

Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина в практическом здравоохранении: анализ госпитального регистра Городской клинической больницы им. С. П. Боткина

Е.А. Никитин, Н.Н. Шаркунов, В.Г. Маркарян, Н.А. Лобанова, В.В. Птушкин

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Контакты: Евгений Александрович Никитин eugene_nikitin@mail.ru

Работ, анализирующих долговременные последствия терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ), в нашей стране и во всем мире значительно меньше, чем исследований, посвященных эффективности лечения, несмотря на их высокую востребованность. В нашей работе приводится анализ непосредственной эффективности и отдаленных последствий терапии пациентов с ЛХ по данным госпитального регистра Московского городского гематологического центра ГКБ им. С. П. Боткина за период с 1 января 2006 г. по 31 декабря 2015 г. В исследование включено 609 пациентов – 374 (61 %) женщины и 235 (39 %) мужчин. Медиана возраста составила 31 год (15–85 лет). У 164 (29 %) пациентов определена IV стадия, у 128 (22,5 %) – III стадия, у 256 (45 %) – II стадия, у 20 (3,5 %) – I стадия по классификации Cotswolds. В качестве 1-й линии терапии 26 % больных получали режим ABVD, 1,2 % – режим AVD, 5,6 % – режим COPP/ABVD, 2,2 % – режим BEACOPP-14, 1,9 % – режим BEACOPP-21, 2,8 % – BEACOPP усиленный, 2,6 % – EACOPP-14, 2,9 % – ABVD-BEACOPP. Одиннадцать процентов больных использовали другие протоколы, включая MOPP-ABVD, LABO, LOPP, CEA/ABVD, CHOP и только лучевую терапию. Лучевая терапия была проведена 81 % больных. Позитронно-эмиссионная томография для промежуточной и финальной оценки была выполнена 37,6 % больных. После терапии 1-й линии длительная ремиссия была достигнута у 432 (75,2 %) пациентов. Вторая линия терапии потребовалась 117 (20,4 %) больным, умерли до начала 2-й линии 25 (4,4 %) пациентов. Высокодозная терапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток была проведена 26 (22 %) из 117 пациентов с рецидивом после 1-й линии терапии. В группе локальных стадий у пациентов, получавших ABVD и AVD, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 96 %, у больных, получавших другие режимы, – 85 %. У пациентов с генерализованными стадиями различий в ОВ при сравнении разных модификаций режима BEACOPP с другими режимами не было. Различалась бессобытийная выживаемость (БСВ, время до следующей терапии, последнего визита или смерти): 5-летняя БСВ составила 71 и 56 % соответственно. BEACOPP усиленный и BEACOPP-14 имели преимущество перед BEACOPP базовым: 5-летняя БСВ составила 80, 77 и 63 % соответственно.

Анализ отдаленных последствий химиотерапии был проведен в сравнении с совмещенной по полу и возрасту контрольной группой, которую составили пациенты, госпитализированные в ГКБ им. С. П. Боткина с 1 января 2008 г. по 1 января 2009 г. по поводу травм и инфекций ($n = 555$). Относительный риск развития вторых опухолей у пациентов с ЛХ составил 3,56. Относительный риск развития всех кардинальных событий, включая инфаркт миокарда, сердечную недостаточность и аритмии, у больных ЛХ составил 2,97. Полученные данные позволяют наметить пути улучшения результатов терапии ЛХ в практическом здравоохранении. К ним относятся повышение точности стадирования путем широкого применения позитронно-эмиссионной томографии, строгое соблюдение дозоинтенсивности химиотерапии, сокращение объема лучевой терапии, раннее включение в терапевтический план высокодозной терапии с поддержкой аутологичной трансплантации при развитии резистентности, использование таргетных препаратов, образование пациентов.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, регистр, режим ABVD, режим BEACOPP, отдаленные последствия химиотерапии, антрациклиновая кардиотоксичность, вторые опухоли

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-8-19

Treatment patterns, outcomes and long-term toxicity among patients with Hodgkin's lymphoma in real world: results of a hospital based registry

E.A. Nikitin, N.N. Sharkunov, V.G. Markaryan, N.A. Lobanova, V.V. Ptushkin

S.P. Botkin City Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 Second Botkinsky Pr., Moscow, 125284, Russia

Data on treatment results and long-term toxicity of patients with Hodgkin's lymphoma in Russian Federation are scarce. We present analysis of the S.P. Botkin Hospital based registry. Six hundreds nine patients were identified since 01.01.2006 to 31.12.2015, among them there were 374 (61 %) women and 235 (39 %) men. The median age was 31 years (range, 15–85). One hundred sixty four patients (29 %) had Cotswolds stage IV, 128 (22,5 %) – stage III, 256 (45 %) – stage II, and 20 (3,5 %) – stage I. Among first-line regimens ABVD was received by 26 % of patients, AVD – 1,2 %, COPP/ABVD – 5,6 %, BEACOPP-14 – 2,2 %, BEACOPP-21 – 1,9 %, BEACOPP escalated – 2,8 %, EACOPP – 2,6 %, ABVD-BEACOPP – 2,9 %. Sixty seven (11 %) patients received other regimens, including MOPP-ABVD, LABO, LOPP, CEA/ABVD, CHOP and irradiation only. Radiotherapy was given to 81 % of patients. Long-term remission after first-line therapy was achieved in 432 patients (75,2 %). Second-line treatment was required in 117 patients (20,4 %). Twenty five patients (4,4 %) died before second-line therapy. High dose therapy with autologous stem cells rescue (HDCT-ASCT) was conducted in 26 of 117 (22 %)

patients with relapse after first-line treatment. Five-year overall survival in early stage patients, receiving ABVD was 96 % and 85 % in those, receiving other regimens. In patients with advanced stages no differences in overall survival were found when comparing BEACOPP modifications with other regimens. Time to next treatment (TTNT) was different: 5-year TTNT rate was 71 % in BEACOPP group compared to 56 % in patients, receiving other regimens. BEACOPP-escalated and BEACOPP-14 had an advantage over BEACOPP-21: 5-year TTNT rate was 80, 77 and 63 %, respectively.

Long-term toxicity was analyzed by comparing HL patients with age and sex-matched control group, consisting of patients, hospitalized to S.P. Botkin City Hospital between 01.01.2008 and 01.01.2009 for trauma or infection ($n = 555$). Standardized incidence ratio (SIR) of developing secondary malignancies was 3,56. SIR of developing all cardiac events, including myocardial infarction, heart failure or cardiac arrhythmia was 2,97.

The implications of these findings suggests several ways in which quality of care of HL patients can be improved. These measures include widespread use of PET for precise staging, improvement in integrated care pathways, education of patients, the abandonment of radiotherapy or reduction of volumes and doses of irradiation, greater use of HDCT-ASCT and targeted agents.

Key words: Hodgkin's lymphoma, registry, ABVD, BEACOPP, long-term toxicity, chemotherapy-induced cardiotoxicity, secondary malignancies

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) оказалась первой излечимой опухолью у человека. По данным больших многоцентровых исследований, при использовании адаптированной к риску терапии этой болезни более 80 % больных ЛХ излечиваются [1]. Такой прогресс стал возможен благодаря разработке более 40 лет назад комбинированной химиолучевой терапии и последовательному подбору оптимальных химиотерапевтических схем, обеспечивающих высокую эффективность и низкую токсичность, в том числе долгосрочную [2, 3]. Имплементация этих принципов вне клинических испытаний не прямолинейна. Во-первых, выборка больных в реальной клинической практике может существенно отличаться от контингента пациентов, участвующих в клинических испытаниях. Например, пациенты с цитопениями, гепатитами В и С и тяжелой сопутствующей патологией традиционно не включаются в клинические исследования. Во-вторых, в клинических испытаниях выше качество обследования, меры предосторожности и точность соблюдения доз и сроков введения препаратов, полей и доз лучевой терапии. В-третьих, клинические исследования позволяют отследить судьбу больных на большом промежутке времени. Наконец, большое значение имеют вопросы практической организации медицинской помощи в рамках конкретной системы здравоохранения.

