МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ, ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ»

И. П. Ромашевская, Н. Н. Савва, А. А. Зборовская

ВТОРЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ
И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ,
ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ»

И. П. Ромашевская, Н. Н. Савва, А. А. Зборовская

Вторые злокачественные опухоли у детей и подростков Республики Беларусь

Под редакцией профессора О. В. Алейниковой

Минск
«Альтиора — Живые краски»
2015

УДК 616-006.04-021.3-036.15:616-053.2(476)-079.3-08

Ромашевская И. П. Вторые злокачественные опухоли у детей и подростков Республики Беларусь /И. П. Ромашевская, Н. Н. Савва, А. А. Зборовская; под ред. О. В. Алейниковой. — Минск: Альтиора — Живые краски, 2015. — 120 с. — ISBN 978-985-7073-69-6

Монография посвящена изучению вторых злокачественных опухолей у детей и подростков Республики Беларусь. Актуальность издания обусловлена тем, что приведенные в монографии клинико-эпидемиологические данные по развитию вторых злокачественных опухолей у детей и подростков Республики Беларусь в постчернобыльский период доказали рост заболеваемости в динамике, высокую кумулятивную частоту развития вторых опухолей, увеличение показателей выживаемости и легли в основу методических рекомендаций по диспансерному наблюдению онкологических пациентов и протоколов их медицинской реабилитации.

Монография представляет интерес не только для научных работников, но и для практических врачей. Специалисты смогут найти на страницах издания показатели заболеваемости, выживаемости и смертности, структуру вторых злокачественных новообразований у детей, подростков и молодых взрослых. В книге изложены клинико-лабораторные особенности вторичных миелоидных лейкозов и карциномы щитовидной железы. Предназначена для врачей-гематологов, онкологов, радиологов, эпидемиологов, врачей лабораторной диагностики, реабилитологов и студентов медико-биологических специальностей.

Табл. 28. Ил. 20. Библиогр. : 113 назв.

Рекомендовано Ученым Советом РНПЦ радиационной медицины и экологии человека

Рецензенты:
д-р мед. наук, доцент, директор Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека А. В. Рожко; канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней №1 Гомельского государственного медицинского университета С. А. Ходулева

ISBN 978-985-7073-69-6

© Ромашевская И. П., Савва Н. Н., Зборовская А. А., 2015
© Оформление. ООО «Альтиора — Живые краски», 2015

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень условных обозначений 4

Введение 5

Глава 1. Общая характеристика вторых злокачественных опухолей у детей и подростков 7

Глава 2. Эпидемиология вторых злокачественных опухолей у детей, подростков и молодых взрослых Республики Беларусь 25

Глава 3. Вторичные лейкозы после терапии злокачественных новообразований и приобретенных апластических анемий у детей и подростков Республики Беларусь 37

Глава 4. Карцинома щитовидной железы как вторая злокачественная опухоль у детей и подростков 49

Заключение 64

Список литературы 66

Приложение 1. Инструкция для оказания консультативно-диагностической и стационарной медицинской помощи 75

Приложение 2. Методические рекомендации по диспансерному наблюдению детей со злокачественными и доброкачественными новообразованиями 79

Приложение 3. Клинические протоколы медицинской реабилитации детей с онкологическими заболеваниями 86

Приложение 4. Алгоритм взаимодействия специалистов медицинского профиля и специалистов по социальной работе в реабилитации детей со злокачественными новообразованиями 104

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТГ/АЛГ	—	антитимоцитарный/антилимфоцитарный глобулины
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
Г-КСФ	—	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ЗН	—	злокачественное новообразование
ИСТ	—	иммуносупрессивная терапия
КЩЖ	—	карцинома щитовидной железы
ЛТ	—	лучевая терапия
ЛХ/ЛГМ	—	лимфома Ходжкина/лимфогранулематоз
МАИР	—	Международное агентство по исследованию рака
МДС	—	миелодиспластический синдром
НХЛ	—	неходжкинская лимфома
ОВ	—	общая выживаемость
ОЛ	—	острый лейкоз
ОЛЛ	—	острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	—	острый миелобластный лейкоз
ОПЛ	—	острый промиелоцитарный лейкоз
ПАА	—	приобретенная апластическая анемия
ПМО	—	первично-множественные опухоли
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РБ	—	Республика Беларусь
РНПЦДОГИ	—	Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии
САП	—	семейный аденоматозный полипоз
СМТ	—	саркома мягких тканей
СНС	—	симпатическая нервная система
ТГСК	—	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ФАБ-классификация	—	Франко-американо-британская классификация
ХТ	—	химиотерапия
ЦНС	—	центральная нервная система
ЧАЭС	—	Чернобыльская атомная электростанция
BFM	—	Берлин-Франкфурт-Мюнстер
CI	—	доверительный интервал
OR	—	отношение шансов
RR	—	относительный риск
SIR	—	показатель стандартизованного по возрасту отношения заболеваемости

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частыми злокачественными новообразованиями в детском возрасте являются онкогематологические заболевания, которые составляют 44,8% у мальчиков и 33,7% у девочек в структуре онкологической заболеваемости. Выживаемость детей с данной патологией в Республике Беларусь приблизилась к показателям развитых стран. Так, при острых лимфобластных лейкозах 5-летняя выживаемость составляет 82% и при лимфомах Ходжкина — 97% [107]. Улучшение показателей выживаемости связано с применением интенсифицированных программ химиотерапии и лучевой терапии. Однако после терапии такого рода нередко возникают серьезные осложнения, в том числе вторые злокачественные опухоли [1].

Химиотерапия и лучевая терапия являются факторами риска развития вторых злокачественных опухолей, прежде всего, в детском и подростковом возрасте, в то время как у взрослого населения этиология развития второго ЗН является более многофакторной, включая экологические аспекты и факторы образа жизни. Кумулятивная частота развития вторых злокачественных новообразований в течение первых 20 лет составляет 2,5–4% [109]. Показатели заболеваемости возрастают по мере увеличения продолжительности наблюдения за лицами, получавшими лечение по поводу ЗН в детском возрасте, до 6–12% в течение 30 лет [41, 111]. Наиболее частыми формами вторых ЗН являются опухоли ЦНС, гемобластозы (лейкозы/лимфомы) и КЩЖ [109].

Кумулятивная частота развития вторых опухолей после ОЛЛ в течение 25 лет составляет 5,2%. Риск развития последующих злокачественных опухолей у пациентов с ЛХ в течение 25 лет составляет 19% [60]. В детском и подростковом возрасте наиболее часто после ЛХ наблюдаются рак щитовидной железы, опухоли костей и мягких тканей. Кумулятивная частота развития рака щитовидной железы в течение 30 лет после ЛХ составляет 4,4%. Заболеваемость раком щитовидной железы остается повышенной в течение 40 лет после радиотерапии первого ЗН [110].

Кумулятивная частота развития вторичных лейкозов, как правило,

миелоидных, составляет 3,8% в течение 6 лет после диагностики первого ЗН. В детском возрасте вторичные ОМЛ наиболее часто возникают после лечения ОЛЛ [110].

Кумулятивная частота развития второй опухоли в течение 10 лет у детей, получавших лечение первого ЗН после 1983 г., ниже на 1,2% в сравнении с периодом до 1983 г.. Это обусловлено уменьшением количества пациентов, получавших краниальное облучение, согласно новым программам терапии [38].

Знание эпидемиологических аспектов вторых злокачественных опухолей у детей и подростков позволит в будущем при разработке новых протоколов лечения индивидуализировать терапию, оптимизировать диспансерное наблюдение за лицами, перенесшими ЗН, с учетом особенностей предшествующей терапии и возможной нозологии второго ЗН, а, следовательно, и оптимизировать трудовые и финансовые ресурсы в практическом здравоохранении.

Диспансерное наблюдение пациентов с установлением сроков комплексного обследования, обязательных методов диагностики с учетом органов и систем, в которых развитие второй опухоли наиболее вероятно, будет способствовать своевременному выявлению и рациональному лечению вторых злокачественных опухолей, что позволит добиться удовлетворительных отдаленных результатов.

Авторы выражают благ.рность за научно-методическое сопровождение разделов, касающихся изучения КЩЖ как второй опухоли, профессору, члену-корреспонденту НАН Беларуси Демидчику Юрию Евгеньевичу и доктору медицинских наук, заведующему патологоанатомической лабораторией Минского городского клинического онкологического диспансера Фридману Михаилу Валерьевичу, а также за информационное сопровождение и консультации ведущему инженеру-программисту, системному администратору детского канцер-субрегистра Республики Беларусь Быданову Олегу Ивановичу и ведущему научному сотруднику ОИПИ НАН Беларуси кандидату технических наук Красько Ольге Владимировне.

