

Исследование эффекта ототоксичности у детей, получавших химиотерапию препаратами платины

М.Б. Белогурова^{1,2}, Е.С. Гарбарук¹, Н.В. Субора², П.В. Павлов¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

² ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

Контактная информация:

Белогурова Маргарита Борисовна,
д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии
Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический).

Адрес: 194100 Санкт-Петербург,
ул. Литовская, 2
E-mail: deton.hospital31@inbox.ru

Препараты платины (цисплатин, карбоплатин) широко используются в детской онкологии, однако они ототоксичны и вызывают патологию слуха у 30–70% детей. Целью данного исследования было оценка частоты встречаемости нарушений слуха и определение наиболее значимых факторов возникновения тугоухости у детей, получавших препараты платины. Обследованы 113 детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет, имевших нормальный слух на момент первичного обследования. Двусторонняя сенсоневральная тугоухость после лечения выявлена у 25,7% детей. Отмечено, что встречаемость поражения слухового анализатора увеличивается на 3% при увеличении кумулятивной дозы цисплатина на 100 мг/м². Показано, что терапия, содержащая карбоплатин и цисплатин, использование краинальной лучевой терапии перед курсом цисплатина, а также кумулятивная доза цисплатина более 300 мг/м² увеличивают риск возникновения тугоухости. Наиболее подвержены риску возникновения тугоухости дети младше 5 лет.

Эти данные согласуются с опубликованными результатами других исследований.
Ключевые слова: цисплатин, карбоплатин, дети, сенсоневральная тугоухость, кумулятивная доза

Белогурова М.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (3): 22–27.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-22-27

© 2018 by NMRC PHOI

Correspondence:

Margarita B. Belogurova, MD, PhD,
Head of Department of Oncology,
Pediatric Oncology and Radiotherapy
Saint-Petersburg State Pediatric
Medical University, Ministry of Health
of Russia. Head of Department
of Chemotherapy and Composite
Treatment of Pediatric Tumors
«Clinical Scientific and Practical
Centre of Oncology».
Address: Russia, 197758,
St. Petersburg, Leningradskaya St.,
Pesochny 68 A
E-mail: deton.hospital31@inbox.ru

Platinum induced hearing loss in children with cancer: the prospective study

М.Б. Белогурова^{1,2}, Е.С. Гарбарук¹, Н.В. Субора², П. В. Павлов¹

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health, Minsk, Republic of Belarus

² The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Ministry of Health, Homel, Republic of Belarus

Platinum containing chemotherapy regimens are widely used in the treatment of pediatric cancer. The irreversible bilateral sensoneural hearing loss is associated with cisplatin and carboplatin. The aim of our study was to evaluate risk factors and frequency of platinum-induced ototoxicity in children. 113 children were eligible in our study. All patients had normal hearing before the start of therapy. Bilateral sensoneural hearing loss was revealed in 25.7% of children. Younger age (before 5 y.o.), preceding cranial radiotherapy, treatment with carboplatin and cisplatin, cumulative dose of cisplatin more than 300 mg/m² increased the risk of hearing loss.

Key words: cisplatin, carboplatin, children, sensorineural hearing loss, cumulative dose

Belogurova M.B., et al. Pediatric hematatology/oncology and immunopathology. 2018; 17 (3): 22–27.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-22-27

В течение трех последних десятилетий отмечен значительный рост выживаемости детей с онкологическими заболеваниями. Такие результаты лечения достигнуты благодаря использованию программной химиолучевой терапии, имеющей как непосредственные, так и отдаленные токсические эффекты.

Цисплатин и карбоплатин широко применяются в онкологической практике. Платиносодержащие препараты включены в состав химиотерапевтических режимов, используемых для лечения опухолей головного мозга, нейробластомы, гепатобластомы, нефробластомы, остеогенной саркомы, герминогенно-клеточных и ряда других опухолей у детей.

