

ФГУ Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт Росздрава

ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Н.В.Ильин, Ю.Н.Виноградова

Больные лимфомой Ходжкина, излеченные в 1960-1990гг., получили 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

Успехи современной терапии первичных больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) в последние десятилетия (излечиваются 80-90% больных в ранних стадиях; 60-70% при распространенных стадиях) привели к значительному увеличению длительности жизни пациентов, на фоне которого стали четко проявляться связанные с предшествующей терапией патологические состояния, нередко приводящие к излеченным от лимфомы больным к инвалидности и преждевременной смерти [16]. К серьезным поздним эффектам лечения относятся: вторые опухоли, кардиоваскулярные и лёгочные осложнения, токсические эффекты на эндокринную систему и ряд других.

По данным EORTC [8], кумулятивный риск смерти больных в течение 25 лет от самой ЛХ составляет 24,2%, от других причин – 26,2%, в том числе от вторых опухолей 13,5% и кардиоваскулярных осложнений – 6,9%. В первые 10 лет после окончания лечения умирают 15-30% больных ЛХ и преимущественно (в 70-85%) от прогрессирования опухолевого процесса; в последующие годы причины смерти связаны с поздними осложнениями терапии.

Вторые опухоли

Возникновение второй опухоли у одного человека, кроме причин, связанных с предшествующим лечением, может быть ассоциировано с его иммунологическими и генетическими предрасполагающими факторами, канцерогенными влияниями. Что касается методов терапии ЛХ, то канцерогенный риск ионизирующей радиации давно изучен. Известны канцерогенные эффекты у выживших после атомных бомбардировок в Японии, у больных, получивших значительные дозы при диагностических лучевых обследованиях и лучевую терапию по поводу рака и неопухолевых заболеваний.

Риск лейкемии, индуцируемый облучением, максимален в период 5-9 лет после лучевой терапии, затем постепенно снижается; риск солидных опухолей – в основном после 10 лет наблюдения. По объективным причинам канцерогенный риск химиотерапии обнаружился много позже такового при облучении. Лейкемогенный эффект прокарбазин-содержащих режимов, в частности, схема MOPP при ЛХ (используется с 1967 г.) стал ясен уже к 1977 г. По данным нескольких крупных Европейских центров [34, 39], наблюдавших 9618 излеченных больных ЛХ, риск острых нелимфобластных лейкозов и неходжкинских лимфом выше в 20-70 раз и связан с ПХТ MOPP и подобными режимами, особенно через 2-10 лет после лечения; риск солидных опухолей увеличен в 2-5 раз. В 80-90-х гг. XX века стала активно применяться схема ABVD, и лейкемогенный эффект значительно снизился [37]. Первые наблюдения возникновения неходжкинских лимфом у излеченных больных ЛХ относятся к ранним 70-м годам. По международной базе данных из 12411 больных ЛХ было выявлено 106 (0,9%) случаев неходжкинских лимфом, не связанных определенно с каким-либо видом первичного лечения [21], но риск их появления был выше у больных, получавших комбинированную терапию спасения по поводу рецидива через 5-9 лет после окончания лечения.

Больные ЛХ, излеченные только лучевой терапией, имеют увеличенный риск вторых солидных опухолей различного происхождения и локализаций (рак легкого, желудка, молочной железы, толстой и прямой кишок, мочевого пузыря, меланомы, опухоли костей), а также острых лейкозов и неходжкинских лимфом через 10 и более лет после лечения. Повышенный риск солидных опухолей тесно связан в первые 10 лет наблюдения с предшествующей лучевой терапией. Полихимиотерапия также вносит свой очевидный вклад в повышение частоты развития солидных опухолей и, прежде всего, рака легкого. Абсолютный риск на 10000 больных в

