

На правах рукописи

**ЗВЯГИНЦЕВА
Дарья Андреевна**

**ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО
ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Семиглазова Татьяна Юрьевна – доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Афанасьев Борис Владимирович – доктор медицинских наук, профессор. НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, директор, Заслуженный врач РФ.

Ильин Николай Васильевич – доктор медицинских наук, профессор. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, заведующий радиотерапевтическим отделением № 1.

Ведущее научное учреждение: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России.

Защита состоится «__» _____ 2017 г. в 14.00 ч. на заседании Диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте <http://www.niioncologii.ru> и на официальном сайте ВАК.

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Среди всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний у детей и подростков доля лимфомы Ходжкина (ЛХ) составляет 40% (Sahraoui S., 2004; Румянцев А.Г., 2014). По данным Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга за 2008 г. в структуре онкологической заболеваемости детей в возрастной группе 10-14 лет злокачественные лимфомы вышли на 1 место и составили 30,7% (Беляев А.М., Мерабишвили В.М., 2017). По данным ACS (Американской ассоциации рака) 5-летняя общая выживаемость у взрослых и детей, страдающих ЛХ, зависит от группы риска и составляет 86-98%, при этом выживаемость у пациентов благоприятного прогноза стремится к 100%. Применение современного риск-адаптированного лечения позволяет достигнуть 10-летней выживаемости у 90% больных ЛХ (Les M., 2014). Результаты лечения больных распространенными стадиями заболевания не столь утешительны. Значительная часть больных детей и подростков в России поступает в стационар для специализированного лечения в далеко запущенных стадиях заболевания (Поляков В.Г., 2015). Терапия пациентов высокой группы риска заключается в использовании агрессивных схем полихимиотерапии, неизбежно приводящим к серьезным ранним и поздним побочным эффектам лечения (Кольгин Б.А., 2011). Кроме того, в детской практике до сих пор не существует унифицированного прогностического индекса, и стратификация пациентов на группы риска варьирует среди кооперативных групп и клинических испытаний (Афанасьев Б.В., 2014; Körholz D., 2004; Jain S., 2016).

По данным Европейской организации по лечению и исследованию рака (ЕОРТС) кумулятивный риск смерти пациентов от рецидивов ЛХ за 25-летний период наблюдения составил 24,2% и был сопоставим с летальностью от других причин – 26,2%, в том числе в 13,5% случаях по причине вторичных опухолей (Fermé С., 2017). Основным повреждающим фактором является использование алкилирующих агентов и лучевой терапии в составе комбинированного лечения ЛХ (Ильин Н.В., 2008). Среди поздних побочных эффектов наряду с радиоиндуцированными вторыми опухолями (14-16% случаев), встречаются гонадная недостаточность (80-90%), различные заболевания щитовидной железы (ЩЖ) (60%) и кардиотоксичность (42%) (Andrea R., 2009). Несмотря на высокую социальную значимость нарушений фертильной функции, нет единого мнения о том, насколько сильный токсический эффект у детей оказывает цитостатическая терапия после завершения терапии ЛХ на функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы.

Известно, что семейная агрегация злокачественных лимфом встречается достаточно редко и составляет всего 0,7-3% случаев (Adler B., 2000; Czene K., 2006). Наиболее высокая частота возникновения в одной семье (в парах «родитель – ребенок» и «брат – сестра») неходжкинских лимфом (НХЛ) и лимфомы Ходжкина. Как правило, в данном случае заболевание отличается агрессивным течением и возникновением лимфом в более раннем возрасте у детей по сравнению с родителями (Gail M.N., 2000; Naan L., 2006; Kari V., 2008). Все родственники больного, особенно это касается сиблингов и родителей, подлежат тщательному молекулярно-генетическому исследованию с целью поиска герминальных мутаций, ассоциированных с повышенным риском возникновения ЛХ. Необходимо отметить, что работ, посвященных исследованию семейной агрегации злокачественных лимфом, достаточно мало в силу редкости данной патологии.

Все вышеизложенное и определяет актуальность настоящего исследования, которое направлено на улучшение эффективности лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков в зависимости от группы риска путем оптимизации лечебной программы, направленной на снижение вероятности возникновения поздних осложнений.

Цель исследования

Улучшение результатов комбинированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков с помощью модификации современных программ терапии.

Задачи исследования

1. Сравнить эффективность риск-адаптированных протоколов («DAL-HD», «СПБЛХ» и программы «ранней интенсификации») у детей и подростков с лимфомой Ходжкина.
2. Проанализировать раннюю токсичность комбинированных риск-адаптированных протоколов («DAL-HD», «СПБЛХ» и программы «ранней интенсификации») у детей и подростков с лимфомой Ходжкина.
3. Оценить поздние побочные эффекты лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков.
4. Исследовать семейную агрегацию злокачественных лимфом в семьях больных лимфомой Ходжкина.

Научная новизна работы

1. Проведена сравнительная оценка ранней и поздней токсичности риск-адаптированных программ, используемых в терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков.
2. Выполнен анализ факторов, влияющих на возникновение дисфункций щитовидной железы и угнетение фертильности в отдаленном после лечения лимфомы Ходжкина периоде.

3. На российской популяции детей и подростков с лимфомой Ходжкина установлена частота агрегации семейных лимфом, составившая 2,1%.
4. На российской популяции семейной агрегации лимфомы Ходжкина выявлена герминальная мутация с.3397C>T (p.P1133S) в гене KDR.

Теоретическая и практическая значимость

Применение риск-адаптированной программы «СПБЛХ» по сравнению с протоколом «DAL-HD» позволяет без снижения эффективности лечения уменьшить число непосредственных и отдаленных осложнений, сопровождающих химиолучевое лечение.

Выделение терапевтических факторов, ассоциированных с развитием поздней токсичности, позволяет модифицировать современные протоколы лечения, снижая кумулятивные дозы цитостатиков (антрациклиновых антибиотиков, алкилирующих агентов) и дозы лучевой терапии.

Полученные данные о семейной агрегации лимфом свидетельствуют о необходимости молекулярно-генетического обследования на носительство мутации с.3397C>T (p.P1133S) в гене KDR сиблингов и родителей пациента и рекомендовать более тщательное наблюдение за ними (особенно за парами «родитель – ребенок» и «брат – сестра»).

