

Эффективность и токсичность терапии детей и подростков с лимфомой Ходжкина по протоколу GPOH-HD-2002

Д.А. Евстратов, Н.В. Мякова, А.В. Пшонкин, Ю.Г. Аbugова, Ю.Ю. Дьяконова,
С.А. Радыгина, Н.М. Ершов, Ю.Н. Ликарь, Л.А. Потапенко, Д.М. Коновалов,
Г.В. Терещенко, В.В. Фоминых

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Снижение долгосрочной выживаемости и фертильности – актуальные проблемы в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ) у детей и подростков. Частично эти проблемы можно решить редукцией лучевой терапии в группе пациентов с благоприятным прогнозом и заменой прокарбазина на этопозид и дакарбазин. В анализ были включены первичные пациенты в возрасте до 18 лет с впервые установленной классической ЛХ, получающие терапию в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ. Все пациенты получали терапию в период с 01.01.2012 по 01.12.2017 по модифицированному протоколу GPOH-HD-2002. В отличие от оригинального исследования, где девочки получали консолидацию блоками COPP, в нашем исследовании все пациенты вне зависимости от пола получали консолидацию блоками COPDAC. Анализировали результаты лечения 77 пациентов. Бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 88% (95% ДИ – 76,2–93,9%). У мальчиков и девочек БСВ статистически не различалась – 86,9% (95% ДИ – 67,8–94,7%) и 88,7% (95% ДИ – 67,3–96,1%) соответственно ($p = 0,9$), но имела достоверные различия у пациентов с E-поражением: у E+ пациентов – 72,7% (95% ДИ – 28,4–89,6), а у E-пациентов – 90,8% (95% ДИ – 77,8–96,2) ($p = 0,04$). Для оценки токсичности проанализированы 40 циклов OEPA и 44 блока COPDAC. Различий по показателю выживаемости мальчиков и девочек в нашем исследовании не выявлено. В индукционных блоках прокарбазин может быть полностью заменен на этопозид, а в консолидирующих блоках – на дакарбазин без выраженной токсичности. Вовлечение экстранодального участка, прилежащего или связанного с пораженным лимфатическим регионом, – прогностически неблагоприятный фактор, влияющий на снижение БСВ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, дети, подростки, GPOH-HD-2002

Контактная информация:

Евстратов Дмитрий Андреевич,
врач-гематолог отделения онкогематологии, НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: Evstratov.D.A@yandex.ru

Евстратов Д.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 49–54.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-49-54

Efficacy and toxicity of the treatment of children and adolescents with Hodgkin Lymphoma by GPOH-HD-2002 protocol

D.A. Evstratov, N.V. Myakova, A.V. Pshonkin, Yu.G. Abugova, Yu.Yu. Dyakonova, S.A. Radygina, N.M. Ershov,
Yu.N. Likar, L.A. Potapenko, D.M. Kononov, G.V. Tereschenko, V.V. Fominykh

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology,
Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

The reduction of long-term survival and fertility is still a problem in management of Hodgkin lymphoma in children and adolescents. These problems are partly solved by reduction of radiotherapy and changing procarbazine on etoposide and dacarbazine. We analyzed medical data of patients with HL < 18 years that were treated by modified OEPA-COPDAC protocol since 1.01.2012 to 01.12.2017. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. All patients despite gender didn't receive procarbazine. We analyzed data of 77 patients. Event-free survival (EFS) was 88% (95% CI 76.2–93.9%). EFS didn't differ between boys and girls 86.9% (95% CI 67.8–94.7%) and 88.7% (95% CI 67.3–96.1%) respectively ($p = 0,9$). EFS was significantly higher in patients without E-lesions compared with patients with E-lesions 90.8% (95% CI 77.8–96.2) and 72.7% (95% CI 28.4–89.6) respectively ($p = 0.04$). We analyzed toxicity of 40 cycles OEPA and 44 cycles COPDAC. Toxicity was acceptable. In our study we didn't detect significant difference in EFS in boys and girls. Procarbazine can be safely changed on etoposide in OEPA and dacarbazine in COPP in boys and girls with HL. E-lesions is a risk factor of inferior EFS.

