

Отдаленные последствия лучевой и комбинированной терапии больных лимфомой Ходжкина

Н. В. Ильин, Ю. Н. Виноградова

РЕФЕРАТ

Late side effects after radio- and combined therapy in patients with Hodgkin's disease

N. V. Ilyin, J. N. Vinogradova

Summary:

Long-term complications vary in frequency and severity depending on the chemotherapy regimen and the additional application radiotherapy. The most serious long-term treatment-associated complications are secondary neoplasia and cardiovascular disease. Further late effects contributing to morbidity and/or mortality of long-term survivors of Hodgkin lymphoma are pulmonary dysfunction, infection complications, hypothyroidism and infertility. In order to reduce treatment-related toxicity ongoing trials are evaluating the efficacy and toxicity of less intensive chemotherapy protocols and of reduced radiation field size and dose.

Keywords:

Hodgkin's lymphoma, late side effects.

Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg

Контакты: crirr@peterlink.ru

Принято в печать: 11 апреля 2008 г.

Больные лимфомой Ходжкина, излеченные в 1960–1990 гг., получали значительные объемы лучевой и химиотерапии, что в дальнейшем способствовало развитию у них различных патологических состояний, связанных с предшествующей терапией и нередко приводящих к инвалидности и преждевременной смерти. Современные подходы к лечению первичных больных ЛХ должны строиться на принципе оптимальной достаточности объема терапии с учетом профилактики возможных поздних побочных эффектов.

Ключевые слова

лимфома Ходжкина, отдаленные последствия терапии.

ВВЕДЕНИЕ

Успехи современной терапии первичных больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) в последние десятилетия (излечиваются 80–90 % больных на ранних стадиях; 60–70 % — при распространенных стадиях) привели к значительному увеличению длительности жизни пациентов. Увеличение длительности жизни этих больных выявило отдаленные связанные с предшествующей терапией патологические состояния, нередко приводящие излеченных от лимфомы больных к инвалидности и преждевременной смерти [1, 2]. К серьезным поздним неблагоприятным эффектам лечения относятся вторые опухоли, сердечно-сосудистые и легочные осложнения, изменения в эндокринной системе и ряд других.

По данным EORTC [3], кумулятивный риск смерти больных от самой ЛХ в течение 25 лет составляет 24,2 %, от других причин — 26,2 %, в т. ч. от вторых опухолей — 13,5 % и сердечно-сосудистых осложнений — 6,9 %. В первые 10 лет после окончания лечения умирает 15–30 % больных ЛХ, преимущественно от прогрессирования опухолевого процесса (70–85 %), в последующие годы причины смерти

связаны в основном с поздними осложнениями терапии.

Вторые опухоли

Возникновение второй опухоли у одного индивидуума кроме факторов, связанных с предшествующим лечением, может быть обусловлено его иммунными и генетическими особенностями, а также другими канцерогенными влияниями. Давно известен канцерогенный риск ионизирующей радиации, в т. ч. у выживших после атомных бомбардировок в Японии, получивших значительные дозы облучения при диагностических лучевых обследованиях и лучевую терапию по поводу опухолевых и неопухолевых заболеваний. Риск лейкоза, индуцированного облучением, максимален в период от 5 до 9 лет после лучевой терапии, затем постепенно снижается; риск солидных опухолей начинает увеличиваться в основном после 10 лет наблюдения.