Результаты исследования внедрены в работу научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, практическую деятельность отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей и используются в учебном процессе учебно-методического отдела ФГБУ «МНИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Полученные данные могут быть использованы в детских онкологических клиниках страны, оказывающих помощь детям и подросткам.

Положения, выносимые на защиту

1. Показатели выживаемости детей и подростков с лимфомой Ходжкина сохраняют свои высокие значения при использовании риск-адаптированных программ, несмотря на значительное снижение в них лекарственных и лучевых нагрузок.
2. Наименее токсичным из всех риск-адаптированных программ оказался оригинальный риск-адаптированный протокол «СПБЛХ».
3. Семейная агрегация лимфом у больных лимфомой Ходжкина ассоциирована с мутацией с.3397C>T (p.P1133S) в гене KDR.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы исследования представлены на I и III-м Петербургском онкологическом форуме с международным участием «Белые Ночи» (Санкт-Петербург, 2015, 2017); XX Российском онкологическом конгрессе

(Москва, 2016); VIII Совещании Национального общества детских онкологов и гематологов «НОДГО» (Москва, 2017); конгрессе международного общества детских онкологов с международным участием «SIOP» (Москва, 2017); конкурсе молодых ученых ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, 2017).

Апробация диссертации состоялась 23 августа 2017 года на объединенной научно-практической конференции научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации; отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей; отделения химиотерапии и инновационных технологий, отделения онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга; научного отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики; отделения радиотерапии и радионуклидной диагностики; отделения лучевой диагностики; клинко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Основные материалы исследования опубликованы в 17 печатных работах, из них 1 – глава в монографии, 6 – статьи в журналах из перечня ВАК РФ, в которых рекомендуются публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 – полнотекстовое пособие, 9 – тезисы, опубликованные в материалах конгрессов и конференций.

Личный вклад автора

Автором выполнены разбор и оценка отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, проведен анализ полученных данных, разработан дизайн исследования. Автором лично выполнены интерпретация, графическое изложение данных, формулирование выводов и практических рекомендаций.

Доля автора в накоплении информации – 100%, в математико-статистической обработке – 90%, обобщении и анализе материала – 100%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – «онкология», конкретно пунктам 6 и 7.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста на русском языке, состоит из введения, 7 глав, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 32 таблицами, 55 рисунками. Библиографический указатель включает 162 публикации, в том числе 24 отечественных и 138 зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены сведения о 143 детях и подростках с морфологически верифицированной лимфомой Ходжкина, прошедших лечение по риск-адаптированным программам «DAL-HD» и «СПБЛХ» в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 1993 по 2015 гг. Диссертационное исследование рассмотрено и одобрено в соответствии с нормативными документами на заседании Локального Этического Комитета ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Протокол «DAL-HD»

В протоколе «DAL-HD» использован метод стратификационной рандомизации. В зависимости от распространенности опухолевого процесса, наличия неблагоприятных факторов прогноза пациенты стратифицировались на 3 терапевтические группы (ТГ) низкой, промежуточной и высокой: 1-я ТГ включала детей с IA, IB, IIA стадиями (ранние стадии без факторов риска); 2-я ТГ – с IIB, IIIA, IIE A, IIE B, IEA стадиями (ранние стадии с факторами риска); 3-я ТГ – с IIIB, IVA, IVB, IIE B, IIIE A, IIIEB стадиями (распространенные стадии). Неблагоприятными прогностическими факторами считались наличие В-симптомов и экстранодальное распространение заболевания. В зависимости от группы риска больным проводилось 2 (ОРРА/ОЕРА), 4 (2 ОРРА/ОЕРА и 2 СОРР) или 6 (2 ОРРА/ОЕРА и 4 СОРР) циклов ПХТ с последующей лучевой терапией (ЛТ).

По программе «DAL-HD» лечение получили 42 (29,4%) человека. Средний возраст пациентов составлял 10 лет (диапазон от 3 до 15 лет). Распределение по морфологическому типу было следующим: преобладал вариант нодулярного склероза (28 больных или 66,6%), смешанно-клеточный вариант выявлен у ¼ пациентов (9 или 21,4%), лимфоидное преобладание у 3-х (7,1%) пациентов, в единичных случаях диагностированы варианты лимфоидного преобладания и лимфоидного истощения (по одному случаю или 2,4%).

Распределение больных по группам риска было неоднородным, преобладали пациенты прогностически неблагоприятной (18 или 43%) и промежуточной (14 или 33,2%) групп риска. Распространение опухоли за пределы лимфатических коллекторов в большинстве случаев было характерно для пациентов высокой группы риска (15 или 83,3%), чаще всего в патологический процесс вовлекалась селезенка (13 или 59%), реже в равной степени встречалось поражение легких (3 или 13,6%) и костей скелета (3 или 13,6%), в единичных случаях диагностировано поражение

печени (4,5%) и костного мозга (4,5%). Местно-распространенные формы заболевания или «bulky» были свойственны в равной степени всем пациентам вне зависимости от группы риска: у 6 (60%), 9 (64,2%) и 12 (66,6%) пациентов групп низкого, промежуточного и высокого риска соответственно (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика пациентов программы «DAL-HD»

Характеристика	Все пациенты n=42	Группа 1 n=10	Группа 2 n=14	Группа 3 n=18
Больные	100%	23,8%	33,2%	43%
Возраст: средний возраст колебания (лет)	10,3 (3-15)	10,1 (4-15)	10 (3-14)	10,7 (4-15)
Гистологический тип ЛХ:				
нодулярный склероз	28 (66,6%)	5 (50%)	11 (78,5%)	12 (66,6%)
лимфоидное преобладание	3 (7,1%)	2 (20%)	1 (7,1%)	–
смешанно-клеточный вариант	9 (21,4%)	1 (10%)	2 (14,3%)	6 (33,3%)
лимфоидное истощение	1 (2,4%)	1 (10%)	–	–
нодулярный тип лимфоидного преобладания	1 (2,4%)	1 (10%)	–	–
Экстранодальное поражение:	21 (52,3%)	1 (10%)	5 (35%)	15 (83,3%)
тимус	1 (4,5%)	1 (10%)	–	–
селезенка	13 (59%)	–	2 (14,2%)	11 (61%)
печень	1 (4,5%)	–	–	1 (5,5%)
кости	3 (13,6%)	–	–	3 (16,6%)
легкие	3 (13,6%)	–	–	3 (16,6%)
костный мозг	1 (4,5%)	–	–	1 (5,5%)
«bulky»	27 (64,3%)	6 (60%)	9 (64,2%)	12 (66,6%)

После окончания индуктивной ПХТ проводилась консолидирующая лучевая терапия. В большинстве случаев радиационному воздействию подвергались первичные клинически выявленные зоны поражения (22 пациента или 52%), реже в поле лучевой терапии вовлекались лимфатические коллекторы, смежные с зонами первичного поражения (14 или 33%), 4 (10%) больным облучались все группы лимфатических узлов и органы лимфоидной ткани, и 2 (5%) пациентам ЛТ не проводилась.