Key words: Hodgkin Lymphoma, children, adolescents, GPOH-HD-2002, procarbazine

Evstratov D.A., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (1): 49–54.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-49-54

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Dmitry A. Evstratov, MD, Hematologist
in oncohematology department,
Dmitriy Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology, Immunology
Ministry of Healthcare of Russian
Federation.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: Evstratov.D.A@yandex.ru

Классическая лимфома Ходжкина (ЛХ) – это злокачественное лимфоидное новообразование В-клеточного происхождения, для которого характерно наличие одноядерных клеток Ходжкина и многоядерных клеток Рид–Штернберга, окруженных инфильтратом из неопухолевых мелких лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, гистиоцитов, плазматических клеток, фибробластов и коллагеновых волокон [1]. Заболеваемость ЛХ составляет 1,2:100000 детей и подростков до 19 лет [2]. В этой возрастной категории ЛХ – одна из наиболее хорошо излечиваемых опухолей [3]: общая 5-летняя выживаемость детей и подростков составляет 87–93% [4].

Но, несмотря на успехи терапии ЛХ, сохраняются и проблемы. Первая из них – снижение долгосрочной выживаемости. У пациентов, получавших терапию по протоколам группы *Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung* (DAL) с 1978 по 1995 год, 20-летняя выживаемость составила 90% и в последующие 10 лет снизилась до 80% у девочек и 81% у мальчиков, в том числе за счет поздних осложнений терапии [5]. Помимо повышения смертности за счет вторичных опухолей, сердечно-сосудистых заболеваний и неопухолевых заболеваний респираторного тракта, с течением времени растет число хронических заболеваний, связанных с проведенной ранее химиолучевой терапией. У 70% пациентов с ЛХ, переживших первые 5 лет от начала терапии, имеется хотя бы одно хроническое заболевание, а у 27% – инвалидизирующее или хроническое заболевание тяжелой степени, негативно влияющее на качество жизни [6].

Еще одна большая проблема – гонадотоксичность терапии. Известно, что прокарбазин – гонадотоксичный препарат [7]. Кумулятивная доза прокарбазина напрямую связана со снижением фертильности у мальчиков [8, 9]. У женщин применение прокарбазина влияет на развитие преждевременной недостаточности яичников – на 11% на каждые 1,4 г/м² кумулятивной дозы [10]. В исследовании DAL-HD-2002 показано, что прокарбазин в индукционных блоках может быть заменен у мальчиков на этопозид без потери эффективности. В этом исследовании прокарбазин не получали все мальчики: в индукционных блоках ОЕРА (винкристин, этопозид, прокарбазин, доксорубин) было добавлено одно введение этопозид, а в консолидирующих блоках СОРР (циклофосфан, прокарбазин, винкристин, преднизолон) прокарбазин заменили на дакарбазин (COPDAC). Разницы по показателю бессобытийной выживаемости между мальчиками и девочками не было [11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование поддержано Независимым этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России и утверждено решением Ученого совета. В анализ были включены пациенты с 0 до 18 лет, поступившие в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России с 01.01.2012 по 01.12.2017 с впервые установленной классической ЛХ. Все пациенты получали терапию по модифицированному протоколу GPOH-HD-2002. Учитывая результаты исследования DAL-HD-2002, демонстрирующие эффективность прокарбазина, с разрешения руководителя протокола GPOH (*G. Shellong*) в модифицированном протоколе все пациенты вне зависимости от пола получали консолидацию блоками COPDAC. Никто из пациентов не получал прокарбазин.

Блоки ОЕРА содержат: винкристин – 1,5 мг/м² (максимально – 2 мг) в 1-е, 8-е, 15-е сут; этопозид – 125 мг/м² в 1–5-е сут; преднизолон – 60 мг/м² в 1–15-е сут; доксорубин – 40 мг/м² в 1-е, 15-е сут.