Поскольку полихимиотерапия (ПХТ), увеличившая продолжительность жизни больных с генерализованными стадиями ЛХ, стала применяться позже, ее канцерогенный риск обнаружился не так давно. Лейкемогенный эффект режимов, содержащих алкилирующие препараты (мустарген, цикло-

фосфан, прокарбазин) при ЛХ, в частности схемы МОРР, которая используется с 1967 г., стал выявляться уже к 1977 г. [4]. По данным нескольких крупных европейских центров [5, 6], наблюдавших 9618 излеченных больных ЛХ, **риск острых нелимфобластных лейкозов и неходжкинских лимфом** в 20–70 раз выше, чем в популяции. Он связан с ПХТ МОРР и подобными ей режимами, особенно через 2–10 лет после лечения. Риск солидных опухолей увеличен в 2–5 раз. В 80–90-х годах XX в. стала активно применяться менее лейкемогенная схема АВВД, в связи с чем значительно снизился риск вторичных лейкозов [7]. Первые наблюдения возникновения неходжкинских лимфом у излеченных больных ЛХ относятся к ранним 1970-м годам. Согласно международной базе данных, среди 12 411 больных ЛХ было выявлено 106 (0,9 %) случаев неходжкинских лимфом, не связанных определенно с каким-либо видом первичного лечения. Риск их появления был выше через 5–9 лет после окончания первичного лечения у больных, получавших химиолучевую «терапию спасения» по поводу рецидива [8].

Больные ЛХ, излеченные только лучевой терапией, через 10 лет и более после лечения имеют увеличенный **риск вторых солидных опухолей** различного происхождения и локализации (рак легкого, желудка, молочной железы, толстой и прямой кишки, мочевого пузыря, меланомы, опухоли костей), а также **острых лейкозов и неходжкинских лимфом**. ПХТ также вносит свой очевидный вклад в повышение частоты развития солидных опухолей, и прежде всего рака легкого. Совокупный абсолютный риск на 10 000 больных в год для солидных опухолей составляет 37,9 случая; неходжкинских лимфом — 12; лейкозов — 12,5. Из солидных опухолей чаще всего наблюдались карциномы легкого, молочной железы и желудочно-кишечного тракта [5, 6, 8]. По данным Британской группы по изучению лимфом, у 5519 больных ЛХ, леченных в 1963–1993 гг., относительный риск вторых опухолей был почти в 2 раза выше у пациентов молодого возраста — 15–24 года на момент лечения, особенно рака легкого [5]. Относительный риск возникновения вторых опухолей у лиц, излеченных от ЛХ, определялся по отношению к соответствующей возрастной группе лиц без ЛХ: по международной базе данных — 32 591 первичных больных, из которых 1 111 жили 25 лет и более, относительный риск возникновения солидных опухолей молочной железы, легкого, желудочно-кишечного тракта у лиц, леченных в возрасте до 21 года был значительно выше, чем у больных более старших групп [9].

По данным Британской группы по изучению лимфом, у 5519 излеченных больных ЛХ наблюдалось 88 (1,6 %) случаев рака легкого, при этом относительный риск был в 1,6–2,4 раза выше у больных, ранее получавших ПХТ МОРР, и риск был тем выше, чем больше циклов получил больной [5]. L. V. Travis и соавт. [10, 11] показали, что курение является важным фактором возникновения рака легкого у больных ЛХ в ремиссии. На 222 случаев рака легкого из 19 046 (1,2 %) больных ЛХ только 7 никогда не курили, остальные 215 больных — курильщики. Авторы анализировали относительный риск последующего возникновения рака легкого у излеченных больных ЛХ в зависимости от вида предшествующего лечения в двух группах: некурящие или мало курящие (первая группа) и много курящие больные (вторая группа). Оказалось, что в первой группе пациентов использование лучевой терапии на средостение и лимфоузлы выше диафрагмы при первичном лечении ЛХ увеличивает риск рака легкого 7-кратно, ПХТ — в 4,3 раза, комбинированного лечения — 7-кратно, как и при лучевой терапии. Во второй группе больных эти риски были значительно выше:

20,2 — после лучевой терапии; 16,8 — после ПХТ; 49,1 — после комбинированного лечения.

Таким образом, если у некурящих или мало курящих пациентов риск рака легкого от предшествующей терапии ЛХ был максимально равен 7, то у много курящих больных он был значительно выше как после лучевой, так и после полихимиотерапии, и особенно высок после комбинированного лечения (почти в 50 раз).

