поля облучения структур мозга (например, при облучении кольца Пирогова-Вальдейера) в дальнейшем возможны нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и, как следствие, нарушения полового развития [23].

В современном мире женщины стремятся получить образование, найти работу, в связи с чем увеличивается возраст первородящих. Нередко женщины, излеченные в детском возрасте от ЛХ, откладывают рождение ребенка на возраст старше 30 лет. Но исследования показывают, что возраст наступления беременности важен для таких пациенток: С.А. Sklar и соавт.



(2006) показали, что если у пациенток, леченных в детском возрасте от злокачественных опухолей, беременность не наступила до 30 лет, шансы на ее самостоятельное наступление к 45 годам значительно снижаются в сравнении с их здоровыми братьями и сестрами [88]. В связи с этим, таких пациенток целесообразно консультировать заранее, обсуждая вопросы сохранения ткани яичника до наступления преждевременного истощения яичников [18].

Побочные эффекты лечения лимфомы в детском возрасте (ХТ и ЛТ) выражаются не только в физических, но и в психологических проблемах (снижение качества жизни, слабость, усталость, нарушения памяти), что, в свою очередь, ведет к снижению либидо и, опосредованно, вероятно, влияет на фертильность [45, 79].

### **Способы сохранения половой функции девочек**

Как уже упоминалось выше, мейнстримом в терапии лимфомы Ходжкина у детей является концепция риск-адаптированной терапии. Она основывается на выборе режима лечения в зависимости от наличия факторов риска, распространения болезни, пола, возраста, ответа опухоли на первую линию лечения. Благодаря рациональному использованию химио- и лучевой терапии возможно снижение риска возникновения гонадной токсичности [74].

На данный момент нет четких рекомендаций по использованию оральных контрацептивов и аналогов гонадотропин-рилизинг гормона в целях сохранения фертильности у пациенток, получающих гонадотоксичную химиотерапию по поводу лимфомы Ходжкина ни для взрослых женщин, ни для детей.

В настоящее время ведутся исследования, в том числе немецкой кооперативной группой по изучению лимфомы Ходжкина у детей, по эффективности гормональной контрацепции с целью предотвращения повреждения яичников. Данные завершенных исследований разнятся: одни исследования говорят об эффективности оральных контрацептивов, аналогов

гонадотропин-рилизинг гормона для защиты яичников [2, 58], другие – об абсолютной неэффективности этих препаратов [20, 32].

Согласно рекомендациям европейского общества медицинской онкологии (ESMO – [E]uropean [S]ociety for [M]edical [O]ncology) и американского общества клинической онкологии (ASCO – [A]merican [S]ociety of [C]linical [O]ncology), использование аГнРГ не может считаться надежным методом сохранения фертильности [75]. Более того, полная овариальная супрессия не возникает в течение нескольких недель после первого применения препарата, требуется более месяца для того, чтобы развилось лекарственное действие, а для пациентов с лимфомой Ходжкина столь длительная отсрочка лечения часто невозможна. Тем не менее, аГнРГ могут быть использованы с целью прекращения менструаций, и, тем самым, для снижения риска маточных кровотечений на фоне тромбоцитопении. Из значительных минусов данной группы препаратов можно выделить приливы и уменьшение костной плотности, что может отразиться на качестве жизни пациенток [56].

Согласно отчету немецкой кооперативной группы исследования лимфомы Ходжкина (в исследование вошли женщины от 16 до 40 лет), в целом, вторичная аменорея чаще встречалась у женщин, не принимавших оральные контрацептивы, чем у тех, кто их принимал (44,1% против 10,1%,  $p < 0,0001$ ). Однако, при терапии ранних стадий лимфомы Ходжкина с благоприятным прогнозом (схемы COPP/ABVD, BEACOPP базовый ± лучевая терапия на bulky либо резидуальную опухоль) применение оральных контрацептивов статистически незначимо повышало вероятность аменореи по сравнению с теми, кто их не принимал, тогда как при терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина ( $p < 0,0001$ ) либо при терапии женщин старше 30 лет ( $p = 0,0065$ ) применение оральных контрацептивов статистически достоверно снижало вероятность развития вторичной аменореи после завершения лечения [19].

На основании рекомендаций ESMO и ASCO для женщин единственным надежным методом сохранения фертильной функции является криоконсервация ооцитов и эмбрионов до начала противоопухолевой терапии [56, 75]. Однако, применение данных технологий имеет ряд затруднений в случаях с детьми. Во-первых, эти методики применимы только для девочек после наступления полового созревания [2]. А во-вторых, использование криоконсервации эмбрионов предполагает наличие партнера, что, вероятнее всего, не осуществимо у детей. Кроме того, оба этих метода требуют гормональной стимуляции и отсрочки начала лечения, поэтому не могут быть предложены молодым девушкам, терапия которых должна начаться незамедлительно [66].

Существуют достаточно эффективные, но все еще экспериментальные методики сохранения фертильности у детей. В случаях необходимости лечить интенсивно распространенные стадии лимфомы Ходжкина у девочек возможно рассмотреть заморозку ткани яичника до начала лечения, хранение ее с последующей имплантацией в организм женщины. Минусом данной манипуляции является инвазивность, потребность выполнять ее под наркозом; плюсом – процедуру можно выполнять по сообщениям некоторых авторов уже с 1 года жизни девочки [65].

Процедура криоконсервации ткани яичника состоит из нескольких этапов. После забора образец ткани доставляют в лабораторию, где он гистологически исследуется на наличие любых фолликулов и опухолевых клеток. Далее производится аспирация найденных фолликулов и удаление опухолевых клеток, если таковые имеются [63, 80]. Даже незрелые фолликулы, полученные от девочек до начала полового созревания, могут быть аспирированы, выращены *in vitro* и заморожены для последующего использования [80]. Ткань яичника помещается в раствор криопротектора и постепенно в программном замораживателе охлаждается до температуры -140<sup>0</sup> С. Только после этого образец может быть помещен для хранения в жидкий азот при температуре -196<sup>0</sup> С [41]. Первое сообщение о наступившей

беременности после реимплантации размороженной ткани яичника опубликовано в 2004г. в Бельгии [30]. В России первая подобная публикация появилась в 2015г.: были опубликованы данные об успешно наступившей беременности после ортотопической имплантации ткани яичника женщине 27 лет, перенесшей высокодозную химиотерапию лимфомы Ходжкина в 24 года [8].

На сегодняшний день нет данных о рождении живых детей после трансплантации ткани яичника взрослой женщине, взятой и замороженной у нее в детстве, так как участницы подобных исследований еще не вступили в репродуктивный возраст [56].

Что касается вопроса сохранения репродуктивной функции у девочек до наступления возраста полового созревания, препубертатный возраст сам по себе не является защитой от токсичного воздействия химиопрепаратов и лучевой терапии. Однако, по результатам исследований девочки, перенесшие высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, после наступления менархе имели более тяжелые повреждения репродуктивной системы, чем девочки до наступления менархе [83]. Так, по результатам исследования М. Matsumoto и соавт. (1999) из 18 девочек, перенесших трансплантацию костного мозга до наступления менархе, менструации начались у 14 пациенток. При этом авторы отмечают, что добавление высокодозного циклофосфида в дозе 200 мг/кг или высокодозного этопозида 50-60 мг/кг к тотальному облучению всего тела не добавило отрицательного влияния на функцию яичников (которую оценивали при помощи уровня фолликулостимулирующего гормона). Из чего авторы сделали вывод, что наибольшим отрицательным влиянием на репродуктивную функцию девочек обладает именно лучевая терапия [59].

Методики экранирования яичников, применяемые у взрослых женщин при облучении пахово-подвздошной зоны, технически не выполнимы у детей [99]. Транспозиция яичников – метод, предполагающий перенос яичников за пределы поля облучения. Впервые транспозиция яичников при терапии

лимфомы Ходжкина была описана в 1970г. исследователями из Стенфордского университета [95]. Она может быть выполнена посредством лапаротомии или лапароскопии [33]. А. Fernandes-Pineda и соавт. (2018) опубликовали исследование, в котором 127 пациенток, леченных от ЛХ в детском возрасте, были разделены на 2 группы: первой группе перед лучевой терапией выполнялась транспозиция яичников, а второй – нет. Обе группы получали химиотерапию с применением алкилирующих препаратов. По результатам транспозиция яичников в отдаленной перспективе не давала преимуществ в виде уменьшения частоты возникновения преждевременного истощения яичников и патологии беременности [33]. Кроме того, данная методика не уменьшала отрицательное воздействие лучевой терапии на матку, а лучевые повреждения матки могут, как сказано выше, оказывать негативные последствия на исход последующей беременности. Транспозиция яичников не защищала от воздействия химиотерапии, являющейся основным видом лечения ЛХ у детей [71]. Учитывая потенциально больший урон яичникам от лучевой терапии, нежели от химиотерапии, данную методику возможно рассматривать с целью защиты фертильной функции у девочек до начала лучевой терапии [74].

#### **Способы оценки фертильной функции у женщин после проведенного противоопухолевого лечения в детском возрасте**

Женщины одного возраста могут иметь различный репродуктивный потенциал, зависящий от разных факторов. Понятие овариального резерва рассматривает репродуктивный потенциал как функцию количества и качества оставшихся ооцитов. Сниженный овариальный резерв описывает женщин репродуктивного возраста, имеющих регулярные менструации, фертильность которых снижена по сравнению с женщинами того же возраста. Уменьшение овариального резерва отличается от менопаузы или преждевременного истощения яичников [103]. Восстановление менструального цикла после завершения комбинированной терапии лимфомы Ходжкина не гарантирует успех в наступлении беременности в

будущем [19]. Как уже упоминалось выше, потеря ооцитов у пациентов, получавших терапию лимфомы Ходжкина в детстве, связана с воздействием системной химиотерапии, облучением таза. Согласно рекомендациям Американского общества репродуктивной медицины, одним из показаний для оценки овариального резерва является химиотерапия и лучевая терапия на область малого таза в анамнезе [103]. Тесты для оценки овариального резерва можно разделить на биохимические и ультразвуковые. К ультразвуковым тестам относятся подсчет числа фолликулов и объема яичников посредством трансвагинального ультразвукового исследования. К биохимическим – измерение уровня эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона в дни цикла 2-5, измерение уровня антимюллерова гормона в сыворотке крови, измерение уровня ингибина В, а также провокационная проба с кломифеном [67, 105]. Снижение числа фолликулов при ультразвуковом исследовании является достоверным маркером преждевременного истощения яичников [35]. Кроме того, уменьшение числа фолликулов в яичниках отражается в виде снижения концентрации АМГ и ингибина В. Изменение уровня ингибина В ведет к увеличению секреции ФСГ гипофизом, и, как следствие, увеличению его уровня в крови [103].

Поскольку уровень АМГ не зависит от фазы цикла и уровня других гормонов, он является удобным маркером определения овариального резерва женщины.

R. Van Beek и соавт. (2007) представили результаты исследования, в котором приняли участие 32 женщины, леченные в детском возрасте от ЛХ с использованием химиотерапии по схемам АВVD и МОРР. Во взрослом возрасте им оценивали уровни ЛГ, ФСГ, ингибина В и АМГ. Группой сравнения выступили здоровые женщины. По результатам у пациенток, получавших химиотерапию по схеме МОРР, зафиксированы более высокие уровни ФСГ и более низкие сывороточные уровни ингибина В и АМГ по сравнению со здоровыми женщинами (ФСГ 17 Ед/л против 6 Ед/л ( $p \leq 0,05$ ); ингибин В 23 нг/л против 112,5 нг/л ( $p \leq 0,01$ ); АМГ 0,39 г/л против 2,1 г/л ( $p$

$\leq 0,01$ )). По мнению авторов женщины, получавшие в детском возрасте химиотерапию по схеме МОРР, имеют более низкий овариальный резерв, нежели здоровые женщины, при этом АМГ является наиболее чувствительным маркером, отражающим уменьшение овариального резерва [18].

По данным других авторов в качестве скринингового маркера для оценки гонадотоксичного действия химиолучевой терапии, причем и у девочек и у мальчиков, можно использовать сочетание ингибина В и ФСГ [26].

Все вышеперечисленное применяется у пациентов уже во взрослом возрасте через много лет после проведенной терапии. К сожалению, в литературе ни для девочек, ни для мальчиков не описаны какие-либо прогностические шкалы, позволяющие еще до начала противоопухолевого лечения предсказать, возникнет или нет в будущем нарушение репродуктивной функции у конкретного пациента.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Общая характеристика материала

Материалом для исследования послужили данные о 191 больном, лечившемся в детском онкологическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1989 по 2015 гг. Средний возраст пациентов составил 11 лет (от 2 до 17 лет) (рис. 1). Медиана – 13 лет. Половина больных была в возрасте от 9 до 15 лет.

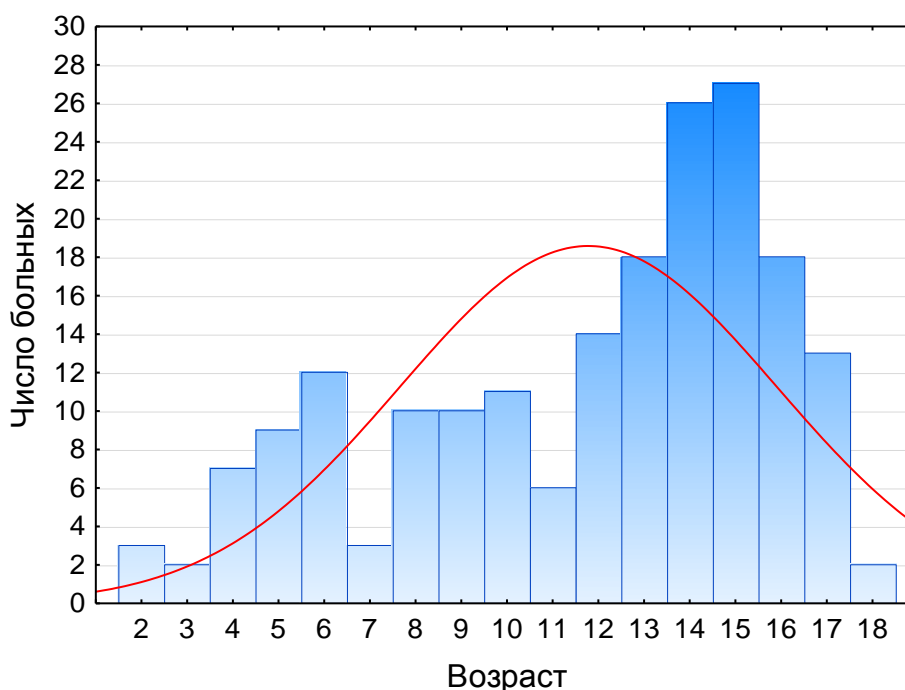


Рис. 1. Возраст больных

Мальчиков было 100 (52,4%), девочек – 91 (47,6%), соотношение по полу составило 1,1 : 1.

#### 2.2. Методы обследования

Перед началом лечебной программы обязательно проводилась биопсия (пункционная и инцизионная) одной из манифестирующих зон с последующим цитологическим, гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями и определением гистологического типа заболевания. При поражении только внутригрудных или только абдоминальных



лимфатических узлов верификация диагноза проводилась после видеоторакоскопической или лапароскопической биопсии.

Гистологический тип основывался на общепринятой гистологической классификации R. Lukes с модификациями ВОЗ 2001 и 2008 гг. Морфологический вариант, богатый лимфоцитами, диагностирован у 13 детей (6,8%), наиболее многочисленной оказалась группа с верифицированным нодулярным склерозом (127 или 66,5%), около четверти пациентов (46 или 24,1%) имели смешанно-клеточный тип и у 5 больных (2,6%) гистологический подтип не был определен (рис. 2).

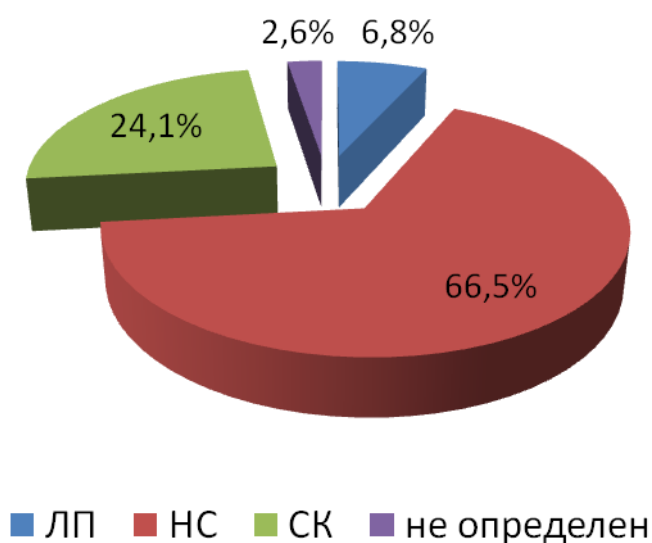


Рис. 2. Морфологические варианты

Ниже перечислены необходимые при лимфоме Ходжкина методы обследования:

*1) первичное обследование.*

*А. Необходимые методы исследования:*

- ☼ анамнез жизни, анамнез заболевания;
- ☼ осмотр ребенка;
- ☼ определение группы крови, резус-фактора;
- ☼ общий анализ крови;
- ☼ общий анализ мочи;

☼ биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, билирубин, АлАТ, АсАТ, мочеви́на, креатинин, фибриноген, ЩФ, ЛДГ, СРБ, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>);

☼ электрокардиография (ЭКГ);

☼ фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ);

☼ ПЭТ-КТ

☼ Рентгенография органов грудной клетки; 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;

☼ Консультация ЛОРа;

☼ Исследование костного мозга (трепанбиопсия костного мозга у больных с IВ, IIВ-IV стадиями);

☼ КТ органов грудной клетки и брюшной полости;

☼ Радиоизотопное исследование с <sup>67</sup>Ga–цитратом;

☼ Миело–, лиено–, гепато– и лимфосцинтиграфия.

*Б. Вспомогательные методы исследования (по показаниям):*

☼ Остеосцинтиграфия;

☼ МРТ при костных поражениях.

*2) Очередное обследование перед каждым циклом полихимиотерапии:*

☼ осмотр;

☼ общий анализ крови;

☼ общий анализ мочи;

☼ биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, билирубин, АлАТ, АсАТ, мочеви́на, креатинин, фибриноген, ЩФ, ЛДГ, СРБ, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>);

☼ ЭКГ, УЗИ сердца с определением ФВЛЖ (при наличии в анамнезе сердечно-сосудистой патологии; при изменениях на ЭКГ, обнаруженных при первичном обследовании; при наличии аускультативного сердечного шума, исключая функциональный мезосистолический, при планируемых инфузиях антрациклиновых антибиотиков);

☼ Рентгенография органов грудной клетки; носоглотки;

☼ УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, манифестирующих лимфатических зон;

☼ Консультация ЛОРа (при первичном поражении носоглотки после 2-го, 4-го и 6-го курсов);

☼ Исследование костного мозга при наличии поражения (трепан-биопсия костного мозга после 2-го и 6-го курсов и лучевой терапии);

☼ КТ органов грудной клетки и/или брюшной полости перед лучевой терапией;

*3) обследование и наблюдение после завершения лечебной программы:*

☼ изучение жалоб;

☼ осмотр;

☼ общий анализ крови;

☼ биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, билирубин, АлАТ, АсАТ, мочевины, креатинин, фибриноген, ЩФ, ЛДГ, СРБ, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>);

☼ рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях;

☼ УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

☼ Консультация ЛОРа (по показаниям);

☼ ЭКГ, УЗИ сердца с определением ФВЛЖ, оценка функции внешнего дыхания (по показаниям).

Клиническая стадия определяется 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 (IIIE), или с вовлечением селезенки (IIIS), или поражением того и другого (IIIES);

IV стадия - диффузное или диссеминированное поражение одного и более экстралимфатических органов или тканей в сочетании или без вовлечения лимфатических узлов.

Принципы определения IV стадии:

- 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 (Costwold, 1989);
- костный мозг – биопсия из 2–х точек;
  - редкие поражения костей, кожи, почек и других органов и тканей, не обусловленные контактным путем (E), требуют морфологического подтверждения.

У 10 больных (5,2%) была диагностирована I стадия заболевания, у 76 (39,8%) – II-я, у 68 (35,6%) – III-я и у 37 детей (19,4%) выявлена IV стадия злокачественного процесса (рис. 3).

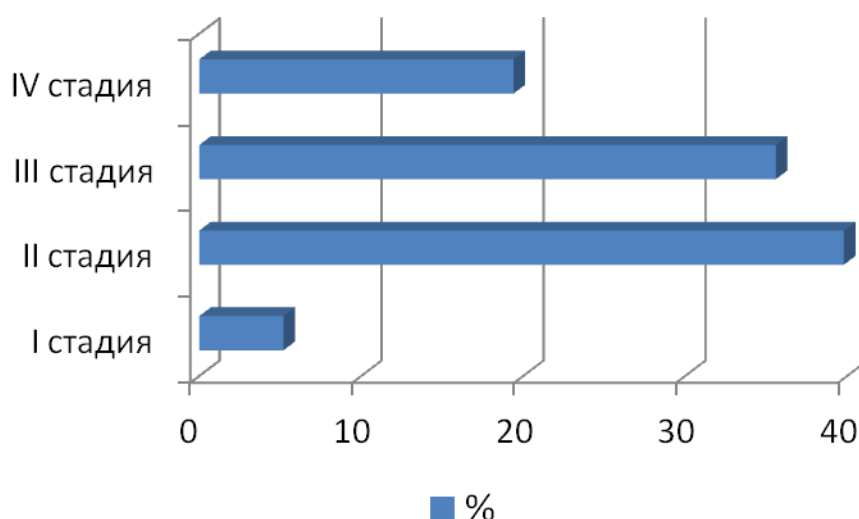


Рис. 3. Стадия заболевания

Наличие общих симптомов (лихорадка выше 38°C в течение трех дней, ночные профузные поты, потеря веса более, чем на 10% за последние 6 месяцев) выявлено у 66 пациентов (34,6%), биологической активности – у 110 (57,6%) (табл. 1).