Блоки COPDAC содержат: преднизолон – 40 мг/м² в 1–15-е сут; винкристин – 1,5 мг/м² (максимально – 2 мг) в 1-е, 8-е сут; циклофосфамид – 500 мг/м² в 1-е, 8-е сут; дакарбазин – 250 мг/м² в 1–3-и сут.

Стадирование проводили по системе Энн-Арбор (Котсуолдский пересмотр стадирования, принятый на конференции в Энн-Арбор). В зависимости от стадии заболевания пациентов стратифицировали на три терапевтические группы (ТГ): к ТГ1 относились пациенты со стадиями IA/B, IIA; к ТГ2 – со стадиями IEA/B, IIB, IIIA; к ТГ3 – со стадиями IIEB, IIIEA/B, IIIB, IV.

Гистологическое исследование проводила патологоанатомическая лаборатория нашего Центра, ее заключение основано на принятой в 2008 году классификации ВОЗ [1].

В зависимости от ТГ пациенты получали два индукционных блока ОЕРА с последующей оценкой сокращения опухоли. Пациенты ТГ1, достигшие полной ремиссии (сокращение объема всех измеряемых очагов на 95% и более; остаточный объем – не более 2 мл) и полного метаболического ответа по ПЭТ (*Deauville score* 1–2), не получали лучевую терапию (ЛТ). После диагностики в ТГ1 двух рецидивов эта группа риска была пересмотрена, и пациентам, не получающим ЛТ, назначали дополнительный блок COPDAC. Пациенты в ТГ2 и ТГ3 получали ЛТ по окончании химиотерапии в СОД 20 Гр на все вовлеченные области. При сохранении к моменту окончания химиотерапии остаточной опухоли в средостении объемом более 100 мл на нее дополнительно подводили 10 Гр до СОД 30 Гр. Токсичность химиотерапии оценивали по шкале, основанной на *Common Toxicity Criteria* [12].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы XLSTAT 2018 (Addinsoft, Франция). Вероятность общей выживаемости (ОВ) оценивали по методу Каплана–Майера на момент последнего наблюдения. Оценку вероятности развития рецидива, или прогрессии, или трансформации в зрелоклеточную В-клеточную лимфому проводили с помощью метода кумулятивной вероятности с указанием 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Оценку различий в кумулятивной вероятности в разных группах проводили с помощью теста *Gray* [13]. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p\text{-value} < 0,05$. Для выявления оптимального порогового значения непрерывных переменных использовали ROC-анализ.

Протокол был одобрен экспертной комиссией и этическим комитетом. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на лечение и обработку персональных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ были включены 77 пациентов, их характеристики представлены в таблице 1. Соотношение мальчиков к девочкам составило 1,8:1. Нодулярный склероз отмечен у 63 (81,8%) пациентов; смешанно-клеточный вариант – у 8 (10,4%); лимфоидное преобладание – у 3 (3,9%); гистологический вариант не был установлен у 3 (3,9%).

Медиана возраста пациентов составила 14,1 года (IQR 10,1–15,8); медиана времени наблюдения – 3,3 года (от 0,22 да 6,85 года). События были зарегистрированы у 7 пациентов: у 4 – прогрессия заболевания, у 2 – ранний рецидив, у 1 пациента – трансформация в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому. Были зарегистрированы две смерти пациентов в ремиссии: в одном случае смерть наступила от церебро-васкулярного заболевания, во втором – по неустановленным причинам. Общая выживаемость составила 91,4% (95% ДИ – 80–100%); бессобытийная выживаемость (БСВ) – 88% (95% ДИ – 76,2–93,9%). Разница в БСВ в ТГ1, ТГ2 и ТГ3 не обнаружена. Зависимость БСВ от возраста также не зафиксирована (AUC = 0,46). У мальчиков и девочек БСВ статистически не отличалась – 86,9% (95% ДИ – 67,8–94,7%) и 88,7% (95% ДИ – 67,3–96,1%) соответственно ($p = 0,9$). Гистологический вариант также не показал различий в БСВ.