Дозы лучевой терапии варьировали в диапазоне от 25 до 40 Гр. В лечении большинства пациентов применялись суммарные очаговые дозы (СОД) от 35 до 39 Гр (14 человек или 35%), с одинаковой частотой были применены доза ЛТ более 40 Гр (10 или 25%) и дозы в диапазоне от 30 до 34 Гр (10 или 25%). У 6 (15%) больных лучевая нагрузка составила менее 29 Гр.

Оригинальный риск-адаптированный протокол «СПБЛХ»

С 2003 г. в отделении для лечения пациентов с морфологически верифицированной ЛХ начато использование оригинального риск-адаптированного протокола «СПБЛХ». Выделенные стратификационные группы отличались по числу неблагоприятных прогностических факторов (возраст больного 11 лет и старше, наличие общих симптомов, биологической активности 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 (Е), морфологический вариант лимфоидного истощения). В зависимости от числа неблагоприятных признаков больные стратифицировались на группы низкого (с наличием 0-2 неблагоприятных признаков), промежуточного (с 3-4 признаками) и высокого (с 5 и более признаками) риска, что и определяло число циклов ПХТ: у больных 1 группы риска проводилось 2 цикла по схеме VBVP (винбластин, этопозид, блеомицин, преднизолон), 2 группы риска – 4 цикла в альтернирующем режиме (VBVP/ABVD/VBVP/ABVD), 3 группы риска – 6 циклов в альтернирующем режиме. С 2010 г. пациенты неблагоприятного прогноза, стратифицированные в высокую группу риска, получали 6 курсов ПХТ по схеме BEACOPP-базовый (группа «ранней интенсификации»).

Согласно программе «СПБЛХ» пролечен 101 пациент, средний возраст которых составил 13,6 лет (диапазон от 4 до 17 лет). Наиболее многочисленными терапевтическими группами были группы неблагоприятного (42 или 41,6 %) и промежуточного (37 или 36,6%) риска. Распределение в зависимости от морфологического варианта лимфомы Ходжкина было следующим: нодулярный склероз выявлен у 89 (88,1%) пациентов, в равной степени диагностировано лимфоидное преобладание и смешанно-клеточный вариант: у 5 (4,95%) и 7 (6,9%) пациентов соответственно. Экстранодальное распространение опухоли в большинстве случаев было характерно для пациентов высокой группы риска (43 или 87,7%), реже для больных промежуточной и низкой групп: 6 (16,2%) и 3 (13,2%) соответственно. При этом самыми частыми органами мишенями были легкие (20 больных или 40,8%), селезенка (6 или 32,6%), реже кости (7 или 14,2%), печень (5 или 10,2%), тимус (3 или 6,1%), в одном случае

(2%) было диагностировано поражение костного мозга. Местно-распространенные проявления заболевания («bulky») были характерны для пациентов всех прогностических групп: в группе высокого риска местно-распространенная форма выявлена у 29 (69%) больных, в группе промежуточного риска – у 19 (51,3%) и в группе низкого риска – у 11 (61,1%) пациентов (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика пациентов программы «СПБЛХ»

Характеристика	Все пациенты n=101	Группа 1 n=22	Группа 2 n=37	Группа 3 n=42
Больные	100%	21,8%	36,6%	41,6%
Возраст: средний колебания	13,6 (4-17)	12,3 (4-17)	13,3 (4-17)	14,5 (9-17)
Гистологический тип ЛХ:				
нодулярный склероз	89 (88,1%)	19 (86,36%)	31 (83,78%)	39 (92,8%)
лимфоидное преобладание	5 (4,95%)	1 (4,54%)	3 (8,1%)	1 (2,38%)
смешанно-клеточный вариант	7 (6,9%)	2 (9%)	3 (8,1%)	2 (4,76%)
лимфоидное истощение	–	–	–	–
нодулярный тип лимфоидного преобладания	–	–	–	–
Экстранодальное поражение:	49 (48,5%)	3 (13,6%)	6 (16,2%)	43 (87,7%)
тимус	3 (6,1%)	3 (13,6%)	–	–
селезенка	16 (32,6%)	–	3 (50%)	13 (38,2)
печень	5 (10,2%)	–	2 (33,3%)	3 (6,9)
кости	7 (14,2%)	–	1 (16,6 %)	6 (13,9)
легкие	20 (40,8%)	–	–	20 (46,5)
костный мозг	1 (2%)	–	–	1 (2,32)
мягкие ткани	–	–	–	–
«bulky»	58 (57,4%)	11 (61,1%)	19 (51,3%)	29 (69%)

Консолидирующая лучевая терапия была проведена большинству пациентов (98 или 97%), в лечении 3-х (3%) больных использованы только химиотерапевтические режимы. В большинстве случаев радиационному воздействию подвергались очаги первичного поражения (81 пациент или 80%), реже в поле ЛТ были вовлечены зоны «bulky» и смежные с ними зоны лимфатических коллекторов (14 или 14%) и у 3-х (3%) пациентов облучались только зоны «bulky». Треть больных (31 или 31,6%) получили –

дозу 31-35 Гр, 34 пациента (34,7%) – дозу 26-30 Гр, 7 (7,2%) – 21-25 Гр, 5 (5,1%) – 15-20 Гр, свыше 36 Гр получил 21 больной (21,4%).