ГЛАВА 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВТОРЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Полинеоплазия — одновременное или поочередное образование очагов злокачественного роста, которые развиваются самостоятельно и независимо друг от друга в пределах одного или нескольких органов. Полинеоплазии представляют собой один из вариантов развития злокачественных опухолей у онкологических пациентов [112].

Первично-множественные опухоли в соответствии со сроками их выявления принято разделять на синхронные и метахронные. Синхронными считают две и более злокачественные опухоли в одном организме, выявляемые одновременно или в срок до 6 месяцев, метахронными — опухоли, выявляемые через различные промежутки времени, превышающие 6-месячный срок. В настоящее время можно считать установленным тот факт, что метахронные опухоли всех локализаций преобладают над синхронными [2].

В последние десятилетия имеется отчетливая тенденция роста заболеваемости первично-множественных опухолей. Показатели роста обусловлены совершенствованием методов диагностики и выявлением опухолей на ранней стадии развития, а также повышением эффективности лечения первичных ЗН, позволяющим больному «дожить» до развития второй и последующей опухолей [3].

Международное агентство изучения рака устанавливает следующие правила констатации первично-множественной опухоли: признание наличия двух или более первичных опухолей не зависит от времени, и первичной опухолью является то, что находится именно в первичном очаге поражения, без учета ее распространения, рецидива, метастаз. При отсутствии различий в гистологическом строении следует считать, что только одна опухоль возникла в органе или ткани [WHO, 1990].

Возникновение вторых злокачественных опухолей может быть обусловлено наличием генетически детерминированной предрасположенности к развитию опухолевых заболеваний, возрастом больного, полом, применением специфической терапии. Индуцированные вторые опухоли развиваются вследствие воздействия на организм человека облучения либо медицинских препаратов в результате диагностических и терапевтических мероприятий. Широкое и эффективное использование многокомпонентного, комбинированного и комплексного лечения неизбежно увеличивает опасность развития вторых ЗН, индуцированных облучением либо противоопухолевыми лекарствами [4].

1.2 Эпидемиология вторых злокачественных опухолей

1.2.1 Общая структура первых и вторых злокачественных опухолей

Чаще всего вторые опухоли развиваются после перенесенных гемобластозов: в 28,5% — после острых лейкозов и в 16,6% — после лимфом, а также после опухолей головного мозга в 21,3% [5].

Как показано в международном исследовании в Европе, включающем 16 540 пациентов, после терапии лейкозов и лимфом в детском возрасте в течение 30 лет наблюдения кумулятивное число вторых ЗН составило 2,4%, 12,7% и 2,5% (для лейкозов, ЛХ и НХЛ соответственно). Самыми частыми вторыми опухолями после лейкозов были опухоли ЦНС, НХЛ, рак щитовидной железы. После ЛХ чаще развивались рак щитовидной железы, рак молочной железы, новообразования кожи. Наиболее часто после НХЛ развивались рак щитовидной железы и опухоль ЦНС [6].

В исследовании Schmiegelow наблюдались 642 ребенка со вторыми злокачественными опухолями, развившимися после терапии ОЛЛ. В исследовании участвовали 18 медицинских центров в период между 1980 и 2007 гг. В 186 случаях развился вторичный ОМЛ, в 69 — МДС и в 116 — опухоль мозга (не менингиома). 85% пациентов с опухолями головного мозга получили краниальное облучение при лечении первого ЗН. Солидные опухоли ассоциировались с использованием циклофосфамида, а миелоидные новообразования — с ингибиторами топоизомеразы II и дозами метотрексата 25 мг/м^2 в неделю и меркаптопурина 75 мг/м^2 ежедневно [7].

В одном из исследований, имевшем под наблюдением 13 610 пациентов, перенесших ЗН в детском возрасте и имеющих 5-летнюю выживаемость, сообщалось о 488 случаях заболевания вторыми и последующими

опухолями у 428 пациентов. Однако количество вторых опухолей и их тип отличались в зависимости от первоначального диагноза, возраста пациента, особенностей лечения и генетических данных [8].

Наиболее часто опухоли головного мозга развиваются у больных с ОЛЛ и первичными опухолями ЦНС. Основную роль в генезе второй опухоли головного мозга играет ЛТ [9, 10]. На примере больных ОЛЛ исследовательской группы BFM продемонстрировано, что риск опухоли головного мозга в 19 раз превышает общепопуляционный [11].

Многие авторы отмечали повышенную заболеваемость опухолями головного мозга (главным образом глиальными опухолями, в отличие от высокого уровня заболевания вторичными менингиомами после первичных опухолей ЦНС) после ОЛЛ. Совокупная заболеваемость составляла менее 2%. Факторы риска включали краниальное облучение в суммарной дозе 24 Гр или полное облучение тела и возраст младше пяти лет на время лечения [13, 14, 15].

При наблюдении американскими исследователями в течение пяти лет 14 361 ребенка с ремиссией после терапии ЗН вторые опухоли ЦНС развились у 116 пациентов (0,8%). Наиболее важным фактором риска развития второй опухоли ЦНС признано наличие ЛТ первичного ЗН. Более высокий риск последующей глиомы отмечен у детей, получивших ЛТ в возрасте до пяти лет, возможно, вследствие большей чувствительности растущего мозга к облучению [16].

Сообщалось о необычно высокой заболеваемости (12,8%) опухолями головного мозга среди 52 пациентов, в лечение которых в дополнение к профилактическому облучению черепа в дозе 18 Гр и интратекальной химиотерапии был включен 6-меркаптопурин [17]. Примечательно было наличие высоких концентраций в эритроцитах тиогуанин-нуклеотидных метаболитов у детей, у которых развивались опухоли головного мозга.

НХЛ в качестве второй опухоли встречается крайне редко. По данным исследовательской группы BFM, вторичные НХЛ составили 0,4% от числа всех зарегистрированных пациентов с НХЛ [18,19].

В отличие от лейкозов, вторые солидные опухоли обычно возникают вследствие воздействия ЛТ [12, 14, 20, 21, 22]. Основными опухолями были рак молочной железы, саркомы костей и мягких тканей, рак кожи и щитовидной железы, которые появлялись со средним латентным периодом от 9,5 до более 16 лет и кумулятивной заболеваемостью 5,8% за 12 лет. В исследовании, включающем 885 девочек-подростков и женщин в возрасте до 30 лет, получавших химиолучевую терапию по поводу ЛХ, у 25 пациенток в последующем развился рак молочной железы и у одной

развился многоочаговый рак. Лучевая терапия является фактором риска рака молочной железы. Относительный риск был в 14 раз выше показателя риска для общей популяции женского пола. Показатель риска был особенно высок для пациентов, которые подверглись облучению в возрасте от 10 до 15 лет. Есть сообщения о развитии рака молочной железы после облучения ткани легких [12]. Воздействие антрациклиновых цитостатиков также может быть фактором риска рака молочной железы. Полагают, что аденокарцинома молочной железы может развиться вследствие облучения головы и шеи, несмотря на то, что дозы, приходящиеся на молочную железу, невысоки и составляют около 16 мГр [23].

Немецкими авторами был проведен обзор, анализирующий данные 46 публикаций на тему поздних эффектов ЛТ грудной клетки у детей, в которых подтвердилась высокая вероятность развития вторых опухолей [2].

Есть сообщения о раке молочной железы и об опухолях слюнных желез после воздействия низких доз облучения [25]. Сообщалось об аденокарциноме толстой кишки и печеночно-клеточной карциноме, развившихся после лечения опухоли Вильмса, включающего облучение, не используемое в настоящее время в терапии данной патологии [26, 27].

В исследовании Best сообщается о радиоиндуцированных вторых злокачественных опухолях после ЛХ в детском возрасте. При цитогенетическом обследовании пациентов было выявлено два варианта хромосомной аномалии 6q21, ассоциирующейся у детей с развитием вторых опухолей после ЛТ. Кумулятивная заболеваемость вторыми опухолями составила 18,4% за 30 лет после лечения ЛХ. Риск их развития ассоциировали с общей дозой радиотерапии, при этом определили обратную корреляцию с возрастом при лечении ЛХ [28].

1.2.2 Латентный период и кумулятивная частота развития вторых злокачественных опухолей

Вторые опухоли могут развиваться через любой промежуток времени от момента диагностики первого ЗН. Факторами, влияющими на длительность латентного периода, являются: а) возраст: пациенты подросткового возраста обычно имеют более короткий интервал до развития второй опухоли; б) тип проведенного лечения: терапия, включающая этопозид, может приводить к более быстрому развитию опухолей; в) интенсивность терапии: чем она выше, тем короче возможный латентный период. Как правило, латентный период до развития вторичного ОМЛ достаточно короткий и составляет 2–3 года, тогда как вторые солидные опухоли имеют более длительный латентный период (5–7 лет) [29].