Из-за благоприятного прогноза у большинства пациентов ЛХ стала моделью для изучения отдаленных эффектов лучевой терапии и химиотерапии. К сожалению, существенная часть пациентов умирает от отдаленных последствий лечения. Идеальная терапия должна обладать высокой эффективностью, в то время как токсичность, в том числе отсроченная, должна быть сведена к минимуму. Информация об отдаленных последствиях химиолучевого лечения требует непрерывного обновления и имеет особую ценность в реальной клинической практике.

Качественно охарактеризовать положение дел в практическом здравоохранении позволяют регистры. В настоящей работе мы представляем результаты лечения больных ЛХ, получавших лечение в Московском го-

родском гематологическом центре (МГГЦ) ГКБ им. С.П. Боткина. Цель исследования состояла в анализе показателей долговременной выживаемости при использовании различных вариантов терапии, анализе частоты вторых опухолей и отсроченных сердечно-сосудистых событий у больных ЛХ в сравнении с контрольной группой, сопоставимой по демографическим показателям.

Материалы и методы

Выборка больных

В исследование включены все пациенты с ЛХ, которые состояли на учете в МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина с 1 января 2006 г. по 31 декабря 2015 г. МГГЦ обеспечивает медицинской помощью 3 административных округа Москвы: Центральный, Северный и Северо-Западный. Пациенты с ЛХ были идентифицированы с помощью прямого пересмотра карт и анализа базы данных. В анализ отдаленных последствий химиотерапии включались больные, у которых лечение было закончено до 1 января 2015 г. В случае если пациент завершил лечение более 5 лет назад и снят с учета, контакт с ним осуществлялся по телефону. Контрольную группу составила случайно совмещенная по полу и возрасту выборка больных, госпитализированных в ГКБ им. С.П. Боткина в 2008–2009 гг. по поводу травм, острых респираторных вирусных инфекций и кишечных инфекций. Таким образом, срок наблюдения за пациентами контрольной группы составил не менее 6 лет. Никто из пациентов контрольной группы не страдал ЛХ. Суммарно было идентифицировано 1500 пациентов, совмещенных по полу и возрасту с выборкой больных ЛХ. Со всеми пациентами был осуществлен контакт по телефону. Согласились на участие в исследовании и предоставили всю необходимую информацию 555 человек. Эти пациенты и составили контрольную группу.

Статистический анализ

Для сравнения параметрических переменных использовался коэффициент Стьюдента, для сравнения непараметрических данных применяли критерий χ^2

с поправкой Йетса на непрерывность. В качестве показателей эффективности терапии использовались бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ). Кривые выживаемости строились по методу Каплана–Майера, и различие между ними оценивалось с помощью *log-rank*-теста.

Под БСВ понималось время до следующей терапии, которое вычислялось как время от даты начала терапии 1-й линии до даты начала терапии 2-й линии, даты последнего визита или даты смерти от любой причины. ОВ вычислялась как время от даты начала терапии 1-й линии до даты смерти или даты последнего визита.

Частоту событий оценивали с учетом срока наблюдения за пациентами по формуле: частота на 100 персон-лет = (число наступивших событий/сумма числа лет наблюдения за всеми больными) × 100. Число лет наблюдения за каждым пациентом измерялось от даты начала терапии 1-й линии в группе больных ЛХ или даты госпитализации в группе контроля до наступления анализируемого события или последнего визита, что наступит раньше. Случаи смерти, не связанной с анализируемым событием, в этом анализе цензурировались. Относительный риск (ОР) рассчитывался как отношение наблюдаемой частоты на 100 персон-лет (в группе больных ЛХ) к ожидаемой частоте на 100 персон-лет (в контрольной группе). Поскольку частота отдаленных осложнений может быть непостоянна во времени, для сравнения вторых опухолей и сердечно-сосудистых событий использовался кумулятивный риск развития события.

Для анализа статистических данных использовали программы Statistica 6.0 и IBM SPSS Statistics, версия 23. Статистически достоверные различия определялись по значению $p < 0,05$. Исследование было рассмотрено и одобрено локальным этическим комитетом ГКБ им. С.П. Боткина.

Результаты

Выборочная оценка заболеваемости и демографических данных

Нами проведена выборочная оценка заболеваемости ЛХ в г. Москве. В обслуживаемых МГЦ Центральной

ном, Северном и Северо-Западном административных округах, по данным Мосгорстата на 1 января 2015 г., проживают 2 891 464 человека. За 9 лет, с 2006 по 2015 г., в МГЦ было идентифицировано 609 пациентов с ЛХ, причем частота ее выявления оставалась сравнительно постоянной. В среднем ежегодно выявлялось 43,7 новых случая (разброс 32–65). У мужчин новых случаев ежегодно было 17,3 (8–33), у женщин – 26,4 (17–36). Таким образом, заболеваемость ЛХ по данным регистра ГКБ им. С.П. Боткина составляет 1,6 случая на 100 тыс. населения в год. Женщины заболевают несколько чаще мужчин. Распределение случаев ЛХ по годам представлено на рис. 1.

По данным сайта <http://globocan.iarc.fr>, заболеваемость ЛХ в развитых странах составляет 1,9–2,3 случая на 100 тыс. населения в год, в развивающихся странах – 0,5–0,8 случая. Анализ распределения пациентов с ЛХ по возрасту (рис. 2) свидетельствует, что пик заболеваемости приходится на период с 20 до 35 лет. Второго возрастного пика заболеваемости, который приходится на возраст старше 70 лет, в нашей выборке не наблюдалось.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. В исследование включено 609 лиц, из них 374 (61 %) женщины и 235 (39 %) мужчин. Медиана возраста составила 31 год (15–85 лет). У 164 (29 %) пациентов определена IV стадия, у 128 (22,5 %) – III стадия, у 256 (45 %) – II стадия, у 20 (3,5 %) – I стадия по классификации Cotswolds. Стадия не была указана в медицинских документах у 41 пациента. В-симптомы выявлены у 314 (63 %) пациентов. Массивная опухоль средостения обнаружена у 37 (8 %). Статус ECOG больше 2 – у 64 (13 %) пациентов. Уровень гемоглобина < 110 г/л выявлен у 141 (26 %) из 535 пациентов.

Гистологический вариант ЛХ не был указан или не был уточнен у 49 (8 %) пациентов. У 442 (78 %) пациентов выявлен нодулярный склероз, у 92 (16,4 %) – смешанно-клеточный вариант, лимфоидное преобладание – у 9 (1,6 %), лимфоидное истощение – у 8 (1,4 %) больных. Нодулярный вариант лимфоидного преобладания ЛХ был констатирован у 9 (1,3 %) пациентов. Иммуногистохимическое исследование было проведено у 237 (39 %) пациентов.

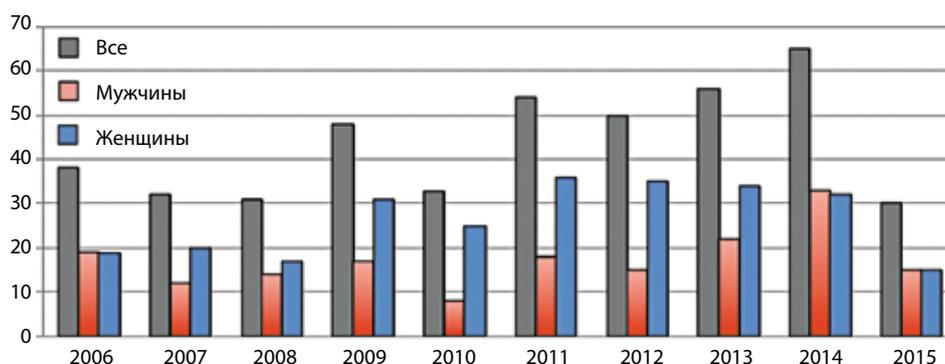


Рис. 1. Число новых случаев лимфомы Ходжкина, зарегистрированных в МГЦ ГКБ им. С.П. Боткина с 1 января 2006 г. по 31 декабря 2015 г.

