



Борисевич М.В.¹, Марковец А.Ф.¹, Савич Т.В.¹, Лукашевич Л.Н.¹, Красько О.В.²

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Отдаленные последствия химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков Республики Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование – М.В. Борисевич; сбор материала, обработка, написание текста – А.Ф. Марковец; сбор материала, обработка – Т.В. Савич; сбор материала, формирование базы данных – Л.Н. Лукашевич; статистическая обработка данных – О.В. Красько.

Подана: 27.07.2022

Принята: 21.08.2022

Контакты: druglova@mail.ru

Резюме

В статье представлен анализ поздних осложнений химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ) у 95 пациентов 0–18 лет в Республике Беларусь. Пациенты получали программную терапию в рамках протокола DAL-HD-90(m). Выявлено, что в основном осложнения развивались в результате лучевого воздействия на органы и ткани. Риск отдаленных последствий у пациентов с ЛХ увеличивается с увеличением суммарных доз облучения. Полученные данные подтверждают необходимость снижения объемов лечения и уточнения показаний к лучевой терапии с учетом прогностических факторов, внедрения новых методик лучевой терапии и использования новых схем лечения пациентов детского возраста с ЛХ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, дети, подростки, химиолучевое лечение, протокол DAL-HD-90(m), отдаленные последствия



Borisevich M.¹, Markavets A.¹, Savich T.¹, Lukashevich L.¹, Krasko O.²

¹ Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Late Effects of Chemoradiotherapy of Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents of the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study, text writing, editing – Borisevich M.; material collection, processing, text writing – Markavets A.; material collection, processing – Savich T.; material collection, database formation – Lukashevich L.; statistical data processing – Krasko O.

Submitted: 27.07.2022

Accepted: 21.08.2022

Contacts: druglova@mail.ru

Abstract

The analysis of late complications of chemoradiotherapy of Hodgkin's lymphoma (HL) in 95 pediatric patients of the Republic of Belarus is presented. Patients 0 to 18 years old with LH received program therapy under the DAL-HD-90(m) protocol. It was revealed that complications mainly developed as a result of radiation exposure to organs and tissues. The risk of the complications increased with an increase in total radiation doses. The data obtained confirm the need to reduce the doses and indications for the use of radiation therapy in HL, taking into account prognostic factors, the introduction of new methods of radiation therapy and the use of new treatment regimens for children with HL.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, children, adolescents, chemoradiotherapy, DAL-HD-90(m) protocol, complications

■ ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) относится к злокачественным новообразованиям, результаты лечения которых превышают 90% как у детей, так и у взрослых. В Республике Беларусь 20-летняя общая выживаемость пациентов с ЛХ составляет $93\pm 1\%$, бессобытийная выживаемость – $85\pm 2\%$. Достижение высоких результатов стало возможным благодаря применению персонифицированного лечения – комбинированной химиолучевой терапии, подбора оптимальных схем химиотерапии с высокой эффективностью и низкой токсичностью [1]. Наряду с поиском новых возможностей для дальнейшего улучшения результатов лечения ЛХ все более актуальным направлением становится снижение токсичности терапии при сохраненной эффективности с целью уменьшения рисков отдаленных осложнений и улучшения качества жизни излеченных пациентов [2]. Накопленный опыт показывает, что пациенты, ставшие взрослыми, страдают от отдаленных последствий противоопухолевой терапии, которые требуют дополнительного лечения и ухудшают качество жизни, а зачастую приводят к инвалидизации.

Из-за благоприятного отдаленного прогноза у большинства пациентов ЛХ стала моделью для изучения отдаленных эффектов химиотерапии и лучевой терапии. Информация об отдаленных последствиях лечения требует постоянного обновления и важна в клинической практике.

Клинические регистры позволяют осуществить качественный анализ проведенного химиолучевого лечения, оценить точность соблюдения доз и сроков введения цитостатических лекарственных препаратов, полей и доз лучевой терапии, отследить судьбу пациентов на большом промежутке времени. Анализ поздних осложнений позволит совершенствовать схемы и методы терапии с целью минимизации отдаленных последствий и улучшения качества жизни излеченных пациентов.

