

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСФУЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКИХ БИОТЕХНОЛОГИЙ»

УДК 616-006.04-021.3-036.22:[616.155.392:616.441]:616-053.2(476)-08

РОМАШЕВСКАЯ
ИРИНА ПАРФИРЬЕВНА

**ВТОРЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ
У ДЕТЕЙ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ:
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

Минск, 2015

Работа выполнена в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

| | |
|---------------------------|---|
| Научный руководитель: | Савва Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Педиатрического факультета Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, заместитель медицинского директора БМЧУ «Детский хоспис» г. Москвы |
| Официальные оппоненты: | Свирновский Аркадий Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией механизмов клеточной лекарственной резистентности РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий |
| | Искров Игорь Александрович, кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующий отделом клеточных трансплантатов УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска |
| Оппонирующая организация: | ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» |

Защита состоится «03» февраля 2016 года в 12.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.11.01 при РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий по адресу: 220053, г. Минск, Долгиновский тракт, 160, e-mail: 4kosmacheva@mail.ru, телефон ученого секретаря: (017) 289-86-20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий.

Автореферат разослан «30» декабря 2015г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент

Космачева С.М.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема вторых злокачественных новообразований вызывает все более возрастающий интерес со стороны клиницистов и организаторов здравоохранения. Это обусловлено увеличением количества онкологических больных, интенсификацией лечения и повышением его эффективности, долгосрочной выживаемостью пациентов, высокой вероятностью летальных исходов, которая может быть сопряжена с развитием вторых злокачественных опухолей.

В течение 20 лет после диагностики первого злокачественного заболевания риск развития вторых злокачественных опухолей составляет от 8 % до 12 % [Meadows A. T. et al., 2009], хотя они могут развиваться в любой промежуток времени от момента диагностики первого злокачественного новообразования (ЗН). Латентный период развития вторичных лейкозов составляет 2–3 года, а вторых солидных опухолей — 5–7 лет [Островская А. В. и др., 2002]. Наиболее частыми формами вторых ЗН являются опухоли центральной нервной системы (ЦНС), гемобластозы (лейкозы/лимфомы) и карцинома щитовидной железы (КЩЖ) [Meadows A. T. et al., 2009]. Пациенты, получившие противоопухолевое лечение в детском возрасте, представляют собой популяцию с высоким риском развития вторых злокачественных опухолей. Кумулятивная частота развития вторых опухолей в этой популяции достигает от 3–4 % в течение 20 лет до 6–12 % в течение 30 лет [Hijiya H. et al., 2007; Constine L. et al., 2008]. Лучевая терапия и химиотерапия являются факторами риска вторых злокачественных опухолей, прежде всего у детей и молодых взрослых, в то время как у лиц старшего возраста этиология развития второго ЗН является более многофакторной, включая также экологические аспекты и факторы образа жизни.

В Республике Беларусь сведения о вторых злокачественных опухолях у детей и молодых взрослых отсутствуют, в то же время выживаемость детей со злокачественными новообразованиями приближается к показателям развитых стран. Так, 5-летняя выживаемость пациентов детского возраста со ЗН увеличилась с 57,6 % в 1989–1994 гг. до 74,2 %–74,8 % в 1995–2006 гг., 10-летняя — с 54,7 % до 71,3 % соответственно. За период 1989–2006 гг. (15 лет) выживаемость этой категории пациентов составила 62,7 % [Савва Н. Н. и др., 2008].

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и лимфома Ходжкина (ЛХ) в детском возрасте имеют благоприятный прогноз для долгосрочной выживаемости, но в то же время характеризуются высоким риском развития вторых опухолей. По данным мировой литературы, риск развития вторых злокачественных опухолей у пациентов с ЛХ в течение 25 лет составляет 19 % [Ng A. et al., 2010].

Пятилетняя выживаемость пациентов детского возраста с ОЛЛ в Республике Беларусь составляет 82 %, с ЛХ — 97 % [Савва Н. Н. и др., 2008], а развитие второго ЗН может значительно снизить их долгосрочную выживаемость и серьезно повлиять на качество жизни.

Эпидемиологические исследования вторых ЗН у детей, проведенные в других странах, могут быть не актуальными для нашей страны в связи с различием в применяемых протоколах. В связи с этим представляется целесообразным изучение клинико-эпидемиологических особенностей вторых ЗН у детей и молодых взрослых Республики Беларусь, что будет способствовать научному обоснованию сроков и объема диспансерного наблюдения, своевременной диагностике и рациональному лечению второго ЗН, позволит добиться удовлетворительных отдаленных результатов терапии, а также оптимизировать трудовые и финансовые ресурсы в практическом здравоохранении.

Таким образом, актуальность обозначенных проблем и недостаточная их изученность в Республике Беларусь предопределили необходимость проведения настоящего исследования, его цель и задачи.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами

Работа выполнена в рамках НИР отраслевого назначения (по обеспечению деятельности Минздрава) по заданиям: «Разработка модели системы учета и анализа причин смерти пациентов, получавших лечение по поводу злокачественного новообразования в детском возрасте» (№ госрегистрации 20062965, период выполнения 2006–2008 гг.), «Оптимизация диагностики, лечения, паллиативной помощи у детей с опухолями головного мозга в Республике Беларусь» (№ госрегистрации 20091662, период выполнения 2009–2011 гг.); государственной научно-технической программы «Разработать и усовершенствовать экспертно-реабилитационные технологии медицинской, профессиональной и трудовой реабилитации», «Разработать критерии реабилитационно-экспертной диагностики и технологию медицинской реабилитации при злокачественных новообразованиях у детей» (№ госрегистрации 20130971, период выполнения 2013–2015 гг.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования — оценить клинико-эпидемиологические особенности вторых злокачественных опухолей у детей и молодых взрослых в Республике Беларусь, перенесших первое злокачественное новообразование в детском возрасте, для разработки практических рекомендаций по лечению и диспансерному наблюдению пациентов.

Задачи исследования:

1. Провести анализ основных эпидемиологических показателей: заболеваемости, смертности, структуры, кумулятивной частоты вторых злокачественных опухолей у детей и молодых взрослых в возрасте до 30 лет в Республике Беларусь после диагностики первого злокачественного новообразования в детском возрасте.

2. Изучить клинико-лабораторные особенности, а также эффективность терапии вторичных лейкозов у детей Республики Беларусь.

3. Оценить клинико-морфологические особенности, результаты лечения карциномы щитовидной железы как второй злокачественной опухоли у детей Республики Беларусь.

Объект исследования: дети и лица молодого возраста до 30 лет со вторыми злокачественными опухолями, развившимися после диагностики первого ЗН в детском возрасте.

Предмет исследования: эпидемиологические показатели (заболеваемость, структура, частота встречаемости, латентный период, кумулятивная частота развития, выживаемость, смертность) вторых злокачественных опухолей и клинико-лабораторные параметры (морфологические, цитогенетические, молекулярно-генетические) пациентов со вторыми злокачественными опухолями.

Научная новизна

1. Впервые в Республике Беларусь проведен клинико-эпидемиологический анализ вторых злокачественных опухолей у детей и молодых взрослых, перенесших ЗН в детском возрасте. Впервые определен достоверный рост заболеваемости вторыми ЗН в период 2001–2007 гг. по сравнению с 1995–2000 гг.

2. Впервые определена длительность латентного периода, кумулятивная частота развития и структура вторых опухолей у детей и молодых взрослых в Республике Беларусь. Установлено, что относительный риск развития последующих ЗН более чем в 40 раз превышает таковой в общей популяции.