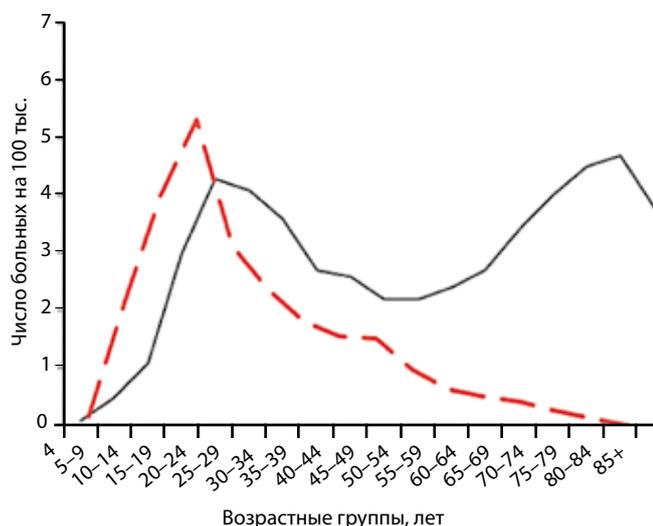


Рис. 2. Распределение больных лимфомой Ходжкина по возрасту на момент установления диагноза в развитых странах (сплошная линия) и по данным регистра ГКБ им. С.П. Боткина (пунктирная линия)

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) была выполнена 148 (37,6 %) пациентам. При этом у 32 (22 %) она использовалась для промежуточной оценки, у 90 (61 %) — для финальной оценки эффекта после 1-й линии терапии, у 10 — для диагностики рецидива. ПЭТ-исследование было проведено более 1 раза 22 пациентам.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных и качество диагностики

Показатель	n	%
Число больных	609	100
Возраст (разброс), лет	31 (15–85)	—
Женщины	374	61
Стадии по Cotswolds:		
I	20	3,5
II	256	45
III	128	22,5
IV	164	29
не указана	41	
В-симптомы		
A	185	37
B	314	63
Не указаны	110	
Поражение средостения (bulky) (n = 463)	37	8
ECOG ≥ 2 (n = 498)	168	13
Гемоглобин < 110 г/л	141/535	26

Терапия больных лимфомой Ходжкина

В качестве 1-й линии терапии 26 % больных получили режим ABVD, 1,2 % — режим AVD, 5,6 % — режим COPP/ABVD, 22 % — режим BEACOPP-14, 19 % — режим BEACOPP-21, 2,8 % — BEACOPP усиленный, 2,6 % — EACOPP-14, 2,9 % больных — ABVD-BEACOPP. Одиннадцать процентов больных получали другие протоко-

Таблица 2. Характеристика диагностики лимфомы Ходжкина

Исследование	n	%
ПЭТ	148	37,6
Промежуточная оценка:		
ПЭТ-2	32	22
ПЭТ-3	14	9
ПЭТ-4	3	2
ПЭТ-4	15	10
Финальная оценка после 1-й линии	90	61
ПЭТ в рецидиве	10	7
ПЭТ в ремиссии	3	2
Дата неизвестна	26	17,5
Исследование выполнено более 1 раза	22	15

Примечание. Данные о проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) представлены в картах 393 больных.

лы, включая MOPP-ABVD, LABO, LOPP, SEA/ABVD, SHOP, R-SHOP, только лучевую терапию, паллиативное лечение, или информация не была предоставлена. Данных о лучевой терапии не было в картах у 123 пациентов. Лучевая терапия была проведена 395 (81 %) из 486 больных. Выбор терапии 1-й линии суммирован на рис. 3.

После терапии 1-й линии длительная ремиссия была достигнута у 432 (75,2 %) пациентов. Вторая линия терапии потребовалась 117 (20,4 %) больным, умерли до начала 2-й линии 25 (4,4 %) пациентов. Распределение вариантов терапии, которая проводилась пациентам в качестве 2-й линии, представлено в табл. 3.

Как видно из таблицы, число смертей примерно одинаково во всех группах, однако частота применения терапии 2-й линии достоверно выше у пациентов, не получавших программного лечения ($p = 0,001$ при сравнении режимов ABVD/AVD/BEACOPP с другими вариантами терапии).

Анализ выживаемости

Выживаемость в нашей выборке больных достоверно различалась в зависимости от стадии согласно Cotswolds (рис. 4). Десятилетняя БСВ (см. раздел «Материалы и методы») у пациентов с I и II стадией составила 75 %, в то время как у пациентов с III и IV стадией — только 50 % ($p = 0,00001$). Общая 10-летняя выживаемость у пациентов с локальными стадиями составила 87 %, а у пациентов с генерализованными стадиями — 73 %, различие высокодостоверно ($p = 0,005$).

При сравнении различных режимов химиотерапии, которые применялись в лечении пациентов с локальными стадиями, наиболее эффективными оказались режимы ABVD и AVD, которые получали 134 пациента (рис. 5).

Пятилетняя БСВ в группе больных, получавших ABVD и AVD, составила 80 %, 10-летняя — 74 %. У больных, получавших другие режимы, 5-летняя БСВ оказа-

Таблица 3. Терапия 2-й линии

Показатель	После ABVD/AVD (n = 177)		После BEACOPP/EACOPP (n = 284)		После других программ (n = 117)	
	Программа	Число (%)	Программа	Число (%)	Программа	Число (%)
Ремиссия	142 (80 %)		226 (79 %)		64 (56 %)	
Умерли	8 (4 %)		10 (4 %)		7 (7 %)	
2-я линия	27 (16 %)		48 (17 %)		42 (37 %)	
Режимы	BEACOPP	14 (52 %)	IGEV	18 (38 %)	BEACOPP	36 (36 %)
	ABVD	2	Dexa BEAM	8 (16 %)	ABVD	4 (10 %)
	CEP	2	DHAP	9 (18 %)	DHAP	5 (12 %)
	IGEV	2	BEACOPP	5 (10 %)	COPP	3 (7 %)
	DHAP	1	GEMOX	2	Паллиатив	5 (12 %)
	LABO	1	COPP ABVD	1	CEPP	3 (7 %)
	Паллиатив	3	GDP	2	IGEV/GDP	2
	Не указано	2	CEMD	1	LABO	1
			CVDP	1	CHOP	2
			ABVD	1	Dexa-BEAM	2 (14 %)

Примечание. *В таблице не указаны дети и подростки, которым терапия проводилась по детским протоколам, а также пациенты, которым по тяжести состояния проводилась паллиативная терапия (n = 35).