Таблица 1. Подстадии заболевания

Подстадия	Число больных	%
Общие симптомы		
А	125	65,4
В	66	34,6
Биологическая активность		
а	83	43,5
б	108	56,5

Bulky disease (размер наибольшего конгломерата 5 см и более и/или МТИ 0,33 и более) диагностирована у 161 ребенка (84,3%).

Общая характеристика материала представлена в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика пациентов

Показатель	Число больных	%
Возраст		
Средний возраст ± среднее квадратичное отклонение	11 ± 8	
Медиана [интерквартильный размах]	13 [9; 15]	
Пол		
Муж	100	52,4
Жен	91	47,6
Морфологический вариант		
НС	127	66,5
СК	46	24,1
ЛХ, богатая лимфоцитами	13	6,8
Вариант не определен	5	2,6
Стадия		
I	10	5,2
II	76	39,8
III	68	35,6
IV	3	1,4
В-симптомы	66	34,6
б-симптомы	108	56,5
Bulky disease	161	84,3

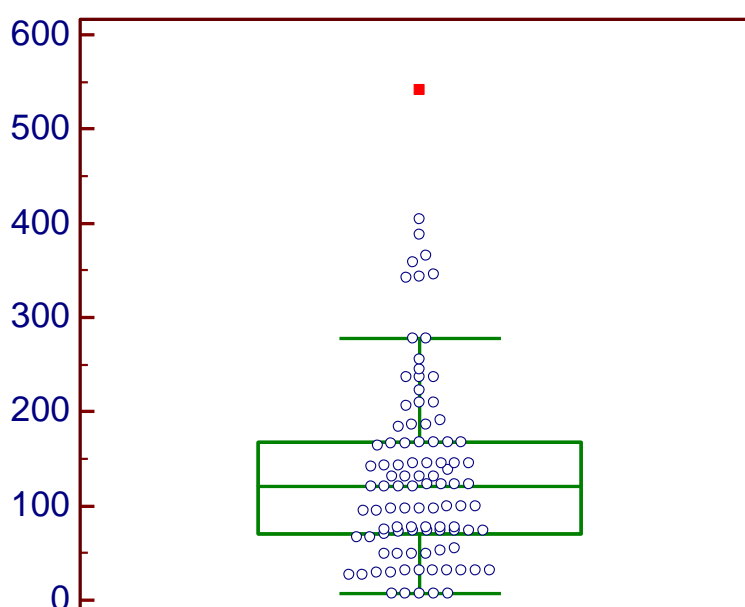
Определение объема опухолевого поражения рассчитывалось по следующей формуле:

$$V = -4,3 + 8,3IPI^2 + 22,7[\text{число зон поражения (+3 при наличии bulky)}],$$

где  $V$  – volume – объем опухолевой массы,

IPI - International Prognostic Score – международный прогностический индекс (арифметическая сумма следующих прогностических факторов: содержание альбумина в сыворотке крови (40 г/л и меньше), гемоглобина (105 г/л и меньше), мужской пол, возраст (45 лет и младше), IV стадия заболевания соответственно классификации Ann Arbor, уровень лейкоцитов ( $15 \times 10^9/\text{л}$  и выше), лимфоцитов (8% и меньше)).

Средний относительный объем опухолевого поражения составил 114,8  $\text{см}^3/\text{м}^2$  (от 9 до 403,9  $\text{см}^3/\text{м}^2$ ) (рис. 4). Медиана 10,2,5  $\text{см}^3/\text{м}^2$  (25%-75% = 73,4; 168,1).

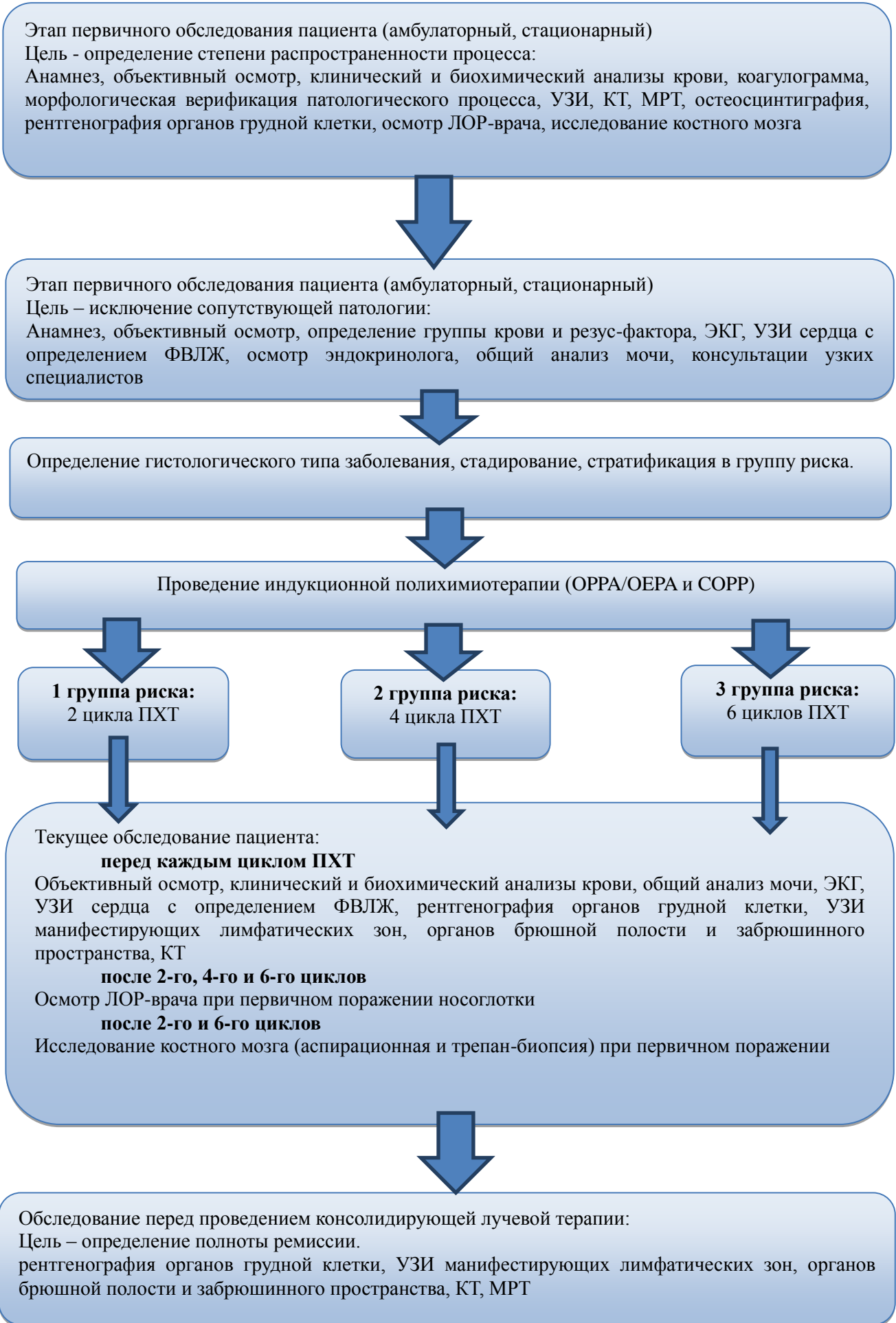


\*rTV – relative tumor bulky – относительный опухолевый объем

Рис. 4. Среднее значение и количественные границы объема опухолевого поражения

### 2.3. Методы лечения

Лечение всех пациентов осуществлялось по двум риск-адаптированным протоколам DAL-HD и СПбЛХ, разработанному Санкт-Петербургской группой ученых. Сами дизайны этих программ представлены на рис. 5, 6.





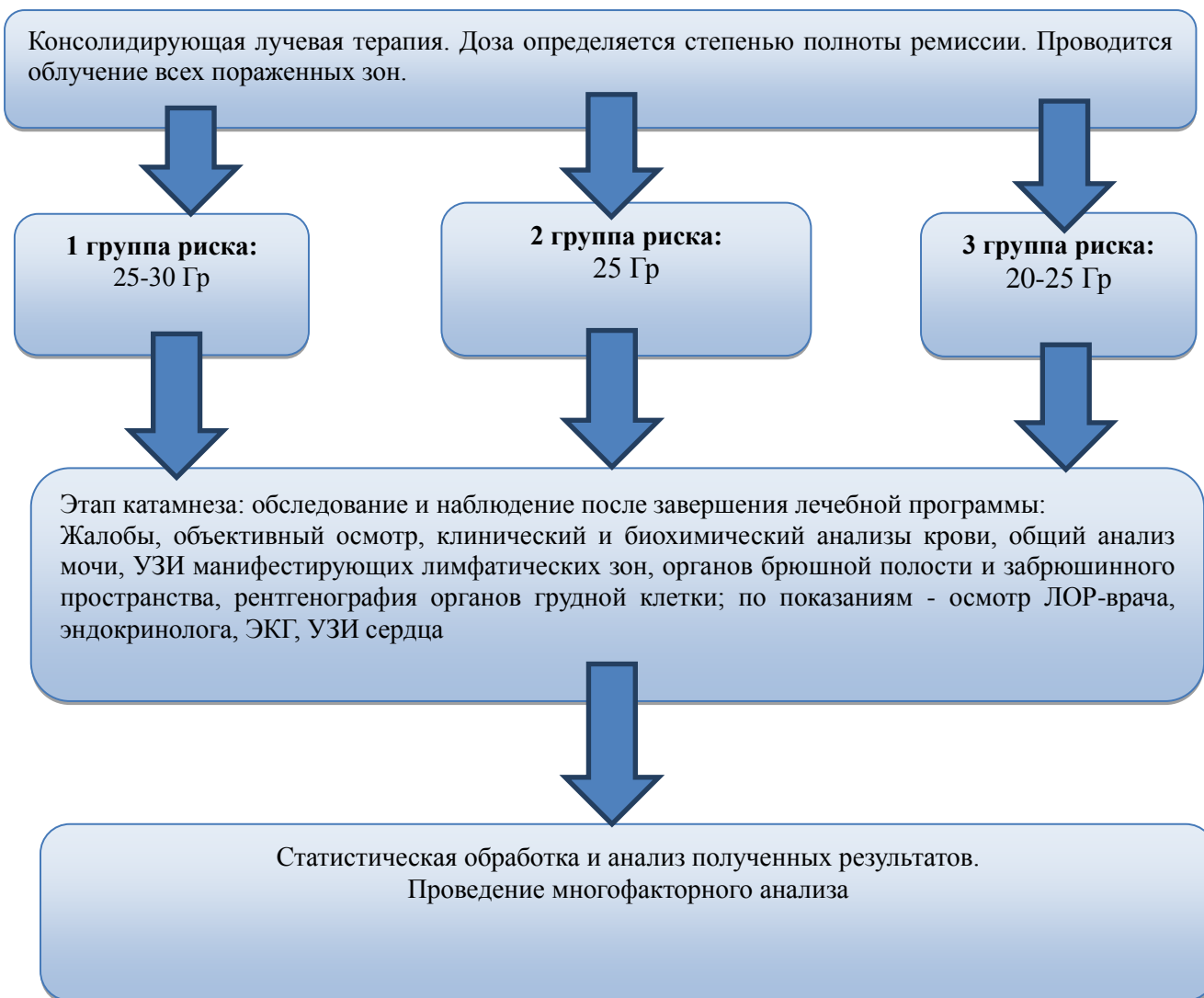


Рис. 5. Дизайн протокола DAL-HD

Этап первичного обследования пациента (амбулаторный, стационарный)

Цель - определение степени распространенности процесса:

Анамнез, объективный осмотр, клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, морфологическая верификация патологического процесса, ПЭТ-КТ с ФДГ, УЗИ, КТ, МРТ, остеосцинтиграфия, рентгенография органов грудной клетки, осмотр ЛОР-врача, исследование костного мозга



Этап первичного обследования пациента (амбулаторный, стационарный)

Цель – исключение сопутствующей патологии:

Анамнез, объективный осмотр, определение группы крови и резус-фактора, ЭКГ, УЗИ сердца с определением ФВЛЖ, осмотр эндокринолога, общий анализ мочи, консультации узких специалистов



Определение гистологического типа заболевания, стадирование, стратификация в группу риска.



Проведение индукционной полихимиотерапии (чередование схем VBVP и ABVD)



**1 группа риска:**  
2 цикла ПХТ



**2 группа риска:**  
4 цикла ПХТ



**3 группа риска:**  
6 циклов ПХТ



Текущее обследование пациента:

**перед каждым циклом ПХТ**

Объективный осмотр, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ, УЗИ сердца с определением ФВЛЖ, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ манифестирующих лимфатических зон, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ

**после 2-го, 4-го и 6-го циклов**

Осмотр ЛОР-врача при первичном поражении носоглотки

**после 2-го и 6-го циклов**

Исследование костного мозга (аспирационная и трепан-биопсия) при первичном поражении



Обследование перед проведением консолидирующей лучевой терапии:

Цель – определение полноты ремиссии.

ПЭТ-КТ с ФДГ, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ манифестирующих лимфатических зон, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ, МРТ



Рис. 6. Дизайн протокола СПБЛХ

Отличия протоколов заключались в системе стратификации и, соответственно, в стратификационных дефинициях, схемах полихимиотерапии и дизайне консолидирующей лучевой терапии (рис. 5, 6).

Для стратификации в протоколе DAL-ND использованы данные о стадии и общих симптомах заболевания, в протоколе СПБЛХ – прогностический индекс, являющийся арифметической суммой числа 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 (Е); морфологический вариант лимфоидного истощения). Схемами DAL-HD были ОРРА/ОЕРА и СОРР, СПБЛХ – VBVP и АВВД (табл. 3).

Таблица 3. Индукционная полихимиотерапия

Недели (дни)	DAL-HD (n=83)				СПБЛХ (n=108)			
	№ курса	Схема			№ курса	Схема		
		1 группа риска	2 группа риска	3 группа риска		1 группа риска	2 группа риска	3 группа риска
0 (1)	1 курс	ОРРА/ОЕРА	ОРРА/ОЕРА	ОРРА/ОЕРА	1 курс	VBVP	VBVP	VBVP
1 (8)		ОРРА/ОЕРА	ОРРА/ОЕРА	ОРРА/ОЕРА		VBVP	VBVP	VBVP
2 (15)		ОРРА/ОЕРА	ОРРА/ОЕРА	ОРРА/ОЕРА		Перерыв 21 день		
3 (22)	Перерыв 28 дней				2 курс	VBVP	ABVD	ABVD
4 (29)	2 курс	ОРРА/ОЕРА	VBVP	ОРРА/ОЕРА		VBVP		
5 (36)		ОРРА/ОЕРА	ОРРА/ОЕРА	ОРРА/ОЕРА			ABVD	ABVD
6 (43)		ОРРА/ОЕРА	ОРРА/ОЕРА	ОРРА/ОЕРА	Перерыв 28 дней			
7 (50)	Перерыв 28 дней				3 курс	-	VBVP	VBVP
8 (57)	3 курс	-	СОРР	СОРР		-	VBVP	VBVP
9 (64)		-	СОРР	СОРР		Перерыв 21 день		
10 (71)		-	СОРР	СОРР	4 курс	-	ABVD	ABVD
11 (78)	Перерыв 28 дней							
12 (85)	4 курс	-	СОРР	СОРР		-	ABVD	ABVD
13 (92)		-	СОРР	СОРР	Перерыв 28 дней			
14 (99)		-	СОРР	СОРР	5 курс	-	-	VBVP
15 (106)	Перерыв 28 дней					-	-	VBVP
16 (112)	5 курс	-	-	СОРР		Перерыв 21 день		
17 (119)		-	-	СОРР	-	-	ABVD	
18 (126)		-	-	СОРР	6 курс			
19 (133)	Перерыв 28 дней					-	-	ABVD
20 (140)	6 курс	-	-	СОРР		Перерыв 28 дней		
21 (147)		-	-	СОРР				
22 (154)		-	-	СОРР				
23 (161)	Перерыв 28 дней							

ОРРА ([O]ncovin, [P]rocarbazine, [P]rednisolone, [A]driamycin): онковин 2 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15 дни, прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-15 дни, преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-15 дни, адриамицин 40 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 15 дни  
ОЕРА ([O]ncovin, [E]toposide, [P]rednisolone, [A]driamycin): онковин 2 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15 дни, этопозид 125 мг/м<sup>2</sup> в 3-6 дни, преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-15 дни, адриамицин 40 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 15 дни  
СОРР ([C]yclophosphamide, [O]ncovin, [P]rocarbazine, [P]rednisolone): циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 дни, онковин 2 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 дни, прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-15 дни, преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> в 1-15 дни  
VBVP ([V]inblastine, [B]leomycin, [V]epeside, [P]rednisolone): винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 дни, блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в 1 день, вепезид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 дни, преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> в 1-8 дни  
ABVD ([A]driamycin, [B]leomycin, [V]inblastine, [D]acarbazine): адриамицин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 дни, блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 дни, винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 дни, дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 дни

Консолидирующая лучевая терапия в DAL-HD зависела от стратификационной группы риска (рис. 5), в СПБЛХ – от полноты ремиссии (рис. 6).

#### 2.4. Методы оценки фертильности

У 52 пациентов, в детстве излеченных от лимфомы Ходжкна, удалось оценить фертильность. С целью оценки репродуктивного резерва у данных пациентов в исследовании было использовано определение маркеров фертильности: антимюллерового гормона методом иммуноферментного анализа (AMG Gen II ELISA производства Beckman Coulter, Inc. USA), ингибина В с помощью тест-систем ELISA (США), а также фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и эстрадиола в сыворотке крови с использованием метода ИФА. В табл. 4-8 представлены референсные значения определяемых маркеров.

Таблица 4. Референсные значения AMG

Пол	Возраст или стадия полового созревания	Концентрация AMG Среднее $\pm$ SD нг/мл
Муж.	менее 15 дней	32 $\pm$ 8,3
	15 дней – 1 год	65,1 $\pm$ 13
	1 – 4 года	69,9 $\pm$ 9,2
	4 – 7 лет	61,3 $\pm$ 8,4
	7 – 9 лет	47,0 $\pm$ 6,6
	Стадия 1	34,9 $\pm$ 3,7
	Стадия 2	22,2 $\pm$ 3,5
	Стадия 3	11 $\pm$ 3,9
	Стадия 4	6,7 $\pm$ 1,9
	Взрослые	4,2 $\pm$ 0,6
Жен.	0 – 9 лет	3,5 $\pm$ 1,8 (всегда < 10)
	Репродуктивный возраст (15 – 41 год)	2,1 – 7,3
	Снижение функционального резерва яичников	<1,1

SD – standard deviation – стандартное отклонение

Таблица 5. Референсные значения ИВ

Пол	Возраст или стадия полового созревания	Концентрация ИВ Среднее нг/мл
Муж.	0-18 лет	4 - 352
	> 18 лет	25 - 325
Жен.	0 – 18 лет	< 83
	> 18 лет	< 341
	3-й день цикла	< 273
	постменопауза	< 4

Таблица 6. Референсные значения ФСГ

Пол	Фаза цикла	Референсные значения
Мужской		1,5 - 12,4 мМЕ/мл
Женский	Менструальная (1-6-й день)	3,5 - 12,5 мМЕ/мл
	Фолликулиновая (пролиферативная) (3-14-й день)	3,5 - 12,5 мМЕ/мл
	Овуляторная (13-15-й день)	4,7 - 21,5 мМЕ/мл
	Лютеиновая (15-й день – начало менструации)	1,7 - 7,7 мМЕ/мл
	Постменопауза	25,8 - 134,8 мМЕ/мл
	Пременопауза	1,7 - 21,5 мМЕ/мл

Таблица 7. Референсные значения ЛГ для женщин

Фаза цикла	Референсные значения
Менструальная (1-6-й день)	2,4 - 12,6 мМЕ/мл
Фолликулиновая (пролиферативная) (3-14-й день)	2,4 - 12,6 мМЕ/мл
Овуляторная (13-15-й день)	14 - 96 мМЕ/мл
Лютеиновая (15-й день – начало менструации)	1 - 11,4 мМЕ/мл
Постменопауза	7,7 - 59 мМЕ/мл

Референсные значения ЛГ для мужчин составляют 1,7 - 8,6 мМЕ/мл.

Таблица 8. Референсные значения эстрадиола

Пол	Фаза цикла, беременность	Эстрадиол, пг/мл
Женщины	Фолликулиновая	12,4 - 233
	Овуляторная	41 - 398
	Лютеиновая	22,3 - 341
	Постменопауза	< 138
	1-й триместр	154 - 3243
	2-й триместр	1561 - 21280
	3-й триместр	8525 - 30000
Мужчины	11,26 - 43,25	

## 2.5. Оценка результатов лечения

Оценка непосредственных и отдаленных результатов проводилась в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ (1979):

1. Полная ремиссия - полная регрессия всех признаков заболевания (клинических, гематологических и других проявлений болезни) по данным визуализирующих методов обследования, определяемая дважды с интервалом не менее 4 недель.
2. Частичная ремиссия - уменьшение размеров опухолевых образований не менее, чем на 50 % на срок от 4 недель при отсутствии новых очагов поражения или прогрессирования ранее существовавших.
3. Прогрессирование - появление в процессе лечения новых очагов поражения или увеличение ранее имевшихся, а также появление симптомов интоксикации.
4. Рецидив - появление новых очагов поражения после достижения полной ремиссии.