год для солидных опухолей составляет 37,9; неходжкинских лимфом – 12,0; лейкозов – 12,5. Из солидных опухолей чаще всего наблюдались карциномы легкого, молочной железы, и желудочно-кишечного тракта [22, 34, 39]. По данным Британской группы по изучению лимфом у 5519 больных, леченных в 1963-1993 гг., риск вторых опухолей был почти в 2 раза выше у пациентов молодого возраста – 15-24 года на момент лечения, особенно рака легкого [39]. Это подтверждено и международной базой данных – 32591 первичных больных, из которых 1111 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 [14]. По данным Британской группы лимфом у 5519 излеченных больных ЛХ возникло 88 (1,6%) случаев рака легкого, при этом относительный риск был в 1,6-2,4 раза (в зависимости от подгруппы анализа) выше у больных, ранее получавших ПХТ МОРР, и чем больше циклов, тем выше риск. Travis et al. [35] показали, что курение является важным фактором возникновения рака легкого у больных ЛХ в ремиссии. Из 222 случаев рака легкого на 19046 больных ЛХ (1,2%) только 7 никогда не курили, остальные 215 больных – курильщики. Если относительный риск последующего возникновения рака легкого у некурящих или малокурящих излеченных больных ЛХ принять за 1, то использование лучевой терапии при первичном лечении увеличивает этот риск семикратно; применение ПХТ – до 4,3; комбинированного лечения – так же семикратно, как и при только лучевой терапии. Исходный относительный риск заболеть раком легкого у больных ЛХ в ремиссии, курящих много, уже до лечения равен 6; использование ранее лучевой терапии увеличивает его до 20,2; применение только ПХТ – до 16,8; а комбинированного лечения – до 49,1. Таким образом, если у некурящих больных риск рака легкого от предшествующей терапии ЛХ был максимум 7, у многокурящих больных он возрастал почти в 50 раз, т.е. риск от курения превышает таковой от лечения.

По данным Голландской группы [38] риск последующего возникновения рака молочной железы у излеченных больных ЛХ колеблется от 1,4 до 7,3 и сильно зависит от возраста: у больных до 20 лет он составляет до 75,5. Из 48 женщин, больных ЛХ в ремиссии, с возникшим раком молочной железы 30 ранее получали только лучевую терапию, 18 – лучевую и химиотерапию. Относительный риск рака молочной железы прямо пропорционально возрастал с увеличением суммарной очаговой дозы радиации на молочную железу: при только лучевой терапии – в 6 раз при дозе 24-38,5 Гр, в 12,7 раз – при дозе >38,5 Гр; при комбинированном лечении увеличения риска не происходило независимо от суммарной дозы облучения. В обоих случаях дозы до 24 Гр на здоровую молочную железу не имели существенного канцерогенного значения. Из 48 женщин изучаемой группы 36 были в пременопаузе, остальные 12 – молодые женщины с сохранённой менструальной функцией. Таким образом, можно отметить, что суммарная очаговая доза после 24 Гр радиации

вызывает повышенный риск возникновения рака молочной железы, что диктует необходимость максимально оптимального пространственного планирования первичной лучевой терапии у больных ЛХ, сокращению полей и доз и переход к облучению только первично пораженных зон. Химиотерапия снижает риск, связанный с облучением молочной железы, через угнетение функций яичников, гормоны которых вообще имеют решающее значение в канцерогенезе при раке молочной железы. По сравнению с первичными больными раком молочной железы излеченные от ЛХ пациенты с последующим возникновением рака молочной железы имеют значительно худший прогноз [30].

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 и возникновением второй солидной опухоли; риск постепенно увеличивается в течение периода наблюдения 25 лет после лечения; установлен синергический 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. Схема МОРР лейкомогенна и, кроме того, вызывает повышение риска возникновения неходжкинских лимфом [8, 36].