Относительный риск последующего возникновения рака молочной железы у излеченных больных ЛХ в целом колеблется от 1,4 до 7,3 и сильно зависит от возраста: у больных до 20 лет он составляет 75,5; от 21 до 29 лет — 17; от 30 лет и старше — 4,4 [12]. Из 48 больных ЛХ женщин в ремиссии, у которых впоследствии возник рак молочной железы, 30 ранее получали только лучевую терапию, 18 — лучевую и химиотерапию. Относительный риск рака молочной железы при только лучевой терапии ЛХ до суммарной дозы 24 Гр и менее не был увеличен и соответствовал таковому в контрольной группе без ЛХ, однако далее возрастал прямо пропорционально увеличению суммарной очаговой дозы радиации на молочную железу в 6 раз при дозе 24–38,5 Гр, в 12,7 раз при дозе более 38,5 Гр. При использовании только ПХТ, а также комбинированного лечения (ПХТ и лучевая терапия) колебание рисков (0,8–1,2) было недостоверным, т. е. не изменялись даже при суммарных дозах облучения более 24 Гр. Этот парадоксальный факт наблюдается только при раке молочной железы и связан с угнетением функции яичников химиотерапией, что снижает риск развития рака молочной железы [12].

Таким образом, для профилактики рака молочной железы очевидна необходимость оптимального пространственного планирования первичной лучевой терапии у больных ЛХ, сокращения полей и доз и переход к облучению только первично пораженных зон. Учитывая наличие и других рисков (кардиоваскулярные, легочные осложнения и др.), а также введение новых схем химиотерапии, несомненно, новые подходы в лучевой терапии должны быть распространены на всех первичных больных. Данные о роли предшествующей химиогормонотерапии (без облучения) при первичном лечении ЛХ в возникновении в последующем рака молочной железы до настоящего времени не получено. По сравнению с первичными больными раком молочной железы излеченные от ЛХ пациентки с последующим возникновением этой опухоли имеют значительно худший прогноз для течения рака молочной железы, что связывают с их более молодым возрастом, медиальными квадрантами поражения молочной железы, билатеральным вовлечением [4, 13].

Последними исследованиями установлено, что переход от мантиевидного облучения к облучению только первично пораженных зон при одинаковых в обеих группах суммарных дозах (35 Гр) способствует снижению риска у женщин рака молочной железы и легкого на 65 %, а рака легкого у мужчин — на 35 % [14].

Таким образом, **наибольший риск возникновения вторых опухолей** у излеченных от ЛХ больных относится к солидным новообразованиям, этот риск снижается с увеличением возраста, а максимален у больных, которым на момент диагноза ЛХ было до 45 лет; отмечена связь суммарной очаговой дозы с возникновением второй солидной опухоли; риск постепенно увеличивается в течение периода наблюдения 25 лет после лечения; установлен синергичный эффект курения и радиации в возникновении рака легкого; и наконец, химиотерапия добавляет свою долю к риску, вызываемому облучением (кроме рака молочной железы); увеличенный риск существует и в группе больных, получавших ранее только химиотерапию.

По данным ЦНИРРИ, из 942 первичных больных ЛХ I—IV стадии, леченных в период 1973—1993 гг., в срок от 5 до 14 лет от начала лечения у 19 (2 %) больных возникло 19 вторых солидных опухолей различной локализации: бронх — 1, молочная железа — 3, тело матки — 3, желудок — 5, пищевод — 1, мочевой пузырь — 1, печень — 1, яичник — 1, почка — 2, прямая кишка — 1. Средний возраст больных на момент появления солидных опухолей составил 45 лет. В качестве первичного лечения радикальная лучевая терапия была проведена 231 (24,5 %) больному, химиолучевое лечение — 711 (75,5 %) больным. Только после лучевой терапии вторые опухоли возникли у 1,3 % больных, остальные — после комбинированного лечения; лейкозов не выявлено. Топика вторых опухолей совпала с открытым радиационным полем у 7 из 19 больных, но при раке молочной железы — ни у одной больной.