По данным немецких и американских исследователей, кумулятивная частота развития второй опухоли в течение 20 лет после диагностирования ЗН в детстве составляет от 3% до 12% [1, 8, 12]. Другие крупные мультицентровые исследования в США, скандинавских странах и Великобритании показали, что риск развития вторых опухолей у лиц, перенесших ЗН в детском возрасте, превышает общепопуляционный в 3–6 раз. Кумулятивная заболеваемость вторыми опухолями составляет 3,5–5,1% к 25 годам наблюдения [30, 31, 32, 33].

Динамическое наблюдение в США группы из 25 965 пациентов, выживших после ЗН в детском возрасте, выявило 6-кратное повышение риска развития второй опухоли по сравнению с общей популяцией. Наибольший риск развития второй опухоли отмечен после ЛХ, саркомы Юинга, примитивной нейроэктодермальной опухоли и ретинобластомы. Риск развития вторых злокачественных опухолей сохраняется на протяжении десятилетий. Риск развития вторых опухолей был максимальным через 1–4 года с момента возникновения первичного ЗН и составлял 7,7%, постепенно уменьшаясь, и у лиц, наблюдавшихся более 20 лет, составлял 4,1% [30].

Риск развития вторых опухолей существенно повышается вследствие независимого или совокупного влияния мутагенного эффекта химиолучевого лечения, иммуносупрессивного действия терапии, имеющихся у части пациентов генетических или наследственных синдромов, связанных с повышенной вероятностью развития ракового заболевания. Известно, что в той или иной степени канцерогенным действием обладают следующие препараты: алкилирующие агенты (бусульфан, хлорамбуцил, циклофосфан, мелфалан, мустарген, препараты нитрозомочевины, прокарбазин, тиотепа); ингибиторы топоизомеразы (этопозид, тенопозид); препараты платины (цисплатин, карбоплатин) [34].

В исследовании Travis показано, что риск развития вторых злокачественных опухолей после излечения ЗН в детском возрасте ассоциируется с радиотерапией, химиотерапией и генетической предрасположенностью. Кумулятивная заболеваемость всеми видами второго рака в течение 30 лет после первого ЗН составила 20,5% (95% CI = 19,1%–21,8%) среди пациентов с 5-летней выживаемостью первого рака, получавших лечение в период 1970–1986 гг., и была выше у пациентов, которые получили ЛТ, чем у пациентов без ЛТ (~25% против 10%). Риск развития второй опухоли ассоциирован с ЛТ (RR = 2,7; 95% CI = 2,2–3,3). Радиотерапия ассоциируется с повышенным риском развития вторых опухолей ЦНС, костей, мягких тканей, рака щитовидной железы, кожи (не меланома). В этом же исследо-

вании сообщается о 2 742 пациентах с ЛХ, из которых 94% получали ЛТ, среди них развилось 149 случаев вторых опухолей, 30-летняя кумулятивная частота развития второй опухоли была 10,9% (95% CI = 8,3%–13,4%) для лиц мужского пола и 26,1% (95% CI = 22,4%–29,8%) для лиц женского пола. Наибольшим абсолютным избыточным риском развития явились следующие нозологии: опухоли костей, рак щитовидной железы, рак молочной железы. [35].

В исследовании «случай-контроль» в Германии у 328 пациентов, имевших вторые опухоли, оценивались шансы развития этой патологии в зависимости от применяемой терапии первой опухоли. Так, после лейкоза риск развития второй опухоли был связан с применением антиметаболитов (OR 17,2; 95% CI 1,7–17,7) и аспарагиназы (OR 4,3; 95% CI 1,7–11,0). После лечения солидных опухолей риск развития второй опухоли был связан с применением препаратов платины (OR 4,1; 95% CI 1,7–10,1). Вторые солидные опухоли преимущественно ассоциировались с ЛТ первой опухоли (OR 4,5; 95% CI 2,5–8,0) [36]. Дополнительными факторами риска являлись краниальное облучение, а также использование Г-КСФ для уменьшения длительности периодов фебрильной нейтропении [37, 38, 39].

Заболеваемость вторыми опухолями у пациентов с ОЛЛ, которых лечили в детском возрасте, заслуживает отдельного упоминания, потому что эта группа — наиболее многочисленный контингент населения, оставшийся в живых после рака в детстве. Показатель заболеваемости вторыми опухолями, по некоторым оценкам, равен 62 на 100 000 пациентов после ОЛЛ ежегодно, по сравнению с показателем 280 на 100 000 пациентов после ЛХ, с кумулятивной частотой развития вторых опухолей от 2,5% до 8,0% через 15 лет после постановки диагноза [13, 40].

Как показано в американском групповом исследовании, включающем динамическое наблюдение 8 831 ребенка с ОЛЛ [38], независимыми факторами риска вторых опухолей являются женский пол (RR 1,8), рецидив заболевания (RR 3,5) и краниальное облучение (RR 1,6), причем риск возрастал с увеличением дозы ЛТ. В другом мультицентровом американском исследовании, включающем 856 пациентов детского возраста с ОЛЛ, вторые опухоли развились у 44 (5,1%), причем риск второй опухоли был достоверно выше (p=0,04) у пациентов, получавших ЛТ. Частота выявления вторых опухолей зависит от длительности динамического наблюдения за пациентами. В клинике Святого Иуды исследователи наблюдали 2 169 пациентов, перенесших ОЛЛ в детском возрасте. Сроки наблюдения составили от 2,4 до 41,3 года (медиана времени наблюдения 18,7 года).

Кумулятивная частота развития вторых опухолей составила 4,17% в течение 15 лет наблюдения и 10,85% в течение 20 лет. Устойчивый рост этого показателя отмечался в течение 30 лет наблюдения [41].

Наблюдая 1 494 пациентов, получивших лечение ОЛЛ в детском возрасте, исследователи из Франции определили кумулятивную частоту развития вторичных гемобластозов: 1,8% через пять лет, 2,2% через 10 лет, 3,3% через 18 лет. Солидные опухоли встречались с частотой 0,2% через 5 лет, 2,8% через 10 лет, 6,2% через 15 лет. Кумулятивная частота развития вторых опухолей в течение 20 лет составила 1,7% [42].

В скандинавском исследовании Schmiegelow сообщается о 1 614 детях с ОЛЛ, у 20 из которых в последующем развились вторые опухоли с кумулятивным риском 1,6% в течение 12 лет после диагноза ОЛЛ. 9 из 16 пациентов со вторичным ОМЛ/МДС имели патологию хромосомы 7. Поддерживающая химиотерапия в виде приема внутрь 6-меркаптопурина и метотрексата явилась фактором повышенного риска развития вторых опухолей (p=0,02 для группы стандартного риска), равно как и наличие гиперплоидии при цитогенетическом исследовании (p=0,07). Это исследование показало, что продолжительность и интенсивность поддерживающей химиотерапии в детском возрасте оказывают влияние на риск развития вторых опухолей [43].

Развитие саркомы как второй опухоли прослеживается у 108 пациентов из 14 372, выживших после ЗН в детском возрасте. Повышенный риск сарком ассоциировался с ЛТ (RR 3,1; 95% CI = 1,5–6,0), а также с лечением высокими дозами антрациклинов (RR 2,3; 95% CI = 1,2–4,3) и алкилирующими агентами (RR 2,2; 95% CI = 1,1–4,5) [44,45].

Поскольку количество выживших пациентов после ТГСК увеличивается, посттрансплантационные злокачественные опухоли появляются как серьезное долговременное осложнение. Этиология, как принято считать, является многофакторной, некоторые из факторов риска могут быть сходны с таковыми при других вторых опухолях после стандартной химиотерапии и ЛТ без ТГСК. Гипотезы относительно дополнительных рисков включают иммунный дефицит, облучение (местное или всего тела), более высокие дозы химиотерапии, требуемые для миелоабляции, и связь с возможной генетической предрасположенностью. Общая кумулятивная частота развития посттрансплантационных злокачественных опухолей составляет 6,9% в течение 20 лет и увеличивается примерно по 2% за каждый последующий 5-летний период. Первоначально сообщалось, что пациенты, которые получили ТГСК, имеют 11-кратное увеличение частоты развития вторых ЗН, но при последующем динамическом наблюдении

сообщается, что количество вторых опухолей утроилось в течение 7-летнего периода [41].

