

Таблица 10. Коэффициенты затратной эффективности

Группа	Стоимость лечения	Эффективность (число дополнительных лет жизни)	Коэффициент (стоимость/эффективность)
1-я (n=28)	22 520,02	2,88	7819,4
2-я (n=25)	11 642,9	4,00	2910,7

Следовательно, использование фармакоэкономических расчетов в детской онкогематологии способствует выбору наиболее эффективного и менее затратного метода лечения. Внедрение современных технологий диагностики и лечения ОЛЛ у детей экономически выгодно для системы здравоохранения Республики Беларусь и Российской Федерации.

Л и т е р а т у р а

1. Алейникова О.В. Современные технологии диагностики и лечения острых лейкозов у детей. Автореф. дис. ... докт. мед наук. М., 1999.

2. Петрович С.В., Алейникова О.В. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей. Минск: Белорусская наука, 2004.

3. Петрович С.В. Моделирование клинико-эпидемиологического процесса и анализа эффективности затрат при лечении злокачественных новообразований у детей. Автореф. дис. ... докт. мед наук. Минск, 2005.

4. Мигаль Н.В., Буглова С.Е., Белевцев М.В. и др. Профилактическое использование внутривенного иммуноглобулина для предупреждения инфекционных осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом. Гематол трансфузиол 2005;50(2):3—7.

5. Мигаль Н.В., Белевцев М.В. Применение внутривенных иммуноглобулинов у детей с острым лимфобластным лейкозом. В сб.: Актуальные вопросы детской онкологии и гематологии. Материалы XI Международной научно-практической конференции. Минск, 2008. с. 201—4.

6. Руденко В.П., Цыбин А.К., Гракович А.А. и др. Территориальные программы государственных гарантий по обеспечению медицинским обслужива-

нием граждан: первые итоги реализации в Республике Беларусь. Вopr организац информатизац здравоохр 2004;2:8—17.

7. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России и Белоруссии. Вopr гематол онкол и иммунопатол педиатр 2007;6(4):13—21.

8. Мигаль Н.В., Алейникова О.В., Буглова С.Е. и др. Клинический опыт применения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) у детей с острым лимфобластным лейкозом на фоне интенсивной полихимиотерапии. В сб.: Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. с. 401.

ВТОРЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Д.Ю. Качанов^{1,2}, Р.Т. Абдуллаев^{1,2}, Н.В. Крючко¹, Т.В. Шаманская¹,
Е.В. Инюшкина^{1,2}, К.В. Добренков¹, С.Р. Варфоломеева^{1,2}

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва; ²Московский областной онкологический диспансер, Балашиха

Контакты: Денис Юрьевич Качанов totti111@list.ru

Вторые злокачественные опухоли (ВЗО) являются одним из наиболее грозных отдаленных последствий противоопухолевого лечения. В статье проанализированы случаи развития ВЗО у детей и подростков на территории Московской области за период 2000—2008 гг. Выявлено 10 случаев развития ВЗО. Показано, что проведение комплексной терапии позволяет достичь длительной бессобытийной выживаемости у части больных с ВЗО.

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования, вторые злокачественные опухоли

SECOND MALIGNANT NEOPLASMS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN MOSCOW REGION

D. Yu. Kachanov^{1,2}, R. T. Abdullaev^{1,2}, N. V. Kruchko¹, T. V. Shamanskaya¹, E. V. Inyushkina^{1,2}, K. V. Dobrenkov¹, S. R. Varfolomeeva^{1,2}

¹Federal Clinical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; ²Moscow Regional Oncological Hospital, Balashiha

Second malignant neoplasms are the most devastating consequences of anticancer therapy. We have studied the frequency of second malignant neoplasms among children and adolescents in Moscow Region. 10 cases were observed during the years 2000—2008. Long-term survival can be archived in some patients using multimodal treatment.