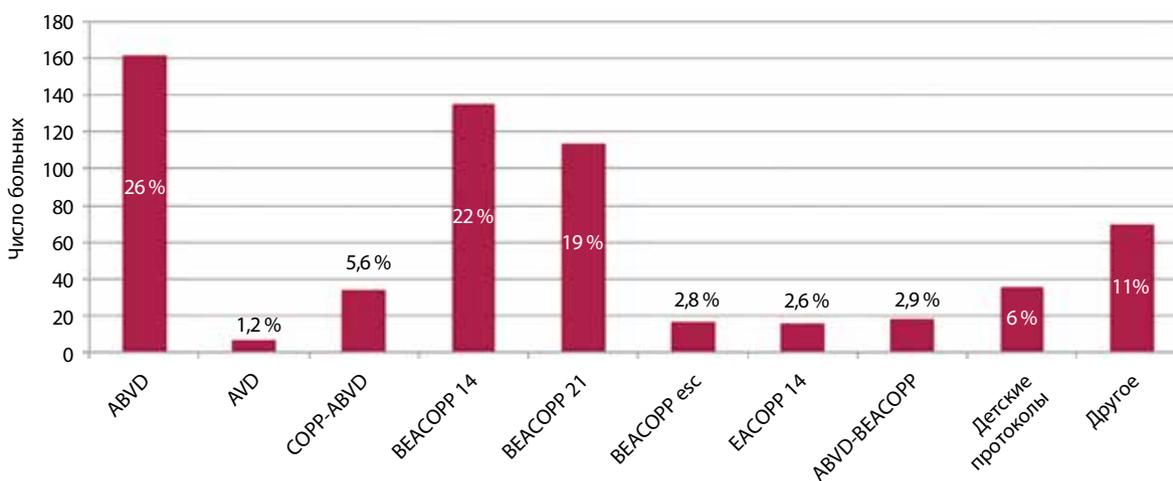


Рис. 3. Терапия 1-й линии. Другое: комбинации разных программ, MOPP-ABVD, LABO, LOPP, CEA/ABVD, CHOP, R-CHOP, только лучевая терапия, паллиативное лечение, неизвестно

лась равна 62 %, 10-летняя – 58 % ($p = 0,06$). ОВ у пациентов, получавших ABVD/AVD и другие режимы, достоверно не различалась ($p = 0,4$). В группе ABVD/AVD 5-летняя ОВ составила 96 %, у больных, получавших другие режимы, – 85 % (см. рис. 5).

При сравнении различных режимов химиотерапии у пациентов с III и IV стадией явное преимущество имел режим BEACOPP (рис. 6). Пятилетняя БСВ у больных, получавших BEACOPP, составила 71 %, 10-летняя – 68 %, тогда как у пациентов, получавших другие режимы, – 56 и 56 % соответственно ($p = 0,07$). Различий в ОВ не было. У больных, получавших BEACOPP, 5-летняя ОВ составила 87 %, у получавших другие режимы терапии – 81 % ($p = 0,6$).

При сравнении различных модификаций режима BEACOPP у больных с генерализованными стадиями преимущества имели режимы BEACOPP-14 и BEACOPP усиленный по сравнению с BEACOPP базовым, хотя различия не достигают статистической достоверности. Пятилетняя БСВ у больных, получавших усиленный режим BEACOPP, составила 77 %, 10-летняя – 77 %. У больных, получавших режим BEACOPP-14, 5-летняя БСВ – 80 %, 10-летняя – 68 %. У пациентов, получавших базовый режим BEACOPP, эти показатели оказались равны 63 и 53 % соответственно. Различий в ОВ между этими режимами не было (данные не показаны). У больных с генерализованными стадиями некоторое преимущество имел режим EACOPP-14 по срав-

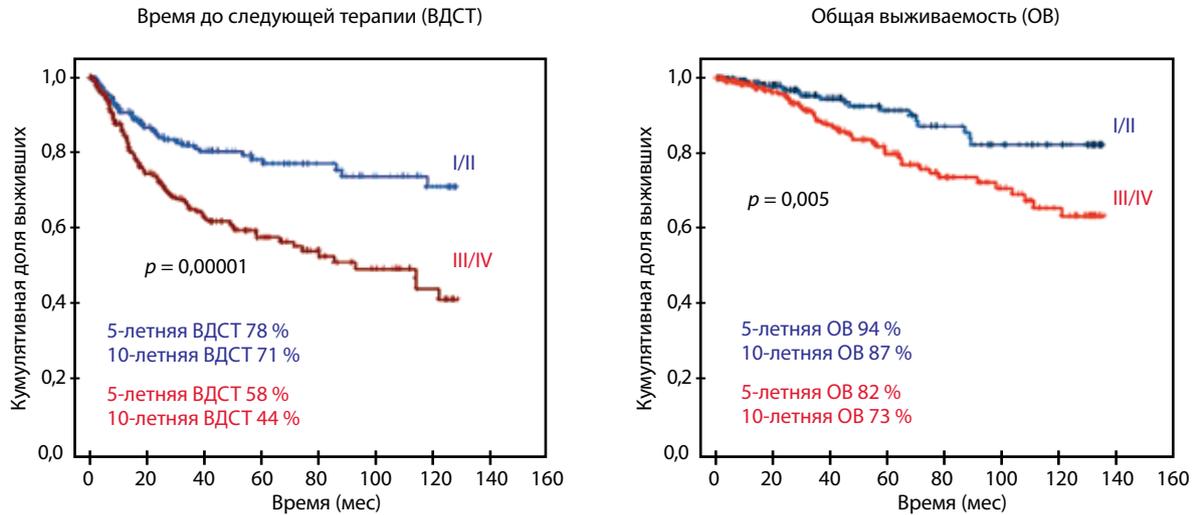


Рис. 4. Выживаемость больных лимфомой Ходжкина в зависимости от стадий по Cotswolds

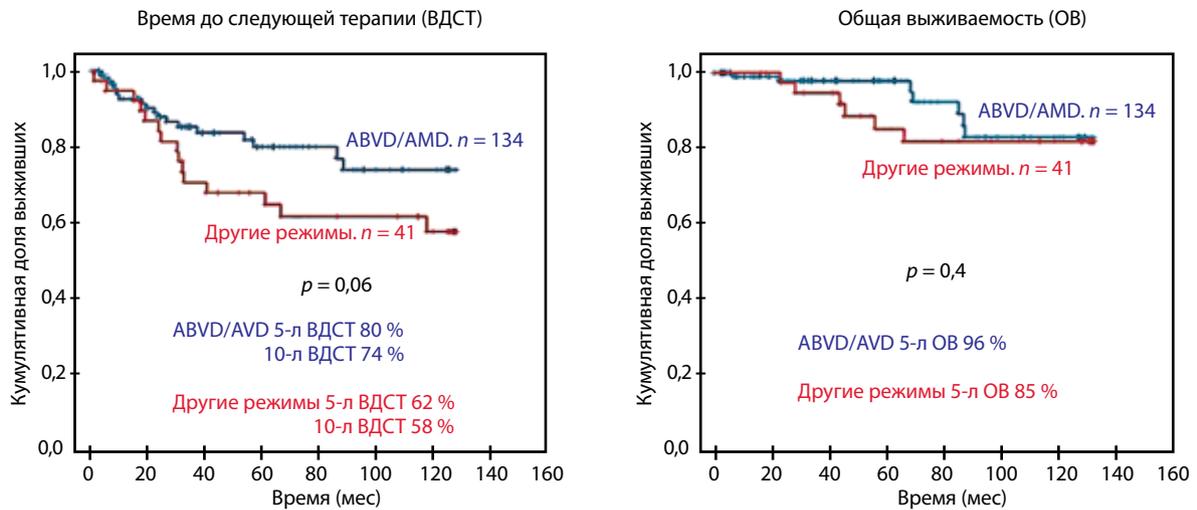


Рис. 5. Локальные стадии: сравнение ABVD/AVD и других режимов. Другие режимы: комбинации разных программ, COPP, COPP/ABVD, MOPP-ABVD, LABO, SEA/ABVD или только лучевая терапия. Пациенты, получавшие лечение по детским программам OEPA COP DAC, OPRA, в анализ не включались