По данным ЦНИРРИ у 942 первичных больных ЛХ I-IV стадии, леченных в период с 1973-1993 гг. у 19 больных (2,0%) возникло 19 вторых солидных опухолей различных локализаций: бронх – 1, молочная железа – 3, тело матки – 3, желудок – 5, пищевод – 1, мочевого пузыря – 1, печень – 1, яичник – 1, почка – 1, прямая кишка – 1 в сроки от 5 до 14 лет от начала лечения, причём только после лучевой терапии – 1,3%, остальные – после комбинированного лечения. Топика вторых опухолей совпала с открытым радиационным полем у 7 из 19 больных (при раке молочной железы – ни у одной больной). В качестве первичного лечения радикальная лучевая терапия была проведена 231 больному (24,5%), химио-лучевое лечение – 711 больным (75,5%). Средний возраст больных на момент появления солидных опухолей составил 45 лет [3].

Следует подчеркнуть, что вторые опухоли – лейкомии и солидные новообразования – резистентны к терапии и больные имеют плохой прогноз. Однако неходжкинские лимфомы могут быть успешно излечены согласно существующим прогностическим факторам и схемам терапии, так же, как и первичные больные. 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% [24].

Кардиоваскулярные осложнения

Заболевания сердечно-сосудистой системы у больных ЛХ в ремиссии наиболее важны в преждевременной смерти этих пациентов [5, 6, 15, 19]. По опыту Стенфордского университета [20, 22] именно они в 16% случаев составляют причины летальных исходов среди всех умерших больных. Из различных исследований после 1991 г. в Европе и США из 12829 больных ЛХ, леченных за последние полвека, абсолютный риск гибели от сердечно-сосудистых осложнений колеблется от 5,4 до 28 на 10000 больных в год. Отмечено значение лучевой терапии на область сердца и химиотерапии антрациклинами. С лучевым лечением связывают нарушение деятельности миокарда, ускорение атеросклероза, заболевания коронарных артерий, недостаточность клапанного аппарата, перикардиты, электрическую нестабильность миокарда. Антрациклиновая кардиомиопатия тесно связана с суммарной дозой, с сопутствующей лучевой терапией и традиционными сердечными факторами риска [8].

Большинство ранних исследований по объективным причинам связаны с лучевой терапией. Указывают на острые и хронические миокардиты, перикардиты, кардиосклероз, повреждения клапанов. Их возникновение связано с суммарной дозой и - по ранним данным Стенфорда - при мантиевидном облучении больных перикардиты не наблюдались до дозы 3600 рад, их было 8% - при 4400-4800 рад и 43% - при дозе свыше 5000 рад [33]. Первые наблюдения о случаях внезапной сердечной смерти и инфарктов миокарда у излеченных больных ЛХ, получавших облучение средостения, относятся к 1970-м годам [26]. Коронарные серьезные события происходили у больных после дозы 42-45 Гр на средостение и сердце спустя 6-20 лет после облучения. По данным из Швейцарии среди больных, леченных в Цюрихе, риск острого инфаркта миокарда или внезапной сердечной смерти был выше у больных ЛХ в ремиссии после комбинированного лечения, чем после только лучевой терапии [17]. Эти осложнения могут быть даже при непораженных коронарных артериях [28]. При химиотерапии кардиотоксичность возникает в основном при лечении антрациклинами и поздние ее проявления выражаются кардиомиопатиями с левожелудочковой недостаточностью, миокардитом, поражениями миокарда и коронарных сосудов. Основным способом профилактики является соблюдение предельных суммарных доз препарата - доксорубин - 550 мг/м²; эпирубинин (фарморубинин) - 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 развития кардиотоксичности - пожилой возраст, сопутствующая сердечно-сосудистая патология - доза кардиоксана может быть повышена до 2000 мг/м². При профилактике лучевых кардиологических осложнений имеют большое значение правильное пространственное распределение дозы, трехмерное планирование, снижение

разовой дозы на сердце путем мультифракционирования [1, 2, 4].