Один из дозолимитирующих эффектов применения препаратов платины – ототоксичность, манифестирующая двусторонним необратимым снижением слуха. Механизм развития цисплатиновой ототоксичности обусловлен накоплением платины в различных структурах улитки: в сосудистой полоске, в базилярной мембране, вестибулярной лестнице. Повреждения получают опорные клетки органа Корти (клетки Дейтерса), затем слуховые рецепторы: наружные и внутренние волосковые клетки. Цисплатин и карбоплатин при проникновении внутрь клеток вызывают высвобождение проапоптотических факторов и образование большого количества свободных радикалов, что в свою очередь запускает каскад реакций,

приводящих к клеточной гибели. Ряд исследований демонстрируют, что токсическому действию цисплатина больше подвержены наружные волосковые клетки, карбоплатина – внутренние. Процесс начинается с базального завитка улитки, распространяясь в сторону апикального завитка. Ототоксическое действие препаратов платины вызывает обычно симметричную сенсоневральную тугоухость, носящую высокочастотный характер [1, 2].

По данным разных авторов, частота развития ототоксического эффекта цисплатина составляет 13–96% [2–7], карбоплатина – 4–5% [8, 9]. Факторы, увеличивающие риск развития снижения слуха при лечении платиносодержащими препаратами: возраст до 5 лет [7], предшествующее краинальное облучение [10], кумулятивная доза цисплатина более 300 мг/м² [11]. Некоторые авторы указывают, что нарушения слуха могут возникать и прогрессировать после завершения курса химиотерапии [3, 12].

Международная классификация тугоухости использует для расчета степени тугоухости четыре частоты: 500, 1000, 2000 и 4000 Гц. Для подавляющего большинства пациентов с проблемами слуха такой подход к расчету тугоухости полностью оправдан, но не позволяет учитывать начальные проявления патологического процесса при тугоухости, вызванной ототоксическими препаратами и носящей высокочастотный характер. В связи с этим Международное общество детских онкологов SIOP (*International Society of Pediatric Oncology*) в 2010 году рекомендовало к использованию Brock-шкалу сенсоневральной тугоухости, вызванной применением ототоксических препаратов (таблица 1). Данная классификация названа именем ее автора – *Penelope Brock*.

Цель исследования: оценить частоту встречаемости нарушений слуха у детей, получающих препараты платины; определить влияние различных факторов на состояние слуховой функции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 113 пациентов: 55 мальчиков и 58 девочек в возрасте от 0 до 18 лет (медиана – 6 лет) с солидными опухолями – нейробластомой, медуллобластомой, гепатобластомой, герминогенно-клеточными опухолями, остеогенной саркомой, нефробластомой и неходжкинской лимфомой. Все дети получали платиносодержащие препараты в составе схем полихимиотерапии согласно международным протоколам лечения (HIT 2000, SIOP CNS GCT 1996, SIOPEL 3, EURAMOS 2005, NB 2004, MAKEI 1996, SIOP WT 2001, B-HXL-2010 M) в условиях детского онкологического отделения Санкт-Петербургской ГКБ № 31 в период с 2009 по 2016 год (таблица 2). Только цисплатин в кумулятивной дозе 36–918 мг/м²

Таблица 1
Классификация сенсоневральной тугоухости, вызванной применением ототоксических препаратов [2]

Степень	Характеристика тональных порогов слуха	Примечание
0	Менее 20 дБ нПС на всех частотах	
1-я	Более 20 дБ нПС на частотах 6 или 8 кГц	Не требует СА
2-я	Более 20 дБ нПС на частотах 4–8 кГц	Не требует СА
3-я	Более 20 дБ нПС на частотах 2–8 кГц	Требует СА
4-я	Более 20 дБ нПС на частотах 1–8 кГц	Требует СА

Примечание: СА – слуховые аппараты (слухопротезирование).

Таблица 2
Виды основного заболевания

Тип опухоли	Число детей (%)
Опухоли головного мозга	44 (38,9%)
Нейробластома	23 (20,4%)
Герминогенная опухоль	14 (12,4%)
Остеосаркома	10 (8,8%)
Гепатобластома	8 (7,1%)
Опухоли мягких тканей	6 (5,3%)
Ретинобластома	4 (3,5%)
Лимфома	2 (1,8%)
Нефробластома	2 (1,8%)

Таблица 3
Характеристика полученного лечения

Лечение	Число детей (%)	Доза, мг/м ²
Химиотерапия, включающая препараты платины	113 (100%)	
Цисплатин	65 (57%)	
диапазон кумулятивной дозы		36–964
средняя кумулятивная доза		364,1
Карбоплатин	24 (21%)	
диапазон кумулятивной дозы		289–5210
средняя кумулятивная доза		1516,1
Цисплатин + карбоплатин	24 (21%)	
Краинальное облучение	46 (40%)	

получили 65 детей; только карбоплатин в кумулятивной дозе 289–6290 мг/м² – 24 пациента; карбоплатин и цисплатин – 24 ребенка. Краинальному облучению перед терапией платиносодержащими препаратами подверглись 46 из 113 пациентов (таблица 3). Антибактериальную терапию препаратами аминогликозидного ряда проводили только одному пациенту (5-дневный курс амикацина в стандартных дозах до начала противоопухолевого лечения).