В зависимости от вовлечения экстранодального участка (литера E), прилежащего к пораженному лимфатическому региону или связанного с ним (E-поражение), БСВ имела достоверные различия. У E+ пациентов БСВ составляла 72,7% (95% ДИ

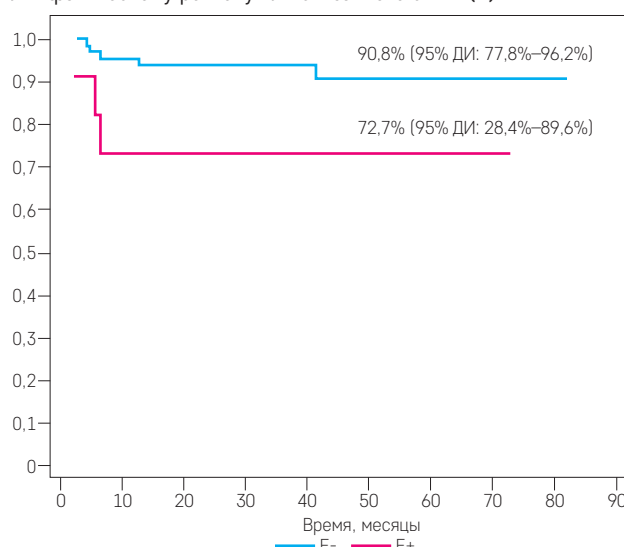
Таблица 1
Характеристика пациентов

Параметр	Кол-во пациентов	5-летняя БСВ (95% ДИ), %	<i>p</i>
Мальчики	50	86,9 (67,8–94,7)	0,9
Девочки	27	88,7 (67,3–96,1)	
I стадия	6	100	0,22
II стадия	31	80 (53,5–91,4)	
III стадия	20	100	
IV стадия	20	85 (57,4–94,7)	
A	29	92,9 (72,8–98,1)	0,44
B	48	85,2 (67,5–93,3)	
E+	11	72,7 (28,4–89,6)	0,04
E-	66	90,8 (77,8–96,2)	
Bulky +	50	89,6 (71,8–96,2)	0,39
Bulky -	27	85 (63–93,9)	
ТГ1	18	87,8 (55,4–96,7)	0,97
ТГ2	20	87,7 (53,6–96,7)	
ТГ3	39	89,6 (73,7–95,9)	
Нодулярный склероз	63	88,9 (75,7–95)	0,35
Лимфоцитарное преобладание	3	100	
Смешанноклеточный вариант	8	75 (17–92,5)	

Примечание: A – отсутствие B-симптомов; B – наличие хотя бы одного B-симптома; E – вовлечение экстранодального участка, связанного с пораженным лимфатическим регионом или прилежащего к нему; Bulky – объем опухоли > 200 мл, ТГ – терапевтическая группа.

Рисунок

Бессобытийная выживаемость в зависимости от вовлечения экстранодального участка, прилежащего к пораженному лимфатическому региону или связанного с ним (E)



Примечание: «E+» – наличие E-поражения; «E-» – отсутствие E-поражения.