С 1985 г. лучевую терапию осуществляли в режиме мультифракционирования: 121 больной подвергался облучению 2 раза в день в разовой очаговой дозе 1,35 Гр с интервалом 4 ч. У больных вторые опухоли не наблюдались, этот факт пока не имеет объяснения. Может быть, это связано с меньшим временем наблюдения, чем у больных, получавших обычное фракционирование [15].

Следует подчеркнуть, что вторые опухоли — лейкозы и солидные новообразования — чаще резистентны к терапии и болезнь имеет худший прогноз, чем при впервые возникших опухолях. Однако неходжкинские лимфомы могут быть успешно лечены так же, как и у первичных больных.

Кардиоваскулярные осложнения

Заболевания сердечно-сосудистой системы у больных ЛХ в ремиссии повышают риск преждевременной смерти этих пациентов [16—19]. По опыту исследователей Стенфордского университета, именно они в 16 % случаев являются причиной летальных исходов больных ЛХ [8, 20]. В различных исследованиях, проведенных после 1991 г. в Европе и США у 12 829 больных ЛХ, леченных за последние полвека, установлено, что абсолютный риск гибели от сердечно-сосудистых осложнений колеблется от 5,4 до 28 случаев на 10 000 больных в год. С лучевым лечением связывают **нарушения в деятельности миокарда, ускорение атеросклероза, заболевания коронарных артерий, недостаточность клапанного аппарата, перикардиты, электрическую нестабильность миокарда**. Антрациклиновая кардиомиопатия тесно ассоциирована с суммарной дозой препарата, с сопутствующей лучевой терапией и традиционными сердечными факторами риска [3].

Большинство ранних исследований, по объективным причинам связанных с лучевой терапией, указывает на острые и хронические кардиальные осложнения. Частота их обусловлена суммарной дозой: при мантиевидном облучении больных перикардиты не наблюдались до дозы 36 Гр, их было 8 % при 44—48 Гр и 43 % при дозе более 50 Гр [21]. Первые наблюдения внезапной сердечной смерти и инфарктов миокарда у излеченных больных ЛХ, получавших облучение средостения, относятся к 1970-м годам [22]. Серьезные коронарные события происходили у больных после дозы 42—45 Гр на средостение и сердце спустя 6—20 лет после облучения. Риск острого инфаркта миокарда или внезапной сердечной смерти был выше у больных ЛХ в ремиссии после комбинированного лечения, чем после только лучевой терапии [23]. Эти осложнения могут возникать даже при непопавших коронарных артериях [24]. При химиотерапии кардиотоксичность возникает в основном при лечении антрациклинами, и поздние ее проявления выражаются

кардиомиопатиями с левожелудочковой недостаточностью, миокардитом, совместными поражениями миокарда и коронарных сосудов. Основным способом профилактики является соблюдение предельных суммарных доз препарата: доксорубицин — 550 мг/м², эпирубицин (фарморубицин) — 1000 мг/м², использование кардиоксана в дозе, в 20 раз превышающей дозу антрациклинов, — до 1000 мг/м² за 30 мин до введения последних. При наличии факторов риска кардиотоксичности (пожилой возраст, сопутствующая сердечно-сосудистая патология) доза кардиоксана может быть увеличена до 2000 мг/м².

Для профилактики лучевых кардиологических осложнений имеет большое значение правильное пространственное распределение дозы, трехмерное планирование, снижение разовой дозы на сердце путем мультифракционирования [25—27].