Статистическая обработка материала

Обработка сведений проводилась с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 10. Все различия считались достоверными при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p < 0,05$). При анализе данных использовались следующие статистические методы:

- Математико-статистический анализ выживаемости методом Каплан-Мейера (Kaplan E.I., 1958), при этом рассчитаны показатели общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ); с помощью лог-ранк теста (логарифмического рангового теста) проводилась оценка значимости различий частот изучаемого признака в нескольких независимых группах за весь период наблюдения.
 - Общая выживаемость – время от момента начала лечения до смерти от любой причины.
 - Бессобытийная выживаемость – интервал времени от начала лечения до любого «отрицательного события», где под «событием» понимается прогрессирование, рецидив, отсутствие полной ремиссии после окончания индуктивной ПХТ, смерть от любой причины, вторая опухоль, дисфункция органов.
- ROC анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника), с помощью которого выявлены пороговые параметры, например, доза облучения, связанная с развитием различных дисфункций щитовидной железы; был применен статистический пакет программ для биомедицинских наук «Medcalc», version 12.2.1.0.
- Многофакторный анализ с применением модели пропорциональных рисков Кокса методом пошагового включения для оценки влияния различных факторов, например, на частоту возникновения дисфункции щитовидной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ выживаемости у детей и подростков с лимфомой Ходжкина, получавших лечение по программам риск-адаптированных протоколов «DAL-HD» и «СПБЛХ»

В анализируемой группе больных ($n=143$) достоверной разницы в уровне выживаемости выявлено не было: ОВ пациентов, пролеченных по программе «СПБЛХ» и «DAL-HD», составила $93,6 \pm 3,8\%$ и $88,4 \pm 5,5\%$ соответственно ($p=0,47$) (рисунк 1).

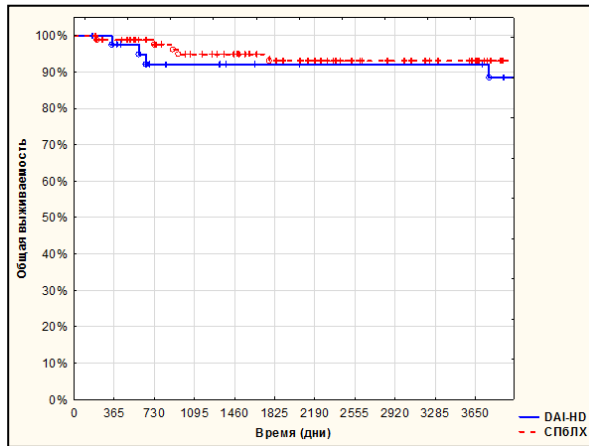


Рисунок 1 – 10-летняя общая выживаемость пациентов с лимфомой Ходжкина в зависимости от лечебных программ (p=0,47).

БСВ была достоверно выше в группе пациентов программы «СПБЛХ» и составила $87,6 \pm 4,1\%$, в группе «DAL-HD» – $77,2 \pm 7,2\%$ (p=0,03) (рисунок 2).

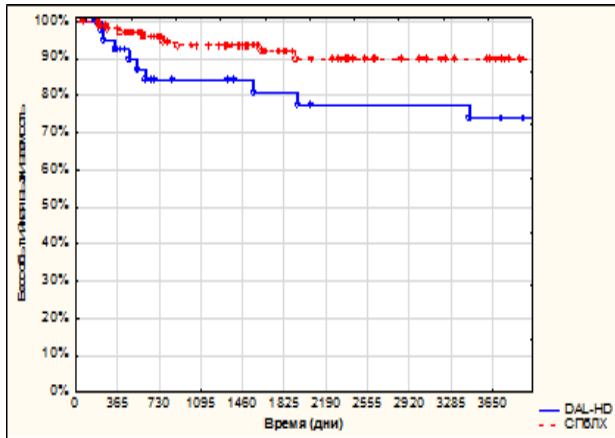


Рисунок 2 – 10-летняя бессобытийная выживаемость больных лимфомой Ходжкина в зависимости от лечебных программ (p=0,03).

В проведенном исследовании наиболее высокие показатели выживаемости были выявлены у пациентов благоприятного прогноза, ОВ которых составила 100%. БСВ пациентов программы «DAL-HD» была несколько ниже – $80 \pm 10,4\%$ по сравнению с программой «СПБЛХ» – $92,6 \pm 6,8\%$ ($p=0,15$).

Показатели 10-летней ОВ пациентов промежуточной группы риска программ «СПБЛХ» и «DAL-HD» составили: $96 \pm 3,7\%$ и $82,4 \pm 11,2\%$ ($p=0,14$); 10 – летней БСВ данных пациентов составили $90,0 \pm 5,2\%$ и $74,0 \pm 12,9\%$ ($p=0,17$).

Анализ 10 – летней выживаемости пациентов группы неблагоприятного прогноза показал сопоставимую эффективность использования программ «DAL-HD», «СПБЛХ» и «ранней интенсификации»: ОВ составила $88,2 \pm 7,8\%$, $83 \pm 7,7\%$ и $90,0 \pm 9,4\%$ ($p=0,89$); тогда как БСВ - $75,1 \pm 10,9\%$, $83 \pm 7,3\%$ и $90 \pm 9,4\%$ ($p=0,132$) соответственно.

Анализ ранней токсичности у детей и подростков с лимфомой Ходжкина, получавших лечение по программам риск-адаптированных протоколов «DAL-HD» и «СПБЛХ»

При сравнении непосредственной токсичности режимов ПХТ, применяемых в программах «DAL-HD» и «СПБЛХ», получены статистически достоверные различия. Программа «DAL-HD» по сравнению с «СПБЛХ» характеризуется более выраженной ранней токсичностью: гематологической – анемией 3-4 ст. ($9,5\%$ vs 5% , $p=0,0067$) и тромбоцитопении 3-4 ст. ($11,9\%$ vs 1% , $p=0,0024$). Кроме того, ПХТ программы «DAL-HD» обладала более выраженным эметогенным эффектом (38%), несмотря на проводимую сопроводительную терапию, с развитием гипотрофии 1-2 ст. ($30,9\%$); у пациентов программы «СПБЛХ» данные осложнения были достоверно реже и составили 5% и $4,9\%$ соответственно ($p=0,00$; $p=0,001$).

Анализ поздних побочных эффектов лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков

Аналізу поздней токсичности подверглись сведения о 98 больных, прошедших лечение по риск-адаптированным программам «DAL-HD» и «СПБЛХ» в период с 1993 по 2015 гг. Поздние побочные эффекты химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков были представлены вторичными опухолями в $10,2\%$ случаев, гонадной недостаточностью у 21% больных, различными заболеваниями щитовидной железы в 28% наблюдений, кардиотоксичностью в $12,5\%$ и легочными осложнениями в $25,6\%$ случаев.