3. Впервые доказано, что вторичные острые лейкозы (ОЛ) у детей и молодых взрослых в Республике Беларусь имеют более короткий латентный период по сравнению с другими вторыми ЗН. Определена кумулятивная частота развития ОЛ как второго ЗН.

4. Впервые установлено, что в структуре ОЛ как второй опухоли у детей Республики Беларусь превалирует острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), который ассоциируется со вторичными аномалиями хромосомы 7. Доказана высокая эффективность результатов лечения вторичных ОМЛ по протоколу ОМЛ-Минск-Москва (ММ) для *de novo* ОМЛ.

5. Впервые установлено преобладание в структуре вторых опухолей у детей КЩЖ, определены её клиничко-морфологические особенности и высокая общая выживаемость данной категории пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. В Республике Беларусь относительный риск развития вторых злокачественных опухолей у лиц, перенесших ЗН в детском возрасте, в 43,3 раза выше по сравнению с развитием ЗН в общей популяции. В 2001–2007 гг. отмечен достоверный прирост заболеваемости вторыми ЗН, а также одногодичной и пятилетней выживаемости пациентов. Кумулятивная частота возникновения второй опухоли растет с течением времени после диагностики первого ЗН.

2. Наиболее часто вторые ЗН развиваются у пациентов после гемобластозов. Медиана латентного периода вторых опухолей у пациентов с ЛХ как первой опухолью достоверно длиннее, чем у пациентов с острыми лейкозами. Дети, получающие лучевую терапию (ЛТ) по поводу ЛХ более 30 Гр, подвержены развитию второго ЗН в 6 раз чаще, чем получающие ЛТ в меньшей дозе.

3. В Республике Беларусь в структуре вторичных лейкозов у детей преобладают острые миелоидные лейкозы. Более 50 % случаев вторичных ОМЛ ассоциируются со вторичными аномалиями хромосомы 7. Результаты лечения пациентов со вторичными ОМЛ сопоставимы с таковыми для пациентов с *de novo* ОМЛ по протоколу ОМЛ-ММ для группы высокого риска.

4. В Республике Беларусь карцинома щитовидной железы занимает первое место в структуре вторых опухолей у лиц, перенесших злокачественное новообразование в детском возрасте. КЩЖ как вторая опухоль наиболее часто диагностируется после терапии гемобластозов. Среднегодовой прирост заболеваемости у детей за период с 1989 по 2007 г. составил 13 %. КЩЖ как вторая опухоль у детей имеет благоприятный прогноз.

Личный вклад соискателя

Соискателем самостоятельно проведен патентно-информационный поиск по проблеме исследования. Под руководством научного руководителя выбрана тема диссертации, обозначены основные стратегии исследования: определены цель и задачи, намечены характеристики выборок, базы и методы исследования клинического материала. Набор пациентов из базы Детского канцер-субрегистра, верификация диагноза, оценка эффективности лечения, интерпретация результатов производились лично соискателем. Соискатель принимала участие в мониторинге судьбы пациентов. Статистическая обработка, графическое представление результатов исследования, написание диссертации произведены соискателем самостоятельно. Выводы и положения, выносимые на защиту, обсуждены и сформулированы совместно с научным руководителем. Личный вклад соискателя в подготовку докладов составляет до 80 %, публикаций в

соавторстве (статей и тезисов) — до 70 %, рационализаторских предложений — до 80 %.

Апробация результатов

Результаты исследований, включенные в диссертацию, были представлены на Республиканской научно-практической конференции «Чернобыльские чтения–2009» (Гомель, 16–17 апреля 2009 г.), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гематологии» (Гомель, 15–16 сентября 2011 г.), IX съезде педиатров Республики Беларусь (Минск, 17–18 ноября 2011 г.).

Опубликованность результатов

По результатам диссертационного исследования опубликовано 16 печатных работ: в соавторстве 2 монографии — «Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь» и «Вторые злокачественные опухоли у детей и подростков Республики Беларусь», 10 статей объемом 4,0 авторских листа в рецензируемых журналах (3 из них — в зарубежных), 8 публикаций в сборниках материалов конференций (2 из них — в зарубежных).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, трех глав по результатам собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Работа изложена на русском языке на 106 страницах машинописного текста, содержит 27 таблиц, 20 рисунков, 1 формулу. Библиографический список включает 8 отечественных и 106 зарубежных источников; 16 — собственные публикации.

Автор выражает признательность и благодарность учителям — директору РНПЦДОГИ, д-ру мед. наук, профессору, члену-корреспонденту НАН Беларуси О. В. Алейниковой, директору ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», д-ру мед. наук, доценту А. В. Рожко, зам. директора РНПЦДОГИ по организационно-методической работе, канд. мед. наук, доценту А. А. Зборовской. Также автор выражает благодарность за информационное сопровождение и консультации ведущему инженеру-программисту, системному администратору Детского канцер-субрегистра Республики Беларусь О. И. Быданову, ведущему научному сотруднику ОИПИ НАН Беларуси, канд. техн. наук О. В. Красько за научно-методическое сопровождение разделов, касающихся изучения карциномы щитовидной железы как второй опухоли, д-ру мед. наук, заведующему патолого-анатомической лабораторией Минского городского клинического онкологического диспансера М. В. Фридману.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Пациенты и методы исследования

Оценка эпидемиологических особенностей вторых злокачественных новообразований у детей и молодых взрослых проведена на основании результатов обследования и лечения 59 пациентов в возрасте от 1 до 30 лет со вторыми злокачественными опухолями, получавших лечение по поводу первого ЗН в период с 1989 по 2007 г. Медиана возраста пациентов на момент выявления второй злокачественной опухоли составила 15 лет (1 год ÷ 30 лет). Возраст пациентов на момент постановки диагноза первого ЗН — 5 лет (1 год ÷ 18 лет). У 48 пациентов из 59 (81,3 %) вторые опухоли диагностированы в возрасте до 19 лет.

Солидные вторые новообразования были выявлены у 50 пациентов (84,75 %), у 9 — диагностированы гемобластозы как вторые ЗН (15,25 %), из них у 7 — вторичные острые лейкозы. Опухоли центральной нервной системы, саркома мягких тканей и КЩЖ как вторые опухоли, а также вторичные ОЛ чаще диагностировались у девочек (соотношение мальчики/девочки — 0,75; 0,5; 0,5 и 0,86 соответственно). У мальчиков чаще развивались опухоли симпатической нервной системы и опухоли костей как вторые ЗН.

Клинико-лабораторная характеристика вторичных лейкозов изучена у 10 пациентов в возрасте от 1 года до 19 лет, из них у 7 вторичные лейкозы развились после диагностики первого ЗН и у 3 — после приобретенной апластической анемии (ПАА). 9 пациентов имели вторичные ОМЛ, 1 — вторичный ОЛЛ. У 3 пациентов первыми ЗН были гемобластозы, у 4 — солидные опухоли. У 5 пациентов в лечении использовались алкилирующие препараты в комбинации с ингибиторами топоизомеразы II, 2 из них дополнительно получали лучевую терапию. У одного пациента в лечении применялись только ингибиторы топоизомеразы. 1 пациент, у которого диагностирован ОЛЛ как второе ЗН, получал радиойодтерапию. Все пациенты с ПАА получали иммуносупрессивную терапию. Группу сравнения составили 128 пациентов с *de novo* ОМЛ. Терапия пациентов со вторичными и с *de novo* ОМЛ проводилась по протоколу ОМЛ-ММ.