По данным голландских исследователей [17, 28], проследивших 2689 больных, леченных в 1965—1995 гг., в группе пациентов в возрасте до 41 года на момент установления диагноза ЛХ и проживших 5 лет и более (1474 больных, медиана наблюдения 18 лет) только лучевую, только химиотерапию или комбинированное лечение ранее получали примерно равные доли больных. Выявлено 3—5-кратное увеличение риска инфарктов миокарда, ишемической болезни сердца и поражения клапанного аппарата сердца, прямо связанное с облучением средостения, особенно у больных, леченных в молодые годы, а также увеличение риска этих заболеваний в группе больных, получавших антрациклинсодержажие режимы химиотерапии.

Легочные осложнения

Отдаленная легочная токсичность в виде развития **поздних пневмонитов** характерна для блеомицина, кармустина, митомицина. Для их профилактики не рекомендуется превышать суммарные дозы указанных препаратов 330, 1000 и 250 мг/м² соответственно. При облучении обеих легких целиком в режиме обычного фракционирования нельзя превышать суммарную дозу 8 Гр; одного легкого — 18 Гр; разовая доза должна быть снижена до 1,2—1,4 Гр.

После пневмонита, являющегося первой фазой поражения легких, возникает вторая фаза в виде **прогрессирующего диффузного пневмофиброза и пневмосклероза**. При облучении части легкого (доля, медиастинальные отделы) эти изменения возникают в регионах, соответствующих полям облучения. Выраженные склеротические процессы в легких большой площади приводят к дыхательной недостаточности различной тяжести. Химиопрепараты, такие как блеомицин и кармустин, также могут обусловить пневмофиброз при превышении дозы.

Факторами риска поздних легочных осложнений являются пожилой возраст, курение, исходная легочная недостаточность, наличие первичных симптомов интоксикации. Сочетание нескольких химиопрепаратов так же, как и использование химиолучевой терапии, усиливает риск легочной токсичности [29].

Токсические воздействия на эндокринную систему

Облучение шеи и/или верхнего средостения может вызывать **субклинический гипотиреоз** примерно у 1/3 больных. Это осложнение обнаруживается при определении концентрации тиреоидных гормонов. Даже если нет клинической симптоматики, но снижена концентрация гормонов, заместительная терапия тироксином рекомендуется для предотвращения более выраженного снижения функции щитовидной железы и уменьшения риска развития доброкачественных опухолевых узлов в ней [30].

Еще до лечения до 28 % мужчин, больных ЛХ, имеют **нарушенный сперматогенез**, уменьшение количества спермы и снижение подвижности сперматозоидов [31], а при наличии симптомов интоксикации эти нарушения выявлены у 60 % мужчин [32].

Как лучевая, так и химиотерапия могут вызывать временное или **постоянное бесплодие или раннюю менопаузу** [33–35]. Эти эффекты обоих главных методов терапии ЛХ дозозависимы при действии на яичники и яички. При химиотерапии наиболее выраженное воздействие оказывают прокарбазин- и мустаргенсодержащие режимы. При облучении суммарная доза 12–15 Гр на яичники у женщин до 40 лет вызывает менопаузу, у женщин старше 40 лет для наступления менопаузы достаточно 4–7 Гр [36, 37].

