

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## LYMPHOID TUMORS

### Семейная агрегация лимфомы Ходжкина

### Familial Aggregation in Hodgkin's Lymphoma

*С.В. Шахтарина, А.А. Даниленко, Н.А. Фалалеева*

*SV Shakhtarina, AA Danilenko, NA Falaleeva*

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036

AF Tsyb Medical Radiological Research Centre, branch of the NMRC of Radiology, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

**Актуальность.** Прямым свидетельством возможности существования наследственной предрасположенности к заболеванию лимфомой Ходжкина (ЛХ) могут служить наблюдения семейной ЛХ. Имеющиеся в литературе сведения об образцах семейной агрегации ЛХ крайне ограничены.

**Background.** Genetic predisposition to Hodgkin's lymphoma (HL) can be directly evidenced through observing familial HL. The literature data available on the familial aggregation samples of HL are extremely limited.

**Цель.** Систематизировать и оценить данные наблюдений, касающихся семейной агрегации у пациентов с классической ЛХ, на основании последовательности развития опухоли у кровных родственников.

**Aim.** To systemize and assess observation data on familial aggregation in patients with classical HL based on the sequence of tumor development in blood relatives.

**Материалы и методы.** Данные о семьях, в которых ЛХ диагностирована более чем у одного члена семьи, собраны у 4700 больных ЛХ, получавших противоопухолевое лечение с 1970 по 2019 г. в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба.

**Materials & Methods.** Data on families with HL diagnosed more than in one member were gathered from 4700 HL patients, who received chemotherapy from 1970 to 2019 at the AF Tsyb Medical Radiological Research Centre.

**Результаты.** Среди кровных родственников выявлено 27 случаев ЛХ, что составило 0,57 % от 4700 больных. Выделено четыре группы семей: I — диагностика ЛХ у ребенка, родившегося до выявления и лечения ЛХ родителя (15 семей); II — диагностика ЛХ у ребенка, родившегося после лечения ЛХ у родителя (4 семьи); III — диагностика ЛХ у нескольких детей из одной семьи, родители которых не болели ЛХ (6 семей); IV — другие категории (2 семьи). Всего 54 больных ЛХ. В I группе было 30 пациентов (15 детей, 15 родителей), во II — 8 (4 дочери, 4 матери), в III — 12, в IV — 4.

**Results.** Among the blood relatives 27 HL cases were identified, which amounted to 0.57 % of the total of 4700 patients. The families were arranged into four groups: group I with HL diagnosis in a child born before HL detection and treatment of a parent (15 families); group II with HL diagnosis in a child born after HL treatment of a parent (4 families); group III with HL diagnosis in several children of a family with lymphoma-free parents (6 families); group IV — other categories (2 families). The total number of HL patients was 54. Group I comprised 30 patients (15 children and 15 parents), group II included 8 parents (4 daughters and 4 mothers), group III consisted of 12 patients, and group IV included 4 patients.

**Заключение.** Доля больных, объединенных семейной агрегацией ЛХ, составила 0,57 %. Возраст всех 54 больных ЛХ, включенных в исследование, соответствовал первому возрастному пику этой болезни. В парах ребенок-родитель 78,9 % составляли дети, родившиеся до лечения ЛХ у родителя, 21,1 % — родившиеся после лечения ЛХ у матерей (все девочки). Случаев заболевания ЛХ у детей, родившихся в семьях после лечения ЛХ у отца, не отмечено. Полученные данные могут свидетельствовать об отсутствии влияния противоопухолевого лечения родителя на возникновение ЛХ у ребенка. Подтверждением этому служит заболевание ЛХ братьев и сестер в семьях, родители которых не получали лечения ЛХ, а также случай диагностики этой злокачественной опухоли вначале у внука, затем у бабушки.

**Conclusion.** The proportion of patients with familial aggregation of HL was 0.57 %. The age of all 54 HL patients enrolled in the study corresponded to the first age peak of HL onset. In the pairs "parent-child" children born before HL treatment of a parent accounted for 78.9 % and children born after HL treatment of a mother accounted for 21.1 % (all of them were girls). There were no HL cases in children born after HL treatment of a father. The data obtained show no effect of a parent's chemotherapy on the occurrence of HL in a child. This is confirmed by the HL cases of siblings whose parents never received HL treatment as well as by the diagnosis of this malignant tumor first in a grandson and then in his grandmother.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, семейная агрегация, дети, родители.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, familial aggregation, children, parents.