Дети младше 10 лет во время ТГСК, вероятно, являются группой наибольшего риска. В одном из исследований сообщается о 36,6-кратном увеличении риска развития вторых опухолей у этих детей. Такие пациенты с ОЛЛ, получившие ТГСК, имеют 11-процентный риск вторичной солидной опухоли 15 лет спустя [46]. Другие исследования сообщают о 33-кратном увеличении риска, с частотой случаев в пределах 2,2–6,7% до 15 лет после трансплантации. Принимая во внимание кондиционирующую терапию перед ТГСК, не вызывает удивления, что МДС/ОМЛ является самой частой опухолью. Риск развития гемобластоза составляет 3–19,8% после минимального периода наблюдения в течение пяти лет после ТГСК. Имеется 300-кратный увеличенный риск по сравнению с общей популяцией. С 1994 г, когда началось праймирование стволовых клеток с этопозидом, было 5-кратное увеличение частоты развития вторичного МДС/ОМЛ по сравнению с риском у больных, получавших ТГСК до 1994 г. Имеется сообщение о злокачественной меланоме как самой частой солидной опухоли после ТГСК [47].

Есть данные о мультицентровом исследовании более 3 000 пациентов с ОЛЛ в детском возрасте, которым была выполнена ТГСК. В последующем у них диагностировали 25 случаев вторых солидных опухолей [14]. 24 случая (большинство из которых были карциномы щитовидной железы и опухоли головного мозга) развились у пациентов, которые получали облучение, и это подтверждает факт канцерогенного действия облучения.

При терапии Т-линейного ОЛЛ после достижения полной ремиссии у 21 из 1 376 пациентов диагностированы вторые опухоли. Кумулятивный риск второй опухоли в течение 15 лет составил 1,26%, 10-кратно превышая риск развития неоплазии в общей популяции. Развитие второй опухоли ассоциировалось с ТГСК и высокими кумулятивными дозами облучения головы, использованием этопозида и циклофосфамида [48].

В американском мультицентровом исследовании выявлен риск развития (от 4-кратного до 10-кратного) последующих опухолей после ТГСК в сравнении с общей популяцией. Актуриальная заболеваемость составила 3,5% в течение 10 лет, с увеличением до 12,8% в течение 15 лет среди реципиентов аллогенной ТГСК. Основными группами вторых опухолей были МДС/ОМЛ, лимфомы и солидные опухоли. Для развития МДС/ОМЛ и лимфом характерен более короткий латентный период, более длинный — для развития солидных опухолей [49].

В отличие от риска развития вторичных лейкозов, риск солидных опухолей может продолжать увеличиваться в течение долгого времени, хотя последние данные врачебных наблюдений на протяжении от 20 до 30 лет показали, что темп роста замедляется [50, 51].

1.2.3 Заболеваемость, смертность, выживаемость

Многоцентровое скандинавское наблюдение 47 697 детей и подростков в возрасте 0–19 лет в течение 1943–2005 гг. выявило в последующем 1 180 случаев асинхронного второго рака у 1 088 пациентов, SIR составил 3,3 (95% CI 3,1÷ 3,5). Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости был выше у получавших лечение в эру интенсивной мультиагентной химиотерапии (1975-2005) [52].

Исследователи из Великобритании проанализировали выживаемость, частоту рецидивов и отдаленные исходы у 272 пациентов, успешно пролеченных в возрасте до 21 года от ОМЛ. Выживаемость составила 97% в течение 10 лет наблюдения и 94% — в течение 20 лет. Зарегистрированы 10 вторых опухолей у восьми пациентов, четыре из которых получали ЛТ [42].

В исследовании Schmiegelow 5-летняя выживаемость составила около 90% у пациентов с менигиомой, ЛХ, КЩЖ, базальноклеточной карциномой, опухолями паротидных слюнных желез, и 68,5% ± 6,4% — для пациентов с НХЛ [53].

Вторые опухоли являются наиболее распространенной причиной смерти у длительно живущих пациентов после диагноза первого ЗН [54]. Так, исследователи из Канады провели анализ летальности среди лиц, перенесших ЗН в детском возрасте и не имеющих рецидивов в течение как минимум 5 лет. У этих лиц летальность оказалась в 9 раз выше, чем в общей популяции, за счет развития вторых ЗН, болезней сердечно-сосудистой и дыхательной систем [55]. При длительном наблюдении выживших после ОЛЛ в детском возрасте выявлено, что кумулятивная летальность через 25 лет от постановки диагноза составила 13%; летальность в основном была связана с рецидивами лейкоза и вторыми опухолями, из которых 53% составили опухоли ЦНС [56].

1.3 Вторичные лейкозы после терапии злокачественных новообразований и приобретенных апластических анемий

К группе вторичных лейкозов относятся индуцированные цитостатиками, радиацией и другими химическими мутагенами лейкозы, возникшие у больных другими формами гемобластозов, у лиц с другими

опухолями и неопухолевыми заболеваниями. Среди вторичных лейкозов наиболее часто регистрируется ОМЛ.

По данным исследователей из США, вторичные ОМЛ встречаются с частотой от 1% у детей до 27% у взрослых. ОМЛ являются самыми частыми гемопоэтическими вторыми опухолями и встречаются у 10-20% пациентов, перенесших ЗН в детском возрасте [1,57]. В детском возрасте вторичные ОМЛ наиболее часто возникают после лечения ОЛЛ. Риск развития вторичных ОМЛ варьирует в зависимости от вида предшествующего заболевания и его терапии, при этом он максимально высок при генетически детерминированной предрасположенности к развитию первично-множественных и вторичных опухолей [39,58,59]. По результатам одних исследований, мужчины и женщины имеют одинаковый риск развития вторичного ОМЛ, согласно другим, у женщин этот риск выше [1, 57, 59, 61].

В исследовании авторов из Германии показано, что ОМЛ как вторая опухоль ассоциировалась с использованием алкилирующих агентов (OR 8,5; 95% CI 1,0÷74,8), аспарагиназы (OR 6,8; 95% CI 2,3÷20,6) и препаратов платины (OR 4,5; 95% CI 1,5÷13,6) [62].

Вторичные лейкозы после терапии лимфом. Развитие ОМЛ после цитотоксической терапии впервые было описано у больных ЛХ, представляющих наиболее изученную группу в плане риска развития вторичного ОМЛ. Известно, что у больных ЛХ риск развития вторичного ОМЛ в 10–80 раз выше, чем в обычной популяции, он начинает расти через 2 года после окончания терапии и достигает максимума через 5–9 лет [63, 47, 64, 65]. Риск вторичного ОМЛ выходит на плато к 10 годам от постановки начального диагноза [12]. В пределах популяции девочки-подростки могут иметь более высокую степень риска, чем младшие пациенты [66].

Этиология развития ОМЛ после перенесенной ЛХ в детском возрасте достоверно связана с алкилирующими агентами, обычно используемыми в многоагентных химиотерапевтических режимах [11,12,47,67]. Также высокий риск был отмечен при использовании терапии с применением ломустина. Локальное облучение при ЛХ несет крайне низкий риск развития всех вариантов лейкоза вплоть до его полного отсутствия. Однако остается невыясненным, увеличивается ли риск развития вторичных лейкозов при комбинированном использовании ЛТ и ХТ [1, 59, 65, 68, 69, 70, 71].

В настоящее время есть публикации о случаях вторичного ОМЛ, связанных с применением ингибиторов топоизомеразы II в лечении НХЛ, и прогнозируется рост риска развития вторичных ОМЛ из-за увеличения использования эпиподофиллотоксинов. Применение алкилирующих пре-

паратов также способствует развитию вторичного ОМЛ при НХЛ, при которых, по данным различных авторов, риск развития вторичного ОМЛ в течение 10 лет колеблется от 4,6% до 8% [68, 69].

Вторичные лейкозы после терапии лейкозов как первой опухоли. Лечение лейкозов как первой опухоли также может приводить к развитию вторичного ОМЛ [60,70]. Так, у детей, находящихся в ремиссии ОЛЛ, кумулятивный риск развития вторичного ОМЛ составляет, по данным различных исследований, 0,24% в течение 20 лет наблюдения, 3,8% — в течение шести лет, 5,9% — в течение четырех лет, что выше, чем у взрослых [11, 60, 72]. При этом на долю вторичного ОМЛ, по разным данным, приходится 25,4% –26,8% [38, 41, 73].

Этот факт связывают с большими кумулятивными дозами эпиподофиллотоксинов (в частности этопозида) и их пролонгированным использованием в лечении детского ОЛЛ [11,60,70]. Однако результаты другой исследовательской группы из США не показали существенного различия в риске заболеваемости на протяжении шести лет после использования разных доз этопозида (от менее 1,5 г/м^2 поверхности тела до более 3 г/м^2) [74].

В клинико-фармакологическом исследовании, объединившем скандинавские страны, сообщается о повышенной заболеваемости вторичными ОМЛ у пациентов после ОЛЛ, в терапии которых использовали повышенные дозы антиметаболитов [75]. Были описаны случаи развития вторичного ОМЛ у больных, имеющих длительный период наблюдения после лечения острого промиелоцитарного лейкоза с использованием антрациклинов и цитарабина в сочетании с трансретиноевой кислотой или без нее. Заболеваемость колебалась от 1% и до 6,5% [76].