Анализируемая выборка для клинико-эпидемиологической оценки КЩЖ как второй опухоли состояла из 28 пациентов, 23 из которых были в возрасте до 19 лет (медиана возраста — 15,0 лет; 8,7 лет ÷ 18,2 года). 5 пациентов в возрастной группе до 19 лет (21,7 %) получали лечение по поводу острого лейкоза как первого ЗН, 12 (52,2 %) — по поводу лимфомы, 6 (26,1 %) — по поводу солидных опухолей. Медиана возраста пациентов на момент диагностики первого ЗН составила 4,4 года (1,9 лет ÷ 16,4 года).

Анализ результатов проводился с использованием программы для статистической обработки данных STATISTICA for Windows 6.0. Оценка

статистической значимости различий между сравниваемыми показателями проводилась по критерию Стьюдента (t), в немногочисленных группах — U-тестом Манна-Уитни, Уилкоксона, Краскела-Уоллиса, Пирсона. Различие сравниваемых показателей признавалось достоверным при значениях $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$ и $p \leq 0,001$. Бессобытийную и свободную от рецидива выживаемость определяли по методу Каплана-Мейера. Сравнительный анализ кривых выживаемости проводился с использованием непараметрического log-rank критерия.

Результаты собственных исследований

Эпидемиологические особенности вторых злокачественных опухолей

В Республике Беларусь в 1989–2007 гг. 8377 детей получали лечение по поводу ЗН, у 59 из них в этот период развилась вторая злокачественная опухоль, причем второе ЗН развилось у 1,73 % пациентов с ЛХ и 1,1 % пациентов с ОЛ (таблица 1).

Таблица 1. — Развитие вторых опухолей у пациентов в возрасте до 30 лет в зависимости от первого ЗН

| Нозологическая группа | Первые опухоли | Вторые опухоли | % развившихся вторых опухолей |
|-------------------------|----------------|----------------|-------------------------------|
| | п | п | |
| Острый лейкоз (ОЛЛ/ОМЛ) | 1637 | 18 | 1,1 |
| Опухоли ЦНС | 1389 | 5 | 0,36 |
| ЛХ | 981 | 17 | 1,73 |
| НХЛ | 473 | 4 | 0,85 |
| Опухоли костей | 396 | 3 | 0,76 |
| Саркома мягких тканей | 452 | 3 | 0,66 |
| КЩЖ | 1436 | 3 | 0,21 |
| Другие | 1613 | 6 | 0,37 |
| Всего | 8377 | 59 | 0,70 |

Анализ относительного риска развития ЗН у детей и молодых взрослых в возрасте до 30 лет выявил, что в популяции пациентов со ЗН в анамнезе он в 43,3 раза выше по сравнению с риском развития ЗН в общей популяции (95 % CI 33,5–56,9).

В структуре вторых опухолей у детей и молодых взрослых в Республике Беларусь превалировала КЩЖ (47,5 %). Опухоли ЦНС составили 15,3% и ОЛ — 11,9 %. Следует отметить, что у 66,1 % детей второе ЗН было диагностировано после гемобластозов, при этом у 30,5 % — после ОЛ, у 28,8 % — после ЛХ II–III стадии. КЩЖ как вторая опухоль наиболее часто диагностировалась после ЛХ. Установлено, что дети с ЛХ как первой опухолью, получавшие лучевую терапию в дозе более 30 Гр, в 6 раз чаще были подвержены развитию второй опухоли, чем получавшие ЛТ в дозе менее 30 Гр ($p < 0,0001$).

Медиана латентного периода развития второй опухоли у пациентов в возрасте до 30 лет после диагностики первого ЗН составила 7,19 лет (0,11 лет ÷ 18,4 года). При этом медиана латентного периода развития вторых ЗН у пациентов, получавших лечение по поводу ЛХ в детском возрасте, составила 9,32 года (0,45 лет ÷ 18,4 года), что длиннее, чем у пациентов, получавших лечение по поводу ОЛЛ (Me = 6,17 лет; 1,44 года ÷ 15,46 лет, $p=0,0477$) и других опухолей, при которых медиана составила 6,04 года (0,11 лет ÷ 15,44 года, $p=0,09$). Латентный период развития вторичных лейкозов был короче (Me = 2,25 лет; 1,19 лет ÷ 8,19 лет) по сравнению с латентным периодом КЖЩ как второго ЗН (Me = 9,2 года; 0,4 года ÷ 5,6 лет, $p=0,0004$) и опухолей ЦНС (Me = 7,53 года; 5,49 лет ÷ 15,46 лет, $p=0,0089$), а также по сравнению с латентным периодом других вторых неоплазий (Me = 6,14 лет; 0,11 лет ÷ 18,4 года).

Нами установлено, что кумулятивная частота развития второй опухоли увеличивается со временем: в период 1989–2007 гг. кумулятивная частота развитого ЗН после диагностики первого через 5 лет составила $0,26 \pm 0,07$ %, через 10 лет — $1,11 \pm 0,18$ %, через 15 лет — $2,0 \pm 0,32$ %, через 19 лет — $3,74 \pm 1,32$ % (рисунок 1).

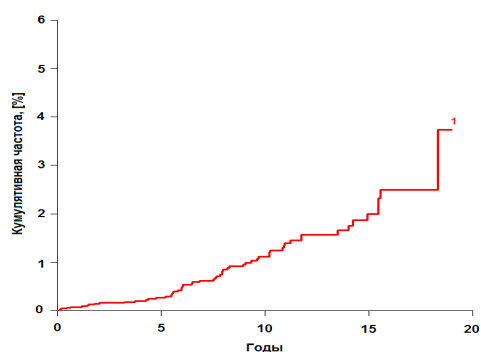
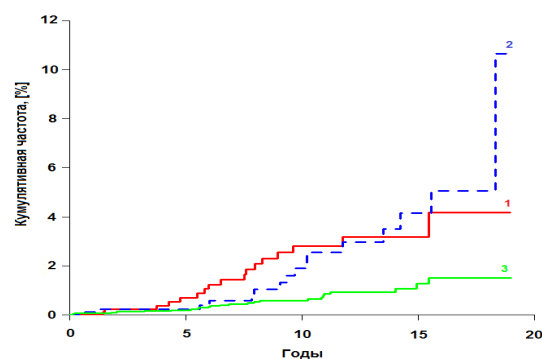


Рисунок 1. — Кумулятивная частота развития второй опухоли у лиц в возрасте до 30 лет в период 1989–2007 гг.