**Получено:** 15 октября 2020 г.

**Received:** October 15, 2020

**Принято в печать:** 1 февраля 2021 г.

**Accepted:** February 1, 2021

*Для переписки:* Светлана Васильевна Шахтарина, д-р мед. наук, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036; тел.: +7(484)399-31-01; e-mail: shakhtarina@mrc.obninsk.ru

*For correspondence:* Svetlana Vasilevna Shakhtarina, MD, PhD, 4 Koroleva str., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036; Tel.: +7(484)399-31-01; e-mail: shakhtarina@mrc.obninsk.ru

*Для цитирования:* Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Фалалеева Н.А. Семейная агрегация лимфомы Ходжкина. Клиническая онкогематология. 2021;14(2):193–7.

*For citation:* Shakhtarina SV, Danilenko AA, Falaleeva NA. Familial Aggregation in Hodgkin's Lymphoma. Clinical oncohematology. 2021;14(2):193–7. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-193-197

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-193-197

## ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени считается, что лимфома Ходжкина (ЛХ) не является четко генетически обусловленным и наследуемым опухолевым заболеванием. Вместе с тем генетическая предрасположенность к ЛХ подтверждается как случаями семейной заболеваемости, так и открытием все возрастающего количества специфических генов. Описано возникновение ЛХ в 1, 2 и 3-м поколениях, в которых повышена частота других гематологических и солидных опухолей [1]. В когортных исследованиях отмечается наличие 3–7-кратного риска ЛХ у детей пациентов с ЛХ, а также случаи других гематологических семейных опухолей. Существует два основных подхода к изучению особенностей влияния наследственных факторов на развитие ЛХ: проведение популяционных и геномных исследований. В то же время удалось выяснить, что риск возникновения ЛХ у ближайших родственников в 3 раза превышает таковой в общей популяции [2]. Применение статистических методов оценки закономерностей остается невозможным в силу редкости данного заболевания и, тем более, случаев его семейной агрегации.

**Цель исследования** — систематизировать и оценить данные наблюдений, касающихся семейной агрегации у пациентов с классической ЛХ, на основании последовательности развития опухоли у кровных родственников.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные о семьях, в которых ЛХ диагностирована более чем у одного члена семьи, собраны у 4700 пациентов, получавших противоопухолевое лечение по поводу ЛХ с 1970 по 2019 г. в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба. Анализ проводился на основании сбора семейного анамнеза, изучения медицинской документации из архива, имеющейся в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Большинство родственников, у которых выявлена ЛХ, получали лечение в этом центре.

Методы программного лечения отражают подходы соответствующего исторического периода. Все пациенты получали комбинированное химиолучевое лечение. В первой линии использовались следу-

ющие схемы химиотерапии: COPP, COPP/ABV, ABVD, BEACOPP. Лучевая терапия проводилась на гамма-терапевтических аппаратах по методике многопольного варианта облучения. Облучению подвергали очаги поражения и ряд смежных областей. Суммарные очаговые дозы в зависимости от исторического периода лечения составляли 20–40 Гр.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди кровных родственников выявлено 27 случаев семейной агрегации ЛХ. От общего числа пациентов ( $n = 4700$ ) это составило 0,57 %.

Выделено четыре группы семей: I — диагностика ЛХ у ребенка, родившегося до выявления и лечения ЛХ у родителя (15 семей); II — диагностика ЛХ у ребенка, родившегося после лечения ЛХ у родителя (4 семьи); III — выявление ЛХ у нескольких детей одной семьи, родители которых не болели ЛХ (6 семей); IV — другие категории (2 семьи) (табл. 1).