Key words: children, cancer, second malignant neoplasms

В последние десятилетия значительные достижения в области детской онкологии привели к тому, что 75—80% детей могут быть излечены от злокачественных новообразований (ЗН) [1, 2]. По мере накопления пула больных, излеченных от ЗН в детском возрасте, стало очевидным, что за излечением от первичной опухоли стоит целый спектр отдаленных последствий терапии, зависящих как от индивидуальных особенностей пациента, гистологического варианта первичной опухоли, так и от объема и интенсивности противоопухолевого лечения, которому подвергался больной. У 60—70% излеченных пациентов выявляются те или иные изменения здоровья, включающие специфическую органную токсичность, нарушение интеллекта, изменения роста и развития, нарушения репродуктивной функции [3]. Показано, что у пациентов, находящихся более 5 лет в ремиссии по основному заболеванию, риск смерти превышает общепопуляционный в 10,8 раза [4]. Одним из наиболее грозных отдаленных последствий терапии являются вторые злокачественные опухоли (ВЗО) [5]. Факторы риска развития ВЗО в настоящее время активно изучаются. Несколько крупных мультицентровых и популяционных исследований показало, что у лиц, излеченных от ЗН в детском возрасте, риск развития ВЗО превышает общепопуляционный в 3—6 раз [6—10]. Кумулятивная заболеваемость ВЗО составляет 3,5—5,1% к 25 годам наблюдения [7—10]. Возникновение ВЗО может быть обусловлено различными факторами, такими как наличие генетически детерминированной предрасположенности к развитию опухолевых заболеваний, возрастом больного на момент постановки диагноза ЗН, полом пациента, применением лучевой терапии (ЛТ) и отдельных групп цитостатических препаратов [6, 11]. В структуре заболеваемости ВЗО превалирует рак молочной железы (РМЖ), рак щитовидной железы (РЩЖ), опухоли центральной нервной системы (ЦНС) [6].

Цель исследования — изучение структуры и результатов лечения ВЗО у детей и подростков на территории Московской области (МО).

Материалы и методы

Данные о случаях развития ВЗО были получены из базы данных детского популяционного канцер-регистра МО, в которую включены больные в возрасте 0—18 лет. Информация о случаях развития ВЗО собиралась проспективно в период с 01.01.2000 г. по 31.12.2008 г. (108 мес). Сведения о первичных ЗН у пациентов с развившейся ВЗО собирались как проспективно, так и ретроспективно. В процессе сбора информации учитывались данные, способствующие идентификации пациента, такие как паспортные данные, информация, касающаяся опухоли, включающая дату диагноза, локализацию первичного ЗН, гистологический вариант ЗН, вид лечения, которому подвергся пациент

(хирургическое лечение, полихимиотерапия — ПХТ, ЛТ). В случае проведения ЛТ регистрировались зоны, подвергнутые облучению. У всех больных диагноз ВЗО был подтвержден гистологическим исследованием. Данные о ВЗО включали дату постановки диагноза, локализацию и гистологический вариант опухоли. Согласно международным рекомендациям, различные ЗН, развившиеся у одного больного, регистрировались отдельно.

Результаты

За время исследования на территории МО выявлено 10 случаев развития ВЗО, что составило 0,6% от всех зарегистрированных случаев заболевания ЗН за исследуемый период. Необходимо подчеркнуть, что в данное исследование были включены пациенты, у которых ВЗО развились до достижения ими возраста 19 лет. Характеристики больных представлены в таблице. Медиана возраста на момент постановки диагноза первичного ЗН составила 4,5 года (разброс 3 мес — 13 лет). При распределении по полу зарегистрировано преобладание лиц мужского пола (1,5:1). В структуре первичных ЗН превалировали гемобласты — 5 (50%) наблюдений, зафиксировано 4 (40%) случая солидных экстракраниальных опухолей и 1 (10%) — опухоли ЦНС. Гистологические варианты первичных гемобластозов включали ОМЛ — 2 пациента, по 1 случаю приходилось на ОЛЛ, ЛХ и Т-клеточную лимфобластную НХЛ. Гистологические варианты первичных солидных опухолей были представлены ретинобластомой ($n=2$), по 1 случаю приходилось на синовиальную саркому, рабдомиосаркому и глиобластому головного мозга. Всем пациентам по поводу первичного ЗН проводилась ПХТ в различных режимах, 8 (80%) больным — ЛТ, 1 (10%) пациент не получал ЛТ (случай 2), еще у 1 (10%) больного (случай 3) данные о предшествующем курсе ЛТ неизвестны. Медиана возраста на момент постановки диагноза ВЗО составила 11,3 (разброс 3,6—18,7) года. Медиана времени от момента постановки диагноза первичного ЗН до выявления ВЗО (латентный период) составила 5,4 (разброс 3,3—10,7) года. При распределении по гистологическим вариантам ВЗО в 4 (40%) наблюдениях выявлены злокачественные эпителиальные опухоли (щитовидной железы — ЩЖ, слюнной железы, толстой кишки), в 2 (20%) — диагностированы ЗН костей (остеосаркома, саркома Юинга), по 1 (10%) случаю пришлось на рабдомиосаркому, медуллобластому, стромальную опухоль яичника и диффузную крупноклеточную В-клеточную НХЛ. Всем больным проводилась терапия по поводу ВЗО. На момент написания статьи 8 (80%) пациентов живы с медианой наблюдения 55,5 (разброс 8—98) мес, из них 7 (70%) — в ремиссии. Один (1%) пациент жив с ВЗО, 2 (20%) больных (случаи 3, 7) погибли от прогрессирования ВЗО в сроки 18 и 8 мес от момента постановки диагноза, у 3 (30%) — имели место синдромы, повы-