Продолжительность жизни определялась как срок от начала специфической терапии до даты последнего обследования (или смерти).

Длительность безрецидивного течения процесса соответствовала периоду времени от наступления полной ремиссии до даты первого рецидива.

## 2.6. Статистические методы обработки материала

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ Statistica Version 10 (StatSoft, USA). Для нормально распределенных признаков описательная статистика была представлена в виде средних значений ( $M$ )  $\pm$  среднее квадратическое отклонение ( $s$ ); при распределении, отличающемся от нормального, – в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Сравнение частот проведено при помощи критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Соотношение между исходными и характерными детерминантами и их влияние на фертильность пациентов в отдаленном после лечения периоде изучалось с помощью факторного анализа методом главных компонент с последующим Varimax normalized вращением. Наглядная интерпретация факторных нагрузок была представлена рисунками. В качестве значимых для интерпретации принимались факторные нагрузки  $> 0,7$ .

В исследовании был проведен ROC анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника) с использованием статистического пакета программ для биомедицинских наук «Medcalc», версия 12.2.1.0 [104]. Для количественной оценки характеристических ROC кривых рассчитывается площадь под ROC кривыми (AUC – Area Under Curve). В табл. 9 представлена экспертная шкала для значений AUC.

Таблица 9. Значения AUC, рассчитанные с целью доказательности эффективности модели

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное



Кроме того, для каждого значимого фактора были рассчитаны коэффициенты правдоподобия. Прогностический коэффициент представлял собой логарифмированный коэффициент правдоподобия:

$$\text{Прогностический коэффициент} = \log (\text{коэффициент правдоподобия}) \times 10$$

Информативность созданной в диссертационном исследовании шкалы риска снижения фертильности вычислялась по формулам, представленным ниже:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{истинно положительные (ИП)}}{\text{истинно положительные} + \text{ложноотрицательные (ЛО)}}$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{истинно отрицательные (ИО)}}{\text{истинно отрицательные} + \text{ложноположительные (ЛП)}}$$

$$\text{Точность} = \frac{\text{ИП} + \text{ИО}}{\text{все}}$$

$$\text{Предсказательная ценность положительного результата} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ЛП}}$$

$$\text{Предсказательная ценность отрицательного результата} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛО}}$$

В качестве проверки шкалы использовалось определение гомонального фона у излеченных от ЛХ пациентов в отдаленном периоде. Истинно положительными результатами являлись случаи совпадения диагноза гипогонадизма по шкале риска снижения фертильности и концентрации гормонов в крови, истинно отрицательными – отрицательные тесты по шкале у способных к зачатию людей. Ложноположительный результат (гипердиагностика) выставлялся при высокой вероятности гипогонадизма по шкале риска и нормальной концентрации маркеров тестикулярной и овариальной недостаточности, ложноотрицательный (гиподиагностика) - при несовпадении отрицательного результата по шкале и положительным маркерам в крови.

При обработке материала с целью определения взаимосвязи между факторами-предикторами и фертильностью был использован корреляционно-регрессионный анализ. С помощью построенных уравнений регрессии выявлены коэффициенты регрессии [1].

Для оценки силы связи двух переменных был использован коэффициент детерминации, который представлял собой квадрат коэффициента корреляции Пирсона ( $R^2$ ). При построении линейной модели, помимо  $R$  и  $R^2$ , были вычислены Adjusted  $R^2$  – скорректированный коэффициент детерминации,  $F$  – расчетное значение критерия Фишера, Std. Error of estimate – стандартная ошибка уравнения. Для оценки степени взаимовлияния факторов на гипофункцию гонад использован многомерный анализ.

Выживаемость анализировалась по методу Каплана-Мейера [48], при этом рассчитаны показатели общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости.

Эффективность лечения в отдаленном периоде была определена с использованием следующих показателей:

- Общая выживаемость – промежуток времени от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больного.
- Безрецидивная выживаемость (БРВ) – промежуток времени от даты констатации полной ремиссии до даты рецидива или даты последней явки больного, если рецидив не выявляется.
- Бессобытийная выживаемость – промежуток времени от даты начала лечения до любого «отрицательного» события или до даты последней явки больного, если «отрицательного события» не произошло. Под «отрицательным» событием понимаются прогрессирование, отсутствие полной ремиссии после окончания программы лечения, рецидив, смерть от любой причины, а также возникновение второй опухоли или любого другого позднего осложнения лечения, угрожающего жизни больного.

### ГЛАВА 3

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Восемьдесят три пациента (43,5%) лечились по программе DAL-HD, 108 (56,5%) – по протоколу СПБЛХ. В табл. 10 представлена характеристика больных, вошедших в исследование.

Таблица 10. Характеристика пациентов

Характеристика пациентов	DAL-HD (n=83)		СПБЛХ (n= 108)		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Возраст на момент лечения Средний возраст ± среднее квадратичное отклонение Медиана [интерквартильный размах]	9 ± 3 9 [6; 13]		13,75 ± 2,3 15 [13; 16]		-
Пол					
Мальчики	53	63,9	47	43,5	0,04
Девочки	30	36,1	61	56,5	0,07
Стадия заболевания					
I	4	4,8	6	5,6	-
II	28	33,7	48	44,4	0,36
III	43	51,8	25	23,1	0,02
IV	8	9,6	29	26,9	0,3
Группа риска					
1	27	32,5	46	42,6	0,39
2	33	39,8	28	25,9	0,25
3	23	27,7	33	30,6	0,81
В-симптомы					
Есть	24	28,9	42	38,9	0,41
нет	59	71,1	66	61,1	0,24
b-симптомы					
есть	39	47	71	65,7	0,06
нет	44	53	37	34,3	0,09
Морфологический вариант					
ЛП	11	13,3	2	1,9	-
НС	44	53	83	76,9	0,01
СК	25	30,1	21	19,4	0,41
ЛИ	-	-	-	-	-
не определен	3	3,6	2	1,9	-
Bulky disease					
нет	39	47	20	18,5	0,03
есть	44	53	88	81,5	0,0006

Мужской пол преобладал в выборке детей, лечившихся по протоколу DAL-HD (53 или 63,9%). В этой же выборке значимо чаще выявлена III стадия заболевания (43 или 51,8%). В группе детей, получавших терапию по протоколу СПБЛХ, чаще выявлялся морфологический вариант нодулярного склероза (83 или 76,9%) и статистически достоверно – bulky (88 или 81,5%) (табл. 6).

Средний период наблюдения за больными был 6 лет, общая выживаемость при этом составила  $94,5 \pm 1,8\%$  (рис. 7).

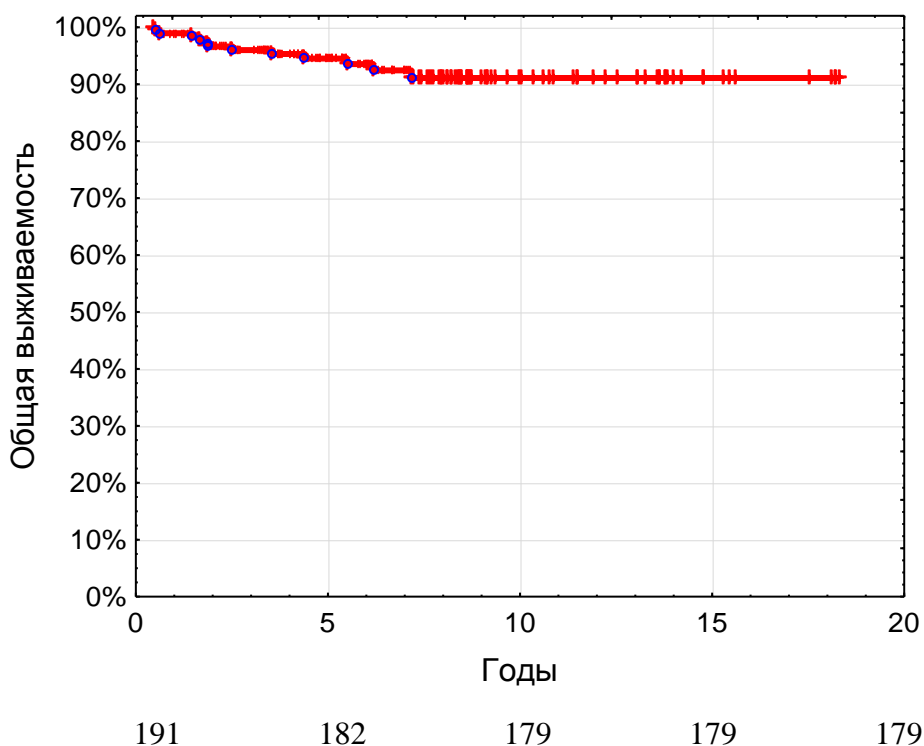


Рис. 7. Общая выживаемость пациентов (n=191)

Безрецидивная выживаемость представлена на рис. 8. Она была равна  $91,8 \pm 2,1\%$ .

Бессобытийная выживаемость составила  $85,5 \pm 2,6\%$  (рис. 9).

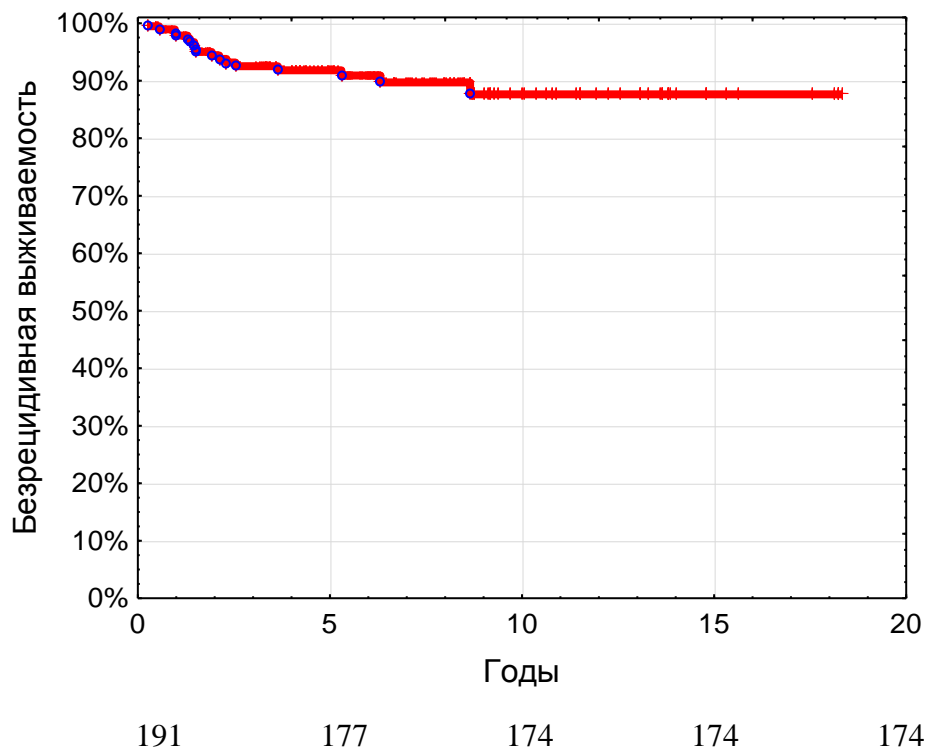


Рис. 8. Безрецидивная выживаемость пациентов (n=191)

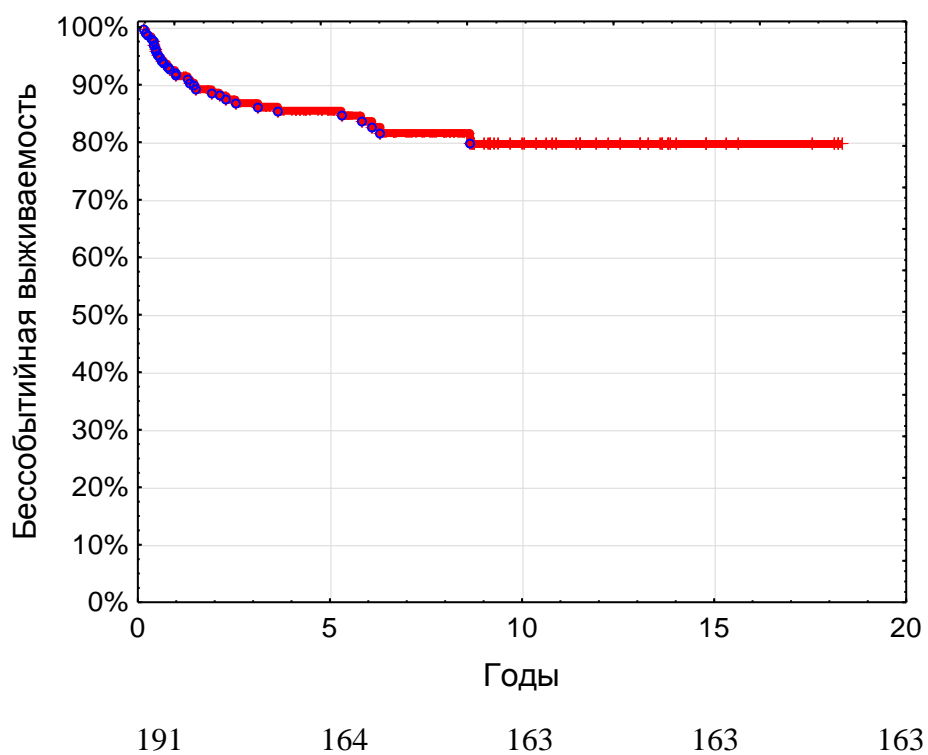


Рис. 9. Бессобытийная выживаемость пациентов (n=191)

Показатели ОВ, БРВ и БСВ у пациентов, лечившихся по протоколу DAL-HD, составили  $93,3 \pm 2,9\%$ ,  $90,9 \pm 3,3\%$  и  $79,9 \pm 4,5\%$  соответственно (рис. 10-12).

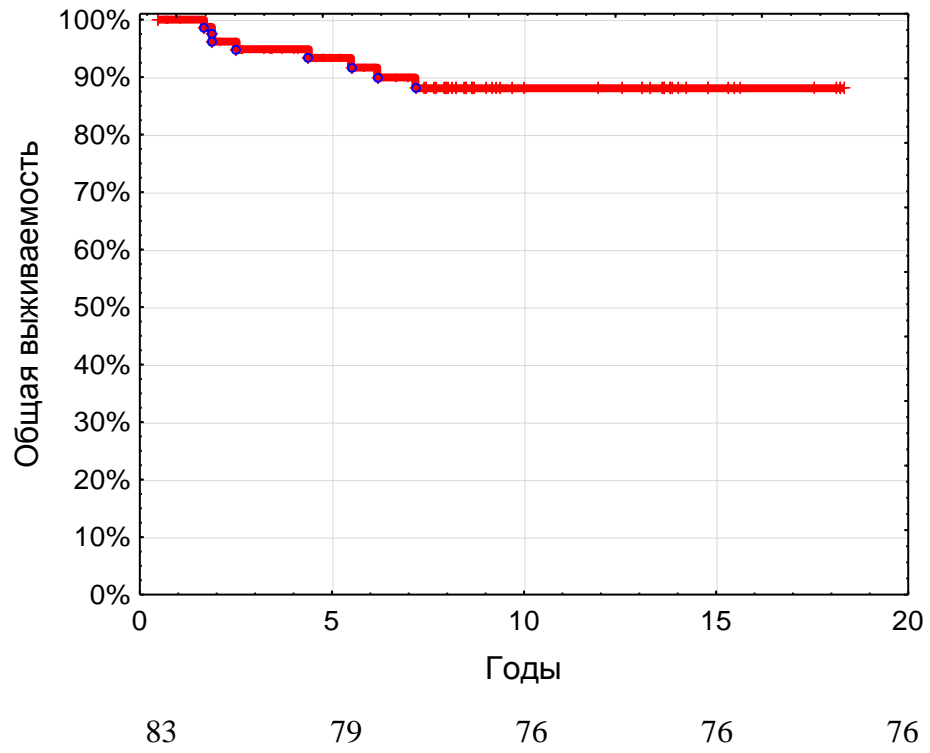


Рис. 10. Общая выживаемость пациентов, лечившихся по протоколу DAL-HD (n=83)

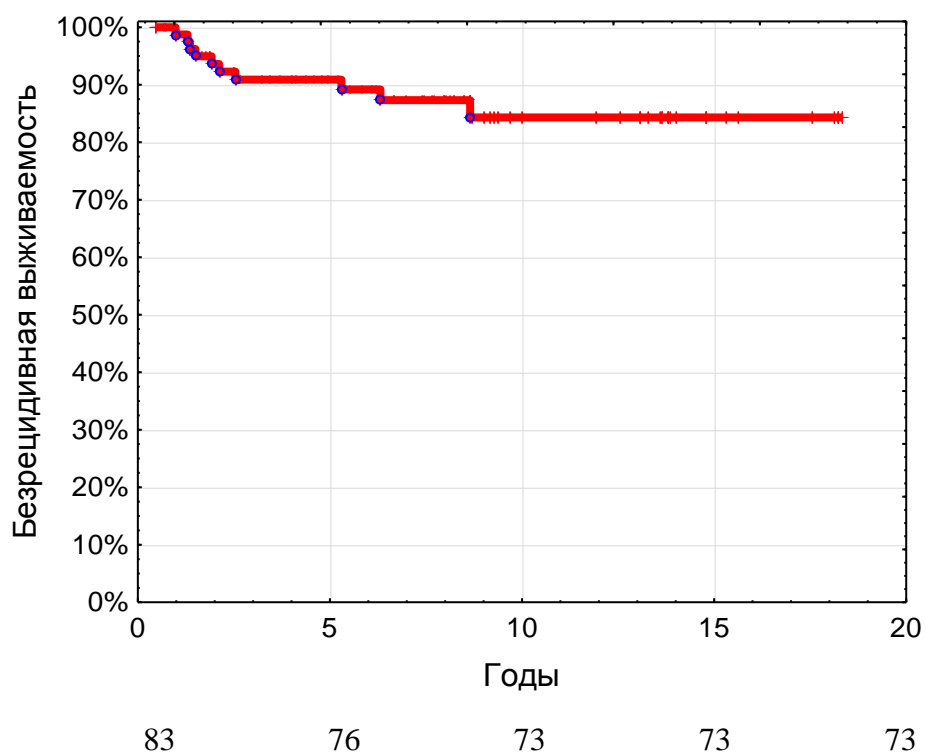


Рис. 11. Безрецидивная выживаемость пациентов, лечившихся по протоколу DAL-HD (n=83)



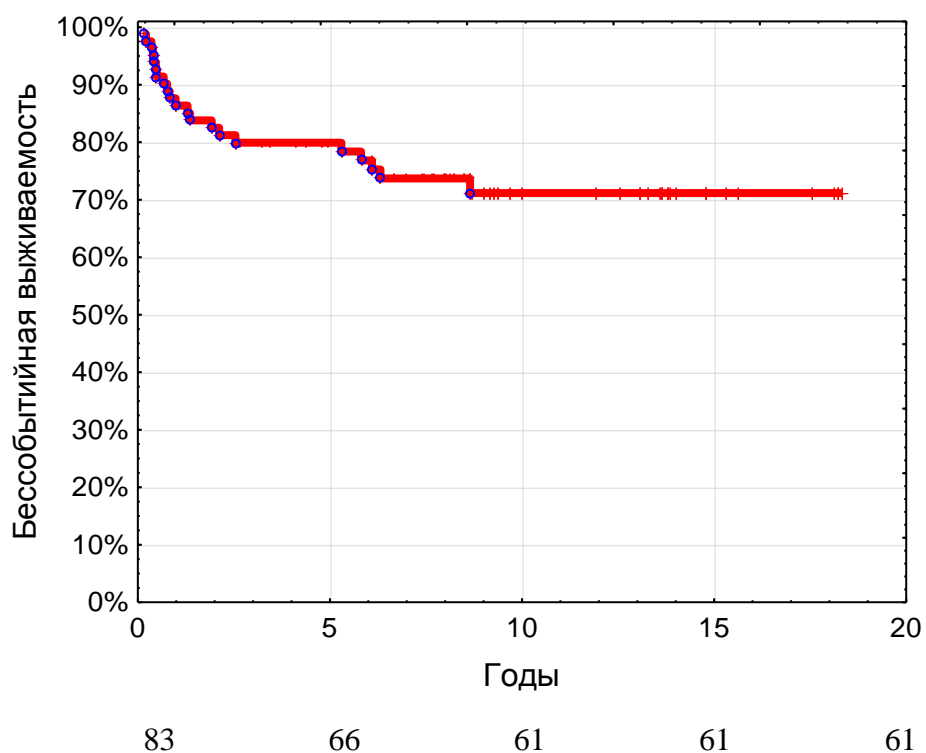


Рис. 12. Бессобытийная выживаемость пациентов, лечившихся по протоколу DAL-HD (n=83)

Показатели выживаемости пациентов, получивших терапию по протоколу СПБЛХ, были несколько выше: ОВ, БРВ и БСВ составили  $95,8 \pm 2,1\%$ ,  $92,5 \pm 2,7\%$  и  $89,6 \pm 3,1\%$  соответственно (рис. 13-15).