Все дети получали продленные внутривенные введения препаратов платины в течение 496 часов согласно рекомендациям протоколов лечения. Курсы химиотерапии проводили на фоне гидратации в объеме 3000 мл/м², форсированного диуреза с использованием маннитола.

Аудиологическое обследование включало тональную пороговую аудиометрию (ТПА) в частотном диапазоне 0,25–16 кГц; регистрацию отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ОАЭПИ) с интенсивностью стимуляции 65/55 дБ в частотном диапазоне 1–12 кГц; тимпанометрию (детям младше 6 мес. проводили высокочастотную тимпанометрию). Тональную пороговую аудиометрию проводили детям старше 2 лет по стандартной методике или в игровом варианте в зависимости от общего состояния ребенка и уровня его развития.

На момент первичного обследования все дети имели нормальный слух (тональные пороги слуха не превышали 15 дБ нПС в диапазоне частот 250–16000 Гц и/или ОАЭПИ 65/55 дБ регистрировалась на всех частотах 1,5–12 кГц). В динамике наблюдали 87 детей. Во время лечения динамическое обследование проводили один раз в месяц; после завершения лечения аудиологическое тестирование проходило один раз в 3–6 мес. для детей с выявленным нарушением слуха и один раз в год для детей с нормой слуха. Средняя длительность динамического наблюдения составила 14 мес., 18 детей наблюдались более 3 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Встречаемость тугоухости. У 29 (25,7%) из 113 детей в ходе динамического обследования в период противоопухолевого лечения выявлена билатеральная сенсоневральная тугоухость, которая может быть ассоциирована с использованием препаратов платины. На момент последнего аудиологического осмотра 24 ребенка имели 1–2-ю степень снижения слуха по Brock-шкале; у 5 детей выявлена тугоухость 3–4-й степени.

Влияние проводимого лечения на состояние слуха. Патология слухового анализатора чаще всего возникала при проведении совместной терапии цисплатином и карбоплатином (у 46% пациентов). Применение лучевой терапии (ЛТ) при проведении

химиотерапии (ХТ) с цисплатином отрицательно влияло на слух: при использовании только цисплатина снижение слуха выявили у 26% детей, а при проведении ХТ и ЛТ тугоухость диагностирована у 35% пациентов. При использовании только карбоплатина снижение слуха отмечено у одного ребенка из 24, что подтверждает меньшую токсичность карбоплатина по сравнению с цисплатином (таблица 4). Не получено данных, указывающих на возникновение сенсоневральной тугоухости после завершения курса противоопухолевой терапии.

Таблица 4
Влияние терапии на встречаемость тугоухости

Терапия	Всего детей	Дети с патологией слуха
Цисплатин	65	17 (26%)
Карбоплатин	24	1 (4%)
Цисплатин + карбоплатин	24	11 (46%)
ХТ с платиной + краинальное облучение	46	16 (35%)

Зависимость наличия тугоухости от вида опухоли. Наиболее часто патологию слуха выявляли у детей с нейробластомой и опухолями головного мозга. Среди детей с ретинобластомой, опухолью Вилмса, герминогенными опухолями, лимфомами не отмечено случаев тугоухости. У этих пациентов цисплатин и карбоплатин не применяли сочетанно и не проводили краинальное облучение. Пациенты младше 5 лет получали только цисплатин (рисунок 1).

