

ГОНАДОТОКСИЧНОСТЬ РИСК-АДАПТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА, ПРОВЕДЕННОЙ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Д.Н. Курочкина¹, Д.А. Звягинцева², С.А. Кулева², Е.В. Цырлина²

¹ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

GONADOTOXICITY OF RISK-ADAPTED THERAPY OF HODGKIN'S LYMPHOMA CONDUCTED IN CHILDHOOD AND ADOLESCENT AGE

D.N. Kurochkina¹, D.A. Zvyagintseva², S.A. Kuleva², E.V. Tsyrlina²

¹ St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncologic), Saint-Petersburg, Russia

² N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg, Russia

Цель исследования: оценка гонадотоксичности современных программ терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ) у детей и подростков; выделение факторов лечения, связанных с повреждающим воздействием на половые железы. **Методы.** Все пациенты, участвовавшие в исследовании, получали риск-адаптированные программы терапии: DAL-HD (немецкая рабочая группа по изучению лимфомы Ходжкина у детей) и оригинальный протокол СПбЛХ, разработанный Санкт-Петербургской группой ученых. Число циклов полихимиотерапии и режим лучевой терапии зависели от группы риска, к которой относился ребенок. С 2010 г. у детей, стратифицированных в группу неблагоприятного прогноза, программа терапии состояла из 6 курсов BEACOPP-базовый (программа «ранней интенсификации»). **Результаты.** Обработке подверглись сведения о 52 пациентах с ЛХ, лечившихся в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 1993 по 2015 г. Средний возраст больных, у которых оценивалась фертильность, составил 24±0,9 года. Наибольшим гонадотоксичным действием обладали программа DAL-HD и схема химиотерапии (BEACOPP-базовый), меньшим – программа СПбЛХ. Угнетение фертильной функции отмечено у 42,9% пациентов группы DAL-HD и 13,2% группы BEACOPP-базовый; у больных группы СПбЛХ гипофункции половых желез отмечено не было. При статистическом анализе выявлено, что на развитие фертильной дисфункции значительно влияли облучение лимфатических узлов, расположенных ниже диафрагмы ($p=0,00685$), использование программ DAL-HD и «ранней интенсификации» ($p=0,0000$), возраст на момент лечения младше 12 лет ($p=0,00017$), кумулятивная доза циклофосфида, превысившая 3900 мг/м² ($p=0,00001$), прокарбазина – выше 3000 мг/м² ($p=0,00013$). **Заключение.** Программы лечения ЛХ DAL-HD и BEACOPP-базовый сопровождаются осложнениями со стороны фертильной функции в отличие от программы СПбЛХ, при которой в изучаемые сроки такие нарушения не определялись. К основным терапевтическим факторам, оказывающим гонадотоксичный эффект, относится применение алкилирующих агентов, а также лучевой терапии на лимфатические коллекторы, расположенные ниже диафрагмы.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, гонадотоксичность, алкилирующие препараты, лучевая терапия

Objective: assessment of the gonadotoxicity of modern treatment regimens for Hodgkin's lymphoma (HL) in children and adolescents; identification of treatment factors associated with impairment of sexual glands. **Methods.** All patients participating in the study received risk-adapted treatment programs: DAL-HD (German working group for the study of Hodgkin's lymphoma in children) and the original SPbHL protocol developed by the St. Petersburg group of scientists. The number of cycles of polychemotherapy and the regimen of radiation therapy depended on the risk group to which the child belonged. Since 2010, in children, stratified in the group of unfavorable prognosis, the treatment program consisted of 6 courses of BEACOPP-basic («early intensification» program). **Results.** Data of 52 patients with HL treated in the department of chemotherapy and combined treatment of malignant tumors in children of the N.N. Petrov NMRC of Oncology from 1993 to 2015 were analyzed. The mean age of patients who underwent assessment of fertility was 24±0.9 years. The greatest gonadotoxic effect was possessed by the DAL-HD program and the chemotherapy regimen (BEACOPP-basic), the smaller – by the SPbHL program. Inhibition of fertile function was detected in 42.9% of patients in the DAL-HD group and in 13.2% of patients in the BEACOPP-basic group; there was no hypofunction of the sexual glands in patients in the SPbHL group. Statistical analysis revealed that the development of fertility dysfunction was significantly affected by irradiation of the lymph nodes located below the diaphragm ($p=0.00685$), the use of DAL-HD programs and «early intensification» programs ($p=0.0000$), age at the time of treatment younger than 12 years ($p=0.00017$), a cumulative dose of cyclophosphamide exceeding 3900 mg/m² ($p=0.00001$), and procarbazine above 3000 mg/m² ($p=0.00013$). **Conclusion.** DAL-HD and BEACOPP-basic treatment programs for HL are accompanied by development of fertile dysfunction, in contrast to the SPbLH program, in which such violations were not observed during the study period. The main therapeutic factors that exert a gonadotoxic effect include the use of alkylating agents as well as radiotherapy for lymph collectors located below the diaphragm.