В I группе семей в 5 случаях ЛХ болел отец, в 10 — мать. Родившиеся дети ( $n = 15$ ) — 7 мальчиков, 8 девочек. В I группе было всего 30 пациентов с ЛХ (15 детей, 15 родителей). Следует отметить, что у ребенка одного из родителей, страдающего ЛХ, эта же опухоль, как правило, диагностируется через несколько лет (в возрасте 20–26 лет). В одной семье у девочки, которая родилась до лечения ЛХ у матери, в последующем возникла ЛХ,

**Таблица 1.** Семейная агрегация классической лимфомы Ходжкина (ЛХ)

Группа семей	Степень родства	Количество семей, $n = 27$
I. ЛХ у ребенка, родившегося до лечения ЛХ у родителя, $n = 15$	Сын-отец	2
	Сын-мать	5
	Дочь-отец	3
	Дочь-мать	5
II. ЛХ у ребенка, родившегося после лечения ЛХ у родителя, $n = 4$	Дочь-мать	4
III. ЛХ у детей одной семьи, родители которых не болели ЛХ, $n = 6$	Брат-брат	1
	Брат-сестра	3
	Сестра-сестра	2
IV. ЛХ в других группах семей, $n = 2$	Внучка-бабушка	1
	Внук-бабушка	1

а ее сестра, родившаяся после лечения матери, не заболела ЛХ. Наибольшая последовательность рождения детей в этой группе, имевших в последующем ЛХ, зарегистрирована в 1 семье: ЛХ болели мать, ее сын, дочь сына. Причем опухоль у детей была выявлена до установления ЛХ и лечения их родителей.

Во II группе в 4 семьях дети женского пола родились после лечения ЛХ у матерей (всего 8 пациентов с ЛХ: 4 матери и 4 дочери). Срок после лечения составлял 2–17 лет. В одной из этих семей у матери, получавшей противоопухолевое лечение по поводу ЛХ, в последующем было 3 родов. Двое детей здоровы, у 1 девочки диагностирована ЛХ.

В III группе (всего 12 пациентов с ЛХ) было 5 человек мужского пола, 7 — женского.

В IV группу (всего 4 пациента с ЛХ) включено 2 семьи, в которых болели ЛХ бабушка и внучка, бабушка и внук соответственно.

Таким образом, число всех кровных родственников с ЛХ составило 54 человека. Преобладали лица женского пола — 36 человек (матери — 14, бабушки — 2; среди детей — 20 девочек). Лиц мужского пола было 18 человек (отцы — 5, мальчики — 13).

Характеристика пациентов с семейной ЛХ представлена в табл. 2–4.

**Таблица 2.** Характеристика пациентов с семейной ЛХ в группе семей, в которых дети родились до лечения ЛХ у родителей

Категория семей	Возраст на момент постановки диагноза ЛХ, лет		Стадия ЛХ		Гистологический вариант ЛХ	
	Ребенок	Родитель	Ребенок	Родитель	Ребенок	Родитель
Дочь-мать	33	53	IVA	IVA	НС	СК
	27	32	IVB	IIA	НС	Не установлен
	38	23	IIA	IIA	НС	НС
	28	33	IIA	IIIB	Не установлен	СК
	22	25	IIA	IIA	НС	Не установлен
Сын-мать	16	29	IIA	IA	НС	СК
	26	24	IIIB	IIA	НС	Не установлен
	31	26	IIIB	IIIB	СК	СК
	17	24	IIIA	IIIA	НС	СК
	36	37	IIA	II <sub>E</sub> A	НС	Не установлен
Дочь-отец	23	18	IIA	IIA	НС	НС
	17	25	IIA	IIIB	НС	НС
	22	41	IIA	IIA	Не установлен	НС
Сын-отец	29	20	IVA	III <sub>E</sub> A	НС	НС
	26	25	IIA	IIA	НС	НС

ЛХ — лимфома Ходжкина; НС — нодулярный склероз; СК — смешанно-клеточный.

**Таблица 3.** Характеристика пациентов с семейной ЛХ в группе семей, в которых дети родились после лечения ЛХ у родителей

Группа семей	Возраст на момент постановки диагноза ЛХ, лет		Стадия ЛХ		Гистологический вариант ЛХ	
	Ребенок	Родитель	Ребенок	Родитель	Ребенок	Родитель
Дочь-мать	23	20	IVB	II <sub>E</sub> B	НС	СК
	20	22	IIA	IIA	НС	НС
	24	29	IIA	IIA	НС	НС
	21	17	IV <sub>γ</sub> B	IA	НС	СК

ЛХ — лимфома Ходжкина; НС — нодулярный склероз; СК — смешанно-клеточный.