Вторичные лейкозы после проведения ТГСК. Поскольку количество пациентов после ТГСК увеличивается, посттрансплантационные злокачественные опухоли появляются как серьезное долговременное осложнение. В современных публикациях широко дискутируется степень риска развития вторичного ОМЛ после проведения ТГСК и его связь с миелоаблативными режимами ТГСК или с предшествующей химиотерапией [77]. Большинство исследователей поддерживают гипотезу, что определяющим фактором является терапия предшествующего заболевания. Так, у больных ЛХ не было получено достоверных различий между трансплантированными и нетрансплантированными больными. Кроме того, заболеваемость вторичными ОМЛ ниже при проведении аллоТГСК и у пациентов, получавших аутоТГСК в ранние сроки после лечения первой опухоли. Факторы, относящиеся непосредственно к ТГСК, могут модулировать этот риск, однако это требует дальнейшего подтверждения [77, 46].

О развитии вторичных ОМЛ после аутоТГСК по поводу лимфом сообщают авторы из разных стран [63, 47, 64]. В большом мультицентровом «случай-контроль» исследовании была дана характеристика этой патологии: время развития вторичного ОМЛ в среднем через 2,5 года после аутоТГСК, средняя выживаемость — 6 месяцев. Была найдена ассоциация между высоким риском развития вторичного ОМЛ и использованием алкилирующих агентов (циклофосфана, хлорамбуцила, прокарбазина, цисплатины, мелфалана, кармустина) до аутоТГСК, при этом риск возрастал с увеличением кумулятивной дозы препарата. Не было найдено ассоциации с терапией этопозидом даже при значительной кумулятивной дозе, а также с ЛТ до аутоТГСК у больных, получавших средние и высокие дозы облучения по поводу основного заболевания. Единого мнения по поводу лейкемогенного эффекта режимов кондиционирования и процедур забора стволовых клеток кроветворения, используемых для аутоТКМ, тоже нет. Одни исследователи описывают выраженную (или пограничную) ассоциацию между риском вторичного ОМЛ и кондиционированием с тотальным облучением тела, использованием вепезида, низким количеством инфузируемых клеток, более старшим возрастом на момент трансплантации (более 45 лет). Другие серии исследований не подтверждают этой информации. Так, при режимах кондиционирования с тотальным облучением тела, которые были использованы в основном для НХЛ, достоверных отличий в риске развития вторичного ОМЛ в группах, получавших и не получавших тотальное облучение тела, зафиксировано не было, за исключением той, в которой применяли высокие дозы облучения (более 13,2 Гр). Риск при аллоТГСК был достоверно выше, чем при аутоТГСК, однако при учете предтрансплантационных факторов терапии это различие ушло, а интенсивность режима химиотерапии до трансплантации оставалась независимым прогностически значимым фактором. Таким образом, предтрансплантационные факторы играют ведущую роль в развитии вторичных ОМЛ. Факторы, относящиеся непосредственно к ТГСК, могут модулировать этот риск, но это требует дальнейшего подтверждения.

В американском мультицентровом исследовании показана совокупная вероятность развития вторичного ОМЛ от 1,1% до 24,3% в течение от 20 до 43 месяцев после аутоТГСК [49].

Вторичные лейкозы после лечения приобретенных апластических анемий. Особое место в исследовании вторичного ОМЛ после ПАА занимает вопрос, является ли это заболевание результатом клональной эволюции ПАА или вызвано проведением иммунносупрессивной терапии [78]. Риск развития вторичного ОМЛ может составлять до 15% в те-

чение пяти лет, такие больные, как правило, имеют плохой ответ на ИСТ и длительно получают Г-КСФ [78,79]. По мнению исследователей из США, наиболее значительными факторами риска могут быть использование антитимоцитарного/антилимфоцитарного глобулина (ему инкриминируют влияние на возникновение вторичного ОМЛ в 10-20% случаев) и Г-КСФ (по данным некоторых авторов, использование этого препарата при ПАА может повышать частоту развития вторичного ОМЛ в два раза). При этом, если лейкемогенное действие АТГ/АЛГ возможно попытаться снизить путем одновременного назначения андрогенов, то от использования Г-КСФ при ПАА некоторые авторы вообще рекомендуют воздержаться [80, 81].

Один из дополнительных факторов, который может влиять на частоту регистрации вторичного ОМЛ после ИСТ, — сложность в дифференциальной диагностике ПАА с гипопластическим вариантом МДС, при котором изначально могут встречаться клональные поломки кариотипа при минимальных морфологических признаках МДС, что диктует необходимость проведения цитогенетических исследований костного мозга перед началом ИСТ у всех больных ПАА. С другой стороны, крайне низкая клеточность костного мозга может сделать цитогенетический анализ невыполнимым. В данной ситуации обнаружение мутации гена RUNX1 в 3-м, 4-м, 5-м и, реже, в 6-м, 7-м, 8-м экзонах тоже может указывать на вторичное происхождение ОМЛ [82].

Вторичные лейкозы после лечения карциномы щитовидной железы. Лейкоз как вторая опухоль после лечения КЩЖ с использованием радиоактивного йода — редкая патология, возникающая у 2% больных, которая впервые была описана в 1955 г. Большинство опубликованных в литературе случаев представлены острыми лейкозами, которые развились после больших кумулятивных доз I^{131}. Однако лейкемогенный риск, связанный с микродозами, тоже существует, хотя он предполагается на основании описания лишь единичных случаев [83].

Цитогенетические нарушения при вторичных ОМЛ. С середины 70-х гг, когда впервые были описаны цитогенетические изменения при вторичном ОМЛ, исследованиям в этом направлении уделяют большое внимание [84, 85, 86, 87, 88]. Считается, что вторичные ОМЛ можно разделить на две основные группы. Первая — это М1-М2 лейкозы по морфологии, в большинстве случаев характеризующиеся повреждением хромосом 5 и/или 7 и развивающиеся в течение 3–7 лет после воздействия алкилирующих агентов или радиации, часто после предшествующей фазы МДС. Вторая группа — М4-М5 лейкозы, возникающие через 2–3 года после использования ингибиторов ДНК топоизомеразы II и ассоциирующиеся во

многих случаях с транслокацией длинного плеча хромосомы 11 (11q23), приводящей к реаранжировке MLL гена [1, 39, 84, 87].

Для общей группы вторичного ОМЛ наиболее характерны комплексные нарушения кариотипа и гипоплоидия, а также достоверно чаще встречаются такие цитогенетические поломки, как моносомия 5 и 7, делеция 7q, аберрации, вовлекающие 17p, моносомия 18 [1,39]. В качестве поломок, характерных для вторичного ОМЛ, описаны t(1;3), t(9;11), t(11;19), а также транслокации, вовлекающие 11q23. При этом нарушения кариотипа наиболее часто развиваются после использовании ХТ (алкилирующих агентов или их комбинации с ингибиторами топоизомеразы II), чем после ЛТ (86% и 39% соответственно) [84, 21].

В исследовании Schmiegelow вторичные миелоидные неоплазии с моносомией 7/5q- ассоциировались с гиперплоидным кариотипом предшествующего ОЛЛ, а 11q23/MLL-реарранжировки — с первичным ОЛЛ с транслокациями t(9;22), t(4;11), t(1;19) и t(12;21) (p=0,03) [7].

В американском исследовании у пациентов после аутоТГСК, получивших лечение с алкилирующими агентами, вторичный лейкоз развивался через 4-7 лет. Большинство пациентов имели мультилинейную дисплазию. Выявлена высокая распространенность нарушений хромосомы 5 (−5/del[5q]) и хромосомы 7 (−7/del[7q]). После лечения препаратами ингибиторов топоизомеразы II латентный период до развития вторичного ОМЛ составил от шести месяцев до пяти лет, и наблюдалась ассоциация с хромосомными транслокациями 11q23 или 21q22 [90].

Несмотря на хорошо описанные в литературе цитогенетические ассоциации, до сих пор остается не ясным, может ли предшествующая ЛТ (изолированная или в комплексе с другими химиотерапевтическими агентами) коррелировать с определенными хромосомными аномалиями так же, как ятрогенное генотоксическое воздействие алкилирующими препаратами или ингибиторами топоизомеразы II [39].

При вторичном ОМЛ, развившемся после лечения ПАА с использованием ИСТ, в большинстве случаев наблюдается моносомия 7. Как установлено японскими и американскими исследователями, конверсия от нормального кариотипа к клональному у половины больных ПАА происходит в течение 2,5 лет, транзиторные поломки встречаются нечасто. При этом моносомия 7 и/или комплексные цитогенетические аберрации предопределяют большинство смертей, связанных с вторичным ОМЛ [78, 79].