У мужчин в качестве профилактики бесплодия используется консервация спермы, у женщин в случае необходимости облучения пахово-подвздошных лимфатических узлов раньше применялась транспозиция яичников латерально в зону под блоком или вниз и медиально вне поля. Вероятность развития бесплодия явилась одной из причин отказа от третьего этапа радикальной лучевой терапии. Облучение за пределами таза не увеличивает риск стерильности. У мужчин схема ABVD мало гонадотоксична: активность сперматозоидов восстанавливается практически у всех больных [38]. Химиотерапия по схемам COPP, MOPP вызывает бесплодие с высокой частотой — 77–100 % [39]. При этом синтез тестостерона клетками Лейдига в яичках не уменьшается, поэтому андрогенное замещение не показано излеченным больным ЛХ мужского пола. Показано, что у мужчин, излеченных от ЛХ, в 26 % случаев возникают проблемы с эрекцией и качеством оргазма [40]. При признаках андрогенной недостаточности, например развитии гинекомастии, может быть использован экзогенный тестостерон. У женщин схемы MOPP, COPP вызывают примерно в 77 % случаев олиго- или аменорею с низкой (0–20 %) частотой постепенного восстановления. Однако, так же как и у мужчин, 6 циклов по схеме ABVD не имеют значительной токсичности [39, 41]. По данным И. В. Пыловой и соавт., при лечении женщин по программе BEACOPP-стандартный при использовании золадекса — агониста гонадотропин-рилизинг гормона — ни у одной пациентки не отмечено аменореи. Меньшим защитным влиянием на яичники обладают комбинированные оральные контрацептивы [42].

Другие поздние осложнения

Серьезные инфекционные осложнения у излеченных больных ЛХ известны давно и связаны как с первичным иммунодефицитом у больных, так и с проводимым лечением: химиотерапией, спленэктомией, облучением селезенки. С **инфекционными осложнениями** связано до 10 % всех смертей излеченных больных. Сепсис возникает преимущественно у подвергнутых спленэктомии пациентов в первые 2–3 года после операции. Имеются сообщения о высоком уровне инфицированности гепатитом В у больных ЛХ и о повышенной летальности от вирусного гепатита среди пациентов после спленэктомии [43]. После лечения больных ЛХ имеется повышенный риск туберкулеза вследствие снижения функций В- и Т-систем иммунитета [25, 26].

Из более редко описанных поздних осложнений лечения ЛХ следует упомянуть и о **постлучевом фиброзе подковой клетчатки, гиперпигментации кожи, алопеции, ксеростомии** (при повторном облучении до доз

50–60 Гр), **фиброзе верхней трети левой почки** в результате облучения селезенки. Использование комбинированной терапии, в частности схемы ABVD перед облучением, способствует увеличению острых, а также поздних кожных реакций (гипер- и гипопигментация, дистрофические изменения). Увеличение радиочувствительности кожи, как считают, связано с доксорубицином и блеомицином, а повышение фоточувствительности кожи — с дакарбазином и винбластином [37].

Из поздних гематологических осложнений следует отметить **лейкопению, тромбоцитопению** без клинических проявлений, **фиброз участков костного мозга**, подвергшихся облучению, что ведет к снижению его резервов.

Из редких неврологических осложнений возможна **миелопатия** двух типов. Первый тип (около 5 % больных) возникает через 1,5–3 мес. после лучевой терапии мантиевидным полем, проявляется острой пронизывающей болью в шее и нижних конечностях (синдром Лермитта), которые проходят постепенно через несколько месяцев самостоятельно. Второй тип — лучевой поперечный миелит — представляет собой тяжелое осложнение с пара- и тетрапарезом и дисфункцией тазовых органов. В клинике ЦНИРРИ за 30 лет существования отделения лимфом такого поражения спинного мозга не наблюдалось. Известна нейротоксичность винкаалкалоидов — винкристина и винбластина: парестезии, невралгическая боль, атаксия, парез кишечника.