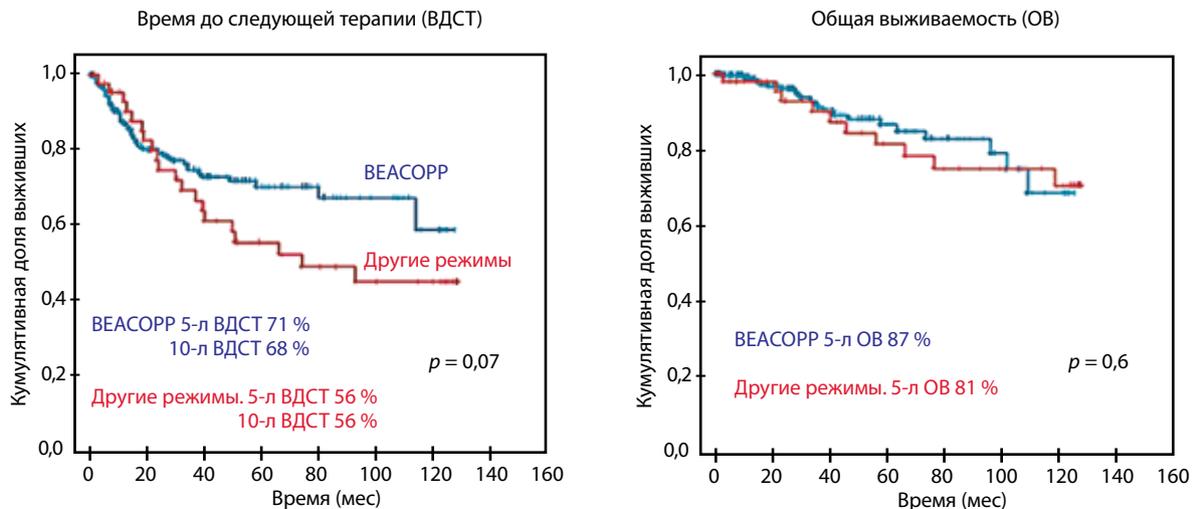


Рис. 6. Сравнение выживаемости больных с локальными и генерализованными стадиями, получавших BEACOPP и другие варианты терапии

нению с BEACOPP-14, хотя различия не достигли статистической достоверности.

Высокодозная терапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДТ-аутоТГСК) была проведена 26 (22 %) из 117 пациентов с рецидивом после 1-й линии терапии. Срок проведения ВДТ-аутоТГСК, режим циторедукции и выживаемость представлены на рис. 7. У 5 пациентов развился поздний рецидив. Один из них умер после ВДТ аутоТГСК. Четверо живы и находятся в стадии ремиссии при сроках наблюдения 2, 5 и более 9 лет (2 больных). Ранний рецидив был констатирован у 21 пациента. Из них 6 умерли после ВДТ-аутоТГСК, остальные наблюдаются при медиане срока наблюдения после трансплантации 9,85 мес (разброс 2–115 мес). На рис. 7 видно, что в группе больных с ранним рецидивом, получивших ВДТ-аутоТГСК после 3 линий терапии, умерли 3 (37 %) из 8 пациентов; в группе больных, получивших ВДТ-аутоТГСК после 2 линий терапии, умерли 3 (25 %) из 12 пациентов. ОВ при сравнении аутоТГСК и режимов химиотерапии 3-й линии не различалась (данные не представлены).

Смертность

Из 609 пациентов умерли 67 (11 %). Причиной смерти в 42 (62 %) случаях послужила ЛХ, в 5 (7,5 %) – вторая опухоль, в 12 (19,5 %) случаях – другие причины. У 7 (10 %) пациентов причины смерти установить не удалось.

Анализ отдаленных последствий химиотерапии

Для анализа отдаленных последствий химиотерапии нами было проведено сравнение с контрольной группой, которую составили пациенты, госпитализированные в инфекционное и травматологическое отделения ГКБ им. С.П. Боткина с 1 января 2008 г. по 1 января 2009 г. Выборка больных контрольной группы была целенаправленно совмещена с группой больных ЛХ по полу и возрасту. Для этого в журналах госпитализаций ГКБ им. С.П. Боткина было идентифицировано суммарно 1500 пациентов, поступавших в травматологическое и инфекционное отделения. Помимо идентификационных данных учитывали дату госпитализации и диагноз. Анализ событий, происходивших в течение 8 лет от момента госпитализации, осуществ-

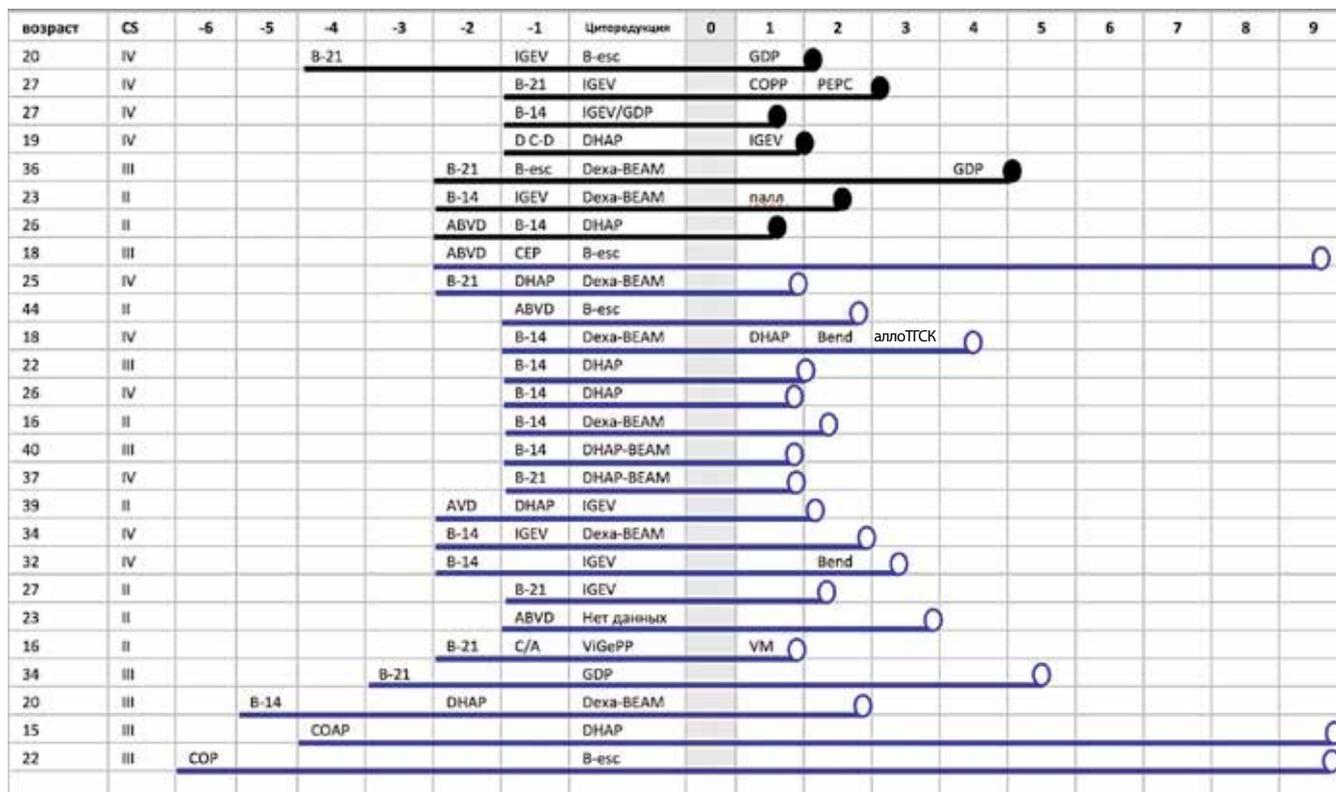


Рис. 7. Высокодозная терапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Характеристика больных, срок проведения трансплантации, режим циторедукции и выживаемость. Верхняя графа: 0 – точка проведения трансплантации. В графе «циторедукция» приведены режимы, проводившиеся в терапии рецидива перед трансплантацией. В графах -1, -2... – годы после трансплантации. В графе CS представлены стадии согласно Cotswolds. Черными линиями обозначены умершие больные, синими линиями – наблюдающиеся пациенты. Над каждой прямой указаны режимы химиотерапии, проводившиеся в соответствующих годах. Обозначения режимов: B-21 – BEACOPP-21 (блеомицин, эпопозид, адриабластин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон); B-14 – BEACOPP-14; B-esc – BEACOPP эскалированный; ABVD – адриабластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; IGEV – ифосфамид, гемцитабин, винорелбин; GDP – гемцитабин, дексаметазон, цисплатин; Dexa – дексаметазон; BEAM – кармустин, цитозар, мелфалан; DHAP – дексаметазон, цитозар, цисплатин; C/A – COPP/ABVD (COPP/CVPP – циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон); ViGePP – винорелбин, гемцитабин, прокарбазин, преднизолон; Bend – бендамустин; VM – вепезид, мелфалан; аллоТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