Key words: Hodgkin's lymphoma, gonadotoxicity, alkylating drugs, radiation therapy

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – одна из эффективно излечиваемых злокачественных опухолей у детей [1, 2]. По данным ACS (American Cancer Society – Американская ассоциация рака), 5-летняя общая выживаемость среди взрослых и детей, страдающих ЛХ, зависит от группы риска и в среднем составляет от 86 до 98%, при этом выживаемость пациентов благоприятного прогноза приближается к 100% [2, 3]. Основным подходом к лечению ЛХ служит комбинация полихимиотерапии (ПХТ) с консолидирующей лучевой терапией (ЛТ). Сочетание этих методов лечения не только улучшает противоопухолевый эффект, но и оказывает выраженное повреждающее действие на железы внутренней секреции, что может приводить к возникновению заболеваний щитовидной железы (гипотиреоз, гиперпаратиреоз, доброкачественные и злокачественные новообразования), нарушению функции гонад (бесплодие, азооспермия, различные нарушения менструального цикла) [4–7]. Несмотря на снижение токсичности современных режимов ПХТ, их комбинация с ЛТ на область малого таза все же приводит к развитию длительной азооспермии у 90–100% мужчин и преждевременной недостаточности яичников у 5–25% женщин в возрасте до 30 лет [5, 7].

Целью исследования была оценка гонадотоксичности современных программ терапии ЛХ у детей и подростков; выделение факторов лечения, связанных с повреждающим воздействием на половые железы.

Методы

Ко всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, были применены риск-адаптированные программы терапии: DAL-HD (немецкая рабочая

группа по изучению ЛХ у детей) и оригинальный протокол СПбЛХ, разработанный Санкт-Петербургской группой ученых (проф. Б.А. Колыгин, д.м.н. С.А. Кулева). В обеих программах применена стратификация пациентов на группы риска в зависимости от наличия прогностически неблагоприятных факторов. В программе DAL-HD выделено три терапевтические группы (ТГ) пациентов: 1-я включала пациентов с I–IIA-стадиями; 2-я – с IIAE-, IIIB-, IIIA-; 3-я ТГ – с IIIE-, IIIEA/B-, IIIB-, IVA/B-стадиями. Число циклов ПХТ и режим ЛТ зависели от группы риска, в которую был включен ребенок: в 1-й ТГ проводили 2 цикла ПХТ по схеме ОРРА, во 2-й – 2ОРРА+2СОРР, в 3-й – 2ОРРА+4СОРР (табл. 1).

В программе СПбЛХ объем лечения также зависел от стратификационной группы, к которой принадлежал больной, при этом был использован прогностический индекс (ПИ), являющийся арифметической суммой факторов, выделенных при статистико-математической обработке ретроспективного материала, неблагоприятно влияющих на прогноз заболевания. К такого рода факторам отнесены возраст больного (11 лет и старше), наличие общих симптомов, биологическая активность процесса, размеры наибольшего конгломерата лимфатических узлов 5 см и более и/или медиастинально-торакальный индекс более 0,33, стадия IVb или наличие любого экстранодального поражения. Больным 1-й группы риска с ПИ=0–2 проведено 2 цикла ПХТ по схеме VBVP, 2-й с ПИ=3–4 – 4 цикла ПХТ в альтернирующем режиме (VBVP/ABVD/VBVP/ABVD), пациенты 3-й группы риска с ПИ=5–6 получили 6 циклов ПХТ в том же альтернирующем режиме. С 2010 г. у детей, стратифицированных в группу неблагоприятного

прогноза, программа терапии состояла из 6 курсов ВЕАСОРР-базовый (программа «ранней интенсификации») (табл. 2).