Поздние осложнения после высокодозной терапии с трансплантацией стволовых клеток по спектру не отличаются от таковых при стандартной терапии: вторые опухоли, стерильность, сердечно-сосудистые, легочные осложнения. Однако есть некоторые особенности. Так, после тотального облучения тела и больших доз стероидов может возникнуть **катаракта, хронический обструктивный легочный синдром, асептический некроз костей**. Последний может быть связан и с длительным применением преднизолона, что диктует необходимость быстрой отмены препарата в циклах ПХТ, его содержащих (BEACOPP и др.) [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поздние токсические эффекты у излеченных больных ЛХ оказывают существенное влияние на сокращение длительности жизни пациентов. Оптимальная излечивающая терапия должна быть минимально достаточной и строго индивидуализированной согласно важнейшим прогностическим факторам. После определения рационального объема лечения следует принять все необходимые меры по профилактике побочных явлений. К ним относятся: соблюдение порога допустимых доз при химиотерапии и применение соответствующих препаратов; при лучевой терапии — оптимальное пространственное и временное планирование подводимой дозы, которая должна быть минимально необходимой; соответствующее техническое оснащение. Подходы к лучевой терапии ЛХ существенно изменились в последние 5 лет, это должно способствовать снижению частоты основных поздних побочных эффектов в будущем [26, 30, 45]. Лицам, излеченным от ЛХ, особенно важно вести здоровый образ жизни с целью положительного влияния на общеизвестные кардиологические факторы риска (уровень холестерина, физическая активность, отказ от курения и др.). Целесообразна просветительная работа среди больных о важности соответствующих профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демина Е.А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — 46 с.
2. Friedman D. L., Constine L. S. Late effects of treatment for Hodgkin lymphoma. *J. Natl. Cancer Netw.* 2006; 4(3): 249–57.
3. Aleman B. M., van Leeuwen F. E. Late toxicity in patients treated for Hodgkin's lymphoma. *Hematology* 2006; 2(1): 172–9.
4. van Leeuwen F. E., Swerdlow A. J., Valagussa P., Tucker M. A. Second Cancers after Treatment of Hodgkin's Disease. In: *Hodgkin's Disease* / Ed. by P. M. Mauch et al. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. — P. 607–31.
5. Swerdlow A. J., Barber J. A., Hudson G. V. et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J. Clin. Oncol.* 2000; 20(1): 2108.
6. van Leeuwen F. E., Klokmann W. J., Veer M. B. et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 487–97.
7. Henry-Amar M. Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's disease. *Ann. of Oncol.* 1992; 3 (Suppl. 4): 117–22.
8. Hoppe R. T. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. *Ann. Oncol.* 1997; 8 (Suppl. 1): 115–8.
9. Dore G. M., Metayer C., Curtis R. E. et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3484–94.
10. Travis L. B., Gospodarowicz M., Curtis R. E. et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 182–92.
11. Travis L. B., Hill D., Dore G. M. et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 1428–37.
12. van Leeuwen F. E., Klokmann W. J., Stovall M. et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 971–80.
13. Sanna G., Lorizzo K., Rotmensz N. et al. Breast cancer in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 2007; 18(2): 288–92.
14. Koh E. S., Tran T. H., Heydarian M. et al. A comparison of mantle versus involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk. *Radiat. Oncol.* 2007; 15: 2–13.
15. Коврыжкина Т. А., Ильин Н. В., Шендерова И. А., Смирнова Е. В. Лучевая терапия и вторые опухоли у больных лимфогранулематозом. *Вопр. онкол.* 2001; 47(5): 626–31.
16. Adams M. J., Lipsitz S. R., Colan S. O. et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3139–48.
17. Aleman B. M., Belt-Dusebout A. W., de Bruin M. L. et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007; 109(5): 1878–86.
18. Dorresteijn L. D., Kappelle A. C., Boogerd W. et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 282–8.
19. Hancock S. L. Cardiovascular Late Effects After Treatment of Hodgkin's Disease. In: *Hodgkin's Disease* / Ed. by P. M. Mauch et al. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. — P. 647–59.