В настоящей работе представлены результаты анализа частоты отдаленных осложнений после химиолучевого лечения у 95 детей и подростков с ЛХ в Республике Беларусь более чем за 15-летний период (1998–2012 гг.).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ частоты отдаленных осложнений после химиолучевого лечения детей и подростков с ЛХ в Республике Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 95 пациентов в возрасте 0–18 лет, диагноз «лимфома Ходжкина» которым был установлен в период с 1998 по 2012 год в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИ).

Критериями включения в исследование являлись следующие: 5 лет и более от даты окончания противоопухолевого лечения, ремиссия по ЛХ, единый протокол лечения. Критериями исключения являлись рецидив заболевания, сопутствующая патология на момент заболевания ЛХ.

Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 10 лет (2,5–14,9 года). Соотношение мальчиков и девочек – 1,6:1,0 (59 мальчиков и 36 девочек).

Основные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Лечение проводилось по протоколу DAL-HD-90(m), в основу которого был положен разработанный немецкими учеными протокол DAL-HD-90. Были применены модификации оригинального протокола, подразумевающие использование системной полихимиотерапии по схеме ОРРА с использованием прокарбазина для пациентов обоих полов, а также снижение дозовой нагрузки лучевой терапии для ЛХ I–III стадий распространения опухолевого процесса. Родители или законные представители пациентов подписывали информированное согласие на проведение терапии и согласие на обработку персональных данных. Для ретроспективного анализа использованы данные детского канцер-субрегистра. Диагноз ЛХ был подтвержден при морфологическом исследовании в 100% случаев. Пациентам с ЛХ осуществлялось стадирование согласно системе Энн-Арбор (стадии I и II свидетельствуют об ограниченном заболевании (локальные стадии); стадии III и IV – распространенный процесс). Дополнительно пациенты стратифицировались на 3 терапевтические группы (ТГ) в зависимости от стадии и системных симптомов группы В (не связанное с другими причинами повышение температуры выше 38 °С, потеря 10% и более от массы тела в течение предыдущих 6 месяцев или сильная ночная потливость).



Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов
Table 1
Clinical characteristics of patients

Показатель	n	%
Число пациентов	95	100,0
Возраст:		
<10 лет	50	52,6
>10 лет	45	47,4
Пол:		
мальчики	59	62,0
девочки	36	38,0
Терапевтическая группа (ТГ):		
ТГ1	23	24,0
ТГ2	24	25,0
ТГ3	48	51,0
Лучевая терапия (СОД):		
≤20 Гр	48	50,5
>20 Гр	47	49,5

Примечания: ТГ – терапевтическая группа; СОД – суммарная облучающая доза.

В качестве терапии первой линии пациенты с клиническими стадиями IA, IB, IIA (ТГ1, ранние стадии) получали лечение в объеме 2 циклов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ОРРА (винкристин, прокарбазин, преднизолон, адриамицин) вне зависимости от пола. Пациенты со стадиями IAE, IBE, IIAE, IIB, IIIA (ТГ2, промежуточные стадии) дополнительно получали 2 блока СОРР (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, прокарбазин). При стадиях IIIE, IIIAE, IIIB, IIIBE, IVA и IVB (ТГ3, продвинутые стадии) получали 2 блока ОРРА и 4 блока СОРР. После окончания ПХТ все пациенты получали лучевую терапию (ЛТ) на область инициального поражения. Стандартная суммарная облучающая доза (СОД) составляла 20 Гр (фракции по 2 Гр), дополнительно облучалась область с остаточной массой опухоли >50 мл в дозе 6–10 Гр. Легкие и почки не включали в программу ЛТ в случае полной регрессии опухолевых очагов в процессе ПХТ. ЛТ проводилась с использованием гамма-терапевтических установок с источником ⁶⁰Со и линейных ускорителей.

После окончания лечения все пациенты продолжали наблюдаться в РНПЦ ДОГИ с проведением обследования в декретированные сроки в объеме контроля качества ремиссии и оценки отдаленных осложнений лечения. Дополнительно анализировались выписки из медицинских карт, полученные по запросу учреждения из регионов проживания пациентов.

Анализ отдаленных осложнений выполнен по состоянию на май 2022 г. Медиана наблюдения за пациентами после окончания лечения составила 16,5 года (6,4–22,2 года). Отдаленные последствия были сгруппированы по классу нарушений, степени тяжести, категории, типу события.