После завершения индукционной ПХТ с целью консолидации ремиссии всем больным проведена ЛТ. Согласно программе DAL-HD, облучению подверглись все первично пораженные зоны, а иногда и смежные, суммарная очаговая доза (СОД) при этом зависела от полноты ремиссии и колебалась от 30 до 45 Гр. В программе СПбЛХ проведено облучение только манифестировавших очагов поражения; при выборе СОД-облучения, полученной после лекарственной терапии, использован принцип response-adapted: при достижении полной ремиссии или при уменьшении размеров конгломератов в результате ПХТ на 75% и более СОД составляла 25 Гр; при регрессе опухолевых масс менее чем на 75% – 30–36 Гр.

Основное различие данных лечебных программ состояло в том, что в программе СПбЛХ благодаря стратификации всех пациентов на группы риска и использования схем ПХТ в альтернирующем режиме удалось максимально снизить кумулятивные дозы алкилирующих агентов и антрациклиновых антибиотиков – препаратов, обладающих высоким потенциалом гонадо- и кардиотоксичности (табл. 3).

Так, кумулятивная доза прокарбазина для пациентов 1–3-й групп риска программы DAL-HD составила 3000 мг/м², 5800, 8700 мг/м² соответственно. В лечении пациентов 1-й группы риска программы СПбЛХ алкилирующие агенты не были использованы, в лечении больных 2-й и 3-й групп применялся менее гонадотоксичный агент дакарбазин (1500 и 2250 мг/м² соответственно).

Для оценки овариального резерва и тестикулярной функции у молодых

Таблица 1. Режим введения и дозы цитостатиков в протоколе DAL-HD

Схема	Интервал между циклами	Препараты	Дозы и режим введения цитостатиков
ОРРА	28 дней	Винкристин Прокарбазин Преднизолон Адриамицин	1,5 мг/м ² в 1-й, 8-й и 15-й дни 100 мг/м ² в 1–15-й дни 60 мг/м ² в 1–15-й дни 40 мг/м ² в 1-й и 15-й дни
СОРР	28 дней	Циклофосфамид Винкристин Прокарбазин Преднизолон	500 мг/м ² в 1-й и 8-й дни 1,5 мг/м ² в 1-й и 8-й дни 100 мг/м ² в 1–14-й дни 40 мг/м ² в 1–14-й дни

Таблица 2. Режим введения и дозы цитостатиков в протоколе СПБЛХ

Схема	Интервал между циклами	Препараты	Дозы и режим введения цитостатиков
VBVP	21 день	Винбластин Блеомицин Вепезид Преднизолон	6 мг/м ² в 1-й и 8-й дни 10 мг/м ² в 1-й день 100 мг/м ² в 1–5-й дни 40 мг/м ² в 1–8-й дни
ABVD	28 дней	Винбластин Блеомицин Доксорубин Дакарбазин	6 мг/м ² в 1-й и 8-й дни 10 мг/м ² в 1-й и 15-й дни 25 мг/м ² в 1–15-й дни 375 мг/м ² в 1-й и 15-й дни
BEACOPP- базовый	21 день	Вепезид Циклофосамид Доксорубин Прокарбазин Преднизолон Винкрестин Блеомицин	100 мг/м ² в 1–3-й дни 650 мг/м ² в 1-й день 25 мг/м ² в 1-й день 100 мг/м ² в 1–5-й дни 40 мг/м ² в 1–14-й дни 1,5 мг/м ² в 8-й день 10 мг/м ² в 8-й день

мужчин и женщин (средний возраст – 24±0,9 года), получавших лечение по программам DAL-HD и СПБЛХ в детском и подростковом возрасте, собирали данные анамнеза, определяли концентрацию антимюллерового гормона и ингибина В (референсные значения АМГ – 4–6,8 нг/мл, ингибина В – 23–260 нг/мл). Женщины проходили обследование на 3–4-й день менструального цикла.

Результаты исследования

Обработке подверглись сведения о 52 пациентах с ЛХ, лечившихся в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1993 по 2015 г. Мальчиков было 23 (44,2%), девочек – 29 (55,8%), соотношение по полу 1:1. Средний возраст на момент лечения составил 13,1 года (3–17 лет).