Частота вторых опухолей, возникших в отдаленном периоде после лечения лимфомы Ходжкина

Среди 98 обследованных вторые опухоли выявлены у 10 человек, что составило 10,2%. Во всех случаях это были солидные новообразования. Средний период наблюдения за пациентами составил 15,7 лет (от 3 лет до 23 лет). В 7 (70%) наблюдениях были диагностированы новообразования щитовидной железы, у 6 (60%) пациентов они носили доброкачественный характер (коллоидный зоб по данным цитологического исследования) и в одном (10%) случае выявлен фолликулярный рак. В единичных наблюдениях были обнаружены рак молочной железы, аденокарцинома ободочной кишки, базалиома передней грудной стенки и синдром Эртгейма-Честера.

Оценка поздней токсичности (со стороны щитовидной железы) лечения лимфомы Ходжкина

С целью выявления отдаленных последствий лечения каждому пациенту проведено обследование в следующем объеме: клинический осмотр, определение с использованием ИФА наборов уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4св) (фирма производитель наборов DRG), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) (фирма производитель наборов Вектор-Бест). Проводилось ультразвуковое исследование щитовидной железы, при выявлении узловых образований более 1 см выполнялась тонкоигльная аспирационная биопсия (ТАБ) узлов с последующим цитологическим исследованием.

Результаты о комплексном обследовании функционального состояния щитовидной железы удалось получить у 78 пациентов, возраст которых на момент лечения составил от 3 до 17 лет (средний 13,1 лет), соотношение по полу было одинаковым (1:1).

Все пациенты получали лечение по риск-адаптированным программам «DAL-HD» и «СПБЛХ». Согласно программе «DAL-HD» было пролечено 17 (21,8%) человек, согласно «СПБЛХ» – 61 (78,2%) пациент. Группы больных существенно не отличались по полу, возрасту, стадии заболевания, группе риска, СОД лучевой терапии.

У пациентов, прошедших лечение по протоколу «DAL-HD», дисфункция щитовидной железы была выявлена в 10 случаях (58,8%). Самой частой тиреоидной патологией оказался вторичный гипотиреоз, диагностированный у 7 (41,2%) пациентов. У 2 (11,8%) больных выявлено аутоиммунное поражение ЩЖ, проявляющееся повышением уровня АТ к ТПО. У 8 (47%) исследуемых диагностированы структурные изменения паренхимы щитовидной железы, в 5 (29,4%) случаях из которых данные изменения сочетались с гипофункцией органа, а в одном случае (5,9%) – с аутоиммунным тиреоидитом. У 3-х (17,6%) больных выполнена ТАБ

с цитологическим исследованием: в 2-х (11,8%) случаях выявлен коллоидный зоб, у одного (5,9%) пациента диагностирован фолликулярный рак щитовидной железы.

В группе пациентов, пролеченных согласно протоколу «СПБЛХ», дисфункция щитовидной железы была выявлена у 12 (20%) пациентов. Как и в предыдущей когорте больных, ведущей патологией был гипотиреоз, диагностированный у 11 (18%) пациентов. У одного (1,6%) больного выявлен аутоиммунный тиреоидит. У 6 (9,8%) пациентов УЗИ щитовидной железы показало структурные изменения, у 5 (8,2%) данные изменения сочетались с гипофункцией органа, у одного (1,6%) пациента структурные изменения не сопровождалось нарушением гормонального статуса. В 3 (4,9%) случаях потребовалась ТАБ. По данным цитологического исследования изменения носили доброкачественный характер.

Сравнивая больных по распространенности возникновения различной патологии ЩЖ после риск-адаптированной терапии ЛХ, следует отметить, что наиболее часто эта патология выявлялась у пациентов, пролеченных согласно программе «DAL-HD» (58,8%), в то время как частота встречаемости дисфункции ЩЖ в группе пациентов программы «СПБЛХ» составила 20% ($p=0,0015$). Достоверно чаще отмечено возникновение гипотиреоза и структурных изменений ЩЖ у пациентов «DAL-HD» по сравнению с группой «СПБЛХ»: 41,2% и 18,03 ($p=0,0452$); 47% и 9,8% ($p=0,0004$) соответственно. Значимых различий между частотой возникновения аутоиммунного тиреоидита ($p=0,118$) и рака ЩЖ ($p=0,217$) выявлено не было.

С целью выявления факторов, оказывающих влияние на риск возникновения дисфункции ЩЖ у пациентов, пролеченных от лимфомы Ходжкина в детском и подростковом возрасте, был выполнен однофакторный анализ. Статистически значимыми детерминантами, оказывающими влияние на частоту возникновения патологии щитовидной железы, оказались следующие: возраст на момент лечения менее 12 лет (AUC – Area Under Curve – площадь под ROC-кривой $0,718\pm 0,066$, $p=0,0011$, индекс Юдена 0,36), программа терапии «DAL-HD» ($p=0,001$) и длительность периода наблюдения более 12 лет (AUC $0,688\pm 0,078$, $p=0,0167$, индекс Юдена 0,48).

При учете совокупности трех переменных с целью определения ведущего фактора, достоверно повышающего частоту возникновения дисфункции ЩЖ, был проведен многофакторный анализ. По его результатам ведущим фактором оказалась длительность периода наблюдения за пациентами, завершившими лечение от ЛХ ($p=0,056991$, отношение рисков 0,0000) (таблица 3).

Таблица 3 – Модель пропорциональных рисков Кокса

Параметры	Оценка параметра	Стандартная ошибка	Хи-квадрат	P	95% нижний доверительный предел	95% верхний доверительный предел	Отношение рисков
Возраст	-0,1040	0,12686	0,672679	0,412119	-0,3527	0,14460	0,901181
Программа	-5,5813	11,94777	0,218220	0,640399	-28,9985	17,83591	0,003768
Период наблюдения	-30,1062	15,81722	3,622865	0,056991	-61,1074	0,89496	0,000000

Оценка поздней токсичности (гонадной токсичности) лечения лимфомы Ходжкина

Сведения о состоянии репродуктивной функции удалось получить у 52 пациентов. Для оценки фертильной функции у мужчин и женщин определялся уровень антимюллерового гормона (АМГ) и ингибина В (референсные значения АМГ 4-6,8 нг/мл, ингибина В 23-260 нг/мл). Лечение по программе «DAL-HD» получили 14 (26,9%) человек, «СПБЛХ» – 38 (73,1%). Группы больных не отличались существенно по полу, возрасту, стадии заболевания. В программе «СПБЛХ» отмечено преобладание пациентов 2 группы риска – 23 человека (60,5%), по сравнению с программой «DAL-HD» – один больной (7,2%) ($p=0,0005$).