шающие риск развития ВЗО: наследственная форма ретинобластомы ($n=2$), синдром Тюрко ($n=1$).

Обсуждение

Описаны случаи развития ВЗО у детей и подростков в МО. Удельный вес ВЗО от всех зарегистрированных случаев заболевания составил 0,6%. Как уже отмечалось выше, лица, излеченные от злокачественной опухоли в детском возрасте, имеют более высокий по сравнению с общей популяцией риск развития ЗН. Известно, что риск развития ВЗО сохраняется на протяжении десятилетий, при этом со временем относительный риск уменьшается [7]. Так, по данным Программы регистрации статистических данных по онкологической заболеваемости и смертности (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program — SEER), относительный риск развития ВЗО был максимальным через 1—4 года с момента постановки диагноза первичного ЗН (7,7), постепенно уменьшаясь, и у лиц, наблюдавшихся более 20 лет, составлял 4,1 [7]. Все ВЗО можно разделить на 2 большие группы: острые лейкозы (ОЛ) и миелодиспластический синдром и солидные негемопозитические опухоли [5]. Следует отметить, что определенные гистологические варианты ВЗО возникают в различные сроки от момента постановки диагноза первичного ЗН. При этом латентный период до развития вторичного ОЛ, как правило, достаточно короткий, тогда как вторые солидные ЗН имеют гораздо более длительный латентный период. Минимальный латентный период у пациентов, включенных в наше исследование, составил 3,4 года. Интересным представляется тот факт, что случаев развития вторичного ОЛ выявлено не было, и 9 из 10 ВЗО представляли собой солидные ЗН негемопозитического происхождения вне зависимости от типа первичного ЗН.

При распределении по полу в нашей группе больных отмечено превалирование лиц мужского пола. Вместе с тем данные литературы указывают на то, что у лиц женского пола частота встречаемости ВЗО выше, чем у мужчин [6]. Этот факт связан с возможностью развития РМЖ и РЩЖ, относящихся к числу наиболее часто встречающихся ВЗО [5,6]. Данная особенность, по-видимому, связана с тем, что в нашем исследовании больные регистрировались до достижения ими 19 лет, тогда как наибольшее число случаев РМЖ выявляется в более поздние сроки.

Во многих исследованиях продемонстрировано, что наиболее значимым фактором риска развития ВЗО является воздействие ЛТ [12]. У пациентов, подвергнутых ЛТ по поводу первичного ЗН, риск формирования ВЗО превышает общепопуляционный в 7,84 раза, тогда как в отсутствие подобной терапии риск составляет 4,66 [11]. Продemonстрировано увеличение риска развития ВЗО в зависимости от дозы ЛТ [13]. 80—90% ВЗО, развивающихся у лиц, подвергнутых ЛТ, формируются в поле облучения

или на краю облучаемого поля, при этом медиана латентного периода составляет 10 лет [14]. Наиболее распространенными вариантами ВЗО, индуцированных ЛТ, являются РМЖ у женщин, ЗН костей, СМТ и РЩЖ. В нашем исследовании 8 (80%) из 10 пациентов получали ЛТ, при этом в 5 случаях развитие ВЗО можно связать с предшествующим курсом ЛТ. В 3 случаях выявлялись злокачественные эпителиальные опухоли (РЩЖ — 2, рак слюнной железы — 1), в 2 — саркомы (рабдомиосаркома, саркома Юинга — по 1 случаю).