Кодирование отдаленных последствий осуществлялось согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Оценивался кумулятивный показатель развития отдаленных последствий в общей группе пациентов и в зависимости от класса события. Временем наступления события считалось время от окончания лечения до даты события (отдаленного последствия/осложнения).

Кумулятивный показатель развития отдаленных последствий рассчитывался на основе кумулятивной функции инцидентности и представлен в тексте в виде процентов и стандартного отклонения на срок 15 лет. Сравнение показателей инцидентности осуществлялось с помощью критерия Грея [3].

Относительные риски рассчитывались с помощью полупараметрической регрессии Кокса. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1 [4].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании все пациенты получали такие противоопухолевые препараты, как алкилирующие агенты, антрациклины, винкаалкалоиды, лучевую терапию. При анализе отдаленных последствий за события принимались только те патологические состояния, которые вероятнее всего связаны с противоопухолевым лечением (химиотерапия, лучевая терапия). Отдаленные последствия зарегистрированы у 64 пациентов, из них у 28 (44%) человек выявлено более 1 события. Из 111 выявленных событий эндокринные нарушения составили 50 случаев, нарушения со стороны костно-мышечной системы – 14, сердечно-сосудистой системы – 9, нервной системы – 5, болезни глаз – 12, болезни уха – 1, болезни мочеполовой системы – 6, нарушения со стороны органов дыхания – 4, болезни желудочно-кишечного тракта – 10. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ выходят на первый план в числе осложнений, возникающих в отдаленном периоде у пациентов, получавших лечение по поводу ЛХ (рис. 1).

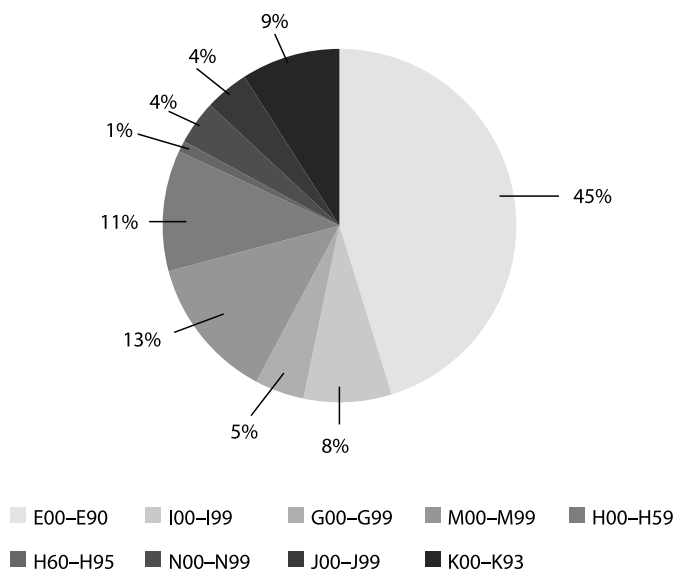


Рис. 1. Структура отдаленных последствий у пациентов с лимфомой Ходжкина по классам МКБ-10
Fig. 1. Structure of long-term effects in patients with Hodgkin lymphoma according to ICD-10 classes



Кумулятивная частота отдаленных последствий к 15 годам наблюдения за пациентами составила $68,4 \pm 5\%$. Нами проведен анализ влияния на частоту развития отдаленных осложнений противоопухолевой терапии таких факторов, как возраст, пол пациентов, терапевтическая группа, суммарная облучающая доза. По результатам однопараметрического анализа отмечено достоверное влияние возраста (старше 10 лет), пола (женский), терапевтической группы на частоту возникновения события

Таблица 2
Сравнительный анализ влияния факторов на кумулятивную частоту отдаленных последствий у пациентов с лимфомой Ходжкина
Table 2
Comparative analysis of the influence of factors on cumulative incidence of long-term complications in childhood Hodgkin lymphoma survivors

Фактор	Распределение по фактору	15-летняя кумулятивная частота событий (%)	Однопараметрический анализ		Многopараметрический анализ	
			HR (95% ДИ HR)	p	HR (95% ДИ HR)	p
Возраст	менее 10 лет (n=50)	62,0±7,0	ref	0,015	–	0,312
	более 10 лет (n=45)	73,9±7,2	1,9 (1,1–3,1)			
Пол	мужской (n=59)	63,7±6,7	ref	0,036	–	0,222
	женский (n=36)	76,1±7,5	1,7 (1,03–2,8)			
Лучевая терапия (СОД, Гр)	<20 Гр (n=48)	65,4±7,1	ref	0,747	–	0,610
	≥20 Гр (n=47)	72,3±7,2	1,09 (0,66–1,8)			
ТГ	1-я и 2-я ТГ (n=47)	56,8±7,5	ref	0,015	1,8 (1,06–3,0)	0,031
	3-я ТГ (n=48)	80,2±6,5	1,9 (1,1–3,1)			

Примечания: ТГ – терапевтическая группа; СОД – суммарная облучающая доза.