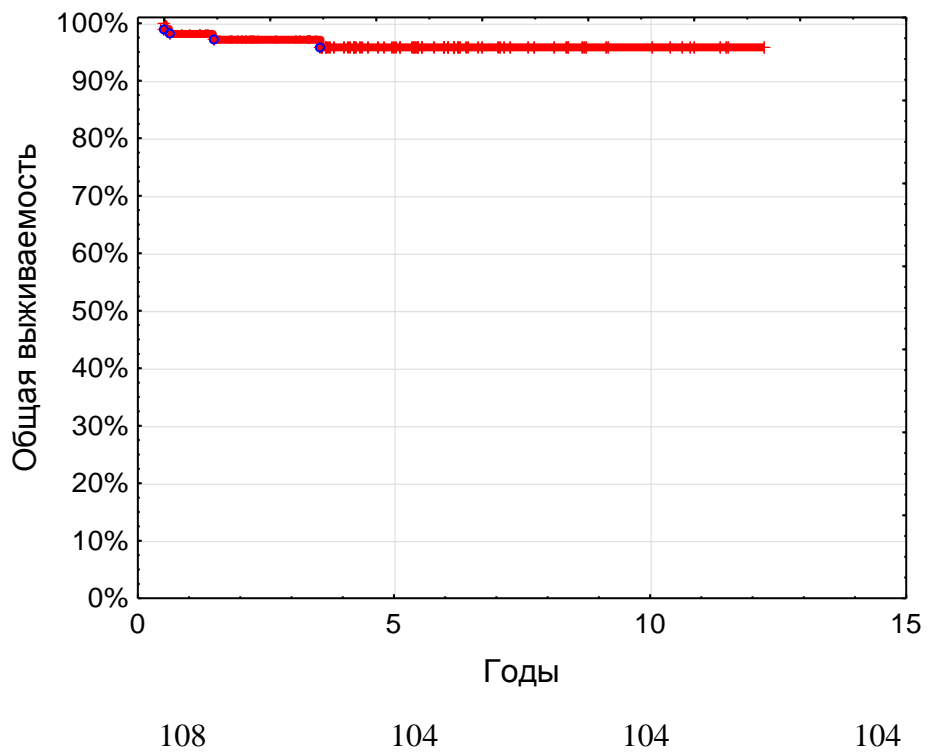


Рис. 13. Общая выживаемость пациентов, лечившихся по протоколу СПБЛХ  
(n=108)

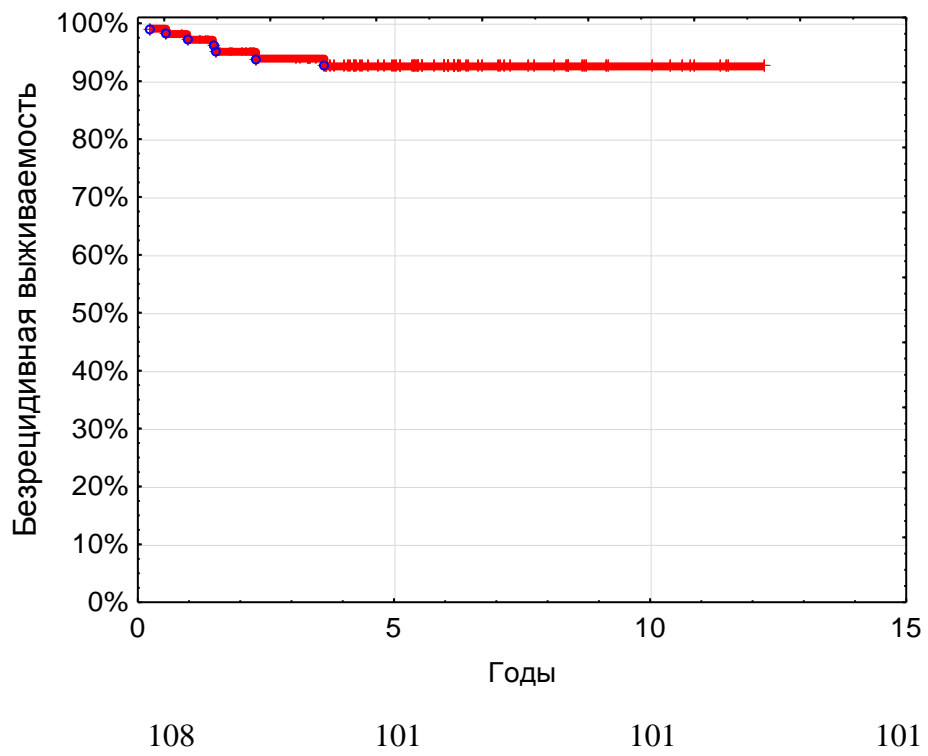


Рис. 14. Безрецидивная выживаемость пациентов, лечившихся по протоколу  
СПбЛХ (n=108)

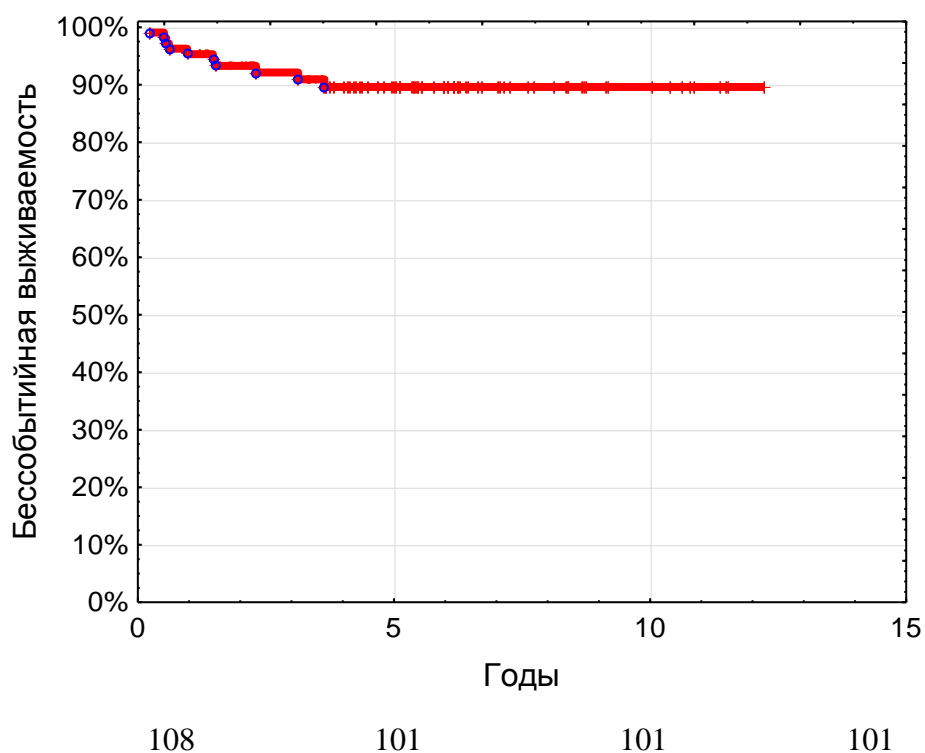


Рис. 15. Бессобытийная выживаемость пациентов, лечившихся по протоколу СПБЛХ (n=108)

Все рассчитанные показатели не имели значимой разницы между протоколами лечения (табл. 11).

Таблица 11. Показатели 5-летней выживаемости в зависимости от программы лечения (%)

Лечение	DAL-HD	СПБЛХ	P
ОВ	93	95,8	0,41
БРВ	90,9	92,5	0,7
БСВ	79,9	89,6	0,09

## ГЛАВА 4

### ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ОЦЕНКЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ В ДЕТСТВЕ ОТ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

У 52 пациентов, в детстве переболевших лимфомой Ходжкина, удалось оценить фертильность. В этой группе мужчин оказалось 23 (44,2%), женщины – 29 (55,8%), соотношение по полу составило 1:1 (табл. 12).

Таблица 12. Общая характеристика пациентов (n=52)

Характеристика пациентов	Абс. число	%
Возраст на момент лечения Средний возраст ± среднее квадратичное отклонение Медиана [интерквартильный размах]		
		13 ± 2,4 14 [13; 15]
Возраст на момент обследования Средний возраст ± среднее квадратичное отклонение Медиана [интерквартильный размах]		
		22 ± 6 21 [16; 28]
Пол		
Мужской	23	44,2
Женский	29	55,8
Стадия заболевания		
I-II	33	63,5
III-IV	19	36,5
Группа риска		
1	11	21,9
2	24	46,6
3	17	32,7
Лучевая терапия ниже диафрагмы		
Проводилась	21	40,4
Не проводилась	31	59,6
Период наблюдения Средний возраст ± среднее квадратичное отклонение Медиана [интерквартильный размах]		
		8,5 ± 6 7 [2,6; 13,4]
Дети в семье		
да	14	27
нет	38	73

Средний возраст на момент лечения составил 13 лет (табл. 12). На рис. 16 и 17 представлена медиана возраста на момент лечения и обследования после лечения и их интерквартильный размах.

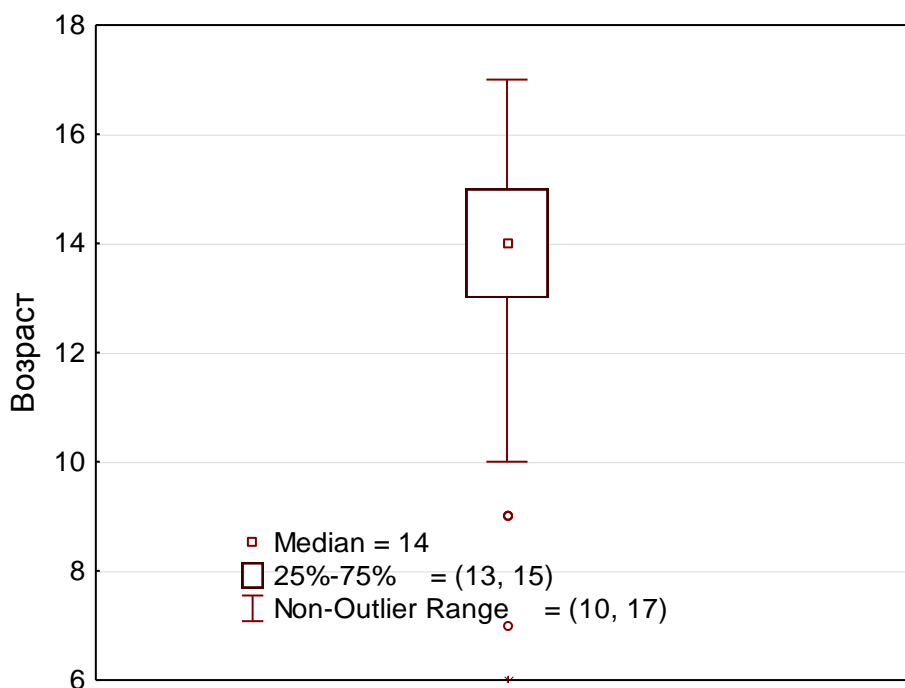


Рис. 16. Среднее значение и количественные границы возраста детей на момент лечения

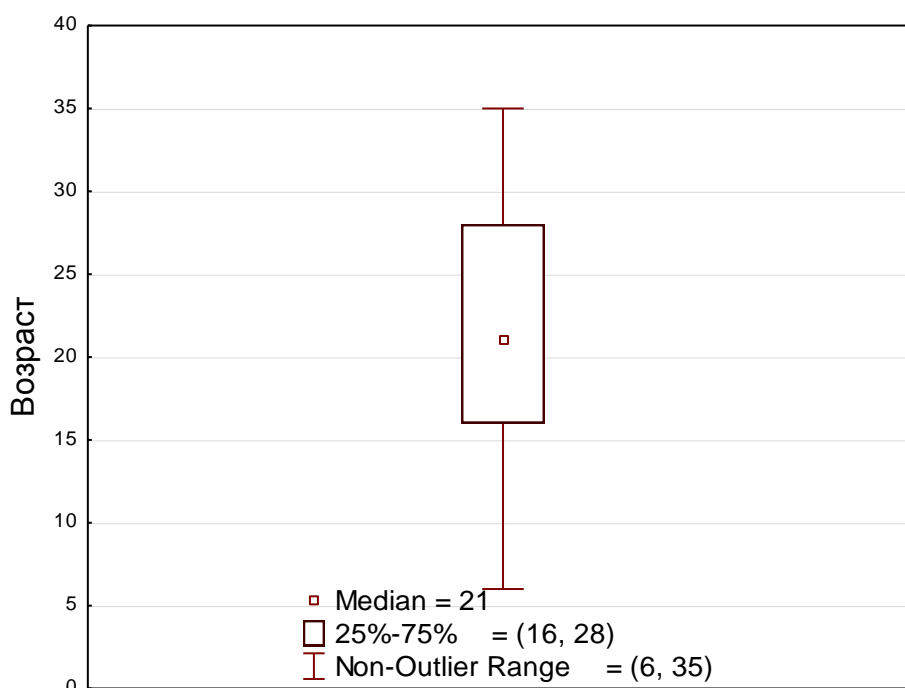


Рис. 17. Среднее значение и количественные границы возраста пациентов на момент обследования

У большинства больных были диагностированы локальные стадии заболевания (33 человека или 63,5%). В 1-ю группу риска были

стратифицированы 11 больных (21,9%), во 2-ю – 24 (46,6%), в 3-ю – 17 детей (32,7%). Лучевая терапия лимфоколлекторов ниже диафрагмы проведена 21 пациенту (40,4%) из этой группы (табл. 12).

Период наблюдения составил 8,5 лет, медиана наблюдения - 7 [2,6; 13,4] лет (рис. 18).

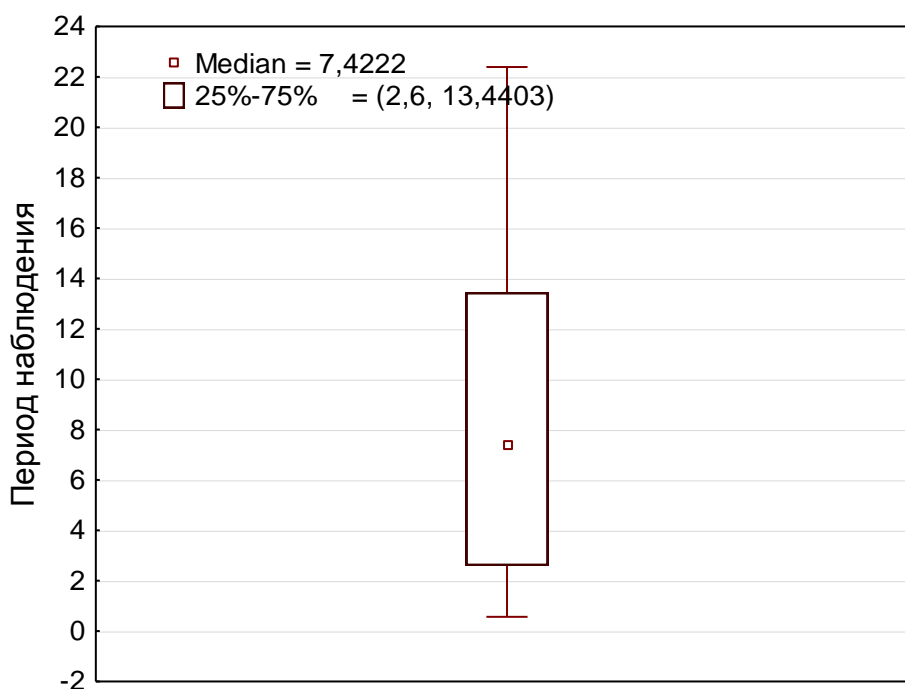


Рис. 18. Среднее значение и количественные границы периода наблюдения за пациентами

В табл. 13 представлена характеристика пациентов в зависимости от программы лечения.

Согласно программе DAL-ND было пролечено 14 (26,9%) человек, согласно СПБЛХ – 38 (73,1%). Группы больных не отличались существенно по полу, возрасту, стадии заболевания (табл. 13).

В табл. 14 представлены кумулятивные дозы гонадотоксичных препаратов. В программе DAL-ND гонадотоксичным действием обладают прокарбазин и циклофосфамид. Их дозы колеблются от 3 до 8,7 г/м<sup>2</sup> для прокарбазина и от 2 до 3 г/м<sup>2</sup> для ЦФ (табл. 14). Среди используемых препаратов в протоколе СПБЛХ на функцию гонад влияют дакарбазин и винбластин. Кумулятивные дозы их также зависят от группы риска, в

которую стратифицирован пациент и ранжируются от 1,5 до 2,25 г/м<sup>2</sup> для дакарбазина и от 24 до 72 мг/м<sup>2</sup> для винбластина (табл. 14).

Таблица 13. Характеристика пациентов в зависимости от программы лечения

Характеристика пациентов	DAL-HD (n=14)		СПбЛХ (n= 38)		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Возраст на момент лечения Средний возраст ± среднее квадратичное отклонение Медиана [интерквартильный размах]	11 ± 3 14 [12; 14]		13 ± 2 14 [13; 15]		-
Пол					
Мальчики	6	42,9	17	44,7	0,94
Девочки	8	57,1	21	55,3	0,93
Стадия заболевания					
I	2	14,3	1	2,6	-
II	8	57,1	22	57,9	0,97
III	3	21,4	9	23,7	0,93
IV	1	7,1	6	15,8	-
Группа риска					
1	6	42,9	5	13,2	0,28
2	1	7,1	23	60,5	-
3	7	50	10	26,3	0,32
Лучевая терапия ниже диафрагмы					
Проводилась	10	71,4	14	36,8	0,09
Не проводилась	4	28,6	24	63,2	0,19
Период наблюдения Средний возраст ± среднее квадратичное отклонение Медиана [интерквартильный размах]	17 ± 2 17 [15; 18]		5 ± 3 3 [1,5; 9]		-
Дети в семье					
да	6	42,9	8	21,1	0,38
нет	8	57,1	30	78,9	0,21



Таблица 14. Кумулятивные дозы использованных препаратов

Препараты Группа	Прокарбазин	Дакарбазин	Винбластин	Циклофосфан
Программа DAL-HD				
1 группа риска	3000 мг/м <sup>2</sup>	-	-	-
2 группа риска	5800 мг/м <sup>2</sup>	-	-	2000 мг/м <sup>2</sup>
3 группа риска	8700 мг/м <sup>2</sup>	-	-	3000 мг/м <sup>2</sup>
Программа СП6ЛХ				
1 группа риска	-	-	24 мг/м <sup>2</sup>	-
2 группа риска	-	1500 мг/м <sup>2</sup>	48 мг/м <sup>2</sup>	-
3 группа риска	-	2250 мг/м <sup>2</sup>	72 мг/м <sup>2</sup>	-

В табл. 15 представлены значения уровней гормонов, определенные в отдаленном периоде после завершения лечения.

Таблица 15. Значения гормонального статуса у пациентов, излеченных в детстве от ЛХ

Гормон	Диапазон	Среднее значение ± среднее квадратичное отклонение	Медиана [интерквартильный размах]
АМГ, нг/мл	0-8	2,6 ± 2	1,8 [1,2; 3,6]
ИВ, нг/мл	0-124,1	53,5 ± 27,1	50,7 [35,3; 71,5]
ФСГ, мМЕ/мл	0,88-97,6	16,3 ± 17,4	6,7 [3,8; 8,8]
ИВ/ФСГ, нг/мМЕ	0,02-1,53	0,25 ± 0,28	0,1 [0,08; 0,16]
ЛГ, мМЕ/мл	0,1-98,84	12,86 ± 12,26	6,4 [4,1; 9,9]
Эстрадиол, пг/мл	0-817,5	179,8 ± 162,1	90,42 [20,94; 236]

Уровень АМГ варьировал от 0 до 8 нг/мл, при этом его среднее значение составляло  $2,6 \pm 2$  нг/мл, а медиана - 1,8 [1,2; 3,6] нг/мл. Эти же показатели для ИВ были равны 0-124,1 нг/мл,  $53,5 \pm 27,1$  нг/мл и 50,7 [35,3; 71,5] нг/мл соответственно. Диапазон значений ФСГ составлял 0,88-97,6 мМЕ/мл, среднее значение -  $16,3 \pm 17,4$  мМЕ/мл, а медиана - 6,7 [3,8; 8,8] мМЕ/мл. ЛГ был представлен в диапазоне от 0,1 до 9,84 мМЕ/мл со средним значением  $12,86 \pm 12,26$  мМЕ/мл и медианой 6,4 [4,1; 9,9] мМЕ/мл. Значения

эстрадиола были от 0 до 817,5 пг/мл, средний показатель -  $179,8 \pm 162,1$  пг/мл, медиана - 90,42 [20,94; 236] пг/мл.

У мужчин также определялось отношение ингибина В к ФСГ (табл. 15). Диапазон этого значения варьировал от 0,02-1,53 нг/мМЕ, среднее значение -  $0,25 \pm 0,28$  нг/мМЕ, медиана - 0,1 [0,08; 0,16] нг/мМЕ. На рис. 19 представлено графическое изображение этого отношения.