1 – ОЛЛ; 2 – ЛХ; 3 – другие опухоли

Рисунок 2. — Кумулятивная частота развития вторых ЗН у лиц в возрасте до 30 лет в зависимости от типа первой опухоли

Анализ кумулятивной частоты развития второй опухоли в течение 5, 10, 15 и 19 лет после гемабластозов показал, что после диагностики ЛХ она составила $0,22 \pm 0,15$ %, $1,9 \pm 0,66$ %, $4,15 \pm 1,22$ %, $10,65 \pm 5,76$ % соответственно, после ОЛЛ — $0,69 \pm 0,31$ %, $2,81 \pm 0,73$ %, $3,18 \pm 0,82$ % и $4,18 \pm 1,29$ % соответственно, после других ЗН — $0,18 \pm 0,07$ %, $0,58 \pm 0,14$ %, $1,26 \pm 0,32$ % и $1,5 \pm 0,4$ % соответственно (рисунок 2). Следует отметить, что кумулятивная частота развития второго ЗН через 10 лет после диагностики ЛХ была статистически достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению с кумулятивной частотой развития

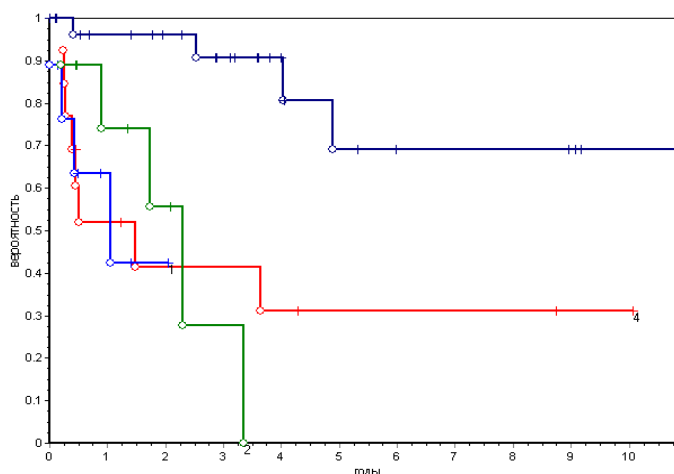
других ЗН. Кумулятивная частота развития второго ЗН в период 5–10 лет после диагностики ОЛЛ также превышала кумулятивную частоту развития других ЗН ($p < 0,0001$). Кумулятивная частота развития ОЛ как второй опухоли увеличивается в 2 раза через 10 лет по сравнению с первым пятилетним периодом после диагностики первого ЗН и остается практически неизменной в течение последующих 9 лет. Кумулятивная частота развития КЦЖ как второй опухоли через 10 лет после диагностики первого ЗН увеличилась в 6 раз по сравнению с первым пятилетним периодом и продолжала возрастать в последующий девятилетний период ($p = 0,0210$) (таблица 2).

Таблица 2. — Кумулятивная частота развития вторых опухолей у лиц в возрасте до 30 лет

| Вторая опухоль | Через 5 лет (%) | Через 10 лет (%) | Через 15 лет (%) | Через 19 лет (%) |
|----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| Острый лейкоз | 0,07±0,03 | 0,16±0,06 | 0,16±0,06 | 0,16±0,06 |
| Опухоли ЦНС | 0 | 0,20±0,08 | 0,30±0,13 | 0,46±0,20 |
| КЦЖ | 0,08±0,04 | 0,47±0,12 | 1,04±0,24 | 1,37±0,39 |
| Другие ЗН | 0,08±0,04 | 0,25±0,08 | 0,46±0,15 | 1,71±1,24 |

Нами не установлена зависимость кумулятивной частоты развития второго ЗН от возраста детей и их пола на момент диагностики первого ЗН.

При анализе общей выживаемости в группе пациентов в возрасте до 30 лет, у которых развились вторая и последующие опухоли после лечения ЗН в детском возрасте, выявлено, что меньше всего выживало пациентов с опухолями ЦНС как второй опухолью, больше всего — с КЦЖ ($p = 0,038$) (рисунок 3).



1. ОЛ/лимфомы: $n=9$, живы 5, $OS=0,42 \pm 0,16$; медиана наблюдения – 6 мес. (1–744 дн.)
 2. Опухоли ЦНС: $n=9$, живы 4, $OS=0,00 \pm 0,00$; медиана наблюдения – 6,3 мес. (69–1223 дн.)
 3. КЦЖ: $n=28$, живы 24, $OS=0,69 \pm 0,09$; медиана наблюдения – 38,4 мес. (1–3973 дн.)
 4. Другие опухоли: $n=13$, живы 5, $OS=0,31 \pm 0,13$; медиана наблюдения – 6,1 мес. (88–3678 дн.)
- $p(2\&3)=0,038$; $p(1\&3)=0,042$

Рисунок 3. — Общая выживаемость пациентов в возрасте до 30 лет со вторыми опухолями в зависимости от их типа

Проведенный анализ заболеваемости вторыми опухолями детей Республики Беларусь по периодам выявил, что заболеваемость вторыми ЗН в 2001–2007 гг. достоверно выше ($p < 0,05$), чем в 1995–2000 гг.: стандартизованное отношение заболеваемости составило 210,0 % (95 % CI 139,0–282,0). Заболеваемость вторыми опухолями подростков была почти в 2 раза выше, чем у детей дошкольного возраста. Установлены и изменения в структуре заболеваемости: в 2001–2007 гг. увеличилось число пациентов со вторичными ОЛ в 2,6 раза, с опухолями ЦНС — в 1,5 раза по сравнению с предыдущим периодом. В то же время число пациентов с лимфомами как вторыми опухолями снизилось в 2,3 раза, также выявлена тенденция к снижению числа пациентов с КЩЖ как второй опухолью.

В 2001–2007 гг. одногодичная и пятилетняя общая выживаемость пациентов со вторыми опухолями увеличилась по сравнению с предыдущим периодом до 84 % и 51 % соответственно ($p=0,0453$), хотя показатели смертности были выше в 2001–2007 гг., в то же время показатель «смертность/заболеваемость» имел тенденцию к снижению (0,26 и 0,3 соответственно). По всей вероятности, рост смертности был связан с ростом заболеваемости.

Вторичные лейкозы у детей в Республике Беларусь

В период с 1989 по 2007 г. вторичные ОМЛ были диагностированы у 6 из 8377 пациентов в возрасте до 19 лет после ЗН, и у 3 из 136 — после ПАА. У единственного пациента с ОЛЛ первой опухолью была КЩЖ. Таким образом, частота развития вторичных ОМЛ после ЗН составила 0,07 %, после ПАА — 2,2 %. В структуре всех ОМЛ доля вторичных лейкозов составила 2,5 % (9 из 360 зарегистрированных случаев). У всех пациентов со вторичными ОМЛ не выявлена предшествующая фаза миелодиспластического синдрома.

Медиана латентного периода вторичных ОМЛ после ЗН составила 1,78 лет (1,19 лет ÷ 7,65 лет), вторичных ОМЛ после диагностики ПАА — 3,11 лет (2,49 лет ÷ 3,73 года). Латентный период развития вторичного ОЛЛ составил 8,18 лет.

Клинико-лабораторная характеристика вторичных острых миелоидных лейкозов. Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных пациентов со вторичными ОМЛ (9 человек) и *de novo* ОМЛ (128 человек) не выявил статистически значимых половозрастных различий пациентов. Сравнение клинических проявлений (поражение ЦНС, хлоромный рост, гепато- и спленомегалия), лабораторных исследований (показателей периферической крови, морфологической характеристики) достоверных различий также не выявило ($p > 0,5$). Результативное молекулярно-генетическое исследование было выполнено у 7 пациентов со вторичными ОМЛ и у 128 пациентов с *de novo* ОМЛ. Установлено, что более 50 % пациентов со вторичными ОМЛ имели вторичные aberrации хромосомы 7, в частности моносомия 7 выявлена у 42,9 % пациентов, в

то время как данная аномалия встречалась только у 4,7 % с *de novo* ОМЛ ($p = 0,002$). У одного из пациентов, получавших алкилирующие препараты в сочетании с ингибиторами топоизомеразы по поводу первого ЗН, была выявлена транслокация $t(9; 11)$ с аномалией региона 11q23 и у одного — моносомия 7. У всех пациентов со вторичными ОМЛ после иммуносупрессивной терапии по поводу ПАА найдены аномалии хромосомы 7: у двух — моносомия 7, у одного — делеция 7q.

Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных пациентов со вторичными ОМЛ и пациентов группы высокого риска *de novo* ОМЛ (9 и 40 человек соответственно) как однородных в соответствии с протоколом ОМЛ-ММ по выделению групп риска не выявил достоверных различий ($p > 0,05$) по полу, возрасту, клинико-лабораторным показателям за исключением генетических маркеров. Установлено статистически значимое преобладание патологии хромосомы 7 у пациентов со вторичными ОМЛ ($p=0,01$) в сравнении с пациентами группы высокого риска *de novo* ОМЛ за счет моносомии 7 (42,9 % против 15 %, $p = 0,08$). В то же время у 35 % пациентов группы высокого риска *de novo* ОМЛ была выявлена аберрация 11q23 ($p=0,06$) и у 37,5 % — комплексные хромосомные аберрации ($p = 0,05$).

Результаты лечения и исход вторичных острых миелоидных лейкозов. Анализируя результаты лечения 8 пациентов со вторичными ОМЛ (1 пациентка лечение не получала, т.к. смерть наступила до начала терапии) и 40 пациентов группы высокого риска *de novo* ОМЛ, мы установили, что у всех 8 пациентов со вторичными ОМЛ была достигнута полная ремиссия, а в группе высокого риска *de novo* ОМЛ — у 82,5 %. 6 пациентов группы высокого риска *de novo* ОМЛ умерли в индукции, и у одного пациента отсутствовал ответ на лечение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) была выполнена 5 из 8 детей со вторичными ОМЛ (аллогенная) и 21 пациенту группы высокого риска *de novo* ОМЛ (5 — алло-ТГСК, 16 — аутоТГСК). У пациентов группы высокого риска ОМЛ достоверно чаще развивались рецидивы заболевания ($p=0,05$) за счет пациентов, получавших аутоТГСК.

На 31.12.2007 г. в полной продолжительной ремиссии находились 62,5 % пациентов со вторичными ОМЛ, что больше по сравнению с группой высокого риска *de novo* ОМЛ ($p=0,06$). Семилетняя общая, бессобытийная и безрецидивная выживаемость в группе вторичных ОМЛ составила 63 ± 17 %, 63 ± 17 %, 83 ± 14 % соответственно и в группе высокого риска *de novo* ОМЛ — 39 ± 8 %, 34 ± 7 %, 42 ± 9 % соответственно, однако статистически значимых различий не было выявлено ($p > 0,1$). Также в этих группах не было выявлено статистически значимых различий в показателях посттрансплантационной бессобытийной выживаемости ($p > 0,1$).

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой эффективности лечения вторичных ОМЛ согласно программе терапии для *de novo* ОМЛ.

Карцинома щитовидной железы как вторая опухоль у детей

В Республике Беларусь за период с 1989 по 2007 г. у 23 пациентов в возрасте до 19 лет была выявлена КЩЖ как вторая опухоль. Грубый интенсивный показатель заболеваемости КЩЖ как второй опухолью за этот период составил $0,047 \pm 0,010$, а стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости (мировой стандарт) — $0,039 \pm 0,008$ на 100 000 детского населения. Выявлено статистически значимое увеличение заболеваемости КЩЖ как второй опухолью в период 2001–2007 гг. ($p < 0,05$) (таблица 3, рисунок 4).

Таблица 3. — Заболеваемость КЩЖ как второй опухолью у пациентов в возрасте до 19 лет

| Параметр | 1989–1994 гг. | 1995–2000 гг. | 2001–2007 гг. | 1989–2007 гг. |
|---|---------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| Случаи | 0 | 7 | 16 | 23 |
| Отношение м/ж | – | 0,75 | 1,67 | 1,86 |
| Грубый интенсивный показатель | – | $0,044 \pm 0,014^*$ | $0,101 \pm 0,021^*$ | $0,047 \pm 0,010$ |
| Стандартизованный показатель (мировой стандарт) | – | $0,036 \pm 0,012^*$ | $0,078 \pm 0,017^*$ | $0,039 \pm 0,008$ |

Примечание —* $p < 0,05$ при сравнении с предыдущим сроком наблюдения.

Стандартизованный по возрасту 0–19 лет показатель заболеваемости КЩЖ как второй опухолью возрастал, начиная с 1989 г.: за период с 1989 по 2007 г. среднегодовой прирост заболеваемости составил 13 % ($p < 0,05$).

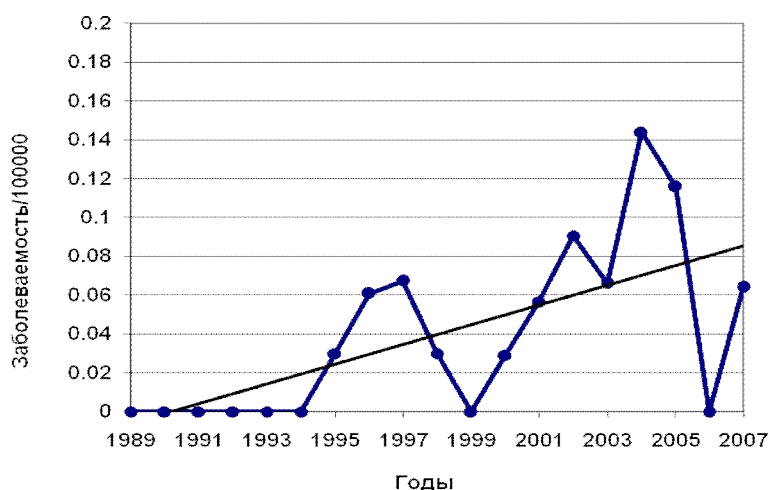


Рисунок 4. — Динамика стандартизованной заболеваемости КЩЖ как второй опухолью у пациентов в возрасте до 19 лет

У 73,9 % пациентов в возрасте до 19 лет КЩЖ как вторая опухоль развилась после терапии гемобластозов в детском возрасте. Медиана возраста пациентов на момент диагностики КЩЖ как второй опухоли составила 15,0 лет (8,7 лет ÷ 18,2 года).

Анализ повозрастных стандартизованных показателей заболеваемости КЩЖ как второй опухолью выявил пики, приходящиеся на возраст 8 лет, 13 лет и 15 лет (рисунок 5). Таким образом, дети подросткового возраста являются наиболее уязвимым контингентом по развитию КЩЖ как второй опухоли.

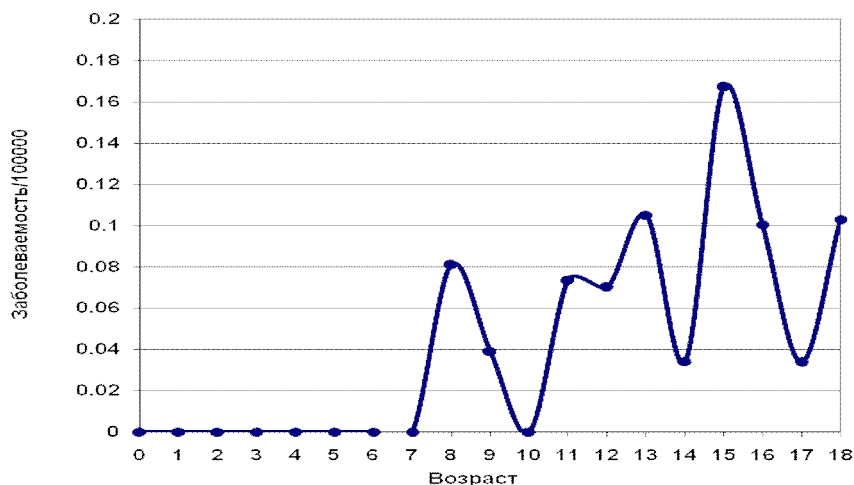


Рисунок 5. — Распределение заболеваемости КЩЖ как второй опухолью по возрасту

Латентный период КЩЖ как второй опухоли был длиннее после лечения солидных опухолей, чем после ОЛ и лимфом, хотя при этом не выявлено статистически значимых различий ($p = 0,17$). В группе пациентов в возрасте до 19 лет медиана латентного периода развития КЩЖ как второй опухоли составила 9,1 года (0,5 лет ÷ 15,4 года). При этом латентный период после диагностики ОЛ составил 9 лет (4,1 года ÷ 11,7 лет), после диагностики лимфом — 8,6 лет (0,5 лет ÷ 13,5 лет) и после диагностики солидных опухолей — 10,9 лет (7,9 лет ÷ 15,4 года).