ЩЖ — один из наиболее чувствительных к ионизирующему излучению органов в организме человека [15]. Повышенный риск развития РЩЖ выявляется при облучении ЩЖ в дозе $> 0,1$ Гр [16]. По данным Исследования отдаленных эффектов у лиц, перенесших терапию по поводу ЗН в детском возрасте (Childhood Cancer Survival Study), в США на долю РЩЖ приходится 14,4% от всех случаев развития ВЗО [6]. Предшествующая ПХТ не оказывает канцерогенного воздействия на ЩЖ [17]. При этом влияние на ЩЖ может оказывать не только ЛТ, при которой ЩЖ непосредственно вовлекается в поле облучения или прилежит к полю облучения, но и рассеянное облучение на различные органы. Так, РЩЖ описан у лиц, перенесших терапию по поводу ОЛ, которым проводилось краиниальное облучение [17—19]. Интересным представляется тот факт, что дозиметрические исследования, проведенные у детей, подвергавшихся краиниальному облучению по поводу ОЛЛ в дозе 18 Гр, выявили дозу рассеянного облучения на ЩЖ, варьирующую от 0,47—0,79 [20] до 0,13—1,37 Гр [21], что превышает пороговое значение 0,1 Гр [16]. Фактором риска развития РЩЖ, индуцированного ЛТ, служит возраст на момент проведения терапии: чем младше пациент, тем выше у него риск развития РЩЖ. Наиболее чувствительными к лучевому воздействию являются дети в возрасте до 5 лет [15]. Большинство опухолей развивается через 10—19 лет от момента постановки диагноза первичного ЗН (медиана 15,9 года) [17]. Наиболее часто встречающимся гистологическим вариантом вторичного РЩЖ является папиллярный — от 78 до 95% от всех случаев заболевания [17, 18].

Оба пациента (случаи 1, 6), включенных в наше исследование, у которых был установлен диагноз РЩЖ, имели факторы риска, описанные выше. Возраст больных был младше 5 лет на момент постановки диагноза первичного ЗН. В 1 случае ЩЖ непосредственно прилежала к полю облучения, в другом — подвергалась воздействию рассеянной радиации. У обоих пациентов выявлен папиллярный вариант РЩЖ, оба они живы после проведения хирургического лечения.

Развитие рака слюнной железы, развившегося у пациента, перенесшего лимфобластную НХЛ (случай 8), может быть связано с проведением кур-

са профилактического краниального облучения в дозе 12 Гр, которому подвергался больной. Согласно данным литературы, ВЗО слюнных желез редко встречаются у лиц, перенесших онкологическое заболевание в детском возрасте. Основным фактором, предрасполагающим к развитию опухолей слюнных желез, является ЛТ [22, 23]. Высказывается мнение, что ПХТ, в частности с включением алкилирующих агентов, также может индуцировать канцерогенез в слюнных железах, на что указывает возможность развития ВЗО слюнных желез в отсутствие предшествующей ЛТ [24]. Медиана времени от постановки диагноза первичного ЗН до развития ВЗО слюнных желез, по данным исследований, со-

ставляет 5,5 — 9 лет [25, 26]. Наиболее часто опухоль локализуется в околоушной слюнной железе. Так, по данным Госпиталя Св. Иуды (St.Jude Children's Research Hospital, США), из 12 пациентов с ВЗО слюнных желез в 10 случаях опухоль исходила из околоушной слюнной железы [23]. Наиболее распространенным гистологическим вариантом ВЗО слюнной железы является мукоэпидермоидная карцинома. В 1 исследовании из 11 ВЗО слюнных желез в 10 случаях был выявлен указанный тип карциномы [23]. Прогноз у больных с ВЗО слюнных желез благоприятный. В исследовании W.S. Whatley и соавт. [23] из 12 пациентов 11 были живы без признаков заболевания, 1 — жив с нали-