Средний возраст пациентов на момент обследования, прошедших лечение по программе «DAL-HD», составил $29 \pm 0,9$ лет (24-35 лет), средний период наблюдения был $17,2 \pm 0,9$ лет (11-22,36 лет). Угнетение фертильной функции отмечено у 6 (42,9%) обследованных. У 8 (57,1%) уровень половых гормонов был в пределах нормы. Гипофункция гонад была больше характерна для мужчин (5 человек или 35,7%), снижение овариального резерва зарегистрировано у одной пациентки (7,1%). Большинство обследованных состоят в браке, в 6 семьях есть дети.

Средний возраст пациентов, леченных по программе «СПБЛХ», на момент обследования составлял $19 \pm 0,9$ лет (7-30 лет), период наблюдения в среднем превысил 5 лет (0,6-13,6). Из 38 обследованных снижение

фертильной функции было выявлено у 5 (13,2%) пациентов: у 3 (7,9%) мужчин и 2 (5,3%) женщин при нормальном менструальном цикле. Данная когорта пациентов получала терапию по схеме BEACOPP–базовый. У остальных 33 пациентов (86,8%), пролеченных по программе «СПБЛХ», нарушений фертильной функции выявлено не было. В 9 (23,7%) семьях есть дети.

С помощью однофакторного анализа определены терапевтические факторы, приводящие к возникновению половой дисфункции после завершения лечения (таблица 4).

Таблица 4 – Анализ факторов, влияющих на угнетение фертильности в отдаленном после лечения лимфомы Ходжкина периоде (n=52)

Факторы	Среднее значение, %	95 ДИ, %	p
ЛТ ниже диафрагмы: не проводилась	7,1	[0,3; 17,3]	0,00685
проводилась	37,5	[-3,0; 17,3]	
Программа лечения: «DAL-HD»	42,8	[13,2; 72,5]	0,00000
«СПБЛХ»	0	[0; 0]	
«BEACOPP – базовый»	71,4	[26,3; 16,5]	
Суммарная доза ХТ циклофосфамидом: циклофосфамид менее 3900 мг/м ²	7	[- 10; 9,2]	0,00001
циклофосфамид 3900 мг/м ² и более	61,5	[30,9; 92,1]	
Суммарная доза ХТ прокарбазином: прокарбазин менее 3000 мг/м ²	0,3	[- 0,3; 9,4]	0,00002
прокарбазин 3000 мг/м ² и более	50	[25,9; 74]	
Возраст на момент лечения: от 3 до 12 лет	58	[25,6; 91]	0,00017
13 лет и более	10	[2,8; 19,7]	
Примечание – *ДИ – доверительный интервал.			

Проведение ЛТ на лимфатические коллекторы, расположенные ниже уровня диафрагмы, статистически значимо повышало частоту возникновения гипофункции половых желез (p=0,00685). Также доказан дозозависимый гонадотоксичный эффект алкилирующих агентов: применение прокарбазина и циклофосфамида в дозах, превышающих 3 000 мг/м² и 3 900 мг/м² соответственно, достоверно повышает частоту развития фертильной дисфункции (p=0,00002; p=0,00001). Среди

используемых режимов ПХТ наибольшей токсичностью обладает режим «ВЕАСОРР-базовый» ($p=0,00000$) (таблица 4). Возраст больного до 12 лет на момент проведения специфической терапии также оказывал влияние на риск развития половой дисфункции (AUC $0,716\pm 0,104$, $p=0,0378$, индекс Юдена $0,5144$) ($p=0,00017$).

Таким образом, программы лечения лимфомы Ходжкина «DAL-HD» и «ВЕАСОРР-базовый» сопровождались более выраженными побочными осложнениями со стороны фертильной функции по сравнению с программой «СПБЛХ». Основными терапевтическими факторами, оказывающими гонадотоксичный эффект, являлись применение алкилирующих агентов и облучение лимфатических коллекторов, расположенных ниже диафрагмы.

Выделение факторов лечения, ассоциированных с развитием поздней токсичности, позволяет модифицировать современные протоколы лечения.

***Изучение семейной агрегации злокачественных лимфом
в семьях больных лимфомой Ходжкина***

Лимфому Ходжкина ассоциируют с наличием инактивирующих мутаций в гене *KLHDC8B* (Salipante S.J., 2009). *KLHDC8B* – один из многих генов, обеспечивающих митоз, его дисфункция, вероятно, приводит к появлению двуядерных клеток. Важно, что хромосомная перестройка напрямую затрагивает ген *KLHDC8B*, но косвенно могут быть вовлечены и другие гены. Кроме «полноценной» инактивирующей мутации авторы нашли еще редкий полиморфизм, с большей частотой встречающийся у больных, чем у здоровых. По данным литературы в гене *KDR* в 2 из 46 семей с ЛХ ранее выявлена очень редкая в популяции активирующая миссенс-мутация *p.A1065T* (Rotunno M., 2016). Данные о значимости этой мутации получены в независимом исследовании С.Р. Antonescu (2009). М. Rotunno и соавт. (2016) так же опубликовали данные о несколько кандидатных генов

Среди детей и подростков с ЛХ ($n=143$) было выявлено 3 случая (2%) семейной агрегации злокачественных лимфом. В 2-х семьях отмечено возникновение лимфомы Ходжкина в парах «родитель – ребенок», в третьем случае в паре сестер диагностирована ЛХ и В-крупноклеточная медиастинальная НХЛ. Всем пациентам с семейной агрегацией лимфом был проведен анализ последовательности ДНК-киназного домена гена *KDR* (или *VGFR2*) и всей кодирующей последовательности ДНК гена *KLHDC8B*. При молекулярном исследовании мутаций в гене *KLHDC8B* у этих пациентов не обнаружено.

В одном наблюдении у пациентов в паре «родитель – ребенок» был найден редкий вариант в гене *KDR*, *c.3397C>T* (*p.P1133S*) (рисунок 3).