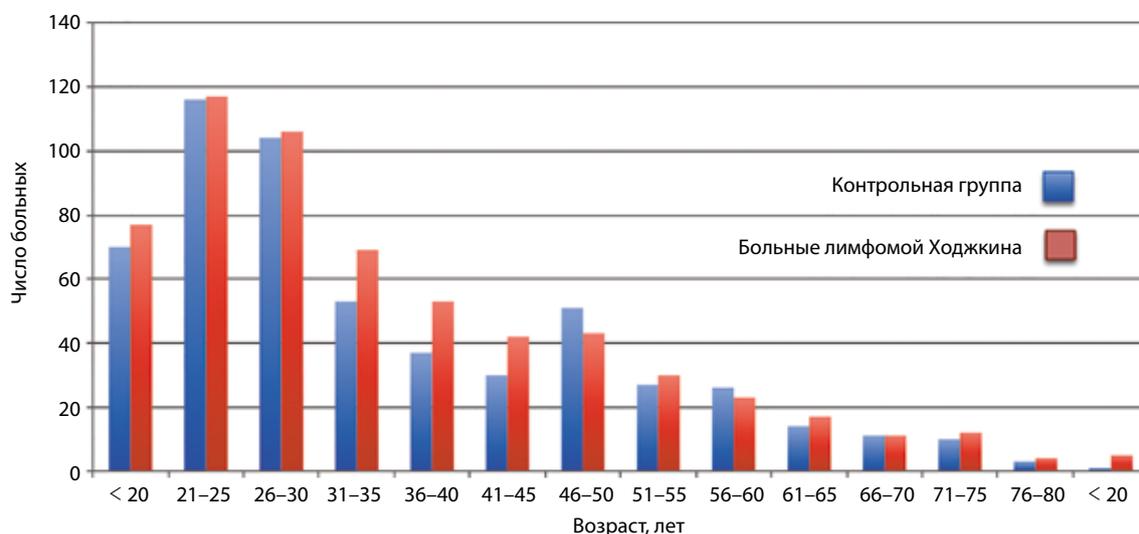


Рис. 8. Распределение по возрасту больных лимфомой Ходжкина и пациентов контрольной группы

ляли с помощью контакта с пациентами по телефону. Из 1500 пациентов 555 согласились участвовать в исследовании и ответили на все вопросы. Сопоставление контрольной группы и больных ЛХ по полу и возрасту представлено на рис. 8. Медиана возраста в контрольной группе составила 31 год (15–85 лет), в группе было 318 (57 %) женщин. Выборка контроля сопоставима по демографическим характеристикам с группой больных ЛХ.

Анализ вторых опухолей

Из 609 пациентов с ЛХ 2 и более опухоли диагностированы у 44 больных, в 10 случаях вторая опухоль была диагностирована до установления диагноза ЛХ, в 34 случаях – после лечения. Из опухолей, диагностированных после завершения терапии по поводу ЛХ, было 5 случаев лимфом, 5 – базально-клеточного рака кожи, 4 – острого миелобластного лейкоза и миелодиспластического синдрома (ОМЛ/МДС), 3 – рака легкого, 3 – рака толстой кишки, 2 – рака молочной железы, 2 – рака желудка, 2 – саркомы мягких тканей и 2 случая рака щитовидной железы. Остальные опухоли представлены в табл. 4.

Из 555 пациентов контрольной группы вторые опухоли были выявлены у 9. Кумулятивный риск вторых опухолей у пациентов с ЛХ из контрольной группы представлен на рис. 9. ОР развития вторых опухолей у пациентов с ЛХ составил 3,56 ($p = 0,0007$).

Анализ сердечно-сосудистых событий

Данные по ОР сердечно-сосудистых событий были доступны относительно 278 пациентов с ЛХ и 555 пациентов контрольной группы. Анализ кардиальных событий в ретроспективном исследовании с помощью телефонного опроса затруднен. В связи с этим учитывали только объективно доказуемые события, которые были разделены на следующие категории:

1) инфаркт миокарда, куда включались все случаи инфаркта миокарда, постановка стента, аортокоронарное шунтирование или внезапная смерть;

Таблица 4. Вторые опухоли у больных лимфомой Ходжкина

Вторая опухоль	До диагноза	После лечения
Лимфома	2	5
Рак щитовидной железы	1	2
Эритропения	1	1
Острый миелобластный лейкоз и миелодиспластический синдром	1	4
Пролактинома гипофиза	1	0
Рак верхней челюсти	1	0
Базально-клеточный рак	1	5
Менингиома	1	0
Плоскоклеточный рак кожи	1	0
Рак легкого	0	3
Рак толстой кишки	0	3
Рак молочной железы	0	2
Рак желудка	0	2
Саркома мягких тканей	0	2
Рак предстательной железы	0	1
Астроцитоза головного мозга	0	1
Мезотелиома плевры	0	1
Аденокарцинома надпочечника	0	1
Рак вульвы	0	1
Всего	10	34

2) сердечная недостаточность. Включались пациенты, которые были госпитализированы по поводу сердечной недостаточности или наблюдаются у кардиолога и получают или получают лечение по поводу сердечной недостаточности;

3) нарушения ритма. К этой категории относились пациенты с мерцательной аритмией, пациенты после постановки водителя ритма или пациенты, которые были госпитализированы по поводу нарушений ритма.

Сердечно-сосудистые события наблюдались у 43 больных ЛХ, причем у 12 больных они сочетались. В целях сравнения у каждого пациента в контрольной группе и группе пациентов с ЛХ учитывалось только 1 событие, наступившее раньше. Инфаркт миокарда/внезапная смерть произошли у 13 пациентов с ЛХ (частота 0,9 на 100 персон-лет) и у 12 пациентов в группе контроля (частота 0,33). ОР этих событий составил 2,7 ($p = 0,001$). Сердечная недостаточность развилась у 22 больных ЛХ (частота 1,54) и у 21 пациента в группе контроля (частота 0,58; $p = 0,001$). ОР сердечной недостаточности составил 2,65. Наконец, нарушения ритма наблюдались в 2,54 раза чаще у больных ЛХ (8 случаев, частота 0,56), чем в группе контроля (8 случаев, частота 0,22; $p = 0,02$). Суммарно у больных ЛХ было идентифицировано 43 кардиальных события (3,006 случая на 100 персон-лет). В контрольной группе зарегистрировано 36 кардиальных событий (1,01 случая на 100 персон-лет). Различия статистически высоко достоверны ($p < 0,00001$), и ОР всех кардиальных событий у больных ЛХ составил 2,97. В данном исследовании нам не удалось выявить факторы, достоверно ассоциированные с развитием сердечно-сосудистых осложнений.

Анализ осложнений со стороны легких, эндокринной системы в рамках ретроспективного исследования оказался невозможен.