Развитие вторичных ОМЛ после аутоТГСК по поводу лимфом было описано во многих работах [63, 47, 64]. В большом мультицентровом «случай-контроль» исследовании была дана характеристика этой пато-

логии: время развития вторичного ОМЛ в среднем через 2,5 года после аутоТГСК, средняя выживаемость — шесть месяцев. Клональные изменения кариотипа были найдены в 90% случаев, из них в 2/3 — делеции хромосомы 5 и/или 7. Двое больных (6%) имели сбалансированную транслокацию 11q23, из них только один получал этопозид перед ТГСК.

Лечение вторичных ОМЛ. Стратегия терапии вторичных ОМЛ длительное время предполагала рассматривать это заболевание как отдельную от *de novo* ОМЛ патологию. В 80-е годы в лечении этих пациентов использовали лишь витамины, иммуносупрессивные препараты и стероиды, поэтому полная ремиссия достигалась в 0-10% случаев. В 90-е годы стали применяться интенсивные режимы ХТ, что позволило достигнуть полной ремиссии у 75% больных, но из-за высокой биологической устойчивости лейкемического клона к химиопрепаратам улучшения общей и свободной от заболевания выживаемости получено не было, несмотря на включение в протоколы терапии высоких доз цитостатических химиопрепаратов [91].

По данным некоторых авторов, больные вторичным ОМЛ имеют низкие показатели долгосрочной выживаемости (около 30%), которые в целом ниже, чем при *de novo* ОМЛ у детей [91]. С другой стороны, довольно агрессивное противоопухолевое лечение первой опухоли в детском возрасте может затруднить достижение длительной ремиссии путем использования только химиотерапии, поэтому решен вопрос о целесообразности проведения аллогенной ТГСК [92]. По мнению других исследователей, пациенты с хорошим соматическим статусом и отсутствием предшествующей ОМЛ фазы МДС имеют одинаковый с *de novo* ОМЛ шанс на излечение при соответствующем цитогенетическом риске. Кроме того, прогностическое сходство наблюдается, если пациенты дополнительно стратифицируются на основе таких факторов, как морфология, иммунофенотипирование и профиль множественной лекарственной устойчивости. Это касается и вторичного острого промиелоцитарного лейкоза [93, 94].

В исследовании Schmiegelow 5-летняя выживамость при ОМЛ составила 18,1%±2,9%, причем 11,2% ± 2,9% для 125 пациентов с диагостированным ОМЛ до 2000 г. и 34,1% ± 6,3% для 61 пациента с диагнозом вторичного ОМЛ после 2000 г. (P <0,001) [53].

1.4 Карцинома щитовидной железы как вторая злокачественная опухоль у детей и подростков

КЩЖ у детей и подростков остается актуальной медицинской проблемой и привлекает внимание исследователей, прежде всего, в связи с высокой заболеваемостью после аварии на ЧАЭС у лиц, проживавших на тер-

риториях с высоким уровнем загрязнения техногенными радионуклидами. В докладе экспертной группы «Здоровье» Чернобыльского форума ООН сообщается, что облучение после аварии на ЧАЭС способствует повышенному риску развития КЩЖ у детей и подростков. Наибольшая величина риска радиационно-индуцированного КЩЖ наблюдается у лиц, которые были детьми и подростками на момент аварии и которые подверглись наибольшим уровням облучения от радиоактивных изотопов йода [113]. Значительный рост КЩЖ в основном связан с папиллярной формой, которая развивается из фолликулярных клеток, концентрирующих йод. Также и для КЩЖ как второй опухоли наиболее часто встречающимся гистологическим вариантом является папиллярная карцинома [104, 105].

КЩЖ практически не встречается в возрасте до 10 лет. Далее заболеваемость постепенно возрастает, составляя 70 случаев на миллион в возрасте около 50 лет, показывая явное преобладание у лиц женского пола [42]. В РБ эти показатели выше, и составляют у женщин 14,6 случаев на 100 000 населения, у мужчин — 3,6 на 100 000 [56, 114].

В этиологии КЩЖ могут лежать различные внутренние и внешние факторы, определяя не только частоту возникновения данной опухоли, но и ее определенный гистологический тип. Вопрос о КЩЖ у пациентов, получавших лечение по поводу ЗН в детском возрасте, стал актуальным после достижения долгосрочной выживаемости по основному заболеванию с использованием современных протоколов ХТ и ЛТ с конца 80-х годов прошлого столетия. В Беларуси этот факт по времени совпал с аварией на ЧАЭС.

Щитовидная железа — один из самых чувствительных к канцерогенным эффектам ионизирующей радиации органов. Значительно увеличен риск КЩЖ для маленьких детей, подвергнутых ионизирующей радиации, как показано и после атомной бомбардировки и в исследовании детей, которые были младше пяти лет во время воздействия радиации [95].

В общем, дети младше 10 лет — группа самого большого риска [96]. Это связывалось с известными возрастными изменениями клеточной пролиферации щитовидной железы. У женщин в общей популяции риск первичного рака щитовидной железы в три раза больше, чем у мужчин; такое же соотношение количества мужчин и женщин наблюдалось у лиц, подвергшихся ранее воздействию радиации. Показано, что вторые опухоли щитовидной железы, возникающие после ЛТ, линейно зависят от полученной дозы радиации с выравниванием (уплощением) кривой в дозах больше чем 30 Гр. Это может быть результатом ингибирования клеточной пролиферации после высоких доз радиации, которая предотвращает развитие расширенного злокачественного клона [97].

Риск формирования КЩЖ папиллярного строения значительно выше, если в анамнезе отмечена болезнь ЛХ, НХЛ или лейкоз [5]. Известно также, что частота развития КЩЖ после лимфомы Ходжкина в 18 раз выше, чем рак в общей популяции [20, 98].

При лучевой терапии области шеи и средостения при лимфомах в детском возрасте возможен 50-процентный риск гипотиреоза и 20-процентный риск узлового зоба в течение 20 лет [63].

После краниального облучения при ОЛЛ, при котором оцененная доза, пришедшаяся на щитовидную железу, может составлять 7,5% от всей дозы [99], сообщают о заболеваниях раком щитовидной железы [100, 101].

У детей и молодых взрослых, получавших лучевую терапию на область головы, шеи и верхней части грудной клетки по поводу доброкачественных состояний, риск развития дифференцированной КЩЖ значительно повышен через 10–19 лет с пиком через 20–30 лет от момента воздействия. Полихимиотерапия может не оказывать канцерогенного воздействия на щитовидную железу. На нее может неблагоприятно влиять не только ЛТ, при которой щитовидная железа непосредственно вовлекается в поле облучения или прилежит к полю облучения, но и рассеянное облучение на различные органы. Таким образом, КЩЖ может возникать у лиц, перенесших терапию по поводу ОЛ, которым проводилось краниальное облучение. Дозиметрические исследования, проведенные у детей после краниального облучения по поводу ОЛЛ в дозе 18 Гр, выявили дозу рассеянного облучения на щитовидную железу, варьирующуюся от 0,47–0,79 до 0,13–1,37 Гр, что превышает пороговое значение 0,1 Гр. При ЛТ на области шеи и средостения при лимфомах в детском возрасте риск рака щитовидной железы в 18 раз больше, чем в общей популяции. Возраст на момент проведения ЛТ служит фактором риска развития индуцированной КЩЖ: чем младше пациент, тем выше у него риск развития КЩЖ. Наиболее чувствительными к лучевому воздействию являются дети в возрасте до пяти лет. Большинство опухолей развивается через 10–19 лет от момента постановки диагноза первичного ЗН [34]. Хотя радиационно-индуцированная КЩЖ является часто регистрируемой второй опухолью, она редко бывает фатальной [95].

В исследовании Veiga и Bhatti среди 12 547 детей, перенесших ЗН в период 1970–1886 гг., в последующем выявлено 119 пациентов с раком щитовидной железы как второй опухоли. В течение тридцати лет после лечения первого ЗН кумулятивный риск развития рака щитовидной железы был 1,3% (95% CI 1,0÷1,6) для лиц женского пола и 0,6% (95% CI 0,4÷0,8) для лиц мужского пола. Сообщается о 2,4-кратном риске развития рака

щитовидной железы (95% CI 1,3÷4,5; p = 0,002) среди пациентов, которые получили ЛТ на область щитовидной железы в дозе 20 Гр или дозу менее 20 Гр у лечившихся алкалоидными агентами. Таким образом, сообщается об увеличении риска развития рака щитовидной железы при совокупном воздействии ЛТ и ХТ, включающем алкалоидные агенты (p (trend) = 0.03). Без химиотерапии риск увеличивается при использовании ЛТ в дозе 20 Гр и более на область щитовидной железы [102].