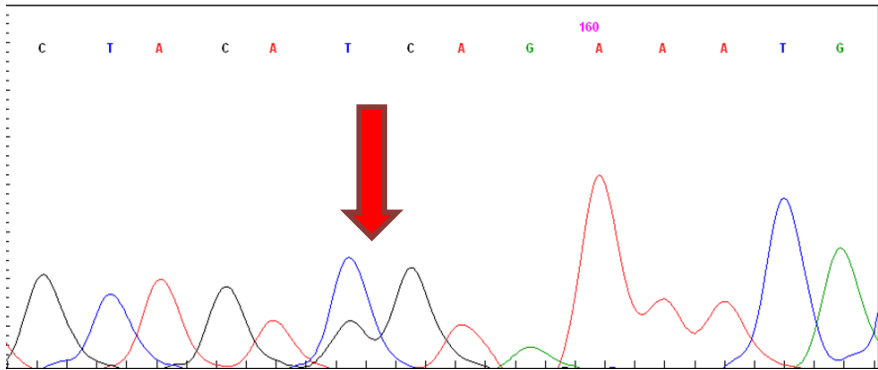


Рисунок 3 – Молекулярно-генетический анализ на носительство мутации в гене KDR у больных с семейной агрегацией злокачественных лимфом, вариант мутации в гене KDR, с.3397С>Т (р.Р1133S).

По данным базы данных EХАС этот вариант (rs192975612 в базе dbSNP) имеет популяционную частоту 0,000368, т.е. гетерозиготные носители мутации встречаются с частотой 1:1359.

Группой контроля в этом исследовании стали 833 здоровых донора из коллекции лаборатории молекулярной диагностики, генотипирование которых не выявило мутаций.

По данным биоинформатических «предсказательных» программ SIFT (учитывает эволюционную консервативность, сохранность аминокислоты в последовательности белка в ряду животных: более стойкие аминокислоты важнее, часто меняющиеся не важны); deleterious; PolyPhen2 (учитывает консервативность и моделирование изменения конформации белка от замены аминокислоты) 0,734 – probably pathogenic (0 – достоверно непатогенная, 1 – патогенная), что подтверждает значимость данной мутации. CADD score (Kircher E.A., 2014) равен 24.1 (довольно высокий уровень вероятности того, что мутация значима).

ВЫВОДЫ

1. Общая и бессобытийная 10 – летняя выживаемость больных лимфомой Ходжкина, получивших лечение по риск-адаптированным программам, составила $94,3 \pm 2\%$ и $87 \pm 3,2\%$ соответственно; при этом выживаемость у детей и подростков группы «DAL-HD» – $88,4 \pm 5,5\%$ и $77,2 \pm 7,2\%$ соответственно, группы «СПБЛХ» – $93,6 \pm 3,8\%$ и $87,6 \pm 4,1\%$ соответственно. Достоверные различия были лишь в показателях бессобытийной выживаемости ($p=0,036$) этих двух групп.
2. Анализ непосредственной токсичности полихимиотерапии показал, что лечение согласно протоколу «DAL-HD» обладает более выраженными гематологическими осложнениями: анемия и тромбоцитопения 3-4 ст., требующая проведения заместительной гемотрансфузии была диагностирована у 9,5% и 11,9% пациентов группы «DAL-HD» соответственно, по сравнению с программой «СПБЛХ»: 5% и 1% ($p=0,0067$ и $p=0,0024$ соответственно). Значимые различия между программами были выявлены и в эметогенном действии схем: у больных группы «DAL-HD» этот побочный эффект выявлен у 38%, при этом у 30,9% в последующем развилась гипотрофия 1-2 ст., при использовании протокола СПБЛХ эти показатели были 5% и 4,9% соответственно ($p=0,00$; $p=0,001$).
3. Спектр поздних побочных эффектов риск-адаптированных программ лечения детей и подростков с лимфомой Ходжкина был представлен вторичными опухолями в 10,2% случаев, гонадной недостаточностью у 21% больных, различными заболеваниями щитовидной железы в 28% наблюдений, кардиотоксичностью в 12,5% и легочными осложнениями в 25,6% случаев.
4. Наиболее часто дисфункция щитовидной железы была диагностирована в группе пациентов, пролеченных согласно программе «DAL-HD», по сравнению с пациентами, получавшими терапию с использованием оригинального протокола «СПБЛХ» (58,8% против 20,0%, $p=0,002$). Статистически значимыми признаками, оказывающими влияние на частоту возникновения патологии щитовидной железы, оказались следующие: возраст на момент лечения лимфомы Ходжкина младше 12 лет ($p=0,001$), программа терапии «DAL-HD» ($p=0,001$) и длительность периода наблюдения более 12 лет ($p=0,001$). При многофакторном анализе ведущей оказалась длительность периода наблюдения за пациентами, завершившими лечение ($p=0,056$).
5. Наибольшим гонадотоксичным действием обладала программа «DAL-HD» и схема химиотерапии BEACOPP-базовый по сравнению

с программой «СПБЛХ»: угнетение фертильной функции выявлено у 42,9% пациентов группы «DAL-HD» и 13,2% группы «ранней интенсификации»; у больных группы «СПБЛХ» гипофункции половых желез выявлено не было. При статистическом анализе на развитие фертильной дисфункции значимо влияло облучение лимфатических узлов, расположенных ниже диафрагмы ($p=0,00685$), использование программ «DAL-HD» и «ранней интенсификации» ($p=0,00001$), возраст на момент лечения до 12 лет ($p=0,00017$), кумулятивная доза циклофосфида, превышающая $3\ 900\ \text{мг/м}^2$ ($p=0,00001$), прокарбазина – выше $3\ 000\ \text{мг/м}^2$ ($p=0,00002$).

6. Частота агрегации семейных лимфом составила 2,1%. В одной из трех семей обнаружен редкий вариант носительства мутации в гене KDR с.3397C>T (p.P1133S), по шкале CADD имеющей высокий уровень значимости (24,1).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для лечения детей и подростков с лимфомой Ходжкина необходимо использовать риск-адаптированные программы, основным принципом которых является подбор лечебных нагрузок в зависимости от наличия или отсутствия прогностически неблагоприятных факторов. Это позволяет избежать возникновения поздних нежелательных явлений в отдаленном периоде мониторинга за излеченными пациентами.
2. В алгоритм диспансерного наблюдения необходимо включать исследования, направленные на поиск патологии щитовидной железы и оценку фертильности, с целью ранней диагностики и коррекции этих нарушений.
3. Все родственники больного, особенно это касается сиблингов и родителей, подлежат тщательному молекулярно-генетическому исследованию с целью поиска герминальной мутации в гене KDR, с.3397C>T (p.P1133S), ассоциированной с повышенным риском возникновения лимфомы Ходжкина.