**Таблица 4.** Характеристика пациентов с семейной ЛХ в группе других кровных родственников

Группа семей	Возраст на момент постановки диагноза ЛХ, лет		Стадия ЛХ		Гистологический вариант ЛХ	
	Пациент	Родственник	Пациент	Родственник	Пациент	Родственник
Сестра-брат	20	25	IIA	IIA	НС	НС
	39	26	IIA	IVB	НС	НС
	27	24	IVB	IIA	НС	Не установлен
Сестра-сестра	15*	16*	IA	IIA	НС	НС
	29*	45*	IIA	IVA	НС	НС
Брат-брат	24	21	II <sub>E</sub> A	IIA	ЛП	НС
Внучка-бабушка	22	Нет данных	IIA	Нет данных	ЛП	Не установлен
Внук-бабушка	21	77	IIA	IIIA	ЛП	Не установлен

ЛП — лимфоидное преобладание; ЛХ — лимфома Ходжкина; НС — нодулярный склероз; СК — смешанно-клеточный.

\* Сестры-близнецы.

Существенных отличий в возрасте, распространенности заболевания, гистологических вариантах ЛХ у детей и их родителей, а также в группах сестер и братьев не отмечено. Возраст пациентов, как детей, так и их родителей, а также братьев и сестер, ко времени начала лечения в большинстве случаев соответствовал первому возрастному пику заболевания ЛХ. Исключение составляет 1 случай семейной ЛХ, когда ЛХ была диагностирована у молодого пациента в возрасте 21 год, а у его бабушки — в возрасте 77 лет.

Эффективность лечения различалась. Это связано, вероятно, с различными историческими периодами лечения и, соответственно, существовавшими на тот период программами противоопухолевого лечения ЛХ. В семьях, где дети родились до лечения ЛХ у родителей (всего детей и родителей 30 человек), к настоящему времени под наблюдением остается 20 человек, умерло — 7 (отец-дочь — 2 семьи, мать-сын — 1 семья, мать (сын жив) — 1 семья), все от ЛХ; сведений нет о 3 пациентах.

В семьях, где дети родились после лечения матерей, под наблюдением остаются все 8 пациентов. В семьях других кровных родственников ( $n = 16$ ) живы 11 человек, 5 умерли (3 — от ЛХ, 2 — причина неизвестна).

К настоящему времени мы располагаем данными о детях первого ( $n = 412$ ) и второго ( $n = 28$ ) поколений, родившихся у женщин, получавших лечение по поводу ЛХ в МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

Большинство детей родилось здоровыми. Частота врожденной патологии (5,1 %) была в пределах популяционной. Имели место следующие врожденные заболевания (21 случай): микроцефалия ( $n = 2$ ), гидроцефалия ( $n = 1$ ), порок сердца ( $n = 3$ ), расщелина верхней губы ( $n = 1$ ), множественные экзостозы костей ( $n = 2$ ), агенезия почки ( $n = 1$ ), удвоение почки ( $n = 1$ ), тяжелая комбинированная иммунная недостаточность ( $n = 2$  в одной семье), тромбоцитопатия ( $n = 1$ ), дисплазия тазобедренного сустава ( $n = 1$ ), сенсорная тугоухость ( $n = 2$  в одной семье), фимоз ( $n = 1$ ), гипотрофия мышц верхней конечности ( $n = 1$ ). Кроме того, имели место 2 случая прерывания беременности из-за патологии плода. Во втором поколении родившихся ( $n = 28$ ) зафиксирован 1 случай врожденной патологии (крипторхизм).