Согласно программе DAL-HD, были пролечены 14 (26,9%) человек, согласно СПБЛХ – 38 (73,1%). Группы больных существенно не различались по полу, возрасту, стадии заболевания (табл. 4). В программе СПБЛХ отмечено преобладание пациентов 2-й

группы риска – 23 (60,5%) человека, во 2-ю группу риска программы DAL-HD был включен только 1 (7,2%) пациент (p=0,0005; табл. 4).

Средний возраст пациентов, лечившихся по программе DAL-HD, составил 29 (24–35) лет, средний период наблюдения – более 17 (11–22) лет. Угнетение фертильной функции отмечено у 6 (42,9%) обследованных, у 8 (57,1%) уровень половых гормонов был в пределах нормы. Гипофункция гонад была характерной больше для мужчин – 5 (35,7%) человек, снижение овариального резерва зарегистрировано у 1 (7,1%) пациентки. Большинство обследованных состояли в браке, в 6 семьях были дети, в 2 – по 2 ребенка.

Средний возраст пациентов, пролеченных по программе СПБЛХ, на момент обследования составил 19 (от 7 до 30) лет, средний период наблюдения превысил 5 лет (от 6 месяцев до 13,5 года). Из 38 обследованных снижение фертильной функции было выявлено у 5 (13,2%) пациентов: у 3 (7,9%) молодых мужчин и 2 (5,3%) женщин (при нормальном менструальном цикле). Эти пациенты принадле-

жали к группе «ранней интенсификации» и получали терапию по схеме BEACOPP-базовый. У остальных 33 (86,8%) пациентов, пролеченных по программе СПБЛХ, нарушений фертильной функции выявлено не было. В 9 (23,7%) семьях были дети (табл. 4).

Проведение ЛТ ниже уровня диафрагмы статистически значимо повышало частоту возникновения гипофункции половых желез, данное нарушение было выявлено у 37,5% [16,6–58,3%] пациентов, в группе пациентов без ЛТ снижение фертильной функции выявлено в 7,1% [0,3–17,3%] случаев (p=0,00685; рис. 1).

В табл. 5 представлены результаты однофакторного дисперсионного анализа, согласно которому F>F_{табл.} (7,95>2,02; p=0,006845), что доказывает правильность утверждения о значимой доле влияния ЛТ, направленной на лимфатические коллекторы ниже диафрагмы, на риск возникновения фертильных дисфункций.

Лечение пациентов, согласно риск-адаптированной программе DAL-HD, а также пациентов программы «ранней интенсификации», пролеченных с использованием схем BEACOPP-

Таблица 3. Кумулятивные дозы использованных препаратов

Группа	Прокарбазин, мг/м ²	Дакарбазин, мг/м ²	Винбластин, мг/м ²	Циклофосфан, мг/м ²
Программа DAL-HD				
1-я группа риска	3000	–	–	–
2-я группа риска	5800	–	–	2000
3-я группа риска	8700	–	–	3000
Программа СПБЛХ				
1-я группа риска	–	–	24	–
2-я группа риска	–	1500	48	–
3-я группа риска	–	2250	72	–
BEACOPP-базовый	3000	–	–	3900



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

XIII Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва  **Крокус Экспо** ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru



120
лет

со дня рождения
И.А. Кассирского

- 13-14 сентября, **Хабаровск**, 46-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ www.khabarovsk.rnmot.ru
- 20-21 сентября, **Архангельск**, 47-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ www.arhangelsk.rnmot.ru
- 4-5 октября, **Новосибирск**, VI Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока www.novosibirsk.rnmot.ru
- 11-12 октября, **Самара**, 48-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ www.samara.rnmot.ru
- 1-2 ноября, **Екатеринбург**, IV Съезд терапевтов Уральского федерального округа www.ural.rnmot.ru
- **21-23 ноября, Москва, XIII Национальный Конгресс терапевтов** www.congress.rnmot.ru
- 13-14 декабря, **Чебоксары**, 49-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ www.cheboksary.rnmot.ru

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:


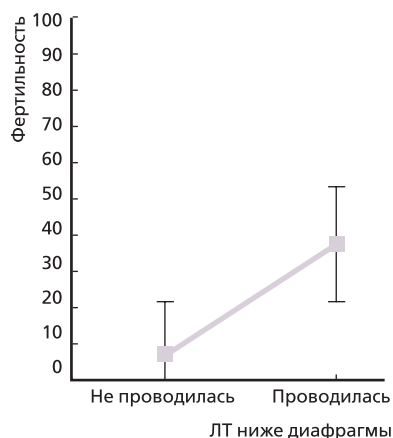
 ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 419-08-68
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Рис. 1. Влияние ЛТ, проводимой на лимфоколлекторы ниже диафрагмы, на риск развития фертильной дисфункции



базовый, в 42,8 [13,2–72,5%] и 71,4% [46–86%] соответственно ассоциировано с повышенным риском развития гонадной дисфункции; у пациентов, пролеченных согласно программе СПБЛХ, фертильных нарушений выявлено не было ($p=0,00000$; рис. 2).

Результаты расчета показывают, что $F > F_{\text{табл.}}$ ($19,2 > 4,3$; $p=0,000001$), следовательно, различия и влияние на фертильность программ лечения основного заболевания существуют (табл. 6).

Возраст на момент лечения также оказывал влияние на риск развития половой дисфункции. Точкой отсечения, разделяющей больных в соответствии с возрастом, сопряженным с повышением частоты развития патологии половых желез, оказался 12 лет.

Площадь ROC-кривой составила AUC (Area Under Curve)= $0,716 \pm 0,104$ (доверительный интервал – $0,574–0,833$; $p=0,0378$). Индекс Юдена для этого показателя составил $0,5144$ (рис. 3).

На рис. 4 показано, что в 60% случаев гипопункция гонад развилась у пациентов, лечение которых осуществлено в возрасте от 3 до 12 лет ($25,6–91$), по сравнению с больными, чей возраст на момент лечения составил более 13 лет (рис. 4, табл. 7).

Результаты расчета показывают, что $F > F_{\text{табл.}}$ ($16,5 > 12,7$; $p=0,00017$), следовательно, различия и влияние возраста на момент лечения – существенный предиктор нарушений фертильной функции в будущем (табл. 7).

Нарушение фертильности было дозозависимым от циклофосамида:

Таблица 4. Характеристика пациентов программ DAL-HD и СПБЛХ

Характеристика пациентов (n=52)	DAL-HD (n=14)	СПБЛХ (n=38)	p
Пол:			
- мужчины, n (%)	6 (42,8)	17	0,5787
- женщины, n (%)	8 (57,2)	21	
Возраст на момент лечения:			
- средний	11,7	13,6	-
- колебания (лет)	3–15	5–17	-
Стадия заболевания:			
- I–II, n (%)	10 (71,4)	23 (60,5)	0,3497
- III–IV, n (%)	4 (28,6)	15 (39,5)	
Группа риска:			
- I, n (%)	6 (42,8)	5 (13,1)	0,0878
- II, n (%)	1 (7,2)	23 (60,5)	0,0005
- III, n (%)	7 (50)	10 (26,3)	0,1013
ЛТ ниже диафрагмы:			
- не проводилась, n (%)	4 (28,6)	27 (71,0)	0,6323
- проводилась, n (%)	10 (71,4)	11 (29,0)	
Возраст на момент обследования:			
- средний	29	19	-
- колебания, лет	24–35	7–30	-
Период наблюдения (follow-up):			
- средний, лет	17,2	5,3	-
- колебания, лет	11–22,36	0,6–13,59	-
Нарушение фертильной функции (всего), n (%)	6 (42,9)	5 (13,2)	0,0296
- мужчины, n (%)	5 (35,7)	3 (7,9)	
- женщины, n (%)	1 (7,1)	2 (5,3)	

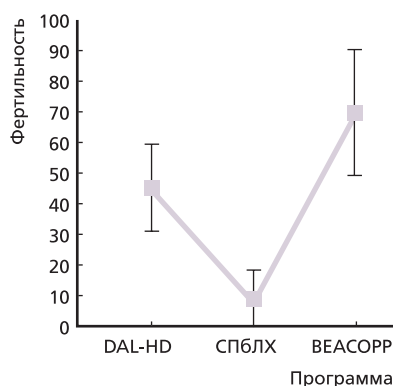
Таблица 5. Дисперсионный анализ для проверки значимости фактора ЛТ ниже диафрагмы