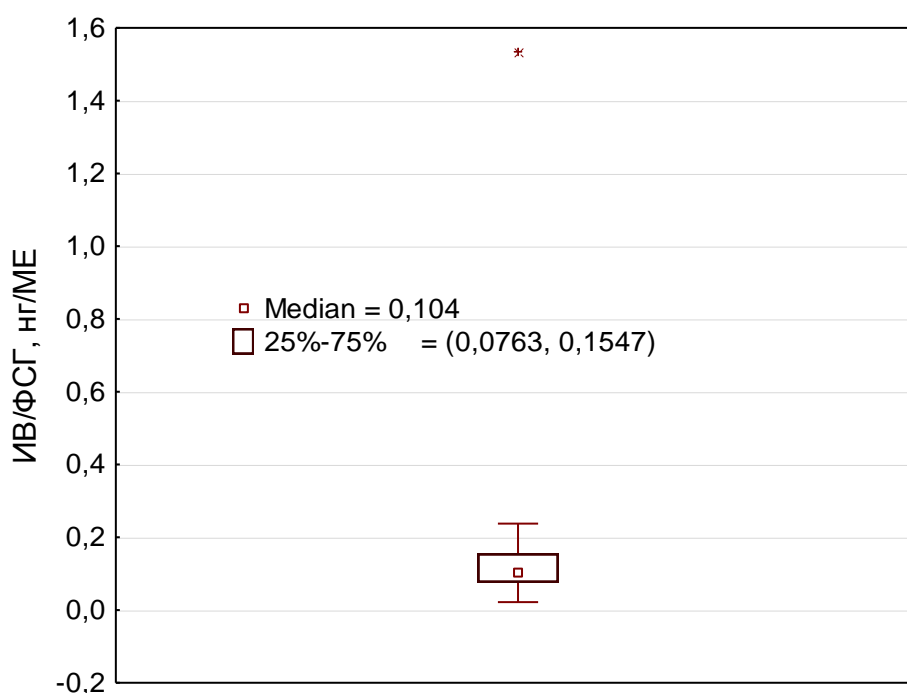


Рис. 19. Среднее значение и количественные границы соотношения ИВ к ФСГ

Угнетение фертильной функции отмечено у 6 (42,9%) обследованных, получивших лечение по протоколу DAL-HD, 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, в 2 семьях по 2 детей.

Из 38 обследованных, леченных по протоколу СПБЛХ, снижение фертильной функции было выявлено у 5 (13,2%) пациентов: у 3 (7,9%) молодых мужчин и 2 (5,3%) женщин (при нормальном менструальном

цикле). У остальных 33 (86,8%) пациентов нарушений фертильной функции выявлено не было. В 9 (23,7%) семьях есть дети (табл. 13).

Подробная характеристика пациентов с нарушением фертильной функции представлена в табл. 16.

Таблица 16. Характеристика пациентов с нарушением репродуктивной функции

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

## ГЛАВА 5

### ROC АНАЛИЗ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОРОГОВОГО ЗНАЧЕНИЯ КАТЕГОРИАЛЬНЫХ ПЕРЕМЕННЫХ

В настоящем исследовании был проведен ROC анализ с целью бинарного кодирования признаков. Наглядные характеристические кривые были построены для 9 детерминант.

Первым фактором оказался возраст  $\geq 12$  лет (рис. 20, табл. 16 и 17). Площадь под ROC кривой при этом показала хорошее качество модели (0,716,  $p = 0,0378$ ) (рис. 20, табл. 16 и 17).

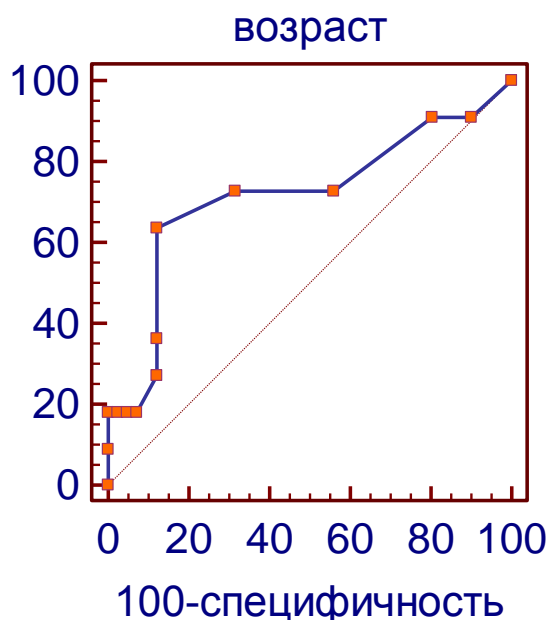


Рис. 20. Характеристическая ROC кривая для оценки влияния на фертильность возраста пациента (чувствительность 63,6% (95% CI 30,8-89,1), специфичность 87,8% (95% CI 73,8-95,9), критическое значение  $\geq 12$  лет)

Таблица 16. Пороговое значение и значение индекса Юдена для возраста ребенка на момент первичного лечения ЛХ

Характеристики	Значения
Индекс Юдена	0,5144
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,2040-0,7627
Пороговое значение возраста (годы)	$\geq 12$
95% доверительный интервал порогового значения	4-12

Таблица 17. Статистические параметры, рассчитанные для оценки информативности параметра «возраст» и его влияние на фертильность

Параметры	Значения
AUC	0,716
Стандартная ошибка	0,104
95% доверительный интервал	0,574-0,833
Z-статистика	2,077
p	0,0378

Пол значимого влияния на фертильность не оказывал (рис. 21, табл. 18 и 19). AUC была равна 0,623,  $p = 0,1419$  (рис. 21, табл. 18 и 19)

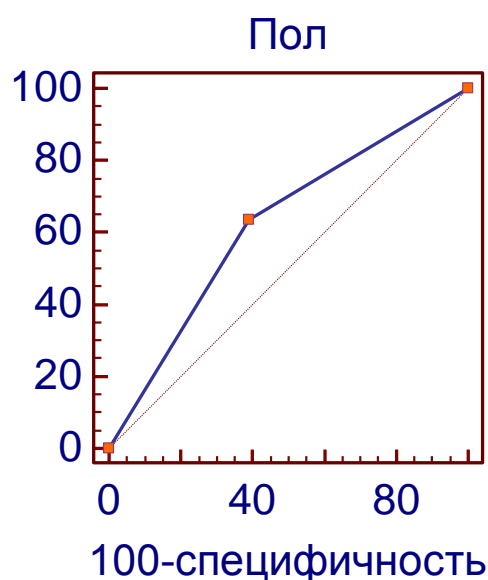


Рис. 21. Характеристическая ROC кривая для оценки влияния на фертильность пола (чувствительность 63,6% (95% CI 30,8-89,1), специфичность 61% (95% CI 44,5-75,8))

Таблица 18. Пороговое значение и значение индекса Юдена для пола

Характеристики	Значения
Индекс Юдена	0,2461
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,008869-0,5499
Пороговое значение возраста (пол)	> 0
95% доверительный интервал порогового значения	0

Таблица 19. Статистические параметры, рассчитанные для оценки информативности параметра «пол» и его влияние на фертильность

Параметры	Значения
AUC	0,2461
Стандартная ошибка	0,008869-0,5499
95% доверительный интервал	> 0
Z-статистика	0
p	0,2461

Программа DAL-HD показала свое значимое влияние на фертильность (рис. 22, табл. 20 и 21). Площадь под ROC кривой составила 0,681,  $p = 0,0301$  (рис. 22, табл. 20 и 21).

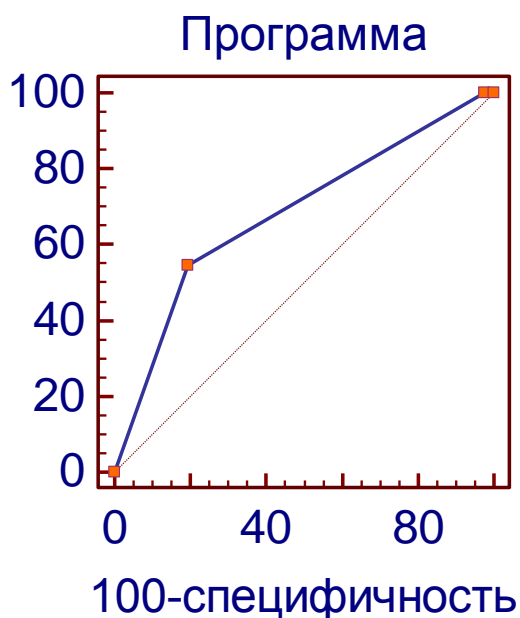


Рис. 22. Характеристическая ROC кривая для оценки влияния на фертильность программы лечения (чувствительность 54,6% (95% CI 23,4-83,3), специфичность 80,5% (95% CI 65,1-91,2))

Таблица 20. Пороговое значение и значение индекса Юдена для программы лечения

Характеристики	Значения
Индекс Юдена	0,3503
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,04878 to 0,6612
Пороговое значение возраста (программа)	$\leq 1$
95% доверительный интервал порогового значения	1

Таблица 21. Статистические параметры, рассчитанные для оценки информативности параметра «программа лечения» и его влияние на фертильность

Параметры	Значения
AUC	0,681
Стандартная ошибка	0,0833
95% доверительный интервал	0,537-0,803
Z-статистика	2,169
p	0,0301

В нашем исследовании не выявлено влияние на фертильность стадии заболевания ( $p = 0,1173$ ). AUC при этом составила 0,657 (рис. 23, табл. 22 и 23).

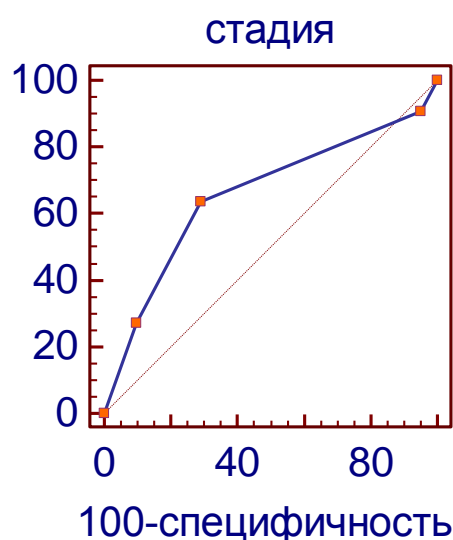


Рис. 23. Характеристическая ROC кривая для оценки влияния на фертильность стадии заболевания (чувствительность 63,6% (95% CI 30,8-89,1), специфичность 70,7% (95% CI 54,5-83,9))



Таблица 22. Пороговое значение и значение индекса Юдена для стадии заболевания

Характеристики	Значения
Индекс Юдена	0,3437
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,08878-0,6231
Пороговое значение возраста (стадия)	> 2
95% доверительный интервал порогового значения	1-2

Таблица 23. Статистические параметры, рассчитанные для оценки информативности параметра «стадия» и его влияние на фертильность

Параметры	Значения
AUC	0,657
Стандартная ошибка	0,101
95% доверительный интервал	0,513-0,783
Z-статистика	1,566
p	0,1173

Только 3-я группа риска была ассоциирована со снижением фертильности (рис. 24, табл. 24 и 25). AUC = 0,758, p = 0,0102 (рис. 24, табл. 24 и 25).

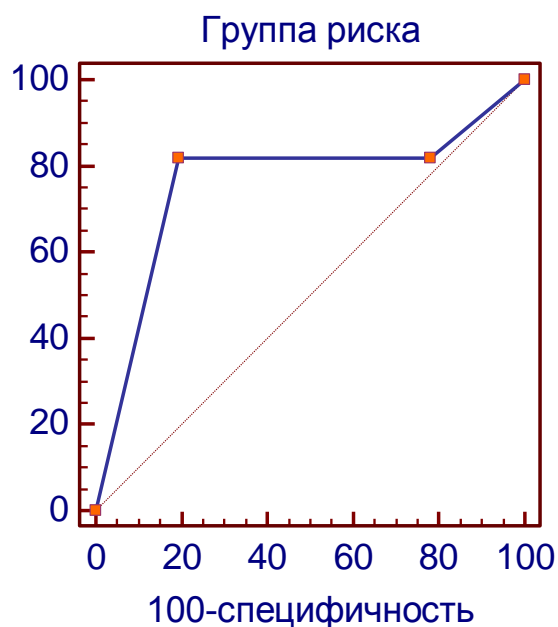


Рис. 24. Характеристическая ROC кривая для оценки влияния на фертильность группы риска (чувствительность 81,8% (95% CI 48,2-97,7), специфичность 80,5% (95% CI 65,1-91,2))

Таблица 24. Пороговое значение и значение индекса Юдена для группы риска

Характеристики	Значения
Индекс Юдена	0,6231
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,3259-0,8307
Пороговое значение возраста (группа риска)	> 2
95% доверительный интервал порогового значения	1

Таблица 25. Статистические параметры, рассчитанные для оценки информативности параметра «группа риска» и его влияние на фертильность

Параметры	Значения
AUC	0,758
Стандартная ошибка	0,101
95% доверительный интервал	0,620-0,866
Z-статистика	2,568
p	0,0102

Доза алкилирующего препарата в индукционной полихимиотерапии циклофосфида более 2 г/м<sup>2</sup> значительно влияла на фертильность пациентов в будущем (рис. 24, табл. 26 и 27). AUC составляла 0,799, что показывала хорошее качество модели, p = 0,0001 (рис. 25, табл. 26 и 27).

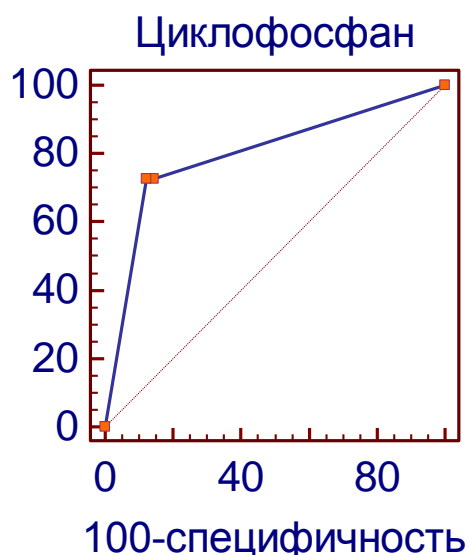


Рис. 25. Характеристическая ROC кривая для оценки влияния на фертильность дозы ЦФ (чувствительность 72,7% (95% CI 39-94), специфичность 87,8% (95% CI 73,8-95,9), критическая доза более 2 г/м<sup>2</sup>)

Таблица 26. Пороговое значение и значение индекса Юдена для дозы ЦФ

Характеристики	Значения
Индекс Юдена	0,6053
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,2733-0,8603
Пороговое значение возраста (доза ЦФ)	> 2000
95% доверительный интервал порогового значения	0-2000

Таблица 27. Статистические параметры, рассчитанные для оценки информативности параметра «доза ЦФ» и его влияние на фертильность

Параметры	Значения
AUC	0,799
Стандартная ошибка	0,0766
95% доверительный интервал	0,665-0,898
Z-статистика	3,906
p	0,0001

Также в исследовании было подтверждено гонадотоксичное действие прокарбазина. Пороговая доза препарата, снижающая фертильность составила более 3 г/м<sup>2</sup> (рис. 26, табл. 28 и 29). Характеристическая ROC представила очень хорошее качество модели (AUC = 0,833, p < 0,0001).

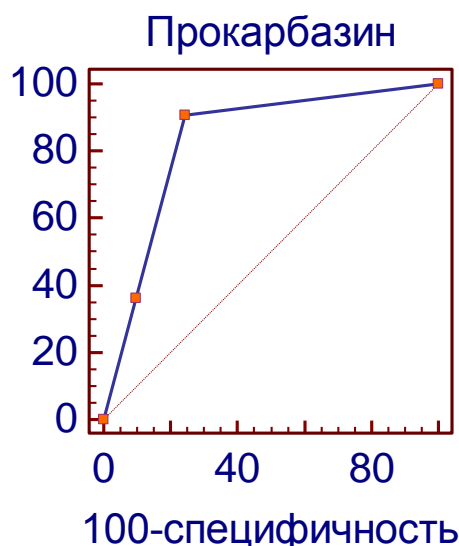


Рис. 26. Характеристическая ROC кривая для оценки влияния на фертильность дозы прокарбазина (чувствительность 90,9% (95% CI 58,7-99,8), специфичность 75,6% (95% CI 59,7-87,6), критическая доза более 3 г/м<sup>2</sup>)

Таблица 28. Пороговое значение и значение индекса Юдена для дозы прокарбазина

Характеристики	Значения
Индекс Юдена	0,6652
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,3942-0,8293
Пороговое значение возраста (доза прокарбазина)	> 3
95% доверительный интервал порогового значения	0

Таблица 29. Статистические параметры, рассчитанные для оценки информативности параметра «доза прокарбазина» и его влияние на фертильность

Параметры	Значения
AUC	0,833
Стандартная ошибка	0,0620
95% доверительный интервал	0,703-0,922
Z-статистика	5,363
p	< 0,0001

Факт облучения лимфоколлекторов также влиял на появление гипофункции гонад, AUC была равна 0,726,  $p = 0,0017$  (рис. 27, табл. 30 и 31).

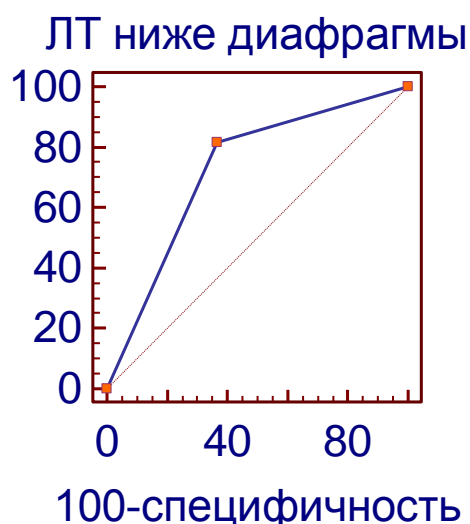


Рис. 27. Характеристическая ROC кривая для оценки влияния на фертильность облучения лимфоколлекторов ниже диафрагмы (чувствительность 81,8% (95% CI 48,2-97,7), специфичность 63,4% (95% CI 46,9-77,9))

Таблица 30. Пороговое значение и значение индекса Юдена для факта облучения лимфоколлекторов ниже диафрагмы

Характеристики	Значения
Индекс Юдена	0,4523
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,1041-0,7073
Пороговое значение возраста (доза прокарбазина)	> 0
95% доверительный интервал порогового значения	0

Таблица 31. Статистические параметры, рассчитанные для оценки информативности параметра «облучения» и его влияние на фертильность

Параметры	Значения
AUC	0,726
Стандартная ошибка	0,0719
95% доверительный интервал	0,585-0,841
Z-статистика	3,146
p	0,0017

Период наблюдения за пациентами значимого влияния на снижение фертильности не имел (рис. 28, табл. 32 и 33). AUC = 0,620, p = 0,3005 (рис. 28, табл. 32 и 33).

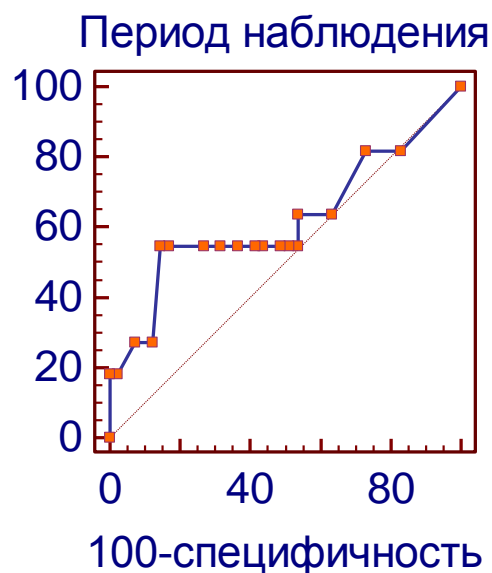


Рис. 28. Характеристическая ROC кривая для оценки влияния на фертильность облучения лимфоколлекторов ниже диафрагмы (чувствительность 54,6% (95% CI 23,4-83,3), специфичность 85,4% (95% CI 70,8-94,4))

Таблица 32. Пороговое значение и значение индекса Юдена для периода наблюдения

Характеристики	Значения
Индекс Юдена	0,3991
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,1918-0,6962
Пороговое значение возраста (доза прокарбазина)	> 14
95% доверительный интервал порогового значения	1-17

Таблица 33. Статистические параметры, рассчитанные для оценки информативности параметра «период наблюдения» и его влияние на фертильность

Параметры	Значения
AUC	0,620
Стандартная ошибка	0,116
95% доверительный интервал	0,475-0,751
Z-статистика	1,035
p	0,3005

Таким образом, было выделено 6 прекоцептивных переменных заболевания и лечения ЛХ, играющих роль в развитии гипогонадизма: возраст 12 лет и старше, использование программы DAL-HD, 3-я группа риска при стратификации, кумулятивная доза ЦФ  $2 \text{ г/м}^2$  и выше, прокарбазина –  $3 \text{ г/м}^2$  и выше, облучение лимфоколлекторов ниже диафрагмы (табл. 34).

Таблица 34. ROC анализ для выявления порогового значения категориальных переменных

Признак	AUC	95% доверительный интервал	p
Возраст $\geq 12$ лет	0,716	0,574-0,833	0,0378
Программа DAL-HD	0,681	0,537-0,803	0,0301
3-я группа риска	0,758	0,620-0,866	0,0102
Доза ЦФ $\geq 2 \text{ г/м}^2$	0,799	0,665-0,898	0,0001
Доза прокарбазина $\geq 3 \text{ г/м}^2$	0,833	0,703-0,922	$< 0,0001$
Облучение ниже диафрагмы	0,726	0,585-0,841	0,0017

## ГЛАВА 6

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИСТЕМЫ ФАКТОРОВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИМИ ДЛЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

В матрицу корреляционно-регрессионного анализа были включены исходные и лечебные детерминанты, являющиеся значимыми для фертильности пациентов при однофакторном анализе. На их основе была построена система предикторов, являющаяся более удобной для интерпретации.

При построении корреляционной матрицы выявлены парные коэффициенты корреляции фертильности и каждого анализируемого предиктора, а также коэффициенты степени тесноты между ними (табл. 32). Оказалось, что связь между всеми детерминантами и гипофункцией гонад является значимой.

Кроме того, в матрице не обнаружено коллинеарных предикторов, поэтому в модели для создания уравнения регрессии могут быть использованы все. Применяя табл. 35-37, построим уравнение множественной регрессии.