Анализ данных о здоровье детей первого поколения охватывает период 0–40 лет (медиана 15 лет). Из заболеваний, которые диагностированы в последующем при указанных сроках наблюдения, у 4 человек в возрасте соответственно 20, 21, 23 и 24 года диагностирована ЛХ. Во втором поколении родившихся случаев ЛХ к настоящему времени не зарегистрировано.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Семейная агрегация ЛХ встречается редко (0,7–3,0 %) и, как правило, оценивается вместе с неходжкинскими лимфомами [3–6]. В настоящем исследовании рассматривалась семейная агрегация только классической ЛХ. Следует отметить, что анализ случаев семейной агрегации ЛХ проведен в условиях одного центра и включал 4700 пациентов с установленным диагнозом

ЛХ, получавших лечение в 1970–2019 г. Частота семейной агрегации ЛХ составила, по нашим данным, 0,57 %. Полученные результаты близки к данным E. Kharazmi и соавт., анализировавших семейную ЛХ у значительно большего числа пациентов с ЛХ и их родственников. С целью определить риск развития семейной ЛХ в зависимости от степени родства и другие параметры авторы провели исследование, включавшее 57 475 родственников первого колена 13 922 больных ЛХ, диагноз у которых был поставлен в 1955–2009 г. в 5 европейских странах. Кумулятивный риск ЛХ у ближайших родственников составил 0,6 %, что в 3 раза превышает этот показатель в общей популяции [2].

Мы не можем утверждать, что течение ЛХ у детей в нашем исследовании было более агрессивным, чем в наблюдениях других авторов [7]. Возраст родителей и детей с ЛХ существенно не отличался и соответствовал первому возрастному пику, в котором регистрируется ЛХ в общей популяции.

Большинство пациентов ко времени установления ЛХ — это лица молодого возраста и еще не имеют детей. Основные вопросы в этой связи следующие: смогу ли я иметь детей после лечения, будут ли они здоровы, не будет ли у них лимфомы Ходжкина?

Из общего числа ( $n = 19$ ) случаев семейной ЛХ (ребенок-родитель) большинство ( $n = 15$ ; 78,9 %) составляли дети, родившиеся до лечения ЛХ у родителя, и только 4 (21,1 %) — родившиеся после лечения ЛХ у родителя. Эти дети родились у матерей, получавших лечение по поводу ЛХ.

По данным, которыми мы располагаем о детях, родившихся в семьях после лечения ЛХ у отца, случаев развития этой опухоли у детей не отмечено.

В нашем наблюдении имеются 3 семьи, в одной из которой ЛХ болели муж и жена, в 2 других — муж болел ЛХ, а жена — диффузной В-крупноклеточной лимфомой, что может свидетельствовать о возможном значении факторов общей среды для развития ЛХ и других лимфом.

Риск возникновения ЛХ у однояйцевых близнецов в 100 раз превышает таковой у разнояйцевых. Это указывает на то, что наличие одинакового определенного генотипа имеет большее значение для развития ЛХ, чем общие факторы внешней среды [1, 8], особенно если речь идет о близнецах одного пола [2].

Вместе с тем мы наблюдали семью, в которой ЛХ болели и получали лечение оба родителя. Родившиеся у них близнецы (сведения о них поступали до 36 лет) не имели ЛХ. В то же время в нашем исследовании в 2 семьях ЛХ болели две сестры-близнецы, а родители не болели ЛХ. Так же, как указано выше, есть семья, в которой дочь родилась до лечения ЛХ у матери и в последующем заболела ЛХ. При этом ее родная сестра, которая родилась уже после лечения ЛХ у матери, не имела ЛХ при сроке получения сведений о ней до 26 лет.

Результаты нашей работы свидетельствуют о разнонаправленности случаев семейной ЛХ и отсутствии влияния противоопухолевого лечения родителя на возникновение ЛХ у ребенка. Подтверждением этому служит заболевание ЛХ братьев и сестер в семьях, родители которых не получали лечения по поводу ЛХ, а также развитие ЛХ вначале у внука, затем у бабушки.

К настоящему времени считается, что ЛХ не является четко генетически обусловленным и наследуемым опухолевым заболеванием. Вместе с тем генетическая предрасположенность к ЛХ подтверждается открытием все возрастающего количества специфических генов.