Независимые переменные	Число степеней свободы (df)	Сумма квадратов (SS)	SS на одну степень свободы (MS)	F	p
Свободный член	1	2,575549	2,575549	17,21131	0,000130
ЛТ ниже диафрагмы	1	1,190934	1,190934	7,95851	0,006847
Ошибка	50	7,482143	0,149643	-	-
Всего	51	8,673077	-	-	-

Таблица 6. Дисперсионный анализ для проверки значимости фактора Программы лечения

Независимые переменные	Число степеней свободы (df)	Сумма квадратов (SS)	SS на одну степень свободы (MS)	F	p
Свободный член	1	5,297730	5,297730	53,44475	0,000000
Программа	2	3,815934	1,907967	19,24802	0,000001
Ошибка	49	4,857143	0,099125	-	-
Всего	51	8,673077	-	-	-

Рис. 2. Влияние программы терапии ЛХ на риск развития фертильной дисфункции



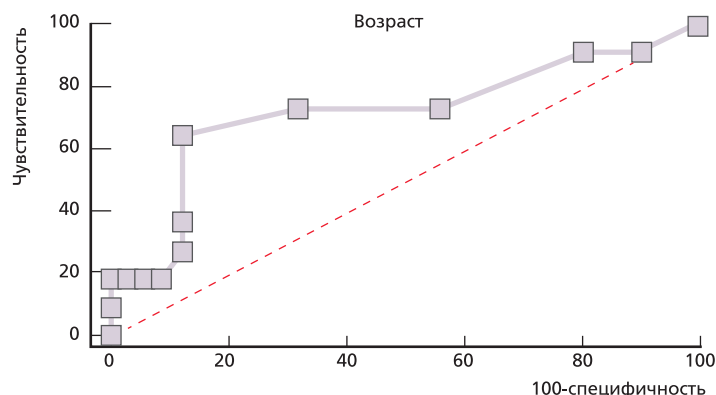
доза, превышавшая 3900 мг/м², значительно влияла на фертильность (p=0,000; рис. 5).

Результаты дисперсионного анализа показали, что разница в кумулятивных дозах циклофосфида с риском гипофункции половых желез значима (F>F_{табл.}, 24,1>12,7; табл. 8).

В нашем исследовании подтвержден гонадотоксичный эффект прокарбазина с кумулятивными дозами 3000 мг/м² и более (p=0,00013; рис. 6).

Нулевая гипотеза отклоняется и принимается альтернативная, согласно которой кумулятивная доза прокарбазина влияет на фертильность паци-

Рис. 3. ROC-кривая для возраста пациента на момент лечения



ентов в будущем (F>F_{табл.}, 22,65>12,7; табл. 9).

Обсуждение

ЛХ у детей является высококурабельным заболеванием. До 98% пациентов могут быть излечены. К основным методам лечения относятся химиотерапия и ЛТ [1, 2]. Однако помимо лечебного эффекта на организм пациента оказывается и повреждающий эффект на системы органов, в т.ч. на гонады [4–6]. В нашем исследовании мы сравнили риск-адаптированные программы лечения ЛХ DAL-HD (немецкая рабочая группа по изучению ЛХ у детей) и СПБЛХ (оригинальный протокол –

разработанный в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова). Для оценки фертильной функции (овариального резерва у женщин и гонадной недостаточности у мужчин) мы использовали уровни антимюллера гормона и ингибина. Программы DAL-HD и схема BEACOPP-базовый (применяемая с 2010 г. для пациентов группы высокого риска) сопровождалась более выраженными осложнениями со стороны фертильной функции по сравнению с программой СПБЛХ. Угнетение фертильной функции имели 42,9% пациентов программы DAL-HD и 13,2% получавших схему BEACOPP-базовый, тогда как среди пациентов программы СПБЛХ гипо-

Таблица 7. Дисперсионный анализ для проверки значимости фактора Возраста на момент лечения

Независимые переменные	Число степеней свободы (df)	Сумма квадратов (SS)	SS на одну степень свободы (MS)	F	p
Свободный член	1	4,310256	4,310256	33,07102	0,000001
Возраст	1	2,156410	2,156410	16,54535	0,000168
Ошибка	50	6,516667	0,130333	–	–
Всего	51	8,673077	–	–	–

Таблица 8. Дисперсионный анализ для проверки значимости фактора Дозы циклофосфида