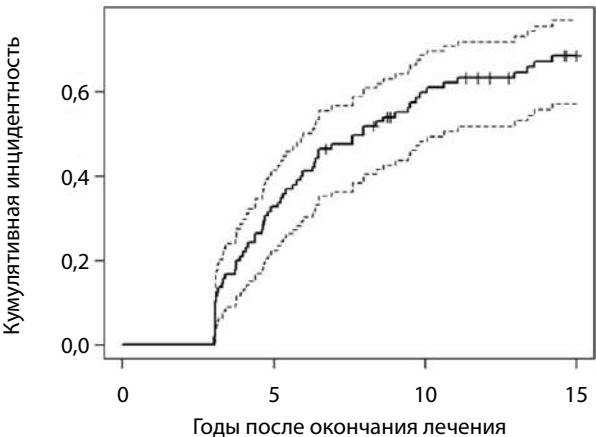


Рис. 2. Кумулятивная частота отдаленных последствий у пациентов с лимфомой Ходжкина
Fig. 2. Cumulative incidence of long-term complications in childhood Hodgkin lymphoma survivors

(табл. 2). При этом в многопараметрической модели достоверное влияние на развитие отдаленных последствий продемонстрировал фактор «терапевтическая группа» с большим числом событий у пациентов 3-й ТГ.

Показатель кумулятивной частоты отдаленных последствий у пациентов, излеченных от ЛХ в детском возрасте, растет с течением времени, что наглядно представлено на рис. 2.

Мы выявили также рост числа хронических состояний в отдаленном периоде: у некоторых пациентов регистрировались 2 и более события. В нашем исследовании расчет кумулятивного показателя развития отдаленных последствий проводился по дате наступления 1-го события. Некоторыми авторами показана роль кумулятивного показателя бремени отдаленных событий, при исследовании которого учитываются все события у одного наблюдаемого пациента (накопленный груз отдаленных событий) [5]. Исследования бремени отдаленных последствий являются перспективным направлением и найдут свое отражение в наших последующих работах в данном направлении, что важно для учета всех хронических состояний у пациентов, в том числе рецидивирующего характера.

Болезни эндокринной системы

С целью более детального изучения факторов, оказывающих влияние на развитие осложнений со стороны органов и систем, мы проанализировали события в разрезе отдельных классов МКБ-10.

Кумулятивная (15-летняя) частота развития осложнений со стороны эндокринной системы в группе исследования составила $54 \pm 5,4\%$ (рис. 3).

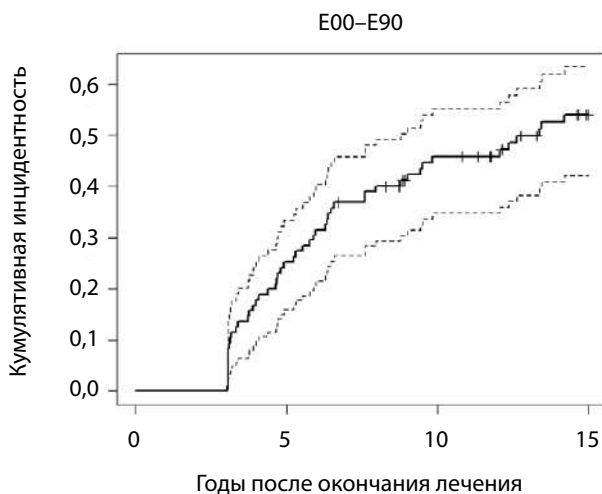


Рис. 3. Кумулятивная частота отдаленных осложнений со стороны эндокринной системы у пациентов с лимфомой Ходжкина

Fig. 3. Cumulative incidence of long-term endocrinopathies in childhood Hodgkin lymphoma survivors