Гаплотипы лейкоцитарного антигена больных ЛХ, другими гематологическими и солидными опухолями могут совпадать, передаваться потомству [1]. Изучение данных популяционных и семейных регистров, наименее подверженных системным отклонениям, подтвердило наличие риска ЛХ у детей пациентов с ЛХ, а также случаи других гематологических семейных опухолей [2, 9]. Показано, что риск возникновения ЛХ у братьев и сестер, родившихся от больного ЛХ, выше, чем был у их родителей, и заболевание регистрируется в более раннем возрасте [5]. Кроме того, у них чаще выявляются другие варианты лимфом, особенно диффузная В-крупноклеточная, а также солидные опухоли и аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз и др.) [10].

В качестве возможной генетической причины возникновения ЛХ рассматривается район генов главного комплекса гистосовместимости в хромосоме 6 и целый ряд генов, кодирующих различные цитокины. Кроме того, в одном исследовании, проведенном у членов 44 семей с повышенным риском возникновения ЛХ, показана связь опухоли с рецессивным наследованием при участии хромосом 2, 4p, 4q, 7, 11 и 17 [11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ случаев семейной агрегации ЛХ показал, что эта лимфоидная опухоль может развиться у детей, родившихся как до заболевания и лечения ЛХ одного из родителей, так и у детей, родившихся после лечения родителя, в наших наблюдениях — матери. Учитывая литературные и собственные данные, следует принимать во внимание повышенный риск ЛХ у детей, родившихся как до, так и после лечения ЛХ у одного из родителей, а также в случае заболевания других кровных членов семьи.

Полученные данные указывают, что возникновение ЛХ у детей, родившихся после лечения ЛХ у их матерей, не обусловлено самим противоопухолевым лечением.

В настоящее время нет убедительных данных, позволяющих предположить, что какой-либо конкретный ген является основным локусом восприимчивости. Идентификация генов, обеспечивающих восприимчивость к лимфоме, требует детальных

генетических исследований, а случаи семейной ЛХ — многоцентрового сотрудничества специалистов.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** С.В. Шахтарина.

**Сбор и обработка данных:** С.В. Шахтарина, А.А. Даниленко.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** С.В. Шахтарина.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood*. 2015;126(20):2265–73. doi: 10.1182/blood-2015-04-537498.
2. Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, et al. Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age and sex: a joint study from five Nordic countries. *Blood*. 2015;126(17):1990–5. doi: 10.1182/blood-2015-04-639781.
3. Hemminki K, Li X, Czene K. Familial risk of cancer: data for clinical counseling and cancer genetics. *Cancer*. 2004;108(1):109–14. doi: 10.1002/ijc.11478.
4. Paltiel O, Schmit T, Adler B, et al. The incidence of lymphoma in first-degree relatives of patients with Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2000;88(10):2357–66. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000515)88:10<2357::aid-cncr21>3.0.co;2-3.
5. Alteri A, Hemminki K. The familial risk of Hodgkin's lymphoma ranks among the highest in the Swedish Family-Cancer Database. *Leukemia*. 2006;20(11):2062–3. doi: 10.1038/sj.leu.2404378.
6. Звягинцева Д.А. Пути улучшения комбинированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков: Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2017. [Zvyagintseva DA. Puti uluchsheniya kombinirovannogo lecheniya limfomy Khodzhhkina u detei i podrostkov. (The ways to improve the combined treatment of Hodgkin's lymphoma in children and young adults.) [dissertation] Saint Petersburg; 2017. (In Russ)]
7. Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer*. 2000;100(9):1902–8. doi: 10.1002/cncr.20189.
8. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's Disease in Identical Twins Suggesting Genetic Susceptibility to the Young-Adult Form of the Disease. *N Engl J Med*. 1995;332(7):413–8. doi: 10.1056/NEJM199502163320701.
9. Hemminki K, Czene K. Attributable risks of familial cancer from the Family-Cancer database. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2002;11(12):1638–44.
10. Goldin LR, McMaster ML, Ter-Minassian, et al. A genome screen of families at high risk for Hodgkin's lymphoma: evidence for a susceptibility gene of chromosome 1. *J Med Genet*. 2005;42(7):595–601. doi: 10.1136/jmg.2004.027433.
11. Landgren O, Kerstan KF, Gridley G, et al. Familial clustering of Hodgkin's lymphoma and multiple sclerosis. *J Natl Cancer Ins*. 2005;97(7):543–4. doi: 10.1093/jnci/dji092.