Независимые переменные	Число степеней свободы (df)	Сумма квадратов (SS)	SS на одну степень свободы (MS)	F	p
Свободный член	1	4,673077	4,673077	39,96711	0,000000
Доза ЦФ	1	2,826923	2,826923	24,17763	0,000010
Ошибка	50	5,846154	0,116923	–	–
Всего	51	8,673077	–	–	–

Таблица 9. Дисперсионный анализ для проверки значимости фактора Дозы прокарбазина

Независимые переменные	Число степеней свободы (df)	Сумма квадратов (SS)	SS на одну степень свободы (MS)	F	p
Свободный член	1	3,473558	3,473558	29,09787	0,000002
Доза прокарбазина	1	2,704327	2,704327	22,65405	0,000017
Ошибка	50	5,968750	0,119375	–	–
Всего	51	8,673077	–	–	–

Рис. 6. Влияние дозы прокарбазина на риск развития фертильной дисфункции

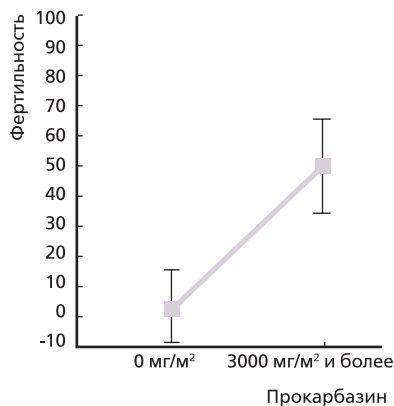


Рис. 4. Влияние возраста пациентов на момент терапии ЛХ на риск развития фертильной дисфункции

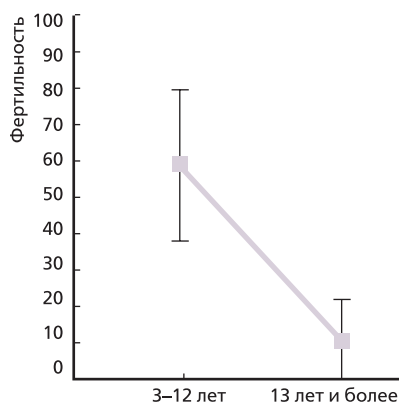
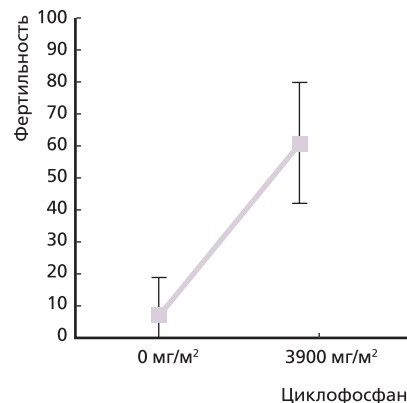


Рис. 5. Влияние дозы циклофосфида на риск развития фертильной дисфункции



функции половых желез зафиксировано не было. К основным терапевтическим факторам, оказывающим гонадотоксичный эффект, относились применение алкилирующих агентов, облучение лимфатических коллекторов ниже диафрагмы и возраст пациента на момент начала лечения. По нашим данным, повреждающим действием обладала кумулятивная доза алкилирующих агентов: циклофосфида — 3900 мг/м², прокарбазина — 3000 мг/м². Кроме того, важным фактором служил возраст пациента на момент начала лечения: чем старше ребенок, тем больше было повреждающее действие химиотерапии и ЛТ на гонады [7]. В нашем исследовании фактором риска угнетения гонадной функции стал возраст младше 12 лет. Облучение лимфатических коллекторов ниже диафрагмы также приводило к снижению фертильности. Данные, полученные в результате нашего исследования, сопоставимы с общемировыми. По данным литературы, у девочек ЛТ ниже диафрагмы приводит к повреждению не только яичников и

снижению овариального резерва, но и матки, а также придатков, приводящему к проблемам с имплантацией, что также снижает число беременностей в будущем [12]. В нашем исследовании мы не оценивали данный фактор у пациентов этой категории. У мальчиков ЛТ ниже диафрагмы опасна попаданием в зону облучения яичек и нарушением сперматогенеза в будущем [13]. Для сохранения фертильности разработан ряд методов, среди которых можно указать на транспозицию яичников, криоконсервацию ткани яичника и яйцеклетки [1, 8–11], использование пероральных контрацептивов, которые задерживают примордиальные фолликулы в фазе покоя. Однако их применение весьма ограничено в педиатрической практике. Поэтому основным методом профилактики гонадной дисфункции после терапии ЛХ в детстве служит поиск эффективных режимов ПХТ, обладающих минимальным профилем токсичности. А для выявления возможного нарушения фертильности и своевременного лечения целесообраз-

но обследование таких пациентов на этапе планирования беременности.