Таблица 2

Токсичность блоков ОЕРА, %

Показатель	0-я степень	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Лейкоциты	5 (0–11,7)	12,5 (2,3–22,7)	25 (11,6–38,4)	25 (11,6–38,4)	32,5 (18–47)
Нейтрофилы	12,5 (2,3–22,7)	2,5 (0–7,4)	12,5 (2,3–22,7)	7,5 (0–15,7)	65 (50,2–79,8)
Тромбоциты	80 (67,6–92,4)	2,5 (0–7,3)	7,5 (0–15,7)	10 (0,7–19,3)	0
Гемоглобин	15 (3,9–26)	17,5 (5,7–29,3)	50 (34,5–65,5)	17,5 (5,7–29,3)	0
Рвота	72,5 (58,7–73,3)	25 (11,6–38,4)	2,5 (0–7,3)	0	0
Стоматит	90 (80,7–99,3)	10 (0,7–19,3)	0	0	0
Гипертензия	75 (61,6–88,4)	5 (0–11,8)	15 (3,9–26,10)	5 (0–11,8)	0
Гипергликемия	52,5 (37–68)	32,5 (18–47)	12,5 (2,3–22,7)	2,5 (0–7,3)	0
АЛТ/АСТ	55 (39,6–70,4)	42,5 (27,2–57,8)	2,5 (0–7,3)	0	0
Билирубин	90 (80,7–99,3)	7,5 (0–15,7)	2,5 (0–7,3)	0	0
Креатинин	82,5 (70,7–94,3)	15 (3,9–26,1)	2,5 (0–7,3)	0	0

Таблица 3

Токсичность блоков COPDAC, %

Показатель	0-я степень	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Лейкоциты	45,5 (30,7–60,2)	36,4 (22,2–50,6)	15,9 (5,1–26,7)	2,3 (0–6,7)	0
Нейтрофилы	50 (35,2–64,8)	27,3 (14,1–40,4)	15,9 (5,1–26,7)	0	6,8 (0–14,3)
Тромбоциты	100				
Гемоглобин	65,9 (51,9–79,9)	18,2 (6,8–29,6)	15,9 (5,1–26,7)	0	0
Рвота	97,7 (93–100)	2,3 (0–7)	0	0	0
Стоматит	100	0	0	0	0
Гипертензия	91 (82,4–99,4)	4,5 (0–10,7)	0	4,5 (0–10,7)	0
Гипергликемия	68,2 (54,4–81,9)	29,5 (16–43)	2,3 (0–6,7)	0	0
АЛТ/АСТ	63,6 (49,4–77,9)	34 (20,1–48,1)	2,3 (0–6,7)	0	0
Билирубин	95,5 (89,3–100)	4,5 (0–10,7)	0	0	0
Креатинин	77,3 (64,9–89,7)	22,7 (10,3–35,1)	0	0	0

– 28,4–89,6), а у Е- пациентов – 90,8% (95% ДИ – 77,8–96,2) ($p = 0,04$) (рисунк 1).

В ТГ1 лучевую терапию получили 6 (33%) из 18 пациентов. Статистически достоверной разницы по показателю БСВ между пациентами, получившими и не получившими ЛТ, не отмечено.

Для оценки токсичности проанализированы 40 блоков ОЕРА (таблица 2). Токсичность 4-й степени зарегистрирована только со стороны лейкоцитарного ростка и нейтрофилов. Блоки ОЕРА не обладали выраженной гепато- и нефротоксичностью. Все пациенты получали адекватную противорвотную профилактику; в 27,5% случаев возникала прорывная рвота с интенсивностью не выше 2-й степени. Медиана продолжительности нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов; АКН < 500 в мкл) составила 4 дня (интерквартильная широта – 0–6 дней).

При анализе блоков COPDAC ($n = 44$) токсичность 3–4-й степени была выявлена со стороны лейкоцитарного ростка, нейтрофилов и артериальной гипертензии (таблица 3); а в остальных случаях не превышала 2-й степени. На фоне адекватной противорвотной профилактики прорывная рвота развивалась только в 2,3% (95% ДИ – 0–7%) случаев. Медиана продолжительности нейтропении (АКН < 500 в мкл) составляла 0 дней (от 0 до 7 дней).

Тромботические осложнения у детей и подростков с лимфомой Ходжкина мы описали ранее [14].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной статье проанализированы результаты лечения пациентов по модифицированному протоколу GPOH-HD-2002, в котором ни один пациент не получал прокарбазин. Результаты оригинального исследования GPOH-HD-2002 показали, что различий в БСВ у мальчиков и девочек нет, при условии, что девочки получали консолидирующие блоки COPP. В нашем исследовании не обнаружено различий в выживаемости мальчиков и девочек, из этого следует, что в индукционных блоках прокарбазин может быть полностью заменен на этопозид, а в консолидирующих блоках – на дакарбазин.