20. Hancock S. L., Tucker M. A., Hoppe R. T. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993; 270: 1949–55.
21. Stewart J., Fajardo L. Radiation-induced heart disease. Clinical experimental aspects. *Radiol. Clin. N. Amer.* 1971; 9: 511–31.
22. Kopelson G., Herwig K. J. The etiologies of coronary artery disease in cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1978; 4: 895–906.
23. Glanzmann C., Kaufmann P., Jenni R. et al. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother. Oncol.* 1998; 46: 51–62.
24. Letsas K. P., Korantzopoulos P., Evangelou D. et al. Acute myocardial infarction with normal coronary arteries in a patient with Hodgkin's disease: a late complication of irradiation and chemotherapy. *Tex. Heart Inst. J.* 2006; 33(4): 512–4.
25. Ильин Н. В. Лимфома Ходжкина (болезнь Ходжкина) (лекция, часть I). *Вестн. гематол.* 2006; 2(4): 51–8.
26. Ильин Н. В. Лимфома Ходжкина (болезнь Ходжкина) (лекция, часть II). *Вестн. гематол.* 2006; 3(1): 65–70.
27. Николаева Е. Н. Оценка эффективности режима ускоренного мультифракционирования дозы в лучевом и комбинированном лечении больных лимфомой Ходжкина II–III стадии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2005. — 23 с.
28. Aleman B. M., Belt-Dusebout A. W., Klokmann W. J. et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3431–9.
29. Cosset J.-M., Hoppe R. T. Pulmonary Late Effects after Treatment of Hodgkin's Disease. In: *Hodgkin's Disease* / Ed. by P. M. Mauch et al. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. — P. 633–45.
30. Yahalom J. Principles, Indications, and Techniques of Radiation therapy of Lymphomas. In: *The Lymphomas (Second Edition)* / Ed. by G. Canellos, T. A. Lister, B. Young, 2006. — P. 203–24.
31. Redmann J. R., Bajorunas D. R., Goldstein M. C. et al. Semen cryopreservation and artificial insemination for Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 233–8.
32. Демина Е. А. Лимфогранулематоз. В кн.: *Клиническая онкогематология: Руководство для врачей* / Под ред. М. А. Волковой. — М.: Медицина, 2001. — С. 314–335.
33. Behringer K., Beevez K., Remeke T. et al. 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. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7555–64.
34. Blumenfeld Z., Dann E., Avivi I. Fertility after treatment for Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 2002; 13 (Suppl. 11): 138–1347.
35. Sklar C. Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment. *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.* 2005: 25–7.
36. Howell S. J., Shalet S. M. Spermatogenesis after cancer treatment damage and recovery. *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.* 2005: 12–7.
37. Vose J., Constine L., Sutcliffe S. Other complications of the treatment of Hodgkin's disease. In: *Hodgkin's Disease* / Ed. by P. M. Mauch et al. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. — P. 661–71.
38. Viviani S., Santoro A., Ragni G. et al. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1985; 21: 601–5.
39. Kreuser E. D. Impact of chemotherapy and radiation on gonadal and sexual functions in patients treated for malignant tumors. 21st ESMO Congress. — Vienna, Austria, 1996. — P. 79–83.
40. Bloom J. R., Fobair P., Gritz E. et al. Psychosocial outcomes of cancer: a comparative analysis of Hodgkin's disease and testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11(5): 979–88.
41. Chapman M. Gonadal toxicity and teratogenicity. In: *The Chemotherapy Source Book* / M. C. Perry (ed.). — Baltimore: Williams & Wilkins, 1992. — P. 710–53.
42. Пылова И. В., Демина Е. А., Перилова Е. Е., Шмаков П. Г. Беременность, роды и репродуктивная функция у женщин, больных лимфомой Ходжкина. *Практ. онкол.* 2007; 8(2): 102–8.
43. Konstantinidou P., Verrou E., Georgio E. et al. Prevalence of hepatitis B in with Hodgkin and non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologia* 2006; 91 (Suppl. 1): 267.
44. Socie G., Klingebiel T., Schwarze C. Late complications of HSCT. In: *Haemopoietic Stem Cell Transplantation* / Ed. by J. Apperley et al. — France, 2004. — P. 178–195.
45. Goodman K. A., Toner S., Hunt M. et al. Intensity modulated radiation therapy in the treatment of lymphoma involving the mediastinum. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62: 198–206.