По данным голландских исследователей [6, 7] на основании изучения 2689 больных, леченных в период 1965-1995 гг., из молодых больных (до 41 года на момент постановки 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 антрациклин-содержащие режимы химиотерапии.

Лёгочные осложнения

Отдаленная лёгочная токсичность в виде развития поздних пневмонитов характерна после применения блеомицина, кармустина, митомицина. В плане их профилактики не рекомендуется превышать суммарные дозы указанных препаратов 330 мг/м²; 1000 мг/м²; 250 мг/м² соответственно. При облучении обоих лёгких целиком в режиме обычного фракционирования нельзя превышать суммарную дозу 8 Гр; одного лёгкого - 18 Гр; разовая доза должна быть снижена до 1,2-1,4 Гр.

После пневмонита, являющегося первой фазой поражения лёгких, возникает вторая фаза в виде прогрессирующего диффузного пневмофиброза и пневмосклероза. При облучении части лёгкого (доля, медиастинальные отделы) эти изменения возникают в регионах, соответствующих полям облучения. Выраженные склеротические процессы в лёгких большой площади приводят к дыхательной недостаточности различной тяжести. Блеомицин также при превышении дозы может вести к пневмофиброзу.

Факторами риска поздних лёгочных осложнений являются пожилой возраст, курение, исходная лёгочная недостаточность, наличие симптомов интоксикации. Комбинированное лечение в стандартных дозах как при сочетании нескольких химиопрепаратов, так и при использовании химиолучевой терапии усиливает риск лёгочной токсичности [13].

Токсические эффекты на эндокринную систему

Облучение шеи и/или верхнего средостения может вызывать *субклинический гипотиреозидизм* примерно у 1/3 больных. Это осложнение обнаруживается путем определения концентрации тиреоидных гормонов. Даже если нет клинической симптоматики, замещение тиреоидной функции тироксином рекомендуется для предотвращения более выраженного снижения функции щитовидной железы и уменьшения риска развития доброкачественных опухолевых узлов в ней [42].

Еще до лечения до 28% мужчин, больных ЛХ, имеют нарушенный сперматогенез, уменьшение количества спер-

мы и снижение подвижности сперматозоидов [29]. Эти изменения не коррелируют с возрастом или стадией заболевания.

Как лучевая, так и химиотерапия могут вызывать временное или *постоянное бесплодие или раннюю менопаузу* [9, 11, 31]. Эти эффекты обоих главных методов терапии ЛХ дозозависимы при действии на яичники и яички, при химиотерапии – особенно прокарбазин-содержащие режимы, при облучении – суммарная доза 12-15 Гр на яичники у женщин до 40 лет вызывает менопаузу; а у женщин старше 40 лет для возникновения менопаузы достаточно 4-7 Гр [23, 41].

У мужчин в качестве профилактики используется консервация спермы, у женщин – в случае необходимости облучения соответствующих лимфоузлов применяется транспозиция яичников латерально в зону под блоком или вниз и медиально вне поля. Облучение за пределами таза не увеличивает риск стерильности.

У мужчин химиотерапия по схемам COPP, MOPP, COPP/ABVD с высокой частотой (77-100%) вызывает бесплодие [27]. Напротив, схема ABVD значительно менее гонадотоксична: функция сперматозоидов восстанавливается практически у всех больных [40]. При этом синтез тестостерона клетками Лейдига в яичках не поражается, т.е. андрогенное замещение не показано у излеченных больных ЛХ мужского пола. При признаках андрогенной недостаточности, например, развитии гинекомастии, может быть использован экзогенный тестостерон. У женщин схемы MOPP, COPP, COPP/ABVD вызывают примерно у 77% больных 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 [12, 27]. Показано, что у мужчин, излеченных от ЛХ, в 26% возникают проблемы с эрекцией и качеством оргазма [10].