Рисунок 1

Зависимость встречаемости патологии слуха от вида опухоли

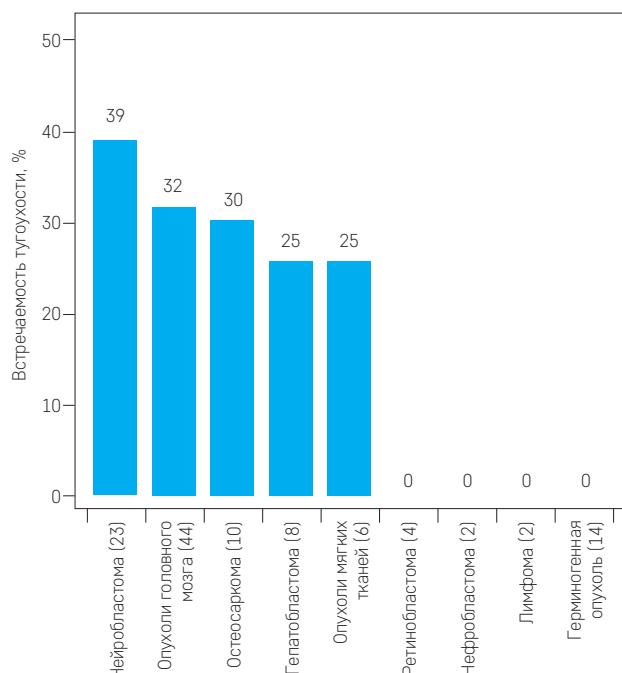
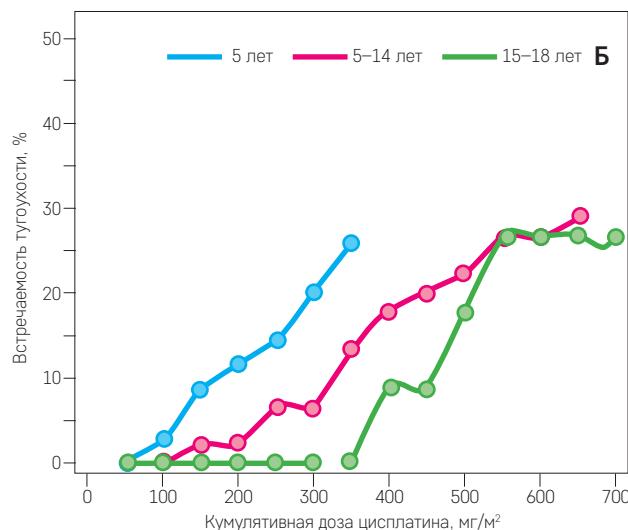
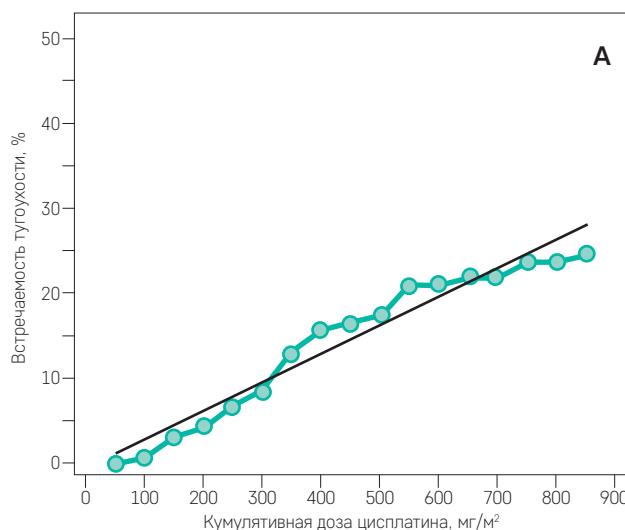


Рисунок 2

Зависимость частоты встречаемости тугоухости от кумулятивной дозы цисплатина: А – для всех детей; Б – в зависимости от возраста



Влияние кумулятивной дозы на возникновение тугоухости. Результаты анализа взаимосвязи между полученной кумулятивной дозой цисплатина и вероятностью возникновения нарушений слуха у всех 113 детей представлены на рисунке 2 А. При проведении данного анализа были выбраны фиксированные (дискретные) кумулятивные дозы цисплатина (для возможности усреднения данных по всем пациентам); для каждой фиксированной дозы оценивали количество детей с патологией слуха. Выявлено, что при кумулятивной дозе $300 \text{ мг}/\text{м}^2$ около 10% детей имели патологию слуха, а при дозе $550 \text{ мг}/\text{м}^2$ тугоухость отмечена примерно у 20% детей. Зависимость между полученной кумулятивной дозой цисплатина и вероятностью возникновения нарушений слуха с высокой точностью аппроксимируется линейно. Результаты аппроксимации показали увеличение частоты возникновения патологии слуха на 3% при росте кумулятивной дозы на $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ (рисунок 2 А).