Характеристика пациентов со ВЗО

Пациент	Пол	Первичная злокачественная опухоль				Вторая злокачественная опухоль				
		диагноз	возраст, годы	ЛТ (локализация; доза, Гр)	химиотерапия	диагноз	возраст, годы	латентный период, годы	длительность наблюдения, мес	исход
1	Ж	ОЛЛ	2,7	Краниальное облучение, 18,3	+	Папиллярный РЩЖ	10,2	7,5	98	Ремиссия
2	М	ОМЛ, М5-вариант	4,4	—	+	Медуллобластома мозжечка	8,6	4,2	92	Ремиссия
3	Ж	ОМЛ, М4-вариант	13,0	Нет данных	+	Гранулезоклеточная опухоль правого яичника	17,3	4,3	18	Смерть
4	Ж	Глиобластома лобной доли головного мозга	7,8	Краниальное облучение (доза неизвестна)	+	Аденокарцинома толстой кишки	13,6	5,8	70	Ремиссия
5	М	Билатеральная ретинобластома	0,3	Орбита с обеих сторон, 50	+	Рабдомиосаркома височной области справа	3,6	3,3	68	Ремиссия
6	М	ЛХ	3,1	Шейно-надключичные лимфоузлы, лимфоузлы средостения, парааортальные лимфоузлы, 30	+	Папиллярный РЩЖ	8,1	5	43	Ремиссия
7	Ж	Синовиальная саркома мягких тканей правой голени	11,3	Голень справа, 42	+	Саркома Юинга правой большеберцовой кости	18,7	7,4	8	Смерть
8	М	Т-клеточная лимфобластная НХЛ средостения	7,5	Краниальное облучение, 12	+	Мукоэпидермоидная карцинома околоушной слюнной железы справа	16,3	8,8	15	Ремиссия
9	М	Эмбриональная рабдомиосаркома левой орбиты	4,6	Орбита слева, 45,6; лимфоузлы шеи слева, 45,6; лимфоузлы шеи справа, 38,4	+	Диффузная крупноклеточная В-клеточная НХЛ тонкой кишки	9,1	4,5	11	Ремиссия
10	М	Билатеральная ретинобластома	1,7	Орбита слева, 20	+	Остеосаркома правой бедренной кости	12,4	10,7	8	Жив с опухолью

Примечание. ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ОМЛ — острый миелобластный лейкоз, ЛХ — лимфома Ходжкина, НХЛ — неходжкинская лимфома.

чием отдаленных метастазов, медиана наблюдения составила 5,5 года. В нашем случае у больного была диагностирована мукоэпидермоидная карцинома околоушной слюнной железы. Пациент жив в ремиссии в течение 15 мес от момента постановки диагноза.

Развитие опухолей семейства саркомы Юинга (ОССЮ) в качестве ВЗО встречается достаточно редко. По данным Госпиталя Св. Иуды, на долю указанных опухолей пришлось 1,3% от всех случаев заболевания ВЗО [27]. М.А. Tucker и соавт. [28] выявили только 3 случая заболевания ОССЮ у 64 пациентов с вторичными саркомами костей. В 2 других исследованиях, включивших больных с вторичными саркомами костей, ОССЮ не выявлено [29, 30]. В исследовании, проведенном в Италии, ОССЮ составили 16% (4/25) от всех вторичных СМТ [31]. Медиана времени от постановки диагноза первичного ЗН до развития вторичной ОССЮ составила 5,9 (разброс 3,1—18,3) года [27]. Из 6 пациентов, описанных S.L. Spunt [27], у 4 опухоль локализовалась в костях (ребра — 2, по 1 случаю — кости таза и конечности), у 2 — в мягких тканях грудной клетки. Развитие ОССЮ нельзя было связать с предшествующей ЛТ.

У больной, включенной в настоящее исследование (случай 7), саркома Юинга с поражением большеберцовой кости развилась в облученном поле (доза ЛТ 42 Гр) через 7,4 года после проведения терапии по поводу синовиальной саркомы правой голени. Больная погибла от прогрессирования ВЗО через 8 мес с момента постановки диагноза.

У 2 пациентов, перенесших ОМЛ, возникли медуллобластома мозжечка и гранулезоклеточная опухоль яичника (случаи 2, 3). Больной с медуллобластомой в качестве ВЗО получал только ПХТ по поводу ОМЛ, краниальное облучение не проводилось. На момент написания статьи пациент был жив в ремиссии при сроке наблюдения 92 мес. Следует отметить, что данные литературы указывают на частое развитие опухолей головного мозга в качестве ВЗО. Показано, что наиболее часто ВЗО головного мозга развиваются у больных с ОЛЛ и первичными опухолями ЦНС. Основную роль в генезе ВЗО головного мозга играет ЛТ [5]. На примере больных ОЛЛ, включенных в исследования группы BFM (Berlin—Frankfurt—Munster group), продемонстрировано, что риск развития ВЗО головного мозга в 19 раз превышает общепопуляционный [32]. Больная с гранулезоклеточной опухолью яичника погибла от прогрессирования заболевания через 18 мес с момента установления диагноза ВЗО.

НХЛ в качестве ВЗО встречаются крайне редко [33, 34]. По данным группы BFM, доказанные вторичные НХЛ составили 0,4% от числа всех зарегистрированных пациентов с НХЛ [33]. У 7 больных была диагностирована лимфобластная, у 5 — диффузная крупноклеточная В-клеточная НХЛ.