У двух пациенток развитие КЩЖ, по нашему мнению, было связано с наличием генетической предрасположенности (1 — синдром Тюрко, 1 — семейный медуллярный рак). У одной из них обнаружена папиллярная карцинома щитовидной железы с мутацией в гене APC (аденоматозного полипоза толстой кишки).

21 пациент из 23 не имел признаков генетически детерминированной КЩЖ. Анализ характеристики папиллярной КЩЖ в зависимости от возраста пациентов выявил статистически значимое преобладание распространения опухоли в периферические л/узлы и массивного фиброза у детей в возрасте до 14 лет

($p < 0,05$). У лиц в возрасте от 15 до 19 лет отмечалось значимое преобладание лимфоидной инфильтрации опухоли ($p = 0,04$).

В анализируемой группе пациентов с КЩЖ как второй опухолью 12 детей из 21 (57,1 %) родились после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) более чем через 9 месяцев. Учитывая, что период полураспада радиоактивного йода составляет 7–10 дней, влияние «чернобыльского» фактора на возникновение КЩЖ у этих пациентов маловероятно, и поэтому можно предположить, что КЩЖ развилась как отдаленный эффект химиотерапии и лучевой терапии.

9 пациентов из 21 (42,9 %) родились до аварии на ЧАЭС. Из них 4 ребенка (1 девочка и 3 мальчика) проживали на загрязненных радионуклидами территориях, и медиана периода от аварии на ЧАЭС до развития КЩЖ как второй опухоли составила 11,5 лет (7,8 лет ÷ 12,8 лет). Медиана возраста пациентов на момент диагностирования КЩЖ как второй опухоли составила 17,2 года (10,4 года ÷ 18,2 года). По морфологии у всех был диагностирован папиллярный вариант КЩЖ. У остальных пяти пациентов факт проживания на загрязненных территориях на момент аварии на ЧАЭС не установлен, и развитие КЩЖ после проведения химиотерапии и лучевой терапии при «отрицательном чернобыльском анамнезе» может указывать на вторичный, терапией обусловленный характер возникновения опухоли.

Таким образом, у 17 (80,9 %) пациентов из 21 можно предполагать наличие папиллярной КЩЖ, возникшей как негативное последствие проведения полихимиотерапии и лучевой терапии по поводу ЗН. У 4 пациентов (19,1 %) можно говорить о первично-множественном процессе, при котором имело место сочетанное действие «чернобыльского» и ятрогенного факторов.

Результаты терапии и исход КЩЖ как второй опухоли. Для того, чтобы иметь объективную картину выживаемости детей с КЩЖ как второй опухолью, мы проанализировали данные 23 пациентов в возрасте до 19 лет на момент возникновения КЩЖ. Пациенты наблюдались до 01.01.2014 г., и продолжительность наблюдения составила от 48,2 до 217,3 месяца. У всех пациентов в возрасте до 19 лет с КЩЖ как второй опухолью были достигнуты положительные результаты лечения, а именно длительная ремиссия КЩЖ. Умер один пациент из группы индуцированной КЩЖ. Причиной летального исхода стал сепсис, развившийся у пациентки с ОМЛ в период получения лечения по поводу третьего рецидива гемобластоза. Общая выживаемость в группе пациентов в возрасте до 19 лет составила $96 \pm 4 \%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Впервые в Республике Беларусь доказано, что относительный риск развития вторых злокачественных опухолей у детей и молодых взрослых, перенесших ЗН в детском возрасте, в 43,3 раза выше по сравнению с общей популяцией. Установлен достоверный рост заболеваемости вторыми ЗН у детей в возрасте до 19 лет в 2001–2007 гг. по сравнению с 1995–2000 гг.: стандартизованное отношение заболеваемости составило 210,0 % (95 % CI 139,0–282,0, $p < 0,05$). Доказано, что кумулятивная частота возникновения второй опухоли у лиц в возрасте до 30 лет растет с течением времени после диагностики первого ЗН: через 5 лет она составила $0,26 \pm 0,07$ %, через 10 лет — $1,11 \pm 0,18$ %, через 15 лет — $2,0 \pm 0,32$ %, через 19 лет — $3,74 \pm 1,3$ %. Одногодичная и пятилетняя общая выживаемость пациентов со вторыми опухолями в возрасте до 30 лет в 2001–2007 гг. увеличилась до 84 % и 51 % соответственно по сравнению с 1995–2000 гг. ($p=0,0453$) [1, 2, 7, 9, 10].

2. Выявлено, что у 66,1 % пациентов в возрасте до 30 лет со вторыми ЗН первым новообразованием в детском возрасте являлись гемобластозы — лимфома Ходжкина II–III стадии и острые лейкозы. У пациентов, получавших лечение по поводу ЛХ в детском возрасте, латентный период развития вторых ЗН длиннее ($Me = 9,32$ года; $0,45$ лет ÷ $18,4$ года), чем у пациентов, получавших лечение по поводу ОЛ ($Me = 6,17$ лет; $1,44$ года ÷ $15,46$ лет, $p=0,0477$) и других опухолей ($Me = 6,04$ лет; $0,11$ года ÷ $15,44$ лет, $p=0,09$). Установлено, что дети, получавшие лучевую терапию по поводу ЛХ более 30 Гр, подвержены развитию второго ЗН в 6 раз чаще, чем получавшие ЛТ в меньшей дозе ($p < 0,0001$) [1, 2, 7, 9, 10].

3. Установлено, что кумулятивная частота развития ОЛ как второй опухоли увеличивается в 2 раза через 10 лет по сравнению с первым пятилетним периодом после диагностики первого ЗН и остается практически неизменной в течение последующих 9 лет. Латентный период развития вторичных лейкозов составил 2,25 лет ($1,19$ лет ÷ $8,19$ лет), что значимо короче по сравнению с латентным периодом развития других вторых ЗН ($p < 0,01$). Показано, что в структуре вторичных лейкозов у детей Республики Беларусь в возрасте до 19 лет преобладают острые миелоидные лейкозы (90 %). Частота развития вторичных ОМЛ после ЗН составила 0,07 %, после ПАА — 2,2 %. У 57,1 % пациентов с вторичными ОМЛ выявлены вторичные аномалии хромосомы 7: моносомия 7 — у 42,9 % пациентов, $del(7q)(q22q34)$ — у 14,3 % пациентов [1, 2, 5, 12].