Для оценки влияния возраста на вероятность возникновения тугоухости в зависимости от кумулятивной дозы цисплатина всех детей разделили на три возрастные группы: младше 5 лет; от 5 до 14 лет; 15 лет и старше. Результаты анализа показали, что чем младше ребенок, тем больше он подвержен патологическому ототоксическому действию цисплатина. Наиболее уязвимы дети до 5 лет (рисунок 2 Б). Оказалось, что у 10% пациентов сенсоневральная тугоухость развивается при получении кумулятивной дозы цисплатина $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ в возрасте младше 5 лет; дозы $350 \text{ мг}/\text{м}^2$ – от 5 до 14 лет; более $450 \text{ мг}/\text{м}^2$ – у детей старше 15 лет.

Исследование влияния кумулятивной дозы карбоплатина не проводилось, поскольку только у одного ребенка при монотерапии карбоплатином возникла патология слуха. Данный случай будет рассмотрен ниже.

Пример возникновения тугоухости при монотерапии карбоплатином. У мальчика, 12 лет, с мепуллобластомой лечение включало операцию по удалению опухоли, краиноспинальное облучение в дозе 35 Гр с бустом на заднюю черепную ямку до 55 Гр и ХТ, не содержащую цисплатин. Слух все время оставался в пределах нормальных значений (рисунок 3 А). Затем ребенку была проведена тандемная высокодозная ХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток. В режиме кондиционирования использовали карбоплатин в кумулятивной дозе $1552 \text{ мг}/\text{м}^2$ в течение 3 дней. Сразу после завершения терапии выявили снижение слуха 1-й степени по Brock-шкале (рисунок 3 Б).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

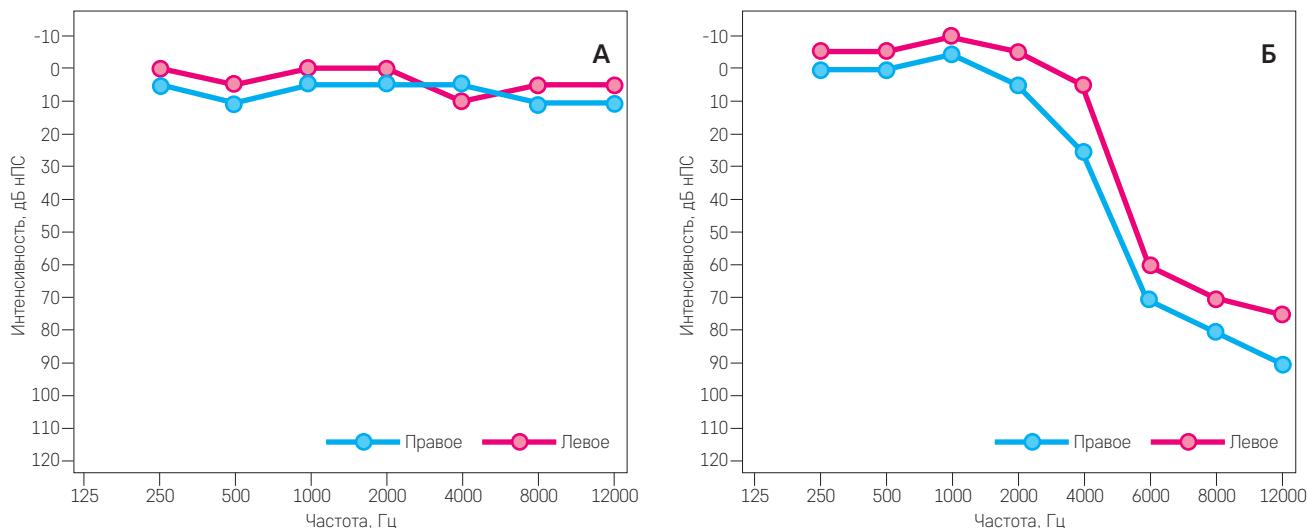
Платиноиндукция сенсоневральной тугоухости – дозависимый необратимый токсический эффект применения данной группы цитостатических препаратов. Нарушение слуха значимо влияет на развитие речи, обучение в школе, социальную адаптацию и качество жизни пациентов, получавших платиносодержащие режимы полихимиотерапии в детском возрасте.