В мультицентровом «case-control» исследовании Kovalchik и Ronckers сообщается о повышенном риске развития рака щитовидной железы у пациентов, родившихся после 1970 г., в возрасте младше 15 лет на момент диагностики первого ЗН, если первым ЗН является ЛХ, у лиц женского пола, при наличии фоновой патологии щитовидной железы. Такая патология явилась наиболее весомым риск-фактором (RR 10,8; 95% CI 6,5–18,0) [103].

Диапазон вариантов индуцированного рака щитовидной железы весьма широк: от высокодифференцированных, которые являются высококурабельными, до плохо дифференцированной анапластической карциномы, которая ранее являлась самой частой и фатальной [95]. Наиболее часто встречающимся гистологическим вариантом вторичной КЩЖ является папиллярный рак — 78–95% от всех случаев заболевания [95, 104, 105].

Таким образом, обобщая все вышеизложенное, можно заключить, что вторые опухоли у детей, пролеченных от ЗН, встречаются с частотой, доходящей до 10–12%. Чаще всего вторые опухоли развиваются после перенесенных гемобластозов. Большинство этих опухолей являются индуцированными облучением либо противоопухолевыми лекарствами. На частоту развития вторых опухолей влияет полученная доза радиации при ЛТ. Пик латентного периода составляет от пяти до 20 лет после окончания лечения первого ЗН. По данным различных исследований, кумулятивная частота развития вторых опухолей у детей и подростков составляет от 3% до 12%, вторичного ОМЛ — от 0,24% до 5,9%, что выше, чем у взрослых. При этом доля вторичных ОМЛ составляет до 27%.

Выживаемость при первых ЗН, прежде всего при гемобластозах, продолжает увеличиваться и достигает 70–80%. Количество пациентов в группе риска развития вторых опухолей в течение жизни продолжает расти.

В настоящее время опубликованные данные о клинико-эпидемиологических характеристиках вторичных ОМЛ и других вторых злокачественных опухолей у детей и подростков в РБ отсутствуют, а по имеющимся международным публикациям отмечены значительные вариации.

ГЛАВА 2

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВТОРЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

2.1 Общая структура первых и вторых злокачественных новообразований у детей, подростков и молодых взрослых Республики Беларусь

За период с 1989 по 2007 гг. в РБ у 59 пациентов в возрасте от 1,5 года до 35 лет, получавших лечение по поводу ЗН в детском и подростковом возрасте, выявлена вторая злокачественная опухоль; у двух из них в этот временной период развилась третья опухоль. Относительный риск развития вторых злокачественных опухолей у лиц с ЗН в детском и подростковом возрасте в 43,3 раза выше по сравнению со здоровой популяцией (95% CI 33,5–56,9).

Синхронные вторые ЗН диагностированы в этот временной период у пяти пациентов в возрасте от 1,5 года до 17,5 года, у 54 — метахронные.

Характеристика пациентов с синхронными вторыми ЗН представлена в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1. Синхронные вторые опухоли у детей и подростков РБ, выявленные в 1989–2007 гг.

№	Возраст пациента на момент первого ЗН (годы)	Первое ЗН	Возраст пациента на момент второго ЗН (годы)	Второе ЗН	Латентный период (месяцы)
1	1,5	Нейробластома	1,5	Гонадобластома	0
2	12,8	Астроцитома	12,9	Остеосаркома	1

3	17,4	Карцинома щитовидной железы	17,6	Лимфома Ходжкина	2
4	16,1	Эпендимома	16,6	Остеосаркома	6
5	16,4	Лимфома Ходжкина	16,9	Карцинома щитовидной железы	6

Обращает на себя внимание развитие у двух пациентов с опухолями ЦНС синхронных остеосарком и у двух пациентов сочетание лимфомы Ходжкина и карциномы щитовидной железы.

Медиана латентного периода метахронных вторых ЗН составляет 7,9 года (минимум — 1,2 года; максимум — 18,4 года).

Структура первых и вторых ЗН представлена на рисунках 2.1.1 и 2.1.2.

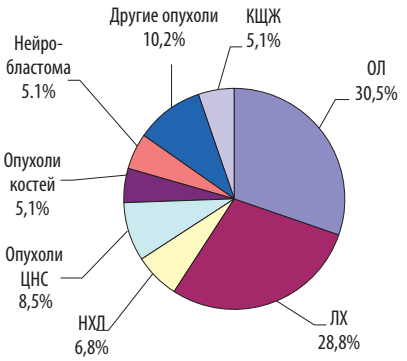


Рисунок 2.1.1. Общая структура первых ЗН у детей, подростков и молодых взрослых РБ со вторым ЗН (n=59)

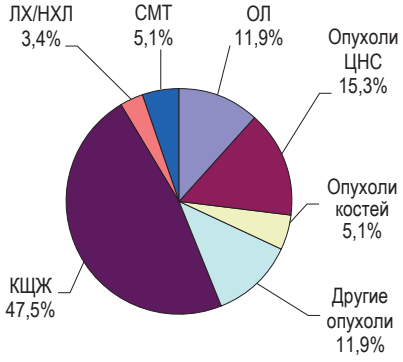


Рисунок 2.1.2. Общая структура вторых опухолей у детей, подростков и молодых взрослых РБ

Среди первых опухолей превалировали гемобластозы (66,1%): острый лейкоз диагностирован у 30,5% пациентов, лимфома Ходжкина 2–3 стадии составила 28,8% (рисунок 2.1.1), т. е. наиболее часто вторые опухоли развивались у пациентов с гемобластозами, что согласуется с данными литературы [5, 7]. Следует отметить, что ни один пациент с ЛХ не получал высокодозную терапию с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками.

Среди вторых злокачественных опухолей у детей, подростков и молодых взрослых РБ преобладает КЩЖ (47,5%) (рисунок 3.1.2), в то время как в мировой практике преобладают опухоли ЦНС [9, 10].

Частота развития вторых злокачественных опухолей в зависимости от первого ЗН представлена в таблице 2.1.2.

Таблица 2.1.2. Развитие вторых опухолей в зависимости от первого ЗН у детей, подростков и молодых взрослых в РБ

Нозологическая группа	Всего случаев первых ЗН (n)	Всего случаев вторых ЗН (n)	% развившихся вторых опухолей
Острый лейкоз (ОЛЛ/ОМЛ)	1637	18	0,98
Опухоли ЦНС	1389	5	0,34
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 развития случаев вторых ЗН в зависимости от нозологической формы первой опухоли показал, что наибольший процент вторых опухолей развивается после диагностики ЛХ в детском и подростковом возрасте — 1,73%.

Таблица 2.1.3. Структура заболеваемости вторыми опухолями в зависимости от первого ЗН у детей, подростков и молодых взрослых РБ в 1989–2007 гг.

Нозологическая группа первого ЗН	Нозологическая группа второго ЗН	Кол-во пациентов
Острые лейкозы:		**18**
ОЛЛ	Карцинома щитовидной железы	6
	ОМЛ	1
	Опухоли ЦНС	7
	ЛХ	1
	СМТ	1
	Опухоль почек	1
ОМЛ	Карцинома щитовидной железы	1
Лимфомы:		**21**

ЛХ	Карцинома щитовидной железы	13
	ОМЛ	1
	Опухоли гонад	1
	СМТ	1
	Рак молочной железы	1
НХЛ	Карцинома щитовидной железы	3
	ОМЛ	1
Солидные опухоли:		**20**
Опухоли ЦНС	Карцинома щитовидной железы	2
	Опухоли ЦНС	1
	Опухоли костей	2
Опухоли СНС	ОМЛ	1
	Карцинома кишечника	1
	Опухоли гонад	1
Опухоли костей	ОМЛ	1
	Опухоли костей	1
	Опухоли СНС	1
Саркомы мягких тканей	Карцинома щитовидной железы	2
	Опухоли ЦНС	1
	Опухоли гонад	1
Опухоли гонад	ОМЛ	1
Рак щитовидной железы	ОЛЛ	1
	ЛХ	1
	Карцинома желудка	1
Другие	Карцинома щитовидной железы	1
Всего		**59**

Таблица 2.1.4. Структура заболеваемости вторыми опухолями у пациентов после диагностики гемобластозов (ОЛ/лимфомы)

Нозологическая группа второго ЗН	Кол-во пациентов (n=39)	%
КЩЖ	23	59,0
Опухоли ЦНС	7	17,9
Гемобластозы (ОЛЛ/лимфомы)	4	10,3
Другие солидные опухоли	5	12,8

Как видно из таблиц 2.1.3 и 2.1.4, где представлена структура забо-

леваемости вторыми опухолями в зависимости от типа первого ЗН, после терапии гемобластозов наиболее часто в последующем развиваются КЩЖ (59%) и опухоли ЦНС (17,9%). В структуре вторых ЗН после ОЛЛ превалировали опухоли ЦНС (38,9%) и КЩЖ (33,3%), в то время как по данным мировой статистики — опухоли ЦНС, неходжкинские лимфомы и КЩЖ [6]. Мы не выявили ни одного случая неходжкинской лимфомы как второй опухоли после ОЛЛ в указанный временной период.