Щитовидная железа оказалась наиболее чувствительной к воздействию противоопухолевой терапии как в плане канцерогенеза, так и в плане развития других патологических состояний. Основной вклад в развитие осложнений со стороны щитовидной железы вносит ЛТ на область шеи. В нашем исследовании кумулятивная частота указанных осложнений у пациентов, получивших ЛТ на область шеи, составила $56,6 \pm 5,5\%$ при отсутствии таковых в группе без ЛТ ($p=0,037$). Наиболее частым осложнением лучевой терапии области шеи у пациентов с ЛХ является гипотиреоз. В нашей работе лучевую терапию на область шеи получил 91 пациент (96%), из них гипотиреоз развился у 27 (30%) человек. При этом не было выявлено значимого влияния СОД на частоту развития гипотиреоза в отдаленном периоде: гипотиреоз развился у 16 (25%) пациентов, получивших ЛТ в СОД 20 Гр, и у 11 (39%) пациентов, получивших ЛТ в СОД >20 Гр ($p>0,05$).

По данным зарубежных авторов, дисфункция щитовидной железы у пациентов с ЛХ, получавших лечение в детском возрасте, развивается в период от 1 года до 10 лет после ЛТ и требует заместительной терапии у 20–30% пациентов [6]. Четырнадцать (52%) из 27 пациентов потребовалась заместительная терапия гормонами щитовидной железы.

Второй по частоте среди эндокринопатий у пациентов, излеченных от ЛХ, является дисфункция гонад. Большинство крупных исследований в указанном направлении посвящены изучению факторов, связанных со снижением вероятности успешной беременности, как со стороны женщин, так и со стороны мужчин [7]. По причине ограниченного числа пациентов, относительно небольшого периода наблюдения, тенденции к увеличению возраста реализации репродуктивной функции в общей популяции мы не проводили анализ указанных осложнений.

Болезни системы кровообращения

Благодаря постоянному совершенствованию протоколов лечения детей со злокачественными новообразованиями за счет ограничения суммарной дозы цитостатиков, повышению точности лучевых методов лечения острые кардиотоксические эффекты по частоте возникновения снижены до 1% [8]. Однако в литературе все чаще встречаются сообщения о повышении накопленного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний с годами у излечившихся от рака в детском возрасте [9].

В качестве патогенетических агентов при формировании дисфункции сердечно-сосудистой системы чаще всего рассматриваются антрациклиновые противоопухолевые препараты и лучевая терапия на область грудной клетки. Антрациклины, такие как доксорубин, часто используются в схемах противоопухолевого лечения пациентов детского возраста, в том числе с лимфомой Ходжкина. Установлены их дозозависимый кардиотоксический эффект и предрасполагающие факторы развития кардиомиопатии и заболеваний сосудов [10]. Однако на сегодняшний день нет четкого понимания влияния кумулятивной дозы антрациклинов на развитие сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших противоопухолевое лечение в детском возрасте. Лучевая терапия может послужить причиной развития перикардитов, заболеваний клапанного аппарата сердца, коронарных заболеваний сердца, а также кардиомиопатии и миокардиального фиброза [11, 12].

Следует отметить, что все пациенты в рамках лечения ЛХ до 2017 года получали лучевую терапию. В нашем исследовании 52 (55%) пациента получили ЛТ и на область шеи, и на грудную клетку. Кумулятивная (15-летняя) частота развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в группе исследования составила $12,1 \pm 3,9\%$ с учетом всех значимых событий ($n=9$), возникших в отдаленном периоде (рис. 4).

В структуре событий представлены 4 случая кардиомиопатии, 3 – аритмии, 1 – недостаточности митрального клапана, потребовавшей хирургической коррекции, 1 – артериальной гипертензии. В связи с небольшим числом событий мы не дифференцировали их по степени тяжести. Учитывая то, что кардиомиопатии зачастую имеют бессимптомное течение на начальных этапах развития, необходимо их активное выявление с помощью инструментальных методов исследования. В нашем исследовании пациентам, получавшим антрациклиновые антибиотики, лучевую терапию на область грудной клетки, шеи, также проводилось дополнительное обследование: ЭКГ, эхокардиограмма с оценкой фракции выброса левого желудочка, толщины стенки левого желудочка, оценка углеводного обмена и липидного профиля. У части пациентов анализировались выписки из медицинских карт с результатами обследования по месту их жительства.