В нашем исследовании в когорте из 113 пациентов, получивших лечение по платиносодержащим схемам, двусторонняя сенсоневральная тугоухость диагностирована у 29 (25,7%) детей. У этих пациентов снижение слуха носит высокочастотный характер, что подтверждают данные регистрации ОАЭ, это типично для медикаментозно обусловленной ототоксической тугоухости.

Факторы риска развития платиноиндукционной ототоксичности: возраст на момент лечения менее 5 лет, предшествующее краинальное облучение у пациентов с опухолями головного мозга, кумулятивная

Рисунок 3

Аудиограмма 12-летнего пациента: А – до терапии карбоплатином; Б – после терапии карбоплатином



доза цисплатина более $300 \text{ мг}/\text{м}^2$. Среди наших пациентов развитию сенсоневральной тугоухости больше были подвержены дети в возрасте до 5 лет (ни один пациент этой возрастной группы не получал краинального облучения). Это может свидетельствовать о том, что чем младше ребенок, тем выше риск развития нарушения слуха при применении препаратов платины, даже без предшествующей ЛТ. Частота ототоксического действия оказалась выше у пациентов, получавших цисплатин. Риск развития нарушения слуха увеличивается при использовании карбоплатина после цисплатина и предшествующем краинальном облучении. При превышении кумулятивной дозы цисплатина более $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ у детей младше 5 лет нарушения слуха возникают более чем у 10% пациентов. В среднем для всех возрастных групп 10%-я встречаемость патологии слуха отмечена при использовании кумулятивной дозы более $300 \text{ мг}/\text{м}^2$.

Большая часть пациентов переносит терапию препаратами платины без каких-либо признаков нарушения слуха; у некоторых пациентов ототоксичность развивается уже после первого введения платиносодержащих лекарственных средств [12]. Такие различия позволили предположить наличие отдельных генетических маркеров, ответственных за развитие платиноиндуцированной тугоухости. Однако доступные фармакогенетические исследования показывают противоречивые результаты. Так, в журнале «Nature Genetics» в 2009 году были опубликованы результаты исследования образцов ДНК 162 пациентов, у 106 из которых вследствие применения платиносодержащих препаратов развилась сенсоневральная тугоухость. В результате были идентифицированы полиморфизмы в генах,

кодирующих S-тиопуринметилтрансферазу (TPMT) и катехол-О-метилтрансферазу (COMT), которые оказались ассоциированы с риском развития снижения слуха при терапии цисплатином [13]. В дальнейшем были исследованы 155 образцов ДНК новых пациентов и подтверждена ассоциация полиморфных вариантов генов TPMT, ABCC3, COMT [14]. Однако в исследовании J.J. Yang и соавт. [15], проведенном среди 213 пациентов с медуллобластомой, связи полиморфных вариантов данных генов с развитием ототоксического эффекта не выявлено. В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва) проведен анализ проб ДНК от 50 пациентов, получавших цисплатин (21 проба – от пациентов из нашей когорты). Ассоциации полиморфизмов генов TPMT, ABCC3, COMT также не выявлено (результаты исследования готовятся к публикации в журнале «Вестник оториноларингологии» [16]).

Учитывая большое влияние снижения слуха на качество жизни детей, широкое применение платиносодержащих препаратов в детской онкологии, необходим поиск путей минимизации риска развития сенсоневральной тугоухости. В «New England Journal of Medicine» опубликованы многообещающие результаты применения внутривенного тиосульфата натрия через 6 часов после окончания введения цисплатина у пациентов с гепатобластомой. Исследование продемонстрировало, что отсроченное введение тиосульфата натрия значительно снижает риск развития платиноиндуцированной сенсоневральной тугоухости без отрицательного влияния на безрецидивную и общую выживаемость при гепатобластоме [17] и может быть использовано для отопротекции при терапии платиносодержащими препаратами.

ВЫВОДЫ

В нашем исследовании встречаемость сенсочно-нервальной тугоухости в когорте из 113 пациентов составила 25,7%. Терапия карбоплатином и цисплатином, а также использование лучевой терапии перед курсом цисплатина увеличивают риск возникновения тугоухости. Чаще патологию слуха выявляли у детей с нейробластомой, опухолями головного мозга. С уменьшением возраста увеличивается риск возникновения нарушений слуха; наиболее уязвимы дети младше 5 лет. Встречаемость поражения слухового анализатора возрастает на 3% при увеличении кумулятивной дозы цисплатина на 100 мг/м².