Анализ фертильности

В анализ фертильности включались пациенты, удовлетворяющие следующим условиям: наличие информации о беременности и детях, мужчины в возрасте от 16 до 50 лет (верхнее ограничение по возрасту было установлено произвольно), женщины в возрасте от 16 до 40 лет, пациенты с ЛХ, наблюдавшиеся не менее 3 лет после лечения. Медиана срока наблюдения

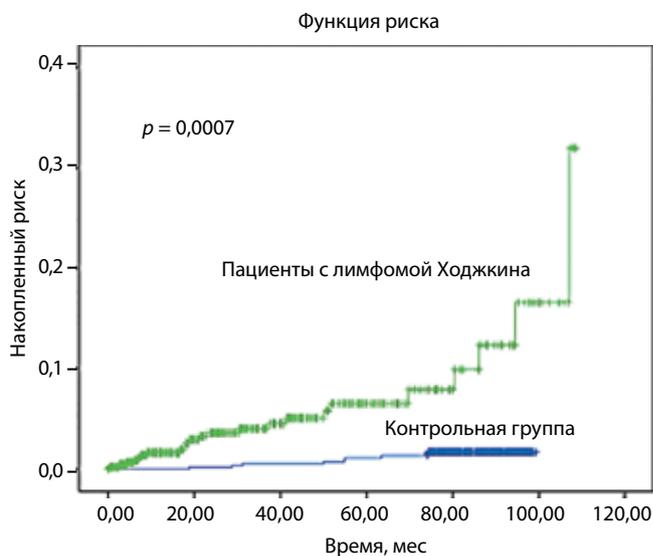


Рис. 9. Кумулятивный риск вторых опухолей у больных лимфомой Ходжкина в сравнении с контрольной группой

за больными ЛХ составила 8,5 года, срок наблюдения за пациентами контрольной группы — 87 мес, или 7,25 года. Учитывались дети, рожденные после лечения или даты госпитализации в контрольной группе. Этим условиям удовлетворяли 123 пациента с ЛХ и 433 пациента контрольной группы. Всего у 123 больных ЛХ было рождено 35 детей (0,28), в контрольной группе у 433 пациентов — 122 ребенка (0,28). Различия достоверны.

Обсуждение

В данной работе мы провели анализ эффективности лечения ЛХ, а также анализ отдаленных осложнений в клинической практике МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина. Заболеваемость ЛХ значительно колеблется в различных странах. Так, по состоянию на 2012 г. по данным больших статистических агентств заболеваемость колеблется от 1,9 до 2,3 на 100 тыс. населения в развитых странах и от 0,8 до 0,5 на 100 тыс. населения в развивающихся странах [4], (<http://globocan.iarc.fr>). В нашем исследовании расчетная частота ЛХ составила 1,6 на 100 тыс. населения. Эта цифра, возможно, занижена, поскольку часть пациентов могла обращаться за медицинской помощью в онкологические диспансеры.

Таблица 6. Сравнение частоты сердечно-сосудистых заболеваний

Показатель	Инфаркт миокарда	Сердечная недостаточность	Нарушения ритма	Все
Пациенты с лимфомой Ходжкина ($n = 278$), абсолютное число	13	22	8	43
Пациенты с лимфомой Ходжкина, частота на 100 персон-лет	0,9	1,54	0,56	3,006
Группа контроля ($n = 555$), абсолютное число	12	21	8	36
Группа контроля, частота на 100 персон-лет	0,33	0,58	0,22	1,01
Относительный риск	2,7	2,65	2,54	2,97
p	0,001	0,0001	0,02	0,00001

Второй возможной причиной может быть демографическая ситуация в России, связанная с меньшей продолжительностью жизни россиян в целом. Особенностью эпидемиологии ЛХ является бимодальный пик распределения заболеваемости по возрасту, который был описан еще в 1957 г. В. Масмаһон [5]. Этот бимодальный характер распределения сохраняется до сих пор по данным агентства SEER (www.seer.cancer.gov), хотя форма кривой различается в зависимости от расы, гистологического варианта, характеристик опухоли и пола. ЛХ выявляется реже у мужчин по сравнению с женщинами в возрасте до 30 лет, однако в группе пациентов более старшего возраста — чаще у мужчин [6, 7]. В целом в Европе и США эта болезнь выявляется несколько реже у женщин. По данным регистра ГКБ им. С.П. Боткина женщины заболевают чаще и 2-го пика, приходящегося на возраст старше 60 лет, не наблюдается. Это может быть связано с меньшей продолжительностью жизни россиян и частично объясняет более низкую частоту выявления ЛХ в московской выборке больных.

В настоящее время в европейских странах применяется адаптированная к риску терапия ЛХ, в соответствии с которой пациенты распределяются на несколько групп: ранние стадии с благоприятным прогнозом, ранние стадии с неблагоприятным прогнозом и генерализованные стадии [8]. Общими тенденциями терапии являются адаптация объема терапии к риску прогрессии, отказ или снижение объема лучевой терапии, использование препаратов, обладающих минимальным канцерогенным потенциалом, сохранение фертильности [9–14]. Наше исследование показывает, что применение этих принципов на практике нуждается в совершенствовании. Результаты лечения больных ЛХ с локальными и генерализованными стадиями существенно уступают результатам, полученным в больших европейских исследованиях. Анализ данных показывает явное преимущество программ ABVD и BEACOPP-14/esc по сравнению с другими курсами у больных как с локальными, так и с генерализованными стадиями. Показатели ОВ свидетельствуют о высоком проценте смертности больных ЛХ. ВДТ-аутоТГСК была выполнена только 23 % больных, которым она потенциально показана, и ее результаты не свидетельствуют о превосходстве этого метода в лечении рецидивов, в отличие от данных литературы. Отчасти это может объясняться поздним выполнением аутологичной трансплантации (в 3-й линии терапии). Может иметь значение неоптимальный выбор циторедуктивных режимов перед трансплантацией.

Более высокая по сравнению с общей популяцией частота вторых опухолей у пациентов с ЛХ как после лучевой терапии, так и после химиотерапии известна давно. Еще в 1972 г. Y.C. Argeneau и соавт. описали повышенный риск вторых опухолей после лечения ЛХ [15]. На основании анализа 425 пациентов, получавших лечение в Национальном институте здоровья

с 1953 по 1971 г., был выявлен 3,5-кратный риск развития вторых опухолей у больных ЛХ по сравнению с общей популяцией. Эта высокая частота могла объясняться использованием в то время в рамках комбинированной химиотерапии режима MOPP, обладающего высоким лейкемогенным потенциалом. Следует отметить, что нестандартные в настоящее время курсы химиотерапии, включая MOPP, LABO, LOPP, CEA/ABVD, CNOP, и другие варианты лечения использовались у 11 % больных нашей выборки. Сочетанное химиолучевое лечение получили 81 % больных, что могло повлиять на более высокую частоту развития вторых опухолей.

Развитие 2 опухолей у 1 пациента может быть случайным совпадением, объясняться генетической предрасположенностью, иммунодефицитом или отражать канцерогенное влияние факторов окружения, которое приводит к развитию нескольких опухолей у 1 пациента [16–19]. Очевидно, что не все вторые опухоли вызваны лечением. При ЛХ наибольший риск был получен в отношении ОМЛ/МДС — в 22 раза. Второе место с 6–14-кратным риском занимают лимфомы, 3-е с 4–11-кратным риском — опухоли соединительной ткани, опухоли костей и рак щитовидной железы. Умеренный риск (в 2–6 раз) наблюдается в отношении солидных опухолей [16–20]. Выборка больных в нашей группе отражает ту же закономерность. Чаще всего наблюдались лимфомы и ОМЛ/МДС. Сравнительно небольшой объем выборки и непостоянство данных о полях облучения и дозах лучевой терапии в медицинских картах не позволяет нам уточнить роль индивидуальных факторов, содействующих развитию вторых опухолей.