У пациента с эмбриональной рабдомиосаркомой левой орбиты (случай 9) через 4,5 года от момента постановки диагноза первичного ЗН развилась диффузная крупноклеточная В-клеточная НХЛ с поражением тонкой кишки. Больной жив через 11 мес от момента постановки диагноза после проведения курса ПХТ.

Помимо ЛТ, важным фактором риска служит генетическая предрасположенность к развитию опухолей. Наиболее характерными синдромами, предрасполагающими к возникновению ВЗО, являются наследственная форма ретинобластомы, нейрофиброматоз I типа, синдром Ли—Фраумени [14]. Кроме того, исследование семейного анамнеза у больных со ВЗО показало, что у родственников пациентов достоверно чаще встречаются ЗН в более раннем, чем в общей популяции, возрасте (до 45 лет) [35].

В нашем исследовании роль генетических факторов в формировании ВЗО установлена у 3 пациентов. Так, у больной с глиобластомой головного мозга и последующим развитием аденокарциномы толстой кишки (случай 4) был выявлен синдром Тюрко, наследуемый по аутосомно-доминантному типу и характеризующийся развитием полипов или рака толстой кишки в сочетании со злокачественными опухолями ЦНС [36].

В 2 наблюдениях (случаи 5, 10) ВЗО развились у больных с билатеральной ретинобластомой. Известно, что в основе развития билатеральной ретинобластомы лежит герминальная мутация гена *Rb1*. Наличие данной мутации расценивается как первое событие канцерогенеза согласно «двухударной» теории канцерогенеза А. Кнудсона. В когортных исследованиях, включавших пациентов, излеченных от ретинобластомы, показано, что у больных с наследственной формой заболевания риск возникновения ВЗО существенно выше (в 19 раз), чем в общей популяции и у пациентов с ненаследственной формой [37]. У последних риск развития последующей опухоли превышает общепопуляционный лишь в 1,2 раза [37]. При анализе пациентов с наследственной формой ретинобластомы показано, что применение в данной группе больных дистанционной ЛТ приводит к трехкратному повышению риска развития ВЗО, при этом наибольший риск отмечен для опухолей, локализующихся в облученном поле [38]. Так, для СМТ риск превышает общепопуляционный в 140 раз [38]. Больные с наследственной формой заболевания имеют повышенный риск развития ВЗО, сохраняющийся на протяжении всей жизни [39]. Наиболее распространенными ВЗО являются саркомы костей и СМТ, опухоли ЦНС, носоглотки, орбиты и меланома [38].

Случай 5 интересен тем, что у пациента с билатеральной ретинобластомой, диагностированной в возрасте 3 мес, отмечено развитие вторичной СМТ (рабдомиосаркома) в поле облучения. Ла-

тентный период составил 3,4 года. В данном наблюдении имеет место сочетание факторов риска в виде генетической предрасположенности и предшествующего курса ЛТ.

У второго пациента через 10,7 года от момента постановки диагноза первичного ЗН развилась остеосаркома в необлученном поле (правая бедренная кость). Остеосаркома — одна из наиболее часто встречающихся ВЗО в данной группе больных [40—42]. Возможно, это связано с тем, что в патогенезе остеосаркомы важную роль играют мутации гена *RBI* [43].

Выводы

Проанализированы случаи развития ВЗО у детей и подростков на территории МО. ВЗО являются относительно редким, но наиболее тяжелым осложнением противоопухолевой терапии.

Лица, перенесшие терапию по поводу ЗН в детском возрасте, нуждаются в длительном (возможно, пожизненном) наблюдении в связи с высоким риском развития ВЗО. Следует отметить, что улучшение выживаемости больных, в частности за счет интенсификации режимов ЛТ и ПХТ, может

привести к увеличению числа случаев ВЗО. Так, по данным детского канцер-субрегистра Республики Беларусь, отмечено двукратное увеличение частоты встречаемости ВЗО за период 2001—2007 гг. по сравнению с 1995—2000 гг. [44].

С учетом того что большинство случаев ВЗО развивается во взрослом возрасте, для улучшения выявления и мониторинга ВЗО в данной возрастной группе целесообразным является слияние баз данных детских и взрослых популяционных канцер-регистров.

Одним из наиболее значимых факторов риска формирования ВЗО служит ЛТ. В связи с этим разработка современных риск-адаптированных протоколов лечения ЗН у детей и подростков должна быть направлена на уменьшение лучевой нагрузки, что особенно важно для детей раннего возраста.