Сравнительно небольшое число пациентов с кардиологическими осложнениями противоопухолевого лечения мы связываем с несколькими причинами. Во-первых, медиана изотоксической дозы по доксорубину в группе исследования составляла

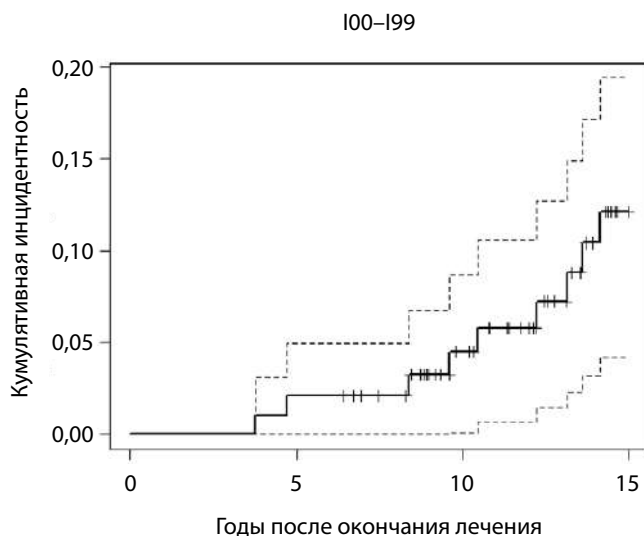


Рис. 4. Кумулятивная частота отдаленных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с лимфомой Ходжкина

Fig. 4. Cumulative incidence of long-term cardiovascular disease in childhood Hodgkin lymphoma survivors



160 мг/м² (120–250 мг/м²), что не превышало общепризнанное пороговое значение 450–500 мг/м². Во-вторых, длительность наблюдения за нашими пациентами была относительно небольшой – медиана составила 15,7 года. Так, по результатам одного крупного международного исследования (1279 пациентов с лимфомой Ходжкина) кумулятивная частота клинически значимых болезней системы кровообращения составила 2%, 5%, 10%, 16% и 23% к 5, 10, 15, 20 и 25 годам наблюдения соответственно [13].

К тому же в связи с небольшим периодом наблюдения в группе пациентов, завершивших лечение ЛХ в детском возрасте, не было зарегистрировано таких серьезных последствий кардиотоксичности, как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность. Помимо этого, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы могут носить бессимптомный характер и требуют регулярного инструментального обследования для их своевременного выявления [10].

Анализ отдаленных последствий у пациентов с ЛХ в нашем исследовании не продемонстрировал значимого влияния сочетания антрациклинов с лучевой терапией на область грудной клетки на развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

■ ВЫВОДЫ

Современные терапевтические подходы к терапии ЛХ у детей учитывают стратификацию по группам риска, которая определяет продолжительность и интенсивность химиотерапии, дозу облучения, используя для оценки ответа ПЭТ/КТ [14]. В Беларуси ПЭТ/КТ стала активно применяться для оценки статуса ремиссии и ответа на терапию у пациентов с ЛХ с 2017 года и была включена в план обязательных обследований на этапах промежуточного контроля. Однако до этого периода практически все пациенты получали лучевую терапию в рамках протокольного лечения. На сегодняшний день при проведении исследований по изучению отдаленных последствий у пациентов с ЛХ важно учитывать этот момент и подходить к анализу дифференцированно.

Проблема отдаленных последствий и качества жизни пациентов с ЛХ, излеченных в детском возрасте, привлекает многих исследователей. Чаще всего анализируются развитие вторых злокачественных опухолей, нарушение функции щитовидной железы, сердечно-сосудистой системы, нарушение фертильности [15, 16].

В нашем исследовании чаще всего наблюдались осложнения со стороны эндокринной системы, и в первую очередь щитовидной железы. Хотя ионизирующее облучение является основной причиной развития эндокринопатий, лечение алкилирующими препаратами также может приводить к их развитию [17]. По нашим данным, именно терапевтическая группа, предполагающая усиление химиолучевого лечения, оказалась решающей в развитии отдаленных последствий у пациентов с ЛХ.

По причине сравнительно небольшого периода наблюдения после завершения противоопухолевого лечения мы не получили данных о высокой кардиологической токсичности у наших пациентов. Тем не менее лицам, получившим антрациклины и лучевую терапию, показан регулярный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы [8].