Таблица 35. Корреляционная матрица

Параметры	Возраст $\geq 12$ лет	3-я группа риска	Программа DAL-HD	Доза ЦФ $\geq 2$ г/м <sup>2</sup>	Доза прокарбазина $\geq 3$ г/м <sup>2</sup>	Облучение ниже диафрагмы	Фертильность
Возраст $\geq 12$ лет	1,0000	,1791	,2098	-,0237	-,1207	-,1482	-,2455
	p= ---	p=,000	p=,000	p=,536	p=,002	p=,000	p=,000
3-я группа риска	,1791	1,0000	,0707	,6583	,3874	,3485	,3976
	p=,000	p= ---	p=,064	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p=0,00
Программа DAL-HD	,2098	,0707	1,0000	-,3220	-,7410	-,2040	-,2657
	p=,000	p=,064	p= ---	p=,000	p=0,00	p=,000	p=,000
Доза ЦФ $\geq 2$ г/м <sup>2</sup>	-,0237	,6583	-,3220	1,0000	,8543	,4148	,5145
	p=,536	p=0,00	p=,000	p= ---	p=0,00	p=0,00	p=0,00
Доза прокарбазина $\geq 3$ г/м <sup>2</sup>	-,1207	,3874	-,7410	,8543	1,0000	,4135	,4609
	p=,002	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p= ---	p=0,00	p=0,00
Облучение ниже диафрагмы	-,1482	,3485	-,2040	,4148	,4135	1,0000	,3453
	p=,000	p=0,00	p=,000	p=0,00	p=0,00	p= ---	p=0,00
Фертильность	-,2455	,3976	-,2657	,5145	,4609	,3453	1,0000
	p=,000	p=0,00	p=,000	p=0,00	p=0,00	p=0,00	p= ---

Таблица 36. Показатели корреляции и оценка уравнения регрессии

Параметры	Значение
Теоретическое корреляционное отношение	0,619633298
Коэффициент детерминации	0,383945424
Скорректированный коэффициент детерминации	0,378485561
F(6,45)	70,3214354
p	0
Стандартная ошибка уравнения	0,320448982

Таблица 37. Основные параметры для уравнения линейной регрессии

Параметры	B-параметры	Стандартная ошибка B	t	p
Y-пересечение	1,362777	0,180939	7,53168	0,000000
Возраст $\geq 12$ лет	-0,034475	0,004979	-6,92484	0,000000
3-я группа риска	0,090649	0,025750	3,52040	0,000460
Программа DAL-HD	-0,509350	0,083253	-6,11813	0,000000
Доза ЦФ $\geq 2$ г/м <sup>2</sup>	0,862719	0,126474	6,82130	0,000000
Доза прокарбазина $\geq 3$ г/м <sup>2</sup>	-0,514559	0,098822	-5,20692	0,000000
Облучение ниже диафрагмы	0,096774	0,027072	3,57473	0,000376

$$\bar{y} = 1,362777 - 0,034475[\text{возр}] + 0,090649[\text{гр. риска}] - 0,509350[\text{DAL-HD}] + 0,862719[\text{ЦФ}] - 0,514559[\text{прокарбазин}] + 0,096774[\text{ЛТ}]$$

$$R^2 = 0,383945424$$

Таким образом, получилась шестифакторная модель со значимыми параметрами. Вариация фертильности в 38,4% объясняется вариациями этих параметров.

Следующим этапом выполнен расчет коэффициента правдоподобия и прогностического коэффициента для каждого из выявленных предикторов (табл. 38).

Таблица 38. Прогностическая карта фертильности после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина

Факторы	Коэффициент правдоподобия	Прогностический коэффициент	Округленный прогностический коэффициент (баллы)
Возраст $\geq 12$ лет	5,22	7,17671	7
Программа DAL-HD	2,8	4,47158	4
Облучение ниже диафрагмы	2,24	3,50248	4
Доза ЦФ $\geq 2$ г/м <sup>2</sup>	5,96	7,75246	8
Доза прокарбазина $\geq 3$ г/м <sup>2</sup>	3,73	5,71709	6
3-я группа риска	4,19	6,22214	6

Ранжирование факторов по округленному прогностическому коэффициенту представлено в табл. 39.

Таблица 39. Распределение предикторов риска по рангу

Ранг	Предиктор	Округленный прогностический коэффициент
1	Доза ЦФ $\geq 2$ г/м <sup>2</sup>	8
2	Возраст $\geq 12$ лет	7
3	Доза прокарбазина $\geq 3$ г/м <sup>2</sup>	6
	3-я группа риска	6
4	Программа DAL-HD	4
	Облучение ниже диафрагмы	4

Таким образом, при сумме всех баллов получилась цифра 35 (диапазон от 0 до 35). Разбив ее на 3 градации, мы получаем шкалу риска снижения фертильности (рис. 29). Путем арифметического сложения баллов (округленных прогностических коэффициентов) получается численное выражение степени риска снижения фертильности после риск-адаптированной терапии ЛХ. Все эти значения нашли отражение в созданной нами шкале риска инфертильности (RSI – [R]isk [S]core [I]nfertility). Это

позволяет прогнозировать данное состояние и проводить профилактические мероприятия для предотвращения токсической гипофункции гонад.

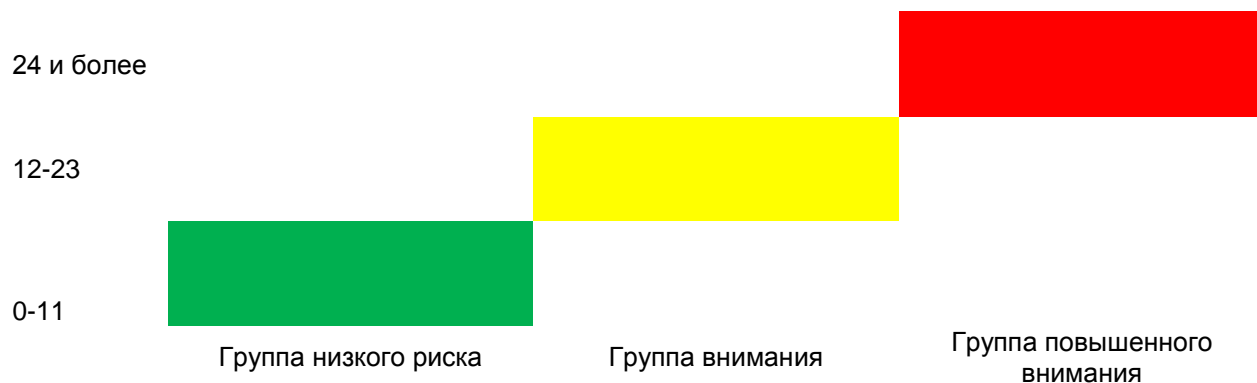


Рис. 29. Шкала RSI после риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков

В табл. 40 представлены значения уровней гормонов фертильности в зависимости от группы риска infertility, определенные после риск-адаптированного лечения. Из табл. 40 видно, что уровни АМГ и ИВ снижаются в группах внимания и повышенного внимания. Минимальные значения АМГ в этих группах даже ниже 1 нг/мл (0,95 нг/мл и 0,7 нг/мл соответственно). Эта же тенденция наблюдается и при определении ИВ, что говорит о правильности ранжирования и выделения данных групп риска infertility.

Таблица 40. Гормональный фон пациентов в зависимости от группы риска  
инфертильности

Значения гормонов		Группа низкого риска (0-11 баллов)	Группа внимания (12-23 балла)	Группа повышенного внимания (≥24 баллов)
АМГ, нг/мл	Диапазон	1–35,1	0,95–10,9	0,7–12,5
	Среднее значение ± среднее квадратичное отклонение	7,3 ± 4,1	4,5 ± 3,3	3,8 ± 2,6
	Медиана [интерквартильный размах]	5 [3,9; 8,2]	2,5 [1,4; 6,5]	2,3 [1,7; 5,9]
ИВ, нг/мл	Диапазон	28,5–228,2	7,1–324,6	11,5–142,4
	Среднее значение ± среднее квадратичное отклонение	77,8 ± 33,4	116,1 ± 91	46,8 ± 38,6
	Медиана [интерквартильный размах]	64,8 [43,7; 100,5]	82 [10,2; 204,5]	17,3 [13; 78,4]

Информативность этой шкалы представлена в табл. 41 и 42. Чувствительность ее использования составила 81,8%, специфичность – 85,4%, диагностическая точность - 84,6%, предсказательная ценность положительного результата – 60%, предсказательная ценность отрицательного результата – 94,6%

Таблица 41. Бинарная классификация совпадения и расхождения диагнозов с ошибками I и II рода

Результат	Шкала риска снижения фертильности (%)
Истинно положительный	9 (17,3)
Истинно отрицательный	35 (67,3)
Ложноположительный	6 (11,5)
Ложноотрицательный	2 (3,8)

Таблица 42. Диагностические показатели (%) шкалы риска снижения фертильности

Диагностические показатели	Шкала риска снижения фертильности
Чувствительность	81,8
Специфичность	85,4
Диагностическая точность	84,6
Предсказательная ценность положительного результата	60
Предсказательная ценность отрицательного результата	94,6

Площадь под ROC кривой составила 0,836, что соответствует отличному качеству модели ( $p < 0,0001$ ) (рис. 30, табл. 43 и 44).

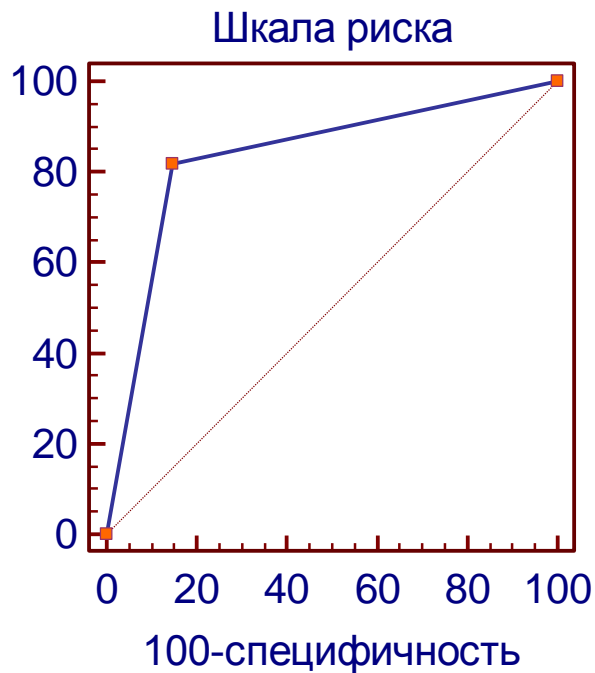


Рис. 30. Характеристическая ROC кривая для информативности шкалы риска infertility после риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина пациента (чувствительность 81,8% (95% CI 48,2-97,7), специфичность 84,4% (95% CI 70,8-94,4))

Таблица 43. Пороговое значение и значение индекса Юдена шкалы риска infertility после риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина пациента

Характеристики	Значения
Индекс Юдена	0,6718
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,3503-0,9024
Пороговое значение возраста (годы)	>0
95% доверительный интервал порогового значения	0

Таблица 44. Статистические параметры, рассчитанные для оценки информативности шкалы риска infertility после риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина пациента

Параметры	Значения
AUC	0,836
Стандартная ошибка	0,0671
95% доверительный интервал	0,707-0,924
Z-статистика	5,008
p	< 0,0001

Далее для выборки пациентов со сниженной функцией гонад был проведен факторный анализ.

Информационная часть показала, что методом Casewise обработано 6 случаев и 6 приняты к дальнейшим вычислениям.

Далее для определения латентных факторов, объясняющих соотношения между изучаемыми детерминантами, был использован метод главных компонент и вычислена матрица корреляций (табл. 45).

Строим график нагрузок с выделенными факторами (рис. 31).

Таблица 45. Матрица корреляций

Параметры	Возраст	Группа риска	Программа	ЦФ	Прокарбазин	ЛТ
Возраст $\geq 12$ лет	1,00	0,21	0,27	-0,03	-0,17	-0,27
3-я группа риска	0,21	1,00	0,08	0,70	0,38	0,28
Программа DAL-HD	0,27	0,08	1,00	-0,29	-0,76	-0,24
Доза ЦФ $\geq 2$ г/м <sup>2</sup>	-0,03	0,70	-0,29	1,00	0,82	0,38
Доза прокарбазина $\geq 3$ г/м <sup>2</sup>	-0,17	0,38	-0,76	0,82	1,00	0,42
Облучение ниже диафрагмы	-0,27	0,28	-0,24	0,38	0,42	1,00



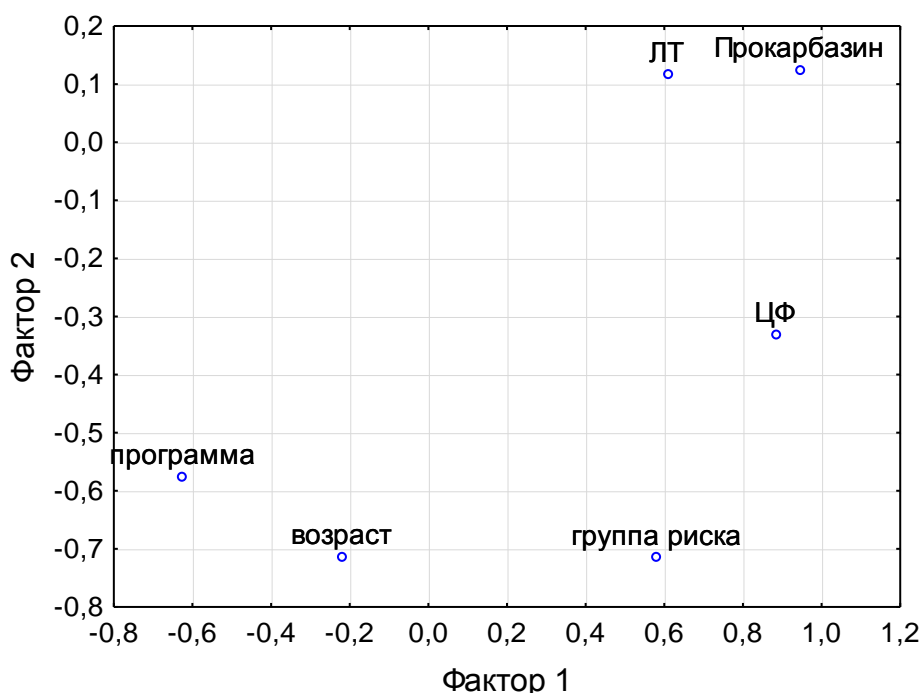


Рис. 31. График нагрузок факторов риска для фертильности

Таким образом, таблицу с текущими факторными нагрузками можно представить в следующем виде (табл. 46):

Таблица 43. Факторные нагрузки

Параметр	Фактор 1	Фактор 2
Возраст $\geq 12$ лет	-0,219045	<b>-0,711903</b>
3-я группа риска	0,580007	<b>-0,714777</b>
Программа DAL-HD	-0,624888	-0,575301
Доза ЦФ $\geq 2$ г/м <sup>2</sup>	<b>0,882494</b>	-0,329980
Доза прокарбазина $\geq 3$ г/м <sup>2</sup>	<b>0,943006</b>	0,125807
Облучение ниже диафрагмы	0,607823	0,117973
Объяснимая дисперсия	2,812379	1,487315
Доля дисперсии	0,468730	0,247886

В этой таблице даны нагрузки каждой переменной, показывающей относительную величину проекции переменной на факторную координатную ось. Факторные нагрузки в этой таблице выделены по абсолютной величине больше 0,7. Фактор 1 более коррелирует с переменными, чем фактор 2.

Для интерпретации фактора 2 прибегнем к повороту осей, для чего будем использовать модуль *Vorimax normalized*. Это необходимо для того, чтобы максимально приблизить переменные к осям координат. Факторные нагрузки при этом нормализуются (делятся на корень квадратный из дисперсии).

Используя метод нормализованного воримакса получаем двумерный график нагрузок (рис. 32).

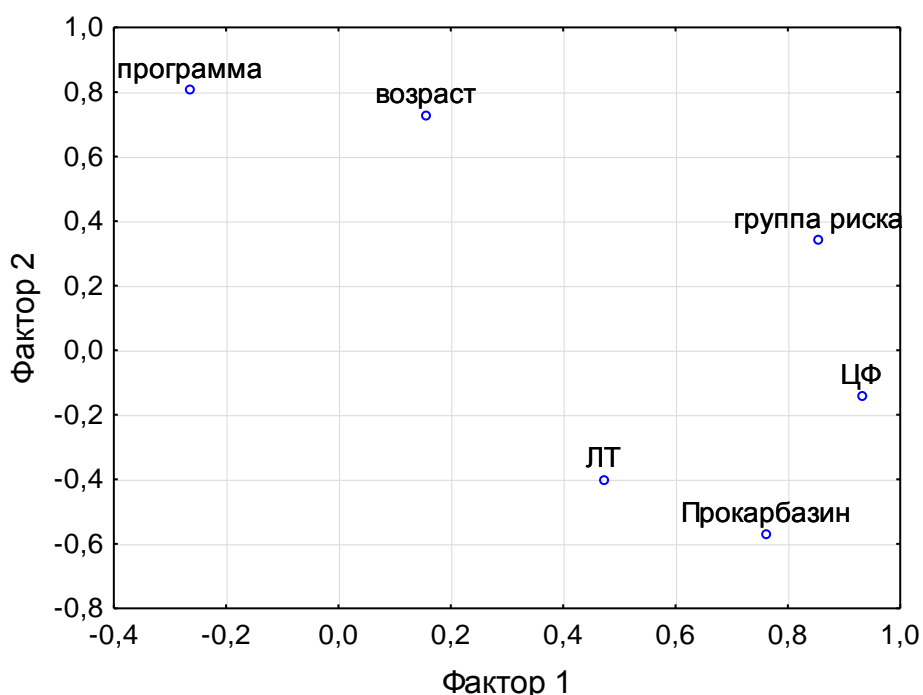


Рис. 32. Вращение факторов риска infertility методом нормализованного воримакса

Численно нагрузки визуализированы в табл. 47. В ней есть решение, которое можно интерпретировать по нагрузкам. Фактор 1 теснее всего связан с 3-ей группой риска при стратификации пациента (факторная нагрузка 0,86), кумулятивными дозами циклофосфамида  $\geq 2$  г/м<sup>2</sup> (факторная нагрузка 0,93) и прокарбазина  $\geq 3$  г/м<sup>2</sup> (факторная нагрузка 0,76); фактор 2 – с возрастом  $\geq 12$  лет (факторная нагрузка 0,72) и программой DAL-HD (факторная нагрузка 0,81). Фактор 1 составлял 41,6% общей дисперсии, фактор 2 – 30,1%. В итоге,

два выявленных фактора объясняют 71,7 % всей дисперсии (все остальное приходится на неучтенные факторы).

Таким образом, проведена классификация по влиянию переменных на фертильность на две группы.

Таблица 47. Факторные нагрузки после использования нормализованного воримакса

Параметр	Фактор 1	Фактор 2
Возраст $\geq 12$ лет	0,156728	0,728164
3-я группа риска	0,855306	0,340245
Программа DAL-ND	-0,264117	0,807279
Доза ЦФ $\geq 2$ г/м <sup>2</sup>	0,931209	-0,143290
Доза прокарбазина $\geq 3$ г/м <sup>2</sup>	0,761303	-0,570531
Облучение ниже диафрагмы	0,472683	-0,399922
Объяснимая дисперсия	2,496031	1,803663
Доля дисперсии	0,416005	0,300611

В практической работе можно ограничиться несколькими прекоцептивными переменными. Для этого, используя критерий «каменистой осыпи», построим график значений (рис. 33). В точках с координатами 1, 2 «осыпание» несколько замедляется, третий фактор незначительно увеличивает долю общей дисперсии. Эти же два фактора дают собственные значения больше 1, т.е. выделяют дисперсию, эквивалентную дисперсии одной переменной. Следовательно, можно теоретически ограничиться двумя факторами (двумя главными компонентами).