Данные нашего исследования указывают на то, что при проведении адекватной противоопухолевой терапии у части больных со ВЗО возможно достижение длительной ремиссии. В связи с этим в случае развития ВЗО показано проведение куративной терапии.

Л и т е р а т у р а

- Gatta G., Capocaccia R., Stiller C. et al.; EUROCARE Working Group. Childhood cancer survival trends in Europe: a EUROCARE Working Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3742—51.
- Ries L.A.G., Melbert D., Krapcho M., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975—2005, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/. Access 23.01.2009
- Robison L.L., Green D.M., Hudson M. et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 2005;104(11 Suppl):2557—64.
- Mertens A.C., Yasui Y., Neglia J.P. et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001;19(13):3163—72.
- Bhatia S., Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2(2):124—32.
- Neglia J.P., Friedman D.L., Yasui Y. et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):618—29.
- Inskip P.D., Curtis R.E. New malignancies following childhood cancer in the United States, 1973—2002. *Int J Cancer* 2007;121(10):2233—40.
- Olsen J.H., Garwicz S., Hertz H. et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology Association of the Nordic Cancer Registries. *BMJ* 1993;307(6911):1030—6.
- Jenkinson H.C., Hawkins M.M., Stiller C.A. et al. Long-term population-based risks of second malignant neoplasms after childhood cancer in Britain. *Br J Cancer* 2004;91(11):1905—10.
- MacArthur A.C., Spinelli J.J., Rogers P.C. et al. Risk of a second malignant neoplasm among 5-year survivors of cancer in childhood and adolescence in British Columbia, Canada. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(4):453—9.
- Inskip P.D., Ries L.A.G., Cohen R.J., Curtis R.E. New malignancies following childhood cancer. In: *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973—2000*. National Cancer Institute. NIH Publ. No. 05-5302. R.E. Curtis, D.M. Freedman, E. Ron et al (eds). Bethesda, MD, 2006.
- Garwicz S., Anderson H., Olsen J.H. et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the 5 Nordic countries. The Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. The Association of the Nordic Cancer Registries. *Int J Cancer* 2000;88(4):672—8.
- Nguyen F., Rubino C., Guerin S. et al. Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: correlation with the integral dose restricted to he irradiated fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(3):908—15.
- Hieb B.A., Ogle S.K., Meadows A.T. Second malignancies following treatment for childhood cancer. In: *Survivors of childhood and adolescent cancer: Multidisciplinary approach*. 2nd ed. C.L. Schwartz, W.L. Hobbie, L.S. Constine, K.S. Ruccione (eds.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2005. p. 283—94.
- Inskip P.D. Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001;36(5):568—73.
- Ron E., Lubin J.H., Shore R.E. et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141(3):259—77.
- Sigurdson A.J., Ronckers C.M., Mertens A.C. et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet* 2005;365(9476):2014—23.
- Black P., Straaten A., Gutjahr P. Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1998;31(2):91—5.
- Perel Y., Leverger G., Carrere A. et al. Second thyroid neoplasms after prophylactic cranial irradiation for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 1998;59(1):91—4.
- Mazonakis M., Tzedakis A., Damilakis J. et al. Scattered dose to thyroid from prophylactic cranial irradiation during childhood: a Monte Carlo study. *Phys Med Biol* 2006;51(8):139—45.
- Bessho F., Ohta K., Akanuma A., Sakata K. Dosimetry of radiation scattered to thyroid gland from prophylactic cranial irradiation for childhood leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11(1):47—53.
- Modan B., Chetrit A., Alfandary E. et al. Increased risk of salivary gland tumors after low-dose irradiation. *Laryngoscope* 1998;108(7):1095—7.