По результатам проведенного исследования выявлено, что вовлечение экстранодального участка, прилежащего к пораженному лимфатическому региону или связанного с ним, – прогностически неблагоприятный фактор, влияющий на снижение БСВ.

Блоки ОЕРА и COPDAC оказались достаточно безопасными. Серьезной (3–4-й степени) токсичности, кроме гематологической, у подавляющего большинства пациентов мы не регистрировали. Эти блоки можно проводить амбулаторно.

В данном исследовании позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ/КТ) для диа-

гностики стадии поражения и оценки ответа после 2-го блока по техническим причинам проводили не всем пациентам, но, учитывая международные и отечественные клинические рекомендации, всем пациентам с лимфомой Ходжкина рекомендуется проводить ПЭТ/КТ для первичного стадирования и оценки промежуточного ответа. По результатам протокола Euro-Net C1, в котором пациенты с полным метаболическим ответом после двух блоков не получали облучения (доклад по промежуточным результатам на ISHL 10, Кельн, 2016), выживаемость в группах облученных и необлученных пациентов достоверно не различалась (БСВ – 88%). Учитывая эти данные и все более широкое применение ПЭТ/КТ в клиниках РФ, использование метаболического ответа на индукцию в качестве критерия для проведения консолидирующей лучевой терапии должно быть внедрено в следующих протоколах терапии для пациентов всех терапевтических групп.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Evstratov D.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

Myakova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Pshonkin A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Abugova Y.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5201-6475>

Dyakonova Y.Y. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8725-7532>

Radygina S.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7696-1153>

Ershov N.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2677-367X>

Likar Y.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Potapenko L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0562-4720>

Kononov D.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Tereschenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Fominykh V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2294-0821>

Литература

1. Swerdlow S., Campo E., Lee Harris N., Jaffe S.E., Pileri A.S., Stein H., et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC, 2008.
2. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., Miller D., Bishop K., Altekruse S.F., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
3. Smith M.A., Altekruse S.F., Adamson P.C., Reaman G.H., Seibel N.L. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 2014; 120 (16): 2497–506.
4. Clavel J., Steliarova-Foucher E., Berger C., Danon S., Valerianova Z. Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978–1997): report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42 (13): 2037–49.
5. Schellong G., Riepenhausen M., Ehlert K., Brämswig J., Dörffel W., Schmutzler R.K., et al. German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence – an observational study with up to 33-year follow-up. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111 (1–2): 3–9.
6. Castellino S.M., Geiger A.M., Mertens A.C., Leisenring W.M., Toze J.A., Goodman P., et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2011; 117 (6): 1806–16.
7. Kreuser E.D., Xiros N., Hetzel W.D., Heimpel H. Reproductive and endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987; 113 (3): 260–6.
8. Brämswig J.H., Heimes U., Heiermann E., Schlegel W., Nieschlag E., Schellong G. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function: Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer* 1990; 65 (6): 1298–302.
9. Gerres L., Brämswig J.H., Schlegel W., Jürgens H., Schellong G. The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1998; 83 (10): 2217–22.
10. Biasoli I., Falorio S., Luminari S., Spector N., Federico M. Fertility in female survivors of Hodgkin's Lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34 (1): 48–53.
11. Mauz-Körholz C., Hasenclever D., Dörffel W., Ruschke K., Pelz T., Voigt A., et al. Procarbazine-free OEPACOPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (23): 3680–6.
12. Trotti A., Byhardt R., Stetz J., Gwede C., Corn B., Fu K., et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Apr 1; 47 (1): 13–47.
13. Gray R.J. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988; 16: 1141–54.
14. Евстратов Д.А., Жарков П.А., Пшонкин А.В., Абугова Ю.Г., Дьяконова Ю.Ю., Ершов Н.М. и др. Венозные тромбозы у детей и подростков с лимфомой Ходжкина. *Педиатрия* 2018; 97 (4): 30–6.