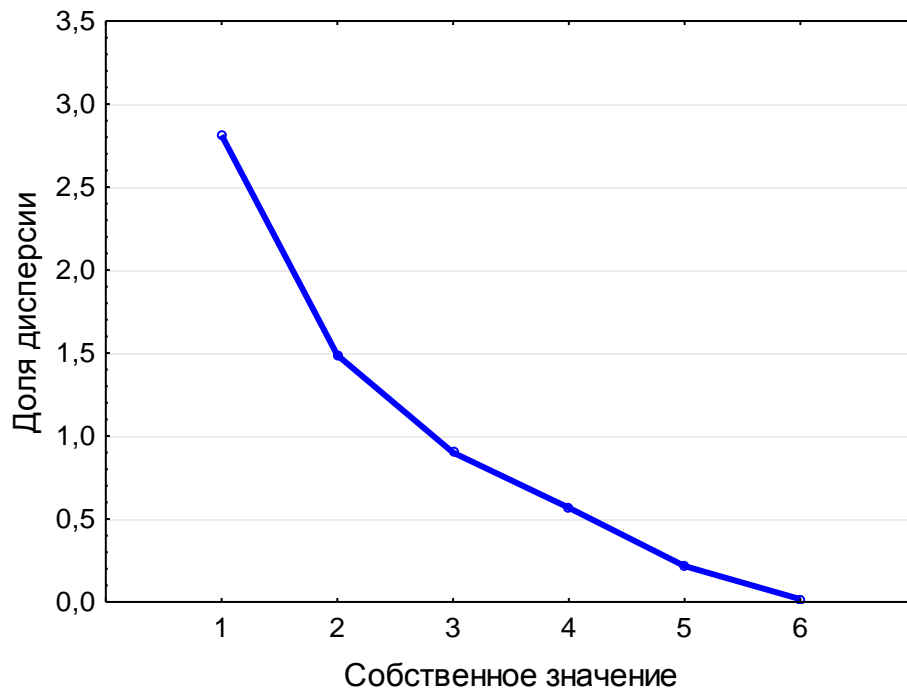


Рис. 33. График собственных значений факторов риска infertility после лечения ЛХ и их доля в общей дисперсии

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) - высокозлокачественное заболевание лимфоидной ткани, поражающее все возрастные группы населения. Эффективность химиотерапии при ЛХ достаточно высока. Общая 5-летняя выживаемость больных при применении современных методов лечения достигает 98%. Лимфома Ходжкина стала первым онкологическим заболеванием, при котором выявилась возможность полного излечения большей части больных, что сделало эту опухоль уникальной моделью для изучения отдаленных последствий противоопухолевого лечения. Эти пациенты растут, получают образование, работают, создают семьи и, разумеется, стараются реализовать себя в репродуктивной сфере, поэтому на первый план выходят вопросы качества жизни онкологических больных и отдаленные последствия противоопухолевой терапии. Оптимальным решением в лечении лимфомы Ходжкина у детей является создание программных режимов, которые при высокой эффективности не будут иметь отдаленные последствия. Однако, несмотря на растущее понимание биологии рака и выявление молекулярных мишеней, специфичных для злокачественной клетки, концепция таргетной терапии, влияющей только на злокачественный клон и не повреждающей нормальные ткани, остается в клинической практике, скорее, исключением, чем правилом, и большинство излеченных от лимфомы Ходжкина в детстве, по-прежнему, подвергаются повышенному риску токсичности, включая гонадотоксичность. Снизить этот риск позволяют попытки отказа от лучевой терапии, применения алкилирующих агентов (циклофосфамида, прокарбазина) в схемах химиотерапии, адаптация лечения на основании объективного ответа на химиотерапию. Все работы, посвященные оценке гонадотоксичности и фертильности после противоопухолевого лечения ЛХ, сводятся, в основном, к сравнительному анализу между схемами терапии, маркерам гипофункции гонад и методам возможной профилактики этого состояния. В исследованиях

не затрагиваются вопросы о кумулятивной нагрузке цитостатиками, режимах облучения и т.д. В настоящей работе проведена попытка не только выделения и ранжирования факторов риска с учетом их весовых индексов и прогностических коэффициентов, но и создание оригинальной шкалы риска снижения фертильности у детей и подростков с лимфомой Ходжкина после риск-адаптированного лечения.

Целью исследования стала разработка способа прогнозирования инфертильности после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков.

Материалом для исследования послужили данные о 191 больном, лечившемся в детском онкологическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1989 по 2015 гг. Средний возраст пациентов составил 11 лет (от 2 до 17 лет), медиана – 13 лет. Половина больных была в возрасте от 9 до 15 лет.

Лечение всех пациентов осуществлялось по двум риск-адаптированным протоколам: DAL-HD и СПБЛХ. Восемьдесят три пациента (43,5%) лечились по программе DAL-HD, 108 (56,5%) – по протоколу СПБЛХ. Мужской пол преобладал в выборке детей, лечившихся по протоколу DAL-HD (53 или 63,9%). В этой же выборке значимо чаще выявлена III стадия заболевания (43 или 51,8%). В группе детей, получавших терапию по протоколу СПБЛХ, чаще выявлялся морфологический вариант нодулярного склероза (83 или 76,9%) и статистически достоверно – bulky (88 или 81,5%).

Отличия в режимах индукционной полихимиотерапии заключались в системе стратификации и, соответственно, в стратификационных дефинициях, схемах полихимиотерапии и дизайне консолидирующей лучевой терапии. Для стратификации в протоколе DAL-HD использованы данные о стадии и общих симптомах заболевания, в протоколе СПБЛХ – прогностический индекс, являющийся арифметической суммой числа 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). Схемами DAL-HD были OPRA/OEPA и COPP, СПБЛX – VBVP и ABVD. Консолидирующая лучевая терапия в DAL-HD зависела от стратификационной группы риска, в СПБЛX – от полноты ремиссии.

С целью оценки репродуктивного резерва у 52 пациентов, излеченных в детском возрасте от лимфомы Ходжкина, в исследовании было использовано определение маркеров фертильности: антимюллерового гормона методом иммуноферментного анализа (AMG Gen II ELISA производства Beckman Coulter, Inc. USA), ингибина В с помощью тест-систем ELISA (США), а также фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и эстрадиола в сыворотке крови с использованием метода ИФА.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ Statistica Version 10 (StatSoft, USA). Для нормально распределенных признаков описательная статистика представлена в виде средних значений ( $M$ )  $\pm$  среднее квадратическое отклонение; при распределении, отличающимся от нормального, – в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Сравнение частот проведено при помощи критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Соотношение между исходными и характерными детерминантами и их влияние на фертильность пациентов в отдаленном после лечения периоде изучалось с помощью факторного анализа методом главных компонент с последующим Varimax normalized вращением. Наглядная интерпретация факторных нагрузок была представлена рисунками. В качестве значимых для интерпретации принимались факторные нагрузки  $> 0,7$ . В исследовании был проведен ROC

анализ с использованием статистического пакета программ для биомедицинских наук «Medcalc», версия 12.2.1.0. Для количественной оценки характеристических ROC кривых рассчитывается площадь под ROC кривыми (AUC) и сравнение значений с опытными шкалами. Кроме того, для каждого значимого фактора были рассчитаны коэффициенты правдоподобия, а прогностический коэффициент представлял собой логарифмированный коэффициент правдоподобия:  $\text{прогностический коэффициент} = \log(\text{коэффициент правдоподобия}) \times 10$ .

В качестве проверки шкалы использовалось определение гормонального фона у излеченных от ЛХ пациентов в отдаленном периоде. Истинно положительными результатами являлись случаи совпадения диагноза гипогонадизма по шкале риска снижения фертильности и концентрации гормонов в крови, истинно отрицательными – отрицательные тесты по шкале у способных к зачатию людей. Ложноположительный результат (гипердиагностика) выставлялся при высокой вероятности гипогонадизма по шкале риска и нормальной концентрации маркеров тестикулярной и овариальной недостаточности, ложноотрицательный (гиподиагностика) – при несовпадении отрицательного результата по шкале и положительным маркерам в крови.

При обработке материала с целью определения взаимосвязи между факторами-предикторами и фертильностью был использован корреляционно-регрессионный анализ. С помощью построенных уравнений регрессии выявлены коэффициенты регрессии. Для оценки силы связи двух переменных был использован коэффициент детерминации, который представляет собой квадрат коэффициента корреляции Пирсона ( $R^2$ ). Для оценки степени взаимовлияния детерминант на гипофункцию гонад использован многомерный анализ. Выживаемость анализировалась по методу Каплана-Мейера, при этом рассчитаны показатели общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости.



Средний период наблюдения за больными был 6 лет, общая выживаемость при этом составила  $94,5 \pm 1,8\%$ , безрецидивная –  $91,8 \pm 2,1\%$  и бессобытийная –  $85,5 \pm 2,6\%$ . Показатели ОВ, БРВ и БСВ у пациентов, лечившихся по протоколу DAL-HD, составили  $93,3 \pm 2,9\%$ ,  $90,9 \pm 3,3\%$  и  $79,9 \pm 4,5\%$  соответственно, у больных, получивших терапию по протоколу СПБЛХ, их значения были несколько выше: ОВ, БРВ и БСВ составили  $95,8 \pm 2,1\%$ ,  $92,5 \pm 2,7\%$  и  $89,6 \pm 3,1\%$  соответственно. Все рассчитанные показатели не имели значимой разницы между протоколами лечения.

У 52 пациентов, в детстве переболевших лимфомой Ходжкина, удалось оценить гормональный статус. Период наблюдения составил 8,5 лет, медиана наблюдения – 7 [2,6; 13,4]. Согласно программе DAL-HD было пролечено 14 (26,9%) человек, согласно СПБЛХ – 38 (73,1%). Группы больных не отличались существенно по полу, возрасту, стадии заболевания.

В программе DAL-HD гонадотоксичным действием обладали прокарбазин и циклофосфамид. Их дозы колебались от 3 до  $8,7 \text{ г/м}^2$  для прокарбазина и от 2 до  $3 \text{ г/м}^2$  для ЦФ. Среди использованных препаратов в протоколе СПБЛХ на функцию гонад влияли дакарбазин и винбластин. Кумулятивные дозы их также зависели от группы риска, в которую стратифицирован пациент, и ранжировались от  $1,5$  до  $2,25 \text{ г/м}^2$  для дакарбазина и от 24 до  $72 \text{ мг/м}^2$  для винбластина.

Уровень АМГ у этой группы пациентов варьировал от 0 до 8 нг/мл, при этом его среднее значение составляло  $2,6 \pm 2$  нг/мл, а медиана – 1,8 [1,2; 3,6] нг/мл. Эти же показатели для ИВ были равны 0-124,1 нг/мл,  $53,5 \pm 27,1$  нг/мл и 50,7 [35,3; 71,5] нг/мл соответственно. Диапазон значений ФСГ составлял 0,88-97,6 мМЕ/мл, среднее значение –  $16,3 \pm 17,4$  мМЕ/мл, а медиана – 6,7 [3,8; 8,8] мМЕ/мл. ЛГ был представлен в диапазоне от 0,1 до 9,84 мМЕ/мл со средним значением  $12,86 \pm 12,26$  мМЕ/мл и медианой 6,4 [4,1; 9,9] мМЕ/мл. Значения эстрадиола были от 0 до 817,5 пг/мл, средний показатель –  $179,8 \pm 162,1$  пг/мл, медиана – 90,42 [20,94; 236] пг/мл. У мужчин также определялось отношение ингибина В к ФСГ. Диапазон этого значения

варьировал от 0,02-1,53 нг/мМЕ, среднее значение –  $0,25 \pm 0,28$  нг/мМЕ, медиана – 0,1 [0,08; 0,16] нг/мМЕ.

Угнетение фертильной функции отмечено у 6 (42,9%) обследованных, получивших лечение по протоколу DAL-HD, 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, в 2 семьях по 2 детей.

Из 38 обследованных, леченных по оригинальному протоколу СПБЛХ, снижение фертильной функции было выявлено у 5 (13,2%) пациентов: у 3 (7,9%) молодых мужчин и 2 (5,3%) женщин (при нормальном менструальном цикле). У остальных 33 (86,8%) пациентов нарушений фертильной функции выявлено не было. В 9 (23,7%) семьях есть дети.

В настоящем исследовании был проведен ROC анализ с целью двоичного кодирования признаков. Наглядные характеристические кривые были построены для 9 детерминант, однако, только 6 прекоцептивных факторов риска, играющих роль в развитии гипогонадизма, были выделены: возраст 12 лет и старше, использование программы DAL-HD, 3-я группа риска при стратификации, кумулятивная доза ЦФ  $2 \text{ г/м}^2$  и выше, прокарбазина –  $3 \text{ г/м}^2$  и выше, облучение лимфоколлекторов ниже диафрагмы. При построении корреляционной матрицы определены парные коэффициенты корреляции фертильности и каждого анализируемого фактора, а также коэффициенты степени тесноты между ними. Оказалось, что связь между всеми факторами и гипофункцией гонад является значимой.

Кроме того, в матрице не обнаружено коллинеарных факторов, поэтому в модели для создания уравнения регрессии могут быть использованы все. Было построено уравнение множественной регрессии:  $\bar{y} = 1,362777 - 0,034475[\text{возр}] + 0,090649[\text{гр.риска}] - 0,509350[\text{DAL-HD}] + 0,862719[\text{ЦФ}] - 0,514559[\text{прокарбазин}] + 0,096774[\text{ЛТ}]$ ,  $R^2 = 0,383945424$ .

Таким образом, получилась шестифакторная модель со значимыми параметрами. Вариация фертильности в 38,4% объясняется вариациями этих факторов.

Следующим этапом выполнен расчет коэффициента правдоподобия и прогностического коэффициента для каждого из выявленных факторов.

При сумме всех баллов получилась цифра 35 (диапазон от 0 до 35). Разбив ее на 3 градации, мы получаем шкалу риска снижения фертильности. Путем арифметического сложения баллов (округленных прогностических коэффициентов) получается численное выражение степени риска снижения фертильности после риск-адаптированной терапии ЛХ. Все эти значения нашли отражение в созданной нами шкале риска инфертильности. Это позволяет прогнозировать данное состояние и проводить профилактические мероприятия для предотвращения токсической гипофункции гонад.

Чувствительность использования RSI составила 81,8%, специфичность – 85,4%, диагностическая точность - 84,6%, предсказательная ценность положительного результата – 60%, предсказательная ценность отрицательного результата – 94,6%.

Далее был проведен факторный анализ с использованием главных компонент и метода нормализованного воримакса, при этом был получен двумерный график нагрузок. Фактор 1 был теснее всего связан с 3-ей группой риска при стратификации пациента (факторная нагрузка 0,86), кумулятивными дозами циклофосфида  $\geq 2$  г/м<sup>2</sup> (факторная нагрузка 0,93) и прокарбазина  $\geq 3$  г/м<sup>2</sup> (факторная нагрузка 0,76); фактор 2 – с возрастом  $\geq 12$  лет (факторная нагрузка 0,72) и программой DAL-HD (факторная нагрузка 0,81). Фактор 1 составлял 41,6% общей дисперсии, фактор 2 – 30,1%. В итоге, два выявленных фактора объясняли 71,7 % всей дисперсии (все остальное приходилось на неучтенные факторы).

В практической работе можно ограничиться несколькими прекоцептивными переменными риска. Для этого, используя критерий «каменистой осыпи», был построен график значений. В точках с

координатами 1, 2 «осыпание» несколько замедлялось, третья переменная незначительно увеличивала долю общей дисперсии. Эти же две детерминанты давали собственные значения больше 1, т.е. выделяли дисперсию, эквивалентную дисперсии одной переменной. Следовательно, можно теоретически ограничиться двумя переменными (двумя главными компонентами).

Созданная прогностическая шкала риска инфертильности RSI помогает оценить возможную вероятность развития данного состояния в отдаленном после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина периоде. Сама лимфома Ходжкина является курабельной, поэтому качество жизни и возможные осложнения противоопухолевой терапии стоят на первом месте у практикующих врачей. Преимуществами прогностических шкал можно назвать унификацию принятия решения, возможность количественной оценки прогноза гипофункции гонад, контроля использования, осуществимость автоматического подсчета при электронной истории болезни. Ранжирование пациентов по степени риска гонадной недостаточности возможно и, не прибегая к универсальным шкалам, а используя триггерные предикторы этого состояния. В любом случае, оценка прогностических возможностей шкал позволяет предсказывать и профилировать неполноценность герминативной и эндокринной функций организма.

По-прежнему, идеальный подход в терапии лимфомы Ходжкина у детей заключается в разработке режимов лечения, которые будут обеспечивать высокую скорость элиминации опухолевой ткани при уменьшении или удалении лекарственных агентов с выраженной токсичностью. Современным стандартом выбора лечебного режима лимфомы Ходжкина в детском возрасте является концепция риск-адаптированной терапии. В зависимости от наличия факторов риска пациента можно отнести к прогностической группе, согласно которой выбирается режим лечения. Оптимальным для профилактики гипофункции гонад

является программа СПБЛХ с отсутствием в терапевтических режимах алкилирующих препаратов.

Из 5 предикторов, выделенных при статистико-математическом анализе (3-я группа риска при стратификации пациента, кумулятивные дозы циклофосфида  $\geq 2$  г/м<sup>2</sup> и прокарбазина  $\geq 3$  г/м<sup>2</sup>, возраст больного  $\geq 12$  лет и использование в терапии протокола DAL-HD), для выявления у излеченных повышенного риска гонадотоксичности и проведения активного динамического наблюдения можно использовать любые две прекоцептивные детерминанты.

У пациента с морфологически верифицированной ЛХ перед инициальной стратификацией на лечебные группы с определением объема противоопухолевого лечения необходимо подсчитывать сумму прогностических коэффициентов (баллов) прекоцептивных предикторов и проводить его градацию в определенную группу риска согласно шкале RSI (группу низкого риска, группу внимания и группу повышенного внимания).

## ВЫВОДЫ

1. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с лимфомой Ходжкина в возрасте до 18 лет составила  $94,5 \pm 1,8\%$ , безрецидивная –  $91,8 \pm 2,1\%$  и бессобытийная –  $85,5 \pm 2,6\%$ . Показатели общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости у больных, лечившихся по протоколу DAL-HD, составили  $93,3 \pm 2,9\%$ ,  $90,9 \pm 3,3\%$  и  $79,9 \pm 4,5\%$  соответственно; при использовании протокола СПБЛХ –  $95,8 \pm 2,1\%$ ,  $92,5 \pm 2,7\%$  и  $89,6 \pm 3,1\%$  соответственно; различия между показателями были недостоверны ( $p > 0,05$ ).
2. При корреляционно-регрессионном анализе выявлено, что вариация фертильности в 38,4% объясняется шестью значимыми предикторами риска инфертильности (возраст  $\geq 12$  лет, 3-я группа риска при первичной стратификация больного, проведение лечения по протоколу DAL-HD, дозы ЦФ  $\geq 2$  г/м<sup>2</sup> и прокарбазина  $\geq 3$  г/м<sup>2</sup> и облучение лимфоколлекторов ниже диафрагмы), уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:  $\bar{y} = 1,362777 - 0,034475[\text{возр}] + 0,090649[\text{гр.риска}] - 0,509350[\text{DAL-HD}] + 0,862719[\text{ЦФ}] - 0,514559[\text{прокарбазин}] + 0,096774[\text{ЛТ}]$ .
3. При факторном анализе выборки пациентов с гипофункцией гонад составлена двухфакторная модель: фактор 1 теснее всего связан с 3-ей группой риска при стратификации пациента (факторная нагрузка 0,86), кумулятивными дозами циклофосфамида  $\geq 2$  г/м<sup>2</sup> (факторная нагрузка 0,93) и прокарбазина  $\geq 3$  г/м<sup>2</sup> (факторная нагрузка 0,76); фактор 2 – с возрастом  $\geq 12$  лет (факторная нагрузка 0,72) и программой DAL-HD (факторная нагрузка 0,81), при этом два выявленных фактора объясняют 71,7% всей дисперсии (все остальное приходится на неучтенные факторы).
4. На основании весовых индексов и прогностических коэффициентов создана шкала риска инфертильности, позволяющая прогнозировать

данное состояние и проводить профилактические мероприятия для предотвращения токсической гипофункции гонад.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

По-прежнему, идеальный подход в терапии лимфомы Ходжкина у детей заключается в разработке режимов лечения, которые будут обеспечивать высокую скорость элиминации опухолевой ткани при уменьшении или исключении лекарственных агентов с выраженной токсичностью. Современным стандартом выбора лечебного режима лимфомы Ходжкина в детском возрасте является концепция риск-адаптированной терапии. В зависимости от наличия факторов риска пациента можно отнести к прогностической группе, согласно которой выбирается режим лечения. Оптимальным для профилактики гипофункции гонад является программа СПбЛХ с отсутствием в терапевтических режимах алкилирующих препаратов.

Из 5 параметров, выделенных при статистическом анализе методом нормализованного воримакса (3-я группа риска при стратификации пациента, кумулятивные дозы циклофосамида  $\geq 2$  г/м<sup>2</sup> и прокарбазина  $\geq 3$  г/м<sup>2</sup>, возраст больного  $\geq 12$  лет и использование в терапии протокола DAL-HD), для выявления у излеченных повышенного риска гонадотоксичности и развития бесплодия и проведения активного динамического наблюдения можно использовать любые две преконцептивные детерминанты.

У пациента с морфологически верифицированной ЛХ перед инициальной стратификацией на лечебные группы с определением объема противоопухолевого лечения необходимо подсчитывать сумму прогностических коэффициентов (баллов) предикторов риска инфертильности и проводить градацию больного в определенную группу риска согласно шкале RSI (группу низкого риска бесплодия, группу внимания и группу повышенного внимания). Девочкам старше 12 лет, ранжированным в первую группу, необходима лишь «защита» яичников с использованием аналогов гонадотропин-рилизинг гормона. У мальчиков в этом возрасте профилактика бесплодия не проводится. Вторая и третья группы по шкале риска инфертильности требует обязательной



дополнительной информации о методах сохранения фертильности, а именно, криоконсервации ооцитов, ткани яичников у девочек или спермы у мальчиков, пункции ткани яичка с целью хирургического извлечения спермы. Для защиты ткани яичников и яичек при облучении малого таза должен применяться метод экранирования гонад. У мальчиков до наступления пубертатного возраста стандартов по сохранению репродуктивной функции не существует, у девочек – рассматривается возможность криоконсервации ткани яичников, начиная с годовалого возраста, с последующей ее имплантацией уже взрослой женщине.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян, С.А. Теория вероятностей и прикладная статистика / С.А. Айвазян, В.С. Мхитарян // Москва: Юнити-Дана-е изд., , 2001. – 656 с.
2. Белогурова, М.Б. Возможности применения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона у девочек пубертатного возраста с онкологическими заболеваниями / М.Б. Белогурова, Ю.В. Диникина, А.С. Лисянская [и др.]. // РЖДГиО. – 2015. – №2. – С. 34-41.
3. Белогурова, М.Б. Осложнения противоопухолевой терапии со стороны репродуктивной функции в результате лечения онкологических заболеваний у мальчиков / М.Б. Белогурова, Ю.В. Диникина, А.С. Лисянская [и др.]. // Онкопедиатрия. – 2014. – №4. – С. 40–48.
4. Винокуров, А.А. Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин / А.А. Винокуров // Клин. онкогематол. – 2013. – № 3. – С. 258–273.
5. Винокуров, А.А. Фертильность подростков и молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина / А.А. Винокуров, С.Р. Варфоломеева, Д.И. Тарусин [и др.]. // Злокачественные опухоли. – 2012. – №2. –С. 18–28.
6. Демина, Е.А. Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней / Е.А. Демина // Клин. онкогематол. – 2008. – Т.1. – №2. – С. 114-118.
7. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Последствия противоопухолевой терапии у детей. СПб., 2011. – 184 с.
8. Лапина, Е.Н. Первая беременность в России после трансплантации криоконсервированной ткани яичника пациентке с лимфомой Ходжкина (описание случая) / Е.Н. Лапина, О.В. Быстрова, А.С. Калугина [и др.]. // Проблемы репродукции. – 2015. – № 3 (21). – С. 63.
9. Ларина, Ю.В. Лечение распространенных форм лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых. Проблема эффективности и токсичности / Ю.В. Ларина, С.В. Миненко, Э.Р. Биячуев [и др.]. // Онкогематология. – 2014. – №1. – С. 11-18.