Продemonстрировано, что практически каждый второй пациент, излеченный от ЛХ в детском возрасте, спустя 15–20 лет после завершения противоопухолевого

лечения может столкнуться с тем или иным отдаленным осложнением. В связи с этим на сегодняшний день актуальной является задача снижения интенсивности ПХТ и ЛТ у пациентов с благоприятным клиническим исходом, использования возможностей современной радиотерапевтической аппаратуры для проведения облучения с минимальным повреждением критических органов. Перспективной является разработка новых схем лечения ЛХ с включением таргетных противоопухолевых препаратов. Генетический скрининг для выявления потенциального риска развития вторичных злокачественных опухолей также может способствовать прогрессу в направлении персонализированного лечения ЛХ у детей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mauz-Körholz C., Metzger M.L., Kelly K.M. (2015) Pediatric hodgkin lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, no 27, pp. 2975–2985. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4853
2. Dörffel W. (2013) Treatment of children and adolescents with hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: Final results of the multinational trial GPOH-HD95. *J. Clin. Oncol.*, vol. 31, no 12, pp. 1562–1568. doi: 10.1200/JCO.2012.45.3266
3. Kalbfleisch J.D., Prentice R.L. (2011) *The statistical analysis of failure time data. 2nd.* John Wiley & Sons.
4. R Core Team (2022) *R: A language and environment for statistical computing.* R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: <https://www.R-project.org/>
5. Bhakta N., Liu Q., Yeo F. (2016) Cumulative burden of cardiovascular morbidity in paediatric, adolescent, and young adult survivors of Hodgkin's lymphoma: an analysis from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol.*, vol. 17, no 9, pp. 1325–1334.
6. Castellino Sh.M., Geiger A.M., Mertens A.C. (2011) Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*, vol. 117, no 6, pp. 1806–1816.
7. Brämswig J.H., Riepenhausen M., Schellong G. (2015) Parenthood in adult female survivors treated for Hodgkin's lymphoma during childhood and adolescence: a prospective, longitudinal study. *Lancet Oncol.*, vol. 16 (6), pp. 667–75.
8. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Sallan S.E. (2005) Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.*, vol. 23, no 1, pp. 2629–2636.
9. Lipshultz S.E., Landy D.C., Lopez-Mitnik G. (2012) Cardiovascular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy. *J Clin Oncol.*, vol. 30, no 10, pp. 1050–1057.
10. Armenian S.H., Armstrong G.T., Aune G. (2018) Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights in to Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. *Journal of clinical oncology*, vol. 36, no 21, pp. 2135–2144.
11. Adams M.J., Lipshultz S.E., Schwartz C. (2003) Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol*, vol. 13, no 3, pp. 346–356.
12. Curigliano G., Cardinale D., Dent S. (2016) Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.*, vol. 66, no 4, pp. 309–325.
13. Galper S.L., Yu J.B., Mauch P.M. (2011) Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood*, vol. 117 (2), p. 412.
14. Coyle M., Kostakoglu L., Evens A.M. (2016) The evolving role of response-adapted PET imaging in Hodgkin lymphoma. *Ther. Adv. Hematol.*, vol. 7, no 2, pp. 108–125.
15. Behringer K. (2004) Solid tumors in patients treated for Hodgkin's disease: A report from the German Hodgkins lymphoma Study Group. *Ann. Oncol.*, vol. 15, no 7, pp. 1079–85.
16. Bhatia S., Yasui Y., Robison L.L. (2003) High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: Report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol.*, vol. 21, no 23, pp. 4386–94.
17. Lin H.M.J., Teitell M.A. (2005) Second malignancy after treatment of pediatric hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol.*, vol. 27, no 1, pp. 28–36.
18. Schellong G., Pötter R., Brämswig J. (1999) 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. *J. Clin. Oncol.*, vol. 17, no 12, pp. 3736–44.
19. Dörffel W. (2013) Treatment of children and adolescents with hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: Final results of the multinational trial GPOH-HD95. *J. Clin. Oncol.*, vol. 31, no 12, pp. 1562–68. doi: 10.1200/JCO.2012.45.3266
20. Hudson M.M. (2004) Risk-adapted, combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, no 22, pp. 4541–50.