Заключение

Большая часть детей с ЛХ могут быть излечены при применении современной риск-адаптированной терапии. Однако химиотерапия и ЛТ имеют отдаленные последствия на организм пациента. С учетом высокого риска развития вторичного бесплодия пациенты, прошедшие лечение от ЛХ в детском и подростковом возрасте, требуют междисциплинарного сотрудничества онкологов, эндокринологов, гинекологов и других специалистов.

Источник финансирования

Не указан.

Financing source

Not specified.

Конфликт интересов

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

Conflict of interests

Not declared.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Винокуров А.А. Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин. *Онкогематология*. 2013;3:258–73. [Vinokurov A.A. Hodgkin's lymphoma and reproductive problems in men. *Onkogematologija*. 2013;3:258–73. (In Russ.)].
2. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Отдаленные послед-

- ствия противоопухолевой терапии, проведенной в детском и подростковом возрасте. *Medline*. 2011;12:103–24. [Kolygin B.A., Kuleva S.A. Long-term effects of antitumor therapy in childhood and adolescence. *Medline*. 2011;12:103–24. (In Russ.)].

3. Sklar C.A., Kawashima T., Hudson M.M., et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006;12(355): 1572–82.
4. Bramswig J.H., Heimes U., Heiermann E., et al. The effects of different cumulative doses of

- chemotherapy on testicular function. Result of 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer*. 1990; 65:1298–302.
5. Green D.M. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(16): 2677–85.
 6. Robinson L.L., Green D.M., Hudson M., et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. Results from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2005;104: 2557–64.
 7. Zaletel L., Bratanic N., Jereb B. Gonadal function in patients treated for Hodgkin's disease in childhood. *Radiol. Oncol.* 2010;44(3):187–93.
 8. Шмаков Р.Г., Абубакиров А.Н., Волочаева М.В., Демина Е.А. Сохранение фертильности у пациентов с онкологическими заболеваниями. *Medica mente*. 2016;2:11–7. [Shmakov R.G., Abubakirov A.N., Volochaeva M.V., Demina E.A. Fertility preservation in patients with cancer. *Medica mente*. 2016;2:11–7. (In Russ.)].
 9. Tao T., Del Valle A. Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2008;7:287–96.
 10. Tao T., Zhang W., Del Valle A. Human oocyte cryopreservation. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009;21(3):247–52.
 11. Vander Kaaij M.A., van Echten-Arends J., Simons A.H., et al. Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *Hematol. Oncol.* 2010;28:168–79.
 12. Oktem O., Oktay K. Preservation of Menstrual Function in Adolescent and Young Females. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008;1135(1):237–43.
 13. Green D., Kawashima T., Stovall M., et al. Fertility of Male Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(2):332–39.

Поступила / Received: 05.03.2018

Принята в печать / Accepted: 16.04.2018

Автор для связи: С.А. Кулева — д.м.н., ведущий науч. сотр. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, зав. отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия; тел. +7 (812) 439-95-10; e-mail: Kulevadoc@yandex.ru

Corresponding author: S.A. Kuleva — MD, Leading Scientist at the Scientific department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia; tel. +7 (812) 439-95-10; e-mail: Kulevadoc@yandex.ru

ORCID:

Д.А. Звягинцева <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>

С.А. Кулева <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>

Е.В. Цырлина <https://orcid.org/0000-0002-0882-6697>

Для цитирования: Курочкина Д.Н., Звягинцева Д.А., Кулева С.А., Цырлина Е.В. Гонадотоксичность риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина, проведенной в детском и подростковом возрасте. *Фарматека*. 2018;Педиатрия:66–73.

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s4.66-73>

For citations: Kurochkina D.N., Zvyagintseva D.A., Kuleva S.A., Tsyrlina E.V. Gonadotoxicity of risk-adapted therapy of Hodgkin's lymphoma conducted in childhood and adolescent age. *Farmateka*. 2018;Pediatriya:66–73. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s4.66-73>

© Коллектив авторов, 2018