Другие поздние осложнения

Серьезные инфекционные осложнения у излеченных больных ЛХ известны давно и связаны как с первичной иммунонекомпетентностью больных, так и с проводимым лечением: химиотерапией, спленэктомией, облучением селезенки; с ними связаны до 10% всех смертей излеченных больных. Сепсис возникает преимущественно у постспленэктомированных пациентов в первые 2-3 года после операции с серьезными последствиями; известен высокий уровень инфицированности гепатитом В у больных ЛХ [25]; существуют сведения о повышенной летальности среди спленэктомированных лиц от вирусного гепатита. После лечения больных ЛХ имеется повышенный риск возникновения туберкулеза, снижение функций В-системы иммунитета [1, 2].

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

50-60 Гр), *фиброзе верхней трети левой почки*. Увеличение радиочувствительности кожи связано с предшествующей химиотерапией ABVD.

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

Из редких *неврологических осложнений* может наблюдаться миелопатия двух типов. Первая (около 5% больных) возникает через 1,5-3 месяца после лучевой терапии мантиевидным полем, проявляется острыми пронизывающими болями в шею и нижние конечности (синдром Лермитта), которые проходят постепенно через несколько месяцев и самостоятельно. Второе – 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 винкалкалоидов-винкристина и винбластина: парестезии, невралгические боли, атаксия, парез кишечника.

Поздние осложнения после высокодозной терапии с трансплантацией стволовых клеток у выживших больных по спектру не отличаются от таковых при стандартной терапии: вторые опухоли, стерильность, кардиоваскулярные, 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, остеопороз, хроническая печеночная и почечная недостаточность [32].

Заключение

Поздние токсические эффекты у излеченных больных ЛХ являются важными факторами в сокращении выживаемости пациентов. Оптимальная излечивающая терапия должна быть минимально достаточна и строго индивидуализирована согласно важнейшим прогностическим факторам. После определения рационального объема лечения необходимо принять все необходимые меры по минимализации 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 [2, 18, 42]; это должно способствовать снижению частоты основных поздних эффектов в будущем. 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. Ильин Н.В. Лимфома Ходжкина (болезнь Ходжкина) (лекция, часть I) // Вестник гематологии. – 2006. – т.2, №4. – С.51-58.
2. Ильин Н.В. Лимфома Ходжкина (болезнь Ходжкина) (лекция, часть II). // Вестник гематологии. – 2006. – т.3, №1. – С.65-70.
3. Коврыжкина Т.А., Ильин Н.В., Шендерова И.А., Смирнова Е.В. Лучевая терапия и вторые опухоли у больных лимфогранулематозом // Вопросы онкологии. – 2001. – т.47, №5. – С.626-631.
4. Николаева Е.Н. Оценка эффективности режима ускоренного мультифракционирования дозы в лучевом и комбинированном лечении больных лимфомой Ходжкина II-III стадии // Автореф. канд. диссертации. – СПб. – 2005. – 23 с.
5. 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. – Vol.22. – P.3139-3148.
6. Aleman B.M., Belt-Dusebout A.W., de Bruin M.L. et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma // Blood. – 2007. – Vol.109 (5). – P.1878-1886.
7. 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. – Vol.21. – P.3431-3439.
8. Aleman B.M., van Leeuwen F.E. Late toxicity in patients treated for Hodgkin's lymphoma // Hematology. – 2006. – Vol. 2 (issue 1). – P.172-179.
9. Bebringer K., Bzeuz 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. – Vol.23. – P.7555-7564.
10. 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. – Vol.11 (5). – P.979-988.
11. Blumenfeld Z., Dann E., Avivi I. Fertility after treatment for Hodgkin's disease. // Ann. of Oncol. – 2002. – Vol.13 (Suppl11). – P.138-1347.
12. Chapman M. Gonadal toxicity and teratogenicity / M.C. Perry (ed). The Chemotherapy Source Book. Williams and Wilkins, Baltimore. – 1992. – P.710-753.
13. Cosset J.-M. and Hoppe R.T. Pulmonary Late Effects After Treatment of Hodgkin's Disease / Hodgkin's Disease, edited by Mauch P.M. et al. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. – 1999. – P.633-645.
14. Dores 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. – Vol.20. – P.3484-3494.
15. 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. – Vol.20. – P.282-288.
16. Friedman D.L., Constine L.S. Late effects of treatment for Hodgkin lymphoma. // J. Natl. Canc. Netw. – 2006. – Vol.4 (3). – P.249-257.
17. Glanzmann C., Kaufmann P., Jenni R. et al. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease // Radiother. Oncol. – 1998. – Vol.46. – P.51-62.
18. 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. – Vol.62. – P.198-206.
19. Hancock S.L. Cardiovascular Late Effects After Treatment of Hodgkin's Disease / Hodgkin's Disease, edited by Mauch P.M. et al. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. – 1999. – P.647-659.
20. Hancock S.L., Tucker M.A. and Hoppe R.T. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease // JAMA. – 1993. – Vol.270. – P.1949-1955.
21. 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. – Vol.3 (suppl.4). – P.117-122.
22. Hoppe R.T. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality // Ann. of Oncol. – 1997. – Vol.8 (suppl. 1). – P.115-118.
23. Howell S.J., Sbalet S.M. Spermatogenesis after cancer treatment damage and recovery // J. Natl. Cancer. Inst. Monogr. – 2005. – P.12-17.
24. Kob E.S., Tran T.H., Heydari 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. – Vol.15. – P.2-13.
25. Konstantinidou P., Verrou E., Georgio E. et al. Prevalence of hepatitis B in with Hodgkin and non-Hodgkin's lymphomas / Haematologia. – 2006. – Vol.91 (Suppl.1). – P.267.
26. Kopelson G., Herwig K.J. The etiologies of coronary artery disease in cancer patients // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1978. – Vol.4. – P.895-906.
27. 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.
28. 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. – Vol.33 (4). – P.512-514.