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Belogurova M.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Garbaruk E.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9535-6063>

Subora N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9153-3803>

Pavlov P. V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4626-201X>

Литература

- Rybak L.P., Whitworth C.A., Mukherjee D., Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hear Res* 2007; 226 (1–2): 157–67.
- Brock P.R., Knight K.R., Freyer D.R., Campbell K.C.M., Steyger P.S., Blakley B.W., et al. Platinum-Induced Ototoxicity in Children: A Consensus Review on Mechanisms, Predisposition, and Protection, Including a New International Society of Pediatric Oncology Boston Ototoxicity Scale. *J Clin Oncol* 2012; 30 (19): 2408–17.
- Yancey A., Harris M.S., Egbelakin A., Gilbert J., Pisoni D.B., Renbarger J. Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (1): 144–8.
- Nitz A., Kontopantelis E., Bielack S., Koscielniak E., Klingebiel T., Langer T., et al. Prospective evaluation of cisplatin- and carboplatin-mediated ototoxicity in paediatric and adult soft tissue and osteosarcoma patients. *Oncol Lett* 2013; 5 (1): 311–5.
- Eiamrapai P., Yamamoto N., Hiraumi H., Ogino-Nishimura E., Kitamura M., Hirano S., et al. Effect of cisplatin on distortion product otoacoustic emissions in Japanese patients. *Laryngoscope* 2012; 122 (6): 1392–6.
- Knight K.R., Kraemer D.F., Winter C., Neuwelt E.A. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol* 2007; 25 (10): 1190–5.
- Li Y., Womer R.B., Silber J.H. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer* 2004; 40 (16): 2445–1.
- Punnett A., Bliss B., Dupuis L.L., Abolell M., Doyle J., Sung L. Ototoxicity following pediatric hematopoietic stem cell transplantation: a prospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42 (7): 598–603.
- Qaddoumi I., Bass J.K., Wu J., Billups C.A., Wozniak A.W., Merchant T.E., et al. Carboplatin-associated ototoxicity in children with retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2012; 30 (10): 1034–41.
- Zuur C.L., Simis Y.J., Landsdaal P.E., Hart A.A., Rasch C.R., Schornagel J.H., et al. Risk factors of ototoxicity after cisplatin-based chemo-irradiation in patients with locally advanced head-and-neck cancer: a multivariate analysis. *Int J Radiat. Oncol. Bid. Phys.* 2007; 68 (5): 1355–62.
- Bokemeyer C., Berger C.C., Hartmann J.T., Kollmannsberger C., Schmoll H.J., Kuczyk M.A., et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer* 1998; 77 (8): 1355–62.
- Langer T., am Zehnhofer-Dinneisen A., Radtke S., Meitert J., Zolk O. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34 (8): 458–69.
- Ross C.J., Katzov-Eckert H., Dube M.P., Brooks B., Rassekh S.R., Barhdadi A., et al. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet* 2009; 41 (12): 1345–9.
- Pussegoda K., Ross C.J., Visscher H., Yazdanpanah M., Brooks B., Rassekh S.R., et al. Replication of TPMT and ABCC3 genetic variants highly associated with cisplatin-induced hearing loss in children. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94 (2): 243–51.
- Yang J.J., Lim J.Y., Huang J., Bass J., Wu J., Wang C., et al. The role of inherited TPMT and COMT genetic variation in cisplatin-induced ototoxicity in children with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94 (2): 252–9.
- Миронович О.Л., Близнец Е.А., Гарбарук Е.С., Белогурова М.Б., Субора Н.В., Варфоломеева С.Р. и др. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов *TPMT*, *COMT* и *ABCC3* с развитием нарушения слуха, индуцированного приемом цисплатина. *Вестник оториноларингологии* 2018 (принято в печать).
- Brock P.R., Maibach R., Childs M., Rajput K., Roebuck D., Sullivan M.J., et al. Sodium thiosulfate for protection from cisplatin induced hearing loss. *N Engl J Med* 2018; 378: 2376–85.