Наше исследование показывает более высокий риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ЛХ. Эта тема также не является новой. Кардиотоксичность хорошо охарактеризована, и идентифицировано множество факторов, ассоциированных с ней. К наиболее важным факторам риска антрациклиновой токсичности относятся общая кумулятивная доза [21], возраст [22], женский пол [23], генетические полиморфизмы *RARG* (S427L), *SLC28A3* (L461L) и *UGT1A6**4 (V209V) [24–26], сочетанное применение лучевой терапии и антрациклинов и, наконец, срок наблюдения [27]. Если говорить о лучевой кардиотоксичности, ключевое значение имеют кумулятивная доза > 30 Гр [28], разовая доза > 2 Гр [29], доза облучения на область сердца [30], одновременное использование антрациклинов [31, 32], факторы риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний и, наконец, срок наблюдения за больными [31]. Эти факторы должны учитываться для снижения частоты кардиальных осложнений.

В рамках ретроспективного исследования можно было оценить только явно идентифицируемые события, которые приведены в разделе «Результаты». Риск всех кардиальных событий оказался достоверно выше как во всей группе больных ЛХ, так и при индивидуальном сравнении 3 выделенных нами категорий (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, наруше-

ния ритма). Результаты говорят о том, что серьезные сердечно-сосудистые осложнения развиваются ежегодно у 3 из 100 пациентов с ЛХ и только у 1 пациента из 100 в контрольной группе. Для возрастной категории 20–40 лет, к которой относятся 75 % наших больных, это большой риск. Более того, в нашем исследовании медиана срока наблюдения за пациентами сравнительно невелика и составляет 102 мес (8,5 года). С увеличением срока наблюдения за пациентами частота кардиотоксических проблем возрастает [31, 33]. Поэтому факторы, содействующие развитию кардиотоксических осложнений, должны быть учтены при выборе терапии.

В рамках ретроспективного исследования оценить долгосрочные осложнения со стороны легких, эндокринной системы, других органов оказалось невозможным.

Различий в фертильности в группе больных ЛХ и в контрольной группе не выявлено. Это может быть связано с редким использованием в настоящее время гонадотоксичных препаратов, широким использованием гормональной контрацепции и криоконсервирования спермы.

Выводы

При лечении ЛХ в общеклинической практике отмечается высокая частота неудач лечения. В терапии

2-й линии нуждаются 20 % пациентов. Аутологичная трансплантация выполняется только 23 % больных, которым она потенциально показана. Показатели ОБ свидетельствуют о высоком проценте смертности у больных ЛХ. Частота вторых опухолей в 3,5 раза выше, чем в контрольной группе, совмещенной по полу и возрасту; частота кардиальных событий в 2,97 раза выше в группе пациентов с ЛХ по сравнению с группой контроля. Показатели фертильности в группе больных ЛХ и в контрольной группе не отличались на момент анализа, хотя данные нуждаются в дополнении.

Полученные данные позволяют наметить пути улучшения результатов терапии ЛХ в практическом здравоохранении. Это совершенствование гистологической диагностики ЛХ, точное стадирование путем более широкого использования ПЭТ, точная маршрутизация пациента и повышение химиотерапевтической дисциплины, сокращение объема лучевой терапии на основании точных данных о состоянии опухоли, полученных с помощью ПЭТ, использование таргетных препаратов в режимах индукции ремиссии перед аутоТСК, а также в качестве консолидации после трансплантации. Немаловажное значение имеет образование пациентов. Все эти меры должны быть внедрены в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zubrod C.G. Historic milestones in curative chemotherapy. *Semin Oncol* 1979;6(4):490–505. PMID: 394331.
- De Vita V.T. Jr, Simon R.M., Hubbard S.M. et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med* 1980;92(5):587–95. PMID: 6892984.
- Evens A.M., Hutchings M., Diehl V. Treatment of Hodgkin lymphoma: the past, present, and future. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(9):543–56. DOI: 10.1038/nponc1186.
- Kimby E., Brandt L., Nygren P., Glimelius B. SBU-group. A systematic overview of chemotherapy effects in Hodgkin's disease. *Acta Oncol* 2001; 40(2–3):185–97. PMID: 11441932.
- Macmahon B. Epidemiological evidence of the nature of Hodgkin's disease. *Cancer* 1957;10(5):1045–54. PMID: 13472655.
- Edgren G., Liang L., Adami H.O., Chang E.T. Enigmatic sex disparities in cancer incidence. *Eur J Epidemiol* 2012;27(3): 187–96. DOI: 10.1007/s10654-011-9647-5.
- Chen Y.T., Zheng T., Chou M.C. et al. The increase of Hodgkin's disease incidence among young adults. Experience in Connecticut, 1935–1992. *Cancer* 1997;79(11):2209–18. PMID: 9179069.
- Diehl V. et al. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003;225–47.
- Herbst C., Rehan F.A., Brillant C. et al. Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2010;95(3):494–500. DOI: 10.3324/haematol.2009.015644.
- Skoetz N., Trelle S., Rancea M. et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(10): 943–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70341-3.
- Swerdlow A.J., Higgins C.D., Smith P. et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4096–104. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8268.
- 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;20(16): 3484–94. PMID: 12177110.
- Castellino S.M., Geiger A.M., Mertens A.C. 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. DOI: 10.1182/blood-2010-04-278796.
- Behringer K., Mueller H., Goergen H. et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol* 2013;31(2):231–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.3721.
- Arseneau J.C., Sponzo R.W., Levin D.L. et al. Nonlymphomatous malignant tumors complicating Hodgkin's disease. Possible association with intensive therapy. *N Engl J Med* 1972;287(22):1119–22. DOI: 10.1056/NEJM197211302872204.
- Boivin J.F., Hutchison G.B., Lyden M. et al. Second primary cancers following treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1984;72(2):233–41. PMID: 6420598.
- Henry-Amar M. Second cancers after radiotherapy and chemotherapy for early stages of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1983;71(5):911–6. PMID: 6580491.
- Tucker M.A., Coleman C.N., Cox R.S. et al. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med*

- 1988;318(2):76–81. DOI: 10.1056/NEJM198801143180203.
19. Travis L.B., Demark Wahnefried W., Allan J.M. et al. Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(5):289–301. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.41.
20. Franklin J., Pluetschow A., Paus M. et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol* 2006;17(12):1749–60. DOI: 10.1093/annonc/mdl302.
21. Simbre I.V., Adams M.J., Deshpande S.S. et al. Cardiomyopathy Caused by Antineoplastic Therapies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2001;3(6):493–505. PMID: 11696269.
22. Krischer J.P., Epstein S., Cuthbertson D.D. et al. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1544–52. PMID: 9193351.
23. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Mone S.M. et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332(26):1738–43. DOI: 10.1056/NEJM199506293322602.
24. Aminkeng F., Ross C.J., Rassekh S.R. et al. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(3):683–95. DOI: 10.1111/bcp.13008.
25. Blanco J.G., Sun C.L., Landier W. et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes – a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1415–21. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8987.
26. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Kutok J.L. et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer* 2013;119(19):3555–62. DOI: 10.1002/cncr.28256.
27. Moser E.C., Noordijk E.M., van Leeuwen F.E. et al. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107(7):2912–9. DOI: 10.1182/blood-2005-08-3392.
28. Schultz-Hector S., Trott K.R. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1):10–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.071.
29. Gagliardi G., Constine L.S., Moiseenko V. et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl): 77–85. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.093.
30. Hancock S.L., Tucker M.A., Hoppe R.T. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 1993;270(16):1949–55. PMID: 8411552.
31. Aleman B.M., van den Belt-Dusebout A.W., De Bruin M.L. et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109(5):1878–86. DOI: 10.1182/blood-2006-07-034405.
32. Myrehaug S., Pintilie M., Tsang R. et al. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk Lymphoma* 2008;49(8):1486–93. DOI: 10.1080/10428190802140873.
33. Kremer L.C., van Dalen E.C., Offringa M. et al. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 2001;19(1):191–6. PMID: 11134212.