**СПИСОК РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Звягинцева, Д. Семейная агрегация злокачественных лимфом / Д. Звягинцева, Т. Семиглазова, Л. Филатова, Д. Курочкина, А. Артемьева, С. Кулева // *Врач.* – 2015. – № 11. – С. 45-49.
2. Филатова, Л.В. Риск-адаптированные стратегии терапии лимфомы Ходжкина / Л.В. Филатова, С.М. Алексеев, И.С. Зюзгин, А.С. Жабина, М.С. Моталкина, А. Зверькова, И.В. Ишматова, Н.А. Котова, Ю.А. Чудиновских, Д.А. Звягинцева, У.Б. Хадонов, Т.Ю. Семиглазова // *Вопр. онкологии.* – 2016. – № 2. – С. 330-339.
3. Звягинцева, Д.А. Ранняя токсичность программной терапии лимфомы Ходжкина у детей / Д.А. Звягинцева // *Мед. совет.* – 2017. – № 6. – С. 56-61.
4. Кулева, С.А. Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения у детей / С.А. Кулева, Т.Ю. Семиглазова, Д.А. Звягинцева, М.Б. Белогурова, С.В. Иванова, И.В. Окинешева // *Педиатр.* – 2017. – № 3. – С. 116-127.
5. Кулева, С.А. Нарушения фертильности у пациентов, излеченных от злокачественной опухоли в детском и подростковом возрасте / С.А. Кулева, Е.В. Цырлина, Д.А. Звягинцева, Н.А. Сидорова, Л.М. Берштейн // *W.W.W. MEDLINE.RU.* – 2017. – Т.18. – С. 259-271.
6. Кулева, С.А. Однофакторная линейная регрессионная модель лимфомы Ходжкина у подростков / С.А. Кулева, С.В. Иванова, А.П. Карицкий, Д.А. Звягинцева // *Вопр. онкологии.* – 2017. – № 2. – С. 320-325.
7. Филатова, Л.В. Лимфома Ходжкина / Л.В. Филатова, С.М. Алексеев, А.С. Артемьева, Д.А. Звягинцева, Т.Ю. Семиглазова // *Фармакотерапия опухолей. Посвящается памяти Михаила Лазаревича Гершановича / А.Н. Стуков и коллектив авторов / Под ред. А.Н. Стукова, М.А. Бланка, Т.Ю. Семиглазовой, А.М. Беляева.* – СПб: Изд-во АНО «Вопросы онкологии», 2017. – С. 83-97.
8. Звягинцева, Д.А. Поздние осложнения лечения лимфомы Ходжкина в детском и подростковом возрасте / Д.А. Звягинцева, Э.Д. Гумбатова, С.А. Кулева, Е.В. Костромина, Е.В. Цырлина, Т.Ю. Семиглазова // *Белые Ночи – 2015 : материалы II Рос. онкол. науч.-образ. форума с международным участием.* – СПб., 2016 г. – С. 96.
9. Звягинцева, Д.А. Сравнение токсичности программной химиотерапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков / Д.А. Звягинцева, Т.Ю. Семиглазова, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Л.В. Филатова, Н.Д. Фасеева, Э.Д. Гумбатова // *Материалы XX Рос. онкол. конгр.* – М., 2016. – С. 178-179.

10. Кулева, С.А. Памятка родителям детей, которые проходят курс противоопухолевого лечения / С.А. Кулева, С.В. Иванова, Д.А. Звягинцева, Н.Д. Фасеева, Е.М. Сенчуров, О.А. Крылова, Э.Д. Гумбатова, О.О. Молостова, А.А. Гогун. – СПб: ООО «Свое издательство», 2016. – 56 с.
11. Звягинцева, Д.А. Эффективность программной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков / Д.А. Звягинцева, Т.Ю. Семиглазова, С.А. Кулева, Е.В. Цырлина, С.В. Иванова, Е.В. Костромина, Н.Д. Фасеева // Белые ночи – 2017: III Рос. онкол. науч.-образ. форум с международным участием. – СПб., 2017. – С. 97
12. Кулева, С.А. Применение однофакторной регрессионной модели с целью прогнозирования лимфомы Ходжкина у подростков / С.А. Кулева, С.А. Иванова, А.П. Карицкий, Д.А. Звягинцева // Перспективы детской гематологии-онкологии – мультидисциплинарный подход : сб. тез. материалов VIII Межрегион. совещ. НОДГО. – М., - 2017. – С. 53.
13. Ivanova, S.V. Linear regression model «bulky disease» of Hodgkin lymphoma in adolescents / S.V. Ivanova, S.A. Kulyova, D.A. Zvyagintseva, A.P. Karitskiy // 49 – Конгр. Междунар. общ. дет. онкологии, SIOP-2017. – J. Pediatric Blood & Cancer, 2017. – Abstract Number: SIOP7-1074.
14. Kulyova, S.A. Prognostic factors of young adults Hodgkin's lymphoma / S.A. Kulyova, S.V. Ivanova, D.A. Zvyagintseva, A.P. Karitskiy // 49 – Конгр. Междунар. общ. дет. онкологии, SIOP-2017. – J. Pediatric Blood & Cancer, 2017. – Abstract Number: SIOP7-0565.
15. Kulyova, S.A. Treatment outcomes of adolescents with Hodgkin's lymphoma / S.A. Kulyova, S.V. Ivanova, D.A. Zvyagintseva, A.P. Karitskiy // 49 – Конгр. Междунар. общ. дет. онкологии, SIOP-2017. – J. Pediatric Blood & Cancer, 2017. – Abstract Number: SIOP7-0560.
16. Zvyagintseva, D.A. Abnormalities of the thyroid in survivors of childhood Hodgkin's disease / D.A. Zvyagintseva, S.A. Kulyova, E.V. Tsyrlina, S.N. Novikov, T.Y. Semiglazova // 49 – Конгр. Междунар. общ. дет. онкологии, SIOP-2017. – J. Pediatric Blood & Cancer, 2017. – Abstract Number: SIOP7-0557.
17. Zvyagintseva, D.A. Thyroid abnormalities in survival of childhood Hodgkin's lymphoma / D.A. Zvyagintseva, S.A. Kulyova, E.V. Tsyrlina, L.M. Berstein, S.N. Novikov, T.Y. Semiglazova // 49 – Конгр. Междунар. общ. дет. онкологии, SIOP-2017. – J. Pediatric Blood & Cancer, 2017. – Abstract Number: SIOP7-0679.