4. Применение протокола ОМЛ-ММ как терапевтической стратегии для детей в возрасте до 19 лет со вторичными ОМЛ позволяет достигнуть безрецидивной выживаемости у $83 \pm 0,14$ % пациентов (медиана наблюдения — 49,37 месяцев) и общей выживаемости у 63 ± 17 % (медиана наблюдения — 46,65

месяцев), что свидетельствует о его эффективности. Результаты лечения пациентов в возрасте до 19 лет со вторичными ОМЛ, получивших алло-ТГСК в соответствии с протоколом ОМЛ-ММ для группы высокого риска, сопоставимы с результатами терапии пациентов группы высокого риска *de novo* ОМЛ, также получивших алло-ТГСК: бессобытийная выживаемость составила $80 \pm 18 \%$ и $75 \pm 19 \%$ соответственно ($p = 0,1733$) [1, 2, 5, 12].

5. Установлено, что в Республике Беларусь в структуре вторых злокачественных опухолей у лиц в возрасте до 30 лет, перенесших ЗН в детском возрасте, КЩЖ занимает первое место (47,5 % случаев). При этом у 73,9 % пациентов в возрасте до 19 лет с КЩЖ как второй опухолью первыми ЗН являлись гемобласты. Грубый интенсивный показатель заболеваемости КЩЖ как второй опухолью за период 1989–2007 гг. составил $0,047 \pm 0,010$, стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости — $0,039 \pm 0,008$, среднегодовой прирост заболеваемости — 13 %. ($p < 0,05$). Длительность латентного периода развития КЩЖ как второго ЗН составила 9,1 года (0,5 лет ÷ 15,4 года). Установлен благоприятный прогноз и высокая эффективность терапии КЩЖ как второй опухоли у пациентов в возрасте до 19 лет: 18-летняя общая выживаемость составила $96 \pm 4 \%$ [1, 2, 11].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для мониторинга риска возникновения, раннего выявления и лечения вторых и последующих ЗН у детей необходимо руководствоваться разработанными и утвержденными нормативно-правовыми актами, основанными на полученных результатах клинико-эпидемиологических исследований вторых опухолей у детей и молодых взрослых в Республике Беларусь (Приказ МЗ РБ №1124 от 02.12.2009 г. «О совершенствовании оказания медицинской помощи детям со злокачественными и доброкачественными новообразованиями», Приказ МЗ РБ №1145 от 09.12.2009 г. «Об утверждении клинических протоколов медицинской реабилитации детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»).

2. Протокол ОМЛ-ММ для пациентов группы высокого риска *de novo* ОМЛ с применением алло-ТГСК является эффективным методом терапии вторичных ОМЛ у детей и может быть рекомендован в качестве основной терапевтической стратегии.

3. Результаты исследования использованы в учебном процессе медицинских вузов при преподавании вопросов онкологии, гематологии и реабилитации в педиатрии.

Рекомендации по использованию результатов диссертации подтверждены шестью актами внедрения (приложения к диссертации).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Монографии

1. Вторые опухоли у больных, перенесших злокачественное новообразование в детском возрасте / Н. Н. Савва, И. П. Ромашевская, А. А. Зборовская, М. В. Фридман, А. А. Мигас // Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь: заболеваемость, выживаемость, смертность, паллиативная помощь / Н. Н. Савва, А. А. Зборовская, О. В. Алейникова ; Респ. науч.-практ. центр дет. онкологии и гематологии. – Минск, 2008. – Гл. 2. – С. 82–111.

2. Ромашевская, И. П. Вторые злокачественные опухоли у детей и подростков Республики Беларусь / И. П. Ромашевская, Н. Н. Савва, А. А. Зборовская ; Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека ; Респ. науч.-практ. центр дет. онкологии, гематологии и иммунологии ; под ред. О. В. Алейниковой. – Минск : Альтиора-Живые краски, 2015. – 119 с.

Статьи в научных журналах

3. Заболеваемость злокачественными новообразованиями у детей Республики Беларусь (1989-2003 гг.) / Н. Н. Савва, О. И. Быданов, А. С. Федорова, И. П. Ромашевская, О. В. Алейникова // Мед. панорама. – 2006. – № 2. – С. 30–32.

4. Заболеваемость острыми лейкозами детей Беларуси: дескриптивный анализ данных периода 1990-2004 гг. / Н. Н. Савва, О. И. Быданов, И. П. Ромашевская, О. В. Алейникова // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 5–10.

5. Острый лейкоз после терапии злокачественных новообразований и приобретенной апластической анемии в детском возрасте / Н. Н. Савва, И. П. Ромашевская, А. А. Мигас, О. В. Алейникова // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 9–15.

6. Рак щитовидной железы в составе первично-множественных опухолей у детей и молодых взрослых / М. В. Фридман, Н. Н. Савва, Ю. Е. Демидчик, И. П. Ромашевская // Онкол. журн. – 2008. – Т. 2, № 3. – С. 62–66.

7. Папиллярная карцинома щитовидной железы с мутацией гена APC: клиничко-морфологические и молекулярно-биологические особенности / М. В. Фридман, Н. Н. Савва, Р. М. Смолякова, И. Н. Бегунович, Э. В. Макаревич, И. П. Ромашевская, Д. Г. Григорьев // Вопр. онкологии. – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 369–374.

8. Ромашевская, И. П. Вторые опухоли у больных, получавших лечение по поводу злокачественных новообразований в детском возрасте / И. П. Ромашевская, Н. Н. Савва // Здравоохранение. – 2009. – № 8. – С. 49–52.

9. Ромашевская, И. П. Структура, латентный период и кумулятивный риск развития вторых опухолей у пациентов, получавших лечение по поводу злокачественного новообразования в детском возрасте / И. П. Ромашевская // Пробл. здоровья и экологии. – 2009. – № 2. – С. 21–26.

10. Савва, Н. Н. Эпидемиологические характеристики вторичных опухолей у больных, получавших лечение по поводу злокачественного новообразования в детском возрасте / Н. Н. Савва, И. П. Ромашевская // Мед.-биол. пробл. жизнедеятельности. – 2009. – № 2. – С. 113–120.

11. Ретроспективный анализ «ятрогенного» и «криптогенного» папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков / М. В. Фридман, Н. Н. Савва, С. В. Маньковская, И. П. Ромашевская, Ю. Е. Демидчик // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Серыя мед. навук. – 2012. – № 3. – С. 5–14.

12. Оценка результатов лечения вторичного и de novo миелоидного лейкоза у детей / И. П. Ромашевская, Н. Н. Савва, Н. П. Литвинко, О. В. Алейникова // Здравоохранение. – 2013. – № 1. – С. 31–34.

Статьи и тезисы в материалах конференций

13. Заболеваемость злокачественными новообразованиями у детей Республики Беларусь в постчернобыльский период / Н. Н. Савва, О. И. Быданов, А. С. Федорова, И. П. Ромашевская, О. В. Алейникова // Чернобыль 20 лет спустя. Стратегия восстановления и устойчивого развития пострадавших районов : материалы междунар. конф., Гомель, 19–21 апр. 2006 г. / Ком. по проблемам катастрофы на Черноб. АЭС. – Гомель, 2006. – С. 113.

14. Вторичный лейкоз, развившийся после терапии злокачественных новообразований и приобретенной апластической анемии в детском возрасте / И. П. Ромашевская, Н. Н. Савва, Н. П. Литвинко, О. В. Алейникова // Наши сердца – детям : материалы IX съезда педиатров Респ. Беларусь, Минск, 17–18 нояб. 2011 г. – Минск, 2011. – С. 242–244.