29. 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. – P.233-238.
30. Sanna G., Lorizzo K., Rotmensz N. et al. Breast cancer in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma // Ann. of Oncol. – 2007. – Vol.18 (2). – P.288-292.
31. Sklar C. Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. – 2005. – P.25-27.
32. Socie G., Klingebiel T., Schwarze C. Late complications of HSCT / Haemopoietic Stem Cell Transplantation. Edited by: Apperley J., Carrears E., Gluckman E. et al., France. – 2004. – P.178-195.
33. Stewart J., Fajardo L. Radiation-induced heart disease. Clinical experimental aspects // Radiol. Clin. North Amer. – 1971. – №9. – P.511-531.
34. 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. – Vol.20 (1). – P.2108.
35. 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. – Vol.94. – P.182-192.
36. Travis L.B., Hill D., Dores G.M. et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma // J. Natl. Cancer Inst. – 2005. – Vol.97. – P.1428-1437.
37. van Leeuwen F.E., Swerdlow A.J., Valagussa P. and Tucker M.A. Second Cancers After Treatment of Hodgkin's Disease // Hodgkin's Disease, edited by Mauch P.M. et al. Published by Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. – 1999. – P.607-631.
38. van Leeuwen F.E., Klokman 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. – Vol.95. – P.971-980.
39. van Leeuwen F.E., Klokman 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. – Vol.18. – P.487-497.
40. 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. – Vol.21. – P.601-605.
41. Vose J., Constiue L., Sutcliffe S. Other complications of the treatment of Hodgkin's disease / Hodgkin's Disease, edited by Mauch P.M. et al. Published by Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. – 1999. – P.661-671.
42. Yabalom J. Principles, Indications, and Techniques of Radiation therapy of Lymphomas / The Lymphomas (Second Edition) Ed. by: Canellos G., Lister T.A., Young B. – 2006. – P.203-224.

Поступила в редакцию 30.05.2007 г.