10. Мень, Т.Х. Epidemiology of Childhood Cancer in Russia / Т.Х. Мень, В.Г. Поляков, М.Д. Алиев // Онкопедиатрия. – 2014. – №1. – С. 7–12.
11. Папуша, Л.И. Половое развитие и функция гонад у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с использованием различных режимов кондиционирования / Л.И. Папуша, Д.Н. Балашов, А.Н. Тюльпаков [и др.]. // Онкогематология. – 2009. – №2. – С. 61–69.
12. Ширшов, В.Н. Современное состояние проблемы мужского бесплодия: обзор клинических рекомендаций европейской ассоциации урологов / В.Н. Ширшов // Клин. практ. – 2016. – №1. – С. 39–49.
13. Adriaens, I. The current knowledge on radiosensitivity of ovarian follicle development stages / I. Adriaens, J. Smits, P. Jacquet // Hum. Reprod. Update. – 2009. – №3 (15). – С. 359–377.
14. Anderson, R.A. Do doctors discuss fertility issues before they treat young patients with cancer? / R.A. Anderson // Hum. Reprod. – 2008. – №10 (23). – С. 2246–2251.
15. Ansell, S.M. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management / S.M. Ansell // Am. J. Hematol. – 2016. – №4 (91). – С. 434–442.
16. Apperley, J.F. Mechanism and management of treatment-related gonadal failure in recipients of high dose chemoradiotherapy / J.F. Apperley, N. Reddy // Blood rev. – 1995. – №2 (9). – С. 93–116.
17. Bahadur, G. [и др.]. Semen production in adolescent cancer patients / G. Bahadur, K.L.E. Ling, R. Hart [et al.]. // Hum. Reprod. – 2002. – № 10 (17). – С. 2654–2656.
18. Beek, R.D. Anti-Müllerian Hormone Is a Sensitive Serum Marker for Gonadal Function in Women Treated for Hodgkin's Lymphoma during Childhood / R.D. Beek, M.M. Heuvel-Eibrink, J.S.E. Laven [et al.]. // J. Clin. Endocr. Metab. – 2007. – №10 (92). – С. 3869–3874.

19. Behringer, K. Secondary Amenorrhea After Hodgkin's Lymphoma Is Influenced by Age at Treatment, Stage of Disease, Chemotherapy Regimen, and the Use of Oral Contraceptives During Therapy: A Report From the German Hodgkin's Lymphoma Study Group / K. Behringer, K. Breuer, T. Remeke [et al.]. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – № 30 (23). – C. 7555–7564.
20. Behringer, K. 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, L. Wildt, H. Mueller [et al.]. // *Ann. Oncol.* – 2010. – № 10 (21). – C. 2052–2060.
21. Bonadonna, G. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP / G. Bonadonna, R. Zucali, S. Monfardini [et al.]. // *Cancer.* – 1975. – № 1 (36). – C. 252–259.
22. Brämswig, J.H. Parenthood in adult female survivors treated for Hodgkin's lymphoma during childhood and adolescence: a prospective, longitudinal study / J.H. Brämswig, M. Riepenhausen, G. Schellong // *Lancet Oncol.* – 2015. – №6 (16). – C. 667–675.
23. Chemaitilly, W. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers / W. Chemaitilly, C.A. Sklar // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2010. – №3 (17). – C. 141–159.
24. Chow, E.J. 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, K.L. Stratton, W.M. Leisenring [et al.]. // *Lancet Oncol.* – 2016. – №5 (17). – C. 567–76.
25. Cowan, D.H. Vera Peters and the curability of Hodgkin disease / D.H. Cowan // *Curr. Oncol.* – 2008. – №5 (15). – C. 206–210.

26. Crofton, P.M. Is inhibin B a potential marker of gonadotoxicity in prepubertal children treated for cancer? / P.M. Crofton, A.B. Thomson, A.E. Evans [et al.]. // *Clinical endocrinology*. – 2003. – № 3 (58). – C. 296–301.
27. Cunha, M.F. Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy / M.F. Cunha, M.L. Meistrich, L.M. Fuller [et al.]. // *J. Clin. Oncol.* – 1984. – №6 (2). – C. 571–577.
28. De Vita, V.T. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease / V.T. De Vita, A.A. Serpick, P.P. Carbone // *Ann. Intern. Med.* – 1970. – №6 (73). – C. 881–895.
29. Dohle, G.R. Male infertility in cancer patients: Review of the literature / G.R. Dohle // *Int. J. Urol.* – 2010. – № 4 (17). – C. 327–331.
30. Donnez, J. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue / J. Donnez, M.M. Dolmans, D. Demylle [et al.]. // *Lancet*. – 2004. – №9443 (364). – C. 1405–1410.
31. Eichenauer, D.A. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group / D.A. Eichenauer, A. Plütschow, S. Kreissl [et al.]. // *Lancet Oncol.* – 2017. – №12 (18). – C. 1680–1687.
32. Elgindy, E.A. Gonadotrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial / E.A. Elgindy, D.O. El-Haieg, O.M. Khorshid [et al.]. // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2013. – №1 (121). – C. 78–86.
33. Fernandez-Pineda I. Impact of ovarian transposition before pelvic irradiation on ovarian function among long-term survivors of childhood Hodgkin lymphoma: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study / I. Fernandez-Pineda, A.M. Davidoff, L. Lu [et al.]. // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2018. – C. e27232.

34. Frederickx, V. Recovery, survival and functional evaluation by transplantation of frozen-thawed mouse germ cells / V. Frederickx, A. Michiels, E. Goossens [et al.]. // *Hum. Reprod.* – 2004. – №4 (19). – С. 948–953.
35. Gabriëlle, G.J. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility / G.J. Scheffer, F.J. Broekmans, M. Dorland [et al.]. // *Fertil. Steril.* – 1999. – №5 (72). – С. 845–851.
36. Green, D.M. Pregnancy outcome of partners of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study / D.M. Green, J.M. Lange, E.M. Peabody [et al.]. // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – №4 (21). – С. 716–721.
37. Green, D.M. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. / D.M. Green, T. Kawashima, M. Stovall [et al.]. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – №2 (28). – С. 332–339.
38. Hallak, J. Characteristics of cryopreserved semen from men with lymphoma / J. Hallak, A.M. Mahran, A. Agarwal // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2000. – №10 (17). – С. 591–594.
39. Hawkins, M.M. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: Probable effects of abdominal irradiation / M.M. Hawkins, R.A. Smith // *Int. J. Cancer.* – 1989. – №3 (43). – С. 399–402.
40. Himelstein-Braw, R. Morphological study of the ovaries of leukaemic children / R. Himelstein-Braw, H. Peters, M. Faber // *Br. J. Cancer.* – 1978. – №38 (1). – С. 82-87.
41. Hovatta, O. Methods for cryopreservation of human ovarian tissue / O. Hovatta // *Reprod. Biomed. Online.* – 2005. – №6 (10). – С. 729–734.
42. Hovav, Y. Electroejaculation before chemotherapy in adolescents and young men with cancer / Y. Hovav, M. Dan-Goor, H. Yaffe, M. Almagor // *Fertil. Steril.* – 2001. – № 4 (75). – С. 811–813.

43. Howell, S.J. Spermatogenesis After Cancer Treatment: Damage and Recovery / S.J. Howell, S.M. Shalet // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. – 2005. – №34. – C. 12–17.
44. Jacob, A. Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation / A. Jacob, H. Barker, A. Goodman, J. Holmes // Bone Marrow Transplant. – 1998. – №3 (22). – C. 277–279.
45. Johannsdottir, I.M.R. Adverse Health Outcomes and Associations with Self-Reported General Health in Childhood Lymphoma Survivors / I.M.R. Johannsdottir, H. Hamre, S.D. Fosså [et al.]. // J. Adolesc. Young Adult Oncol. – 2017. – №6 (3). – C.470-476.
46. Kaaij, M.A. Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma / M.A. Kaaij, J. Echten-Arends, A.H. Simons [et al.]. // Hematol. Oncol. . – 2010. – №4 (28). – C. 168–179.
47. Kalich-Philosoph, L. Cyclophosphamide triggers follicle activation and burnout prevents follicle loss and preserves fertility / L. Kalich-Philosoph, H. Roness, A. Carmely [et al.]. // Sci. Transl. Med. – 2013. – №5 (185). – C. 185ra62.
48. Kaplan, E.L. Non parametric estimation from incomplete observation / E.L. Kaplan, P. Meier // J. Am. Stat. Assoc. – 1958. – Vol. 53. – P. 185-206.
49. Kelly, K.M. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children’s Oncology Group / K.M. Kelly, R. Sposto, R. Hutchinson [et al.]. // Blood. – 2011. – №9 (117). – C. 2596–603.
50. Kinsella, T.J. Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin’s disease / T.J. Kinsella, G. Trivette, J. Rowland [et al.]. // J. Clin. Oncol. – 1989. – №7 (6). – C 718-724.
51. Knopman, J.M. Surviving childhood and reproductive-age malignancy: effects on fertility and future parenthood / J.M. Knopman, E.B. Papadopoulos, J.A. Grifo [et al.]. // Lancet Oncol. – 2010. – №5 (11). – C. 490–498.

52. Krawczuk-Rybak, M. Gonadal function in young men after the treatment for Hodgkin lymphoma / M. Krawczuk-Rybak, E. Solarz, M. Wojtkowska [et al.]. // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2009. – №2 (15). – C. 85–92.
53. Larsen, E.C. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors / E.C. Larsen, K. Schmiegelow, C. Rechnitzer [et al.]. // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2004. – №1 (83). – C. 96–102.
54. Lee, S.H. Reduced male fertility in childhood cancer survivors / S.H. Lee, C.H. Shin // *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2013. – №4 (18). – C. 168.
55. Lee, S.J. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients / S.J. Lee, L.R. Schover, A.H. Partridge [et al.]. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – №18 (24). – C. 2917–2931.
56. Loren, A.W. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update / A.W. Loren, P.B. Mangu, L.N. Beck [et al.]. // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – №19(31). – C. 2500–2510.
57. Marmor, D. Semen analysis in Hodgkin's disease before the onset of treatment / D. Marmor, E. Elefant, C. Dauchez, C. Roux // *Cancer.* – 1986. – №10 (57). – C. 1986–1987.
58. Mastro, L. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: Systematic review and meta-analysis of randomized trials / L. Mastro, M. Ceppi, F. Poggio [et al.]. // *Cancer Treat. Rev.* – 2014. – №5 (40). – C. 675–683.
59. Matsumoto, M. Ovarian function after bone marrow transplantation performed before menarche / M. Matsumoto, O. Shinohara, H. Ishiguro [et al.]. // *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* . – 1999. – №5 (80). – C. 452–454.
60. Mauz-Körholz, C. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study / C. Mauz-



- Körholz, D. Hasenclever D, W. Dörffel [et al.]. // J. Clin. Oncol. – 2010. – №23 (28). – C. 3680–3686.
61. Mauz-Körholz, C. Pediatric Hodgkin Lymphoma / C. Mauz-Körholz, M.L. Metzger, K.M. Kelly [et al.]. // J. Clin. Oncol. – 2015. – № 27 (33). – C. 2975–2985.
62. Meiorow, D. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury / D. Meiorow, J. Dor, B. Kaufman [et al.]. // Hum. Reprod. – 2007. – №6 (22). – C. 1626–1633.
63. Meiorow, D. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients / D. Meiorow, I. Hardan, J. Dor [et al.]. // Hum. Reprod. – 2008. – №5 (23). – C. 1007–1013.
64. Meistrich, M.L. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans / M.L. Meistrich // Fertil. Steril. – 2013. – №100 (5). – C. 1180–1186.
65. Mertes, H. Implications of oocyte cryostorage for the practice of oocyte donation / H. Mertes, G. Pennings, W. Dondorp, G. de Wert // Hum. Reprod. – 2012. – №27(10). – P. 2886-2893.
66. Michaeli, J. Fertility Preservation in Girls / J. Michaeli, M. Weintraub, E. Gross [et al.]. // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2012. (2012). – C. 1–10.
67. Miyoshi, Y Longitudinal observation of serum anti-Müllerian hormone in three girls after cancer treatment / Y. Miyoshi, K. Yasuda, M. Tachibana [et al.]. // Clin. Pediatr. Endocrinol. – 2016. – №25(4). – P. 119-126.
68. Nieschlag, E. Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction 3rd Edition / E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag – 2010. – 648 c.
69. Oberfield, S.E. Age at onset of puberty following high-dose central nervous system radiation therapy / S.E. Oberfield, D. Soranno, A. Nirenberg [et al.]. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 1996. – №6 (150). – C. 589–92.

- 70.Oktem, O. Ovarian and Uterine Functions in Female Survivors of Childhood Cancers / O. Oktem, S.S. Kim , U. Selek [et al.]. // *Oncologist*. – 2018. – №2 (23). – C. 214–224.
- 71.Oktem, O. Preservation of Menstrual Function in Adolescent and Young Females / O. Oktem, K. Oktay // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2008. – №1 (1135). – C. 237–243.
- 72.Padron, O.F. Effects of cancer on spermatozoa quality after cryopreservation: a 12-year experience / O.F. Padron, R.K. Sharma, A.J. Thomas, A. Agarwal // *Fertil. Steril.* – 1997. – №2 (67). – C. 326–331.
- 73.Paoli, D. Spermatogenesis in Hodgkin’s lymphoma patients: a retrospective study of semen quality before and after different chemotherapy regimens / D. Paoli, F. Rizzo, G. Fiore [et al.]. // *Hum. Reprod.* – 2015. – №2 (31). – C. dev310.
- 74.PDQ Pediatric Treatment Editorial Board P.P.T.E. Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version / P.P.T.E. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, National Cancer Institute (US), 2002.
- 75.Peccatori, F.A. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F.A. Peccatori, H.A. Azim, R. Orecchia [et al.]. // *Ann. Oncol.* – 2013. – №6 (24). – C. 160-170.
- 76.Petraglia, F. Low levels of serum inhibin A and inhibin B in women with hypergonadotropic amenorrhea and evidence of high levels of activin A in women with hypothalamic amenorrhea / F. Petraglia, B. Hartmann, S. Luisi [et al.]. // *Fertil. Steril.* – 1998. – №5 (70). – C. 907–912.
- 77.Pfeifer, S. Diagnostic evaluation of the infertile male: A committee opinion / S. Pfeifer // *Fertil. Steril.* – 2015. – №103 (6). – C. e18–e25 c.
- 78.Prosnitz, L.R. Long term remissions with combined modality therapy for advanced Hodgkin’s disease / L.R. Prosnitz, L.R. Farber, J.J. Fischer [et al.]. // *Cancer*. – 1976. – №6 (37). – C. 2826–2833.
- 79.Rach, A.M. Predictors of fatigue and poor sleep in adult survivors of childhood Hodgkin’s lymphoma: a report from the Childhood Cancer

- Survivor Study / A.M. Rach, V.M. Crabtree, T.M. Brinkman [et al.]. // *J. Cancer Surviv.* – 2017. – №2 (11). – C. 256–263.
- 80.Revel, A. At what age can human oocytes be obtained? / A. Revel, S. Revel-Vilk, E. Aizenman [et al.]. // *Fertil. Steril.* – 2009. – №2 (92). – C. 458–463.
- 81.Rowe, P.J. World Health Organization. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis, and management of the infertile male / P.J. Rowe, World Health Organization., Published on behalf of the World Health Organization by Cambridge University Press, – 2000. – 91 c.
- 82.Rueffer, U. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment / U. Rueffer, K. Breuer, A. Josting [et al.]. // *Ann. Oncol.* – 2001. – №9 (12). – C. 1307–1311.
- 83.Sanders, J.E. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia / J.E. Sanders, C.D. Buckner, D. Amos [et al.]. // *J. Clin. Oncol.* – 1988. – №5 (6). – C. 813–818.
- 84.Sanders, J.E. Pregnancies Following High-Dose Cyclophosphamide With or Without High- Dose Busulfan or Total-Body Irradiation and Bone Marrow Transplantation / J.E. Sanders, J. Hawley, W. Levy [et al.]. // *Blood.* – 1996. – №87 (7). – C. 3054–3052.
- 85.Schellong, G. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group / G. Schellong, R. Pötter, J. Brämwig [et al.]. // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – №12 (17). – C. 3736–3744.
- 86.Schmidt, K.T. Committee on behalf of I.P. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas / K.T. Schmidt, C.Y. Andersen // *J. Assist. Reprod. Genet.* . – 2012. – №6 (29). – C. 473–477.
- 87.Shalet, S.M. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age / S.M. Shalet, A. Tsatsoulis, E. Whitehead, G. Read // *J. Endocrinol.* – 1989. – №1 (120). – C. 161–165.

- 88.Sklar, C.A. Premature Menopause in Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study / C.A. Sklar, A. C. Mertens, P. Mitby [et al.]. // J. Natl. Cancer Inst.– 2006. – №13 (98). – C. 890–896.
- 89.Smith, R.S. Prognostic Factors for Children With Hodgkin’s Disease Treated With Combined-Modality Therapy / R.S. Smith, Q. Chen, M.M. Hudson [et al.]. // J. Clin. Oncol. – 2003. – №10 (21). – C. 2026–2033.
- 90.Tal, R. Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma / R. Tal, A. Botchan, R. Hauser [et al.]. // Hum. Reprod. – 2000. – №9 (15). – C. 1985–1988.
- 91.Tebbi, C.K. 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, N. Mendenhall, W.B. London [et al.]. // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2006. – №2 (46). – C. 198–202.
- 92.Tebbi, C.K. 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, N.P. Mendenhall, W.B. London [et al.]. // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2012. – №7 (59). – C. 1259–65.
- 93.Teh, W.T. The Impact of Uterine Radiation on Subsequent Fertility and Pregnancy Outcomes / W.T. Teh, C. Stern, S. Chander, M. Hickey // *Biomed Res Int*. – 2014. (2014). – C. 1–8.
- 94.Thomas-Teinturier, C. Ovarian reserve after treatment with alkylating agents during childhood / C. Thomas-Teinturier, R.S. Allodji, E. Svetlova [et al.]. // *Hum. Reprod*. – 2015. – №6 (30). – C. 1437–1446.
- 95.Trueblood, H.W. Preservation of ovarian function in pelvic radiation for Hodgkin’s disease / H.W. Trueblood, L.P. Enright, G.R. Ray, H.S. Kaplan // *Arch. Surg*. – 1970. – №100 (3). – C. 236–237.
- 96.Vecchi, V. Treatment of pediatric Hodgkin disease tailored to stage, mediastinal mass, and age an Italian (AIEOP) Multicenter Study on 215

- patients / V. Vecchi, S. Pileri, R. Burnelli [et al.]. // *Cancer*. – 1993. – №6 (72). – C. 2049–2057.
97. Vet, A. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging / A. Vet, J.S. Laven, F.H. de Jong [et al.]. // *Fertil. Steril.* – 2002. – №2 (77). – C. 357–362.
98. Wallace, W.H. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: Natural history and prognosis / W.H. Wallace, S.M. Shalet, E.C. Crowne [et al.]. // *Clin. Oncol.* – 1989. – №2 (1). – C. 75–79.
99. Wallace, W.H. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries / W.H. Wallace, A.B. Thomson, F. Saran, T.W. Kelsey // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – №3 (62). – C. 738–744.
100. Weiner, M.A. Intensive chemotherapy and low-dose radiotherapy for the treatment of advanced-stage Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group study / M.A. Weiner, B.G. Leventhal, R. Marcus [et al.]. // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – №9 (9). – C. 1591–1598.
101. Williams, D.H. Sperm banking and the cancer patient / D.H. Williams // *Ther. Adv. Urol.* – 2010. – №1 (2). – C. 19–34.
102. Wyns, C. Options for fertility preservation in prepubertal boys / C. Wyns, M. Curaba, B. Vanabelle [et al.]. // *Hum. Reprod. Update.* – 2010. – №3 (16). – C. 312–328.
103. Yamoto, M. Serum levels of inhibin A and inhibin B in women with normal and abnormal luteal function / M. Yamoto, M. Imai, H. Otani, R. Nakano // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 1997. – №89 (5 Pt 1). – C. 773–776.
104. Zweig, M.H. Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots: A Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine / M.H. Zweig, G. Campbell // *Clin. Chem.* – 1993. – №39(4). – P. 561-577.