15. Ромашевская, И. П. Вторичный, или терапией обусловленный, острый миелобластный лейкоз в детском возрасте / И. П. Ромашевская // Донозоология – 2011. Здоровый образ жизни и вредные для здоровья факторы : материалы 7-ой междунар. науч. конф., Санкт-Петербург, 15–16 дек. 2011 г. / под ред. М. П. Захарченко. – СПб., 2011. – С. 481–483.

16. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии вторичного острого миелоидного лейкоза у детей / И. П. Ромашевская, Н. Н. Савва, Н. П. Литвинко, О. В. Алейникова // Материалы VIII симпозиума «Биологические основы терапии онкологических и гематологических заболеваний» Онкогематология. – 2008. – №3 (2). – С. 62–66.

РЕЗЮМЕ

Ромашевская Ирина Парфирьевна

Вторые злокачественные опухоли у детей и молодых взрослых в Республике Беларусь: заболеваемость, смертность, эффективность лечения

Ключевые слова: дети, вторые злокачественные опухоли, вторичные лейкозы, карцинома щитовидной железы как вторая опухоль.

Цель исследования: оценить клинико-эпидемиологические особенности вторых злокачественных опухолей у детей и молодых взрослых в Республике Беларусь, перенесших первое злокачественное новообразование в детском возрасте для разработки практических рекомендаций по лечению и диспансерному наблюдению пациентов.

Методы исследования: эпидемиологический, клинический, лабораторный, статистический.

Результаты исследования и их новизна. Впервые в Республике Беларусь у лиц в возрасте до 30 лет определен достоверный рост заболеваемости вторыми злокачественными опухолями в 2001–2007 гг. по сравнению с 1995–2000 гг. Определена длительность латентного периода, кумулятивная частота развития и структура вторых опухолей у детей и молодых взрослых. Установлено, что у детей в структуре острых лейкозов как вторых опухолей превалирует острый миелоидный лейкоз, который ассоциируется со вторичными аномалиями хромосомы 7. Доказана высокая эффективность лечения вторичных острых миелоидных лейкозов у детей по протоколу ОМЛ-ММ. Впервые установлено преобладание карциномы щитовидной железы в структуре вторых опухолей у детей, определены её клинико-морфологические особенности и высокая общая выживаемость у пациентов детского возраста. Обоснована необходимость пожизненного диспансерного наблюдения пациентов после перенесенного злокачественного новообразования в детском возрасте, объем и кратность которого регламентируются сроками латентных периодов наиболее вероятных вторых злокачественных новообразований, что будет способствовать их своевременной диагностике и рациональному лечению.

Рекомендации по использованию: полученные результаты позволили разработать нормативно-правовые акты по оказанию медицинской помощи и медицинской реабилитации детей со злокачественными новообразованиями, в том числе со вторыми злокачественными опухолями.

Область использования: детская гематология и онкология.

РЭЗІЮМЭ

Рамашэўская Ірына Парфір’еўна

Другія злаякасныя пухліны ў дзяцей і маладых дарослых у Рэспубліцы Беларусь: захворванне, смяротнасць, эфектыўнасць лекавання

Ключавыя словы: дзеці, другія злаякасныя пухліны, другасныя лейкозы, карцынома шчытападобнай залозы як другая пухліна.

Мэта даследавання: ацаніць клініка-эпідэміялагічныя асаблівасці другіх злаякасных пухлін у дзяцей і маладых дарослых у Рэспубліцы Беларусь, якія перанеслі першае злаякаснае новаўтварэнне ў дзіцячым узросце для распрацоўкі практычных рэкамендацый па лекаванні і дыспансэрным назіранні пацыентаў.

Метады даследавання: эпідэміялагічны, клінічны, лабараторны, статыстычны.

Вынікі даследавання і іх навізна. Упершыню ў Рэспубліцы Беларусь у асобаў ва ўзросце да 30 гадоў акрэслены верагодны ўзрост захворвання другімі злаякаснымі пухлінамі ў 2001–2007 гг. у параўнанні з 1995–2000 гг. Вызначана працягласць латэнтнага перыяду, кумуляцыйная частасць развіцця і структура другіх пухлін у дзяцей і маладых дарослых. Выяўлена, што ў дзяцей у структуры вострых лейкозаў як другіх пухлін пераважае востры міялоідны лейкоз, які асацыюецца з другаснымі анамаліямі храмасомы 7. Даказана высокая эфектыўнасць лекавання другасных вострых міялоідных лейкозаў у дзяцей па пратаколе ОМЛ-ММ. Упершыню выяўлена перавага карцыномы шчытападобнай залозы ў структуры другіх пухлін у дзяцей, вызначаныя яе клініка-марфалагічныя асаблівасці і высокая агульная выжывальнасць у пацыентаў дзіцячага ўзросту. Абгрунтавана патрэба пажыццёвага дыспансэрнага назірання пацыентаў пасля перанесенага злаякаснага новаўтварэння ў дзіцячым узросце, аб’ём і кратнасць якога рэгламентуюцца тэрмінамі латэнтных перыядаў найбольш імаверных другіх злаякасных новаўтварэнняў, што будзе спрыяць іх своєчасовай дыягностыцы і рацыянальнаму лекаванню.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі дазволілі распрацаваць нарматыўна-прававыя акты па аказанні медычнай дапамогі і медычнай рэабілітацыі дзяцей са злаякаснымі новаўтварэннямі, у тым ліку з другімі злаякаснымі пухлінамі.

Вобласць выкарыстання: дзіцячая гематалогія і анкалогія.

SUMMARY

Romashevskaja Irina Parfirjevna

Secondary malignant neoplasms in children and young adults: morbidity, mortality, effectiveness of treatment

Key words: children, secondary malignant neoplasms, secondary leukemia, thyroid carcinoma as secondary malignancy.

The objective of the research is to evaluate clinical and epidemiological characteristics of secondary malignant neoplasms in children and young adults in the Republic of Belarus who suffered from childhood primary malignancies so as to produce practical recommendations on treatment and follow-up care of patients.

Methods of the research: epidemiological, clinical, laboratory, statistical.

Results of the research and their novelty. For the first time in the Republic of Belarus, reliable growth of incidence rate of secondary malignant neoplasms in people aged 30 or less during 2001-2007 as compared to the years 1995-2000 has been established. Length of the latent period, cumulative frequency of neoplasm growth and the structure of secondary neoplasms in children and young adults have been defined. It has been ascertained that in children acute myeloid leukemia prevails among acute leukemias as secondary neoplasm and is associated with secondary abnormality of chromosome 7. Effectiveness of treatment for secondary acute myeloid leukemia in children according to protocol AML-MM has been proved. Prevalence of thyroid carcinoma among secondary malignancies in children has been defined, its clinical and morphological characteristics as well as high overall survival in pediatric patients have been determined for the first time. It has been proved that patients who suffered from malignant neoplasms in childhood must receive lifelong follow-up care, the amount and frequency of which are regulated by the time of latent periods of the most probable secondary malignant neoplasms, which will promote their timely diagnostics and rational treatment.

Recommendations for use: the obtained results enabled to develop regulations for delivery of healthcare and rehabilitation of children with primary and secondary malignant neoplasms.

Application area: pediatric hematology and oncology.

Научное издание

РОМАШЕВСКАЯ
Ирина Парфирьевна

**ВТОРЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ
У ДЕТЕЙ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ:
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

Подписано в печать 28.12.2015 г. Формат бумаги 60x84 ¹/₁₆.
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать на ризографе.
Усл. печ. л. 1,4. Тираж 60 экз. Заказ № 14.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в ГУ «Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»
ЛИ № 02330/619 от 3.11.2011
Адрес: 246040, Гомель, ул.Ильича, 290