23. Whatley W.S., Thompson J.W., Rao B. Salivary gland tumors in survivors of childhood cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(3):385—8.
24. Rutigliano D.N., Meyers P., Ghossein R.A. et al. Mucoepidermoid carcinoma as a secondary malignancy in pediatric sarcoma. *J Pediatr Surg* 2007;42(7):9—13.
25. Védrine P.O., Coffinet L., Temam S. et al. Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands in the pediatric age group: 18 clinical cases, including 11 second malignant neoplasms. *Head Neck* 2006;28(9):827—33.
26. Kaste S.C., Hedlund G., Pratt C.B. Malignant parotid tumors in patients previously treated for childhood cancer: clinical and imaging findings in eight cases. *Am J Roentgenol* 1994;162(3):655—9.
27. Spunt S.L., Rodriguez-Galindo C., Fuller C.E. et al. Ewing sarcoma-family tumors that arise after treatment of primary childhood cancer. *Cancer* 2006;107(1):201—6.
28. Tucker M.A., D'Angio G.J., Boice J.D. Jr. et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987;317:588—93.
29. Newton W.A. Jr., Meadows A.T., Shimada H. et al. Bone sarcomas as second malignant neoplasms following childhood cancer. *Cancer* 1991;67:193—201.
30. Hawkins M.M., Wilson L.M., Burton H.S. et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:270—8.
31. Bisogno G., Sotti G., Nowicki Y. et al. Soft tissue sarcoma as a second malignant neoplasm in the pediatric age group. *Cancer* 2004;100(8):1758—65.
32. Löning L., Zimmermann M., Reiter A. et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Münster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 2000;95(9):2770—5.
33. Landmann E., Oschlies I., Zimmermann M. et al. Secondary non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children and adolescents after childhood cancer other than NHL. *Br J Haematol* 2008;143(3):387—94.
34. Eguiguren J.M., Ribeiro R.C., Pui C.H. et al. Secondary non-Hodgkin's lymphoma after treatment for childhood cancer. *Leukemia* 1991;5(10):908—11.
35. Kony S.J., de Vathaire F., Chompret A. et al. Radiation and genetic factors in the risk of second malignant neoplasms after a first cancer in childhood. *Lancet* 1997;350(9071):91—5.
36. Hamilton S.R., Liu B., Parsons R.E. et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332(13):839—47.
37. Kleinerman R.A., Tucker M.A., Tarone R.E. et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2272—9.
38. Kleinerman R.A., Tucker M.A., Abramson D.H. et al. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(1):24—31.
39. Fletcher O., Easton D., Anderson K. et al. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(5):357—63.
40. Draper G.J., Sanders B.M., Kingston J.E. Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. *Br J Cancer* 1986;53(5):661—71.
41. Smith L.M., Donaldson S.S., Egbert P.R. et al. Aggressive management of second primary tumors in survivors of hereditary retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(3):499—505.
42. Rubin C.Z., Rosenfield N.S., Abramson S.J. et al. The location and appearance of second malignancies in patients with bilateral retinoblastoma. *Sarcoma* 1997;1(2):89—93.
43. Gorlick R., Anderson P., Andrulis I. et al. Biology of childhood osteogenic sarcoma and potential targets for therapeutic development: meeting summary. *Clin Cancer Res* 2003;9(15):5442—53.
44. Савва Н.Н., Зборовская А.А., Алейникова О.В. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь. Заболеваемость, выживаемость, смертность, паллиативная помощь. Минск, 2008. с. 82—111.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ — ДО И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИМАТИНИБА (часть II): ОБЗОР НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Е.Г. Ломаи, Н.С. Лазорко, Е. Саламатова, Е.Г. Романова, А.Ю. Зарицкий
*ГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург;
 ФГУ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова*

Контакты: Екатерина Геннадьевна Романова katrin51297@mail.ru

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — идеальная модель опухолевого заболевания для изучения патогенеза и эффективности патогенетически направленной терапии. Понадобилось почти полтора века с момента первого описания заболевания [1, 2], почти полвека после обнаружения филадельфийской хромосомы (Ph-хромосома) в клетках больных ХМЛ [3] и еще несколько десятилетий после выявления на Ph-хромосоме гена *BCR-ABL* с тирозинкиназной активностью [4, 5] до открытия иматиниба (ИМ) — препарата, ингибирующего тирозинкиназу (ТК) p210^{BCR-ABL} [6].

В многочисленных исследованиях уже подтверждена высокая эффективность не только

ИМ (Гливек® — «Новартис Фарма АГ», Швейцария), но и ингибиторов ТК (ИТК) p210^{BCR-ABL} новой генерации — нилотиниба (Тасigna — «Новартис Фарма АГ», Швейцария) и дазатиниба (Спрайсел® — «Бристоль Майерс Сквибб», США). Все эти препараты уже широко применяются в клинической практике. При этом ИМ признан препаратом 1-й линии терапии, а нилотиниб и дазатиниб используются у пациентов с резистентностью к ИМ или его непереносимостью.*

* Инструкции по медицинскому применению препаратов Тасigna (нилотиниб) и Спрайсел (дазатиниб).