2.2 Латентный период и кумулятивная частота развития вторых злокачественных опухолей

Медиана латентного периода развития второй опухоли в общей группе (n=59) составила 7,19 года (минимум — 0,11 года; максимум — 18,4 года).

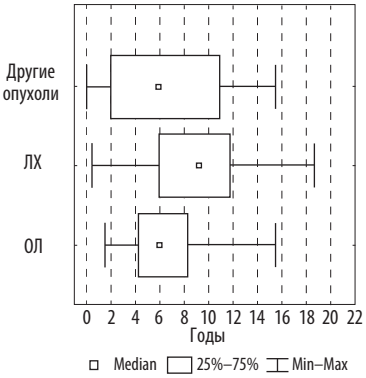


Рисунок 2.2.1. Латентный период развития второй опухоли в зависимости от типа первой опухоли

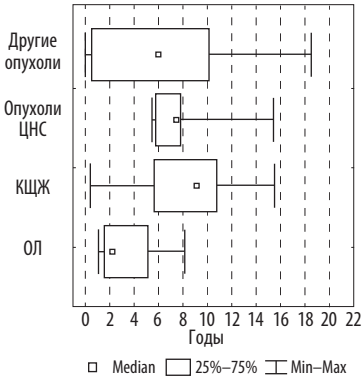


Рисунок 2.2.2. Латентный период развития второй опухоли в зависимости от ее типа

При этом медиана латентного периода развития вторых опухолей у пациентов, получавших лечение по поводу ЛХ в детском и подростковом возрасте, составила 9,32 года (медиана, минимум — 0,45 года; максимум — 18,4 года), что статистически значимо длиннее, чем у пациентов, получавших лечение по поводу ОЛ (медиана — 6,17 года; минимум — 1,44 года; максимум — 15,46 года; p=0,0477) и других опухолей, при которых медиана составила 6,04 года (минимум — 0,11 года; максимум — 15,44 лет) (p=0,09) (рисунок 2.2.1).

Вторичные лейкозы имели самый короткий латентный период (медиана — 2,25 года, минимум — 1,19 года; максимум — 8,19 года), по

сравнению с КЖЩ как второго ЗН (медиана — 9,2 года, минимум — 0,4 года; максимум — 5,6 года, p=0,0004), с опухолями ЦНС (медиана — 7,53 года, минимум — 5,49 года; максимум — 15,46 года, p=0,0089), а также по сравнению с другими типами вторых неоплазий (медиана 6,14 года, минимум — 0,11 года; максимум — 18,4 года) (рисунок 2.2.2).

Кумулятивная частота возникновения второй опухоли росла с течением времени после диагностики первой опухоли: через пять лет она составила 0,26± 0,07%, через 10 лет — 1,11±0,18%, через 15 лет — 2,0±0,32%, через 19 лет — 3,74±1,32 (рисунок 2.2.3).

Кумулятивная частота развития второй опухоли в течение 19 лет в зависимости от времени диагностики первого ЗН представлена в таблице 2.2.1. и на рисунке 2.2.4.

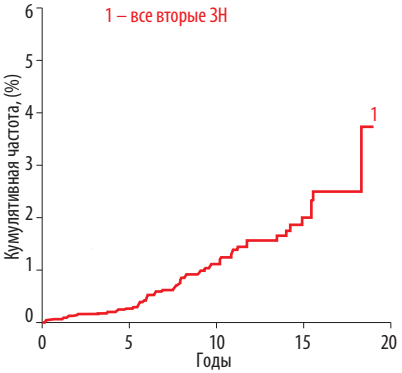


Рисунок 2.2.3. Кумулятивная частота развития вторых опухолей

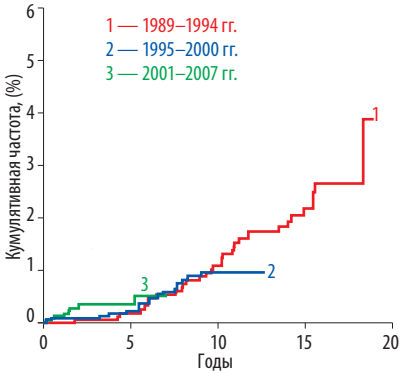


Рисунок 2.2.4. Кумулятивная частота развития вторых опухолей в зависимости от времени диагностики первого ЗН

Таблица 2.2.1. Кумулятивная частота развития вторых опухолей в различные временные периоды

Период диагностики первого ЗН	Через 5 лет (%)	Через 10 лет (%)	Через 15 лет (%)	Через 19 лет (%)
1989-1994 гг.	0,18±0,11	1,09±0,27	2,17±0,41	3,88±1,32
1995-2000 гг.	0,22±0,10	0,95±0,23		
2001-2007 гг.	0,30±0,13			

Не было выявлено статистически значимых различий в кумулятивной частоте развития второго ЗН в зависимости от времени диагностики первого (p=0,29), хотя отмечалась тенденция ее увеличения в первые пять лет у детей, заболевших в 2001–2007 гг. Кумулятивная частота развития второй опухоли у детей, подростков и молодых взрослых РБ в течение 19 лет после диагностики первого ЗН сопоставима с мировыми данными [12].

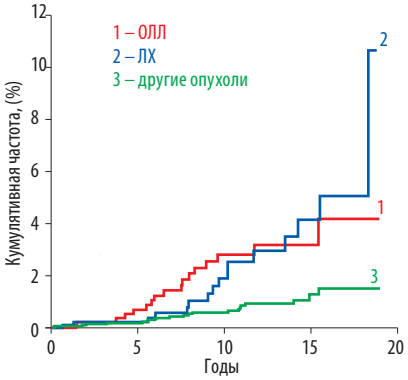


Рисунок 2.2.5. Кумулятивная частота развития вторых ЗН в зависимости от типа первой опухоли

Кумулятивная частота развития второй опухоли в течение 5, 10, 15 и 19 лет после диагностики ЛХ составила 0,22±0,15%, 1,9±0,66%, 4,15±1,22%, 10,65±5,76% соответственно, после ОЛЛ – 0,69±0,31%, 2,81±0,73%, 3,18±0,82% и 4,18±1,29% соответственно, после других ЗН – 0,18±0,07%, 0,58±0,14%, 1,26 ±0,32% и 1,5±0,4% соответственно (рисунок 2.2.5).

При анализе различий в кумулятивной частоте развития второй опухоли в зависимости от типа первой были выявлены более высокие показатели через 10 лет после диагностики ЛХ (p<0,001) и в период 5–10 лет после диагностики ОЛЛ (p<0,0001) по сравнению с другими ЗН (рисунок 2.2.3), которые не превышают аналогичные показатели других стран [12].

Установлено, что дети и подростки с ЛХ как первой опухолью, получившие лучевую терапию в дозе более 30 Гр в шесть раз чаще были подвержены развитию второго злокачественного заболевания, чем получившие ЛТ в дозе менее 30 Гр (p<0,0001).

Кумулятивная частота развития ОЛ как второго ЗН увеличивается в два раза через 10 лет по сравнению с первым 5-летним периодом после диагностики первого ЗН и остается практически неизменной в течение последующих девяти лет. Кумулятивная частота развития КЩЖ через 10 лет после диагностики первого ЗН увеличивается в 6 раз по сравнению с первым 5-летним периодом и продолжает возрастать в последующие девять лет (p=0,0210) (таблица 2.2.2.).

Таблица 2.2.2. Кумулятивная частота развития второго ЗН

Нозологическая форма	Через 5 лет (%)	Через 10 лет (%)	Через 15лет (%)	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
КЩЖ	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

Не установлено зависимости кумулятивной частоты развития второго ЗН от пола и возраста у детей и подростков. Высокая кумулятивная частота развития второго ЗН после ЛХ и ОЛЛ, диагностированных в детском и подростковом возрасте, а также длительный латентный период развития второго ЗН после этих нозологий (медиана 9,23 года с максимумом 18,4 года и медиана 6,17 года с максимумом 15,5 года соответственно) обуславливают необходимость пересмотра организационно-методических основ диспансерного наблюдения пациентов, перенесших ЗН в детском и подростковом возрасте, с целью раннего выявления второго ЗН (динамическое наблюдение в течение всей жизни с установлением сроков обязательного проведения комплексного клинико-инструментального обследования с учетом органов и систем, наиболее подверженных развитию второй опухоли).

2.3 Заболеваемость, смертность, выживаемость

Из 59 случаев вторых опухолей 48 (81,3%) развились у пациентов в возрасте до 19 лет. Заболеваемость вторыми опухолями в период 2001–2007 гг. в возрастной группе 0–19 лет достоверно ($p<0,05$) выше, чем в 1995–2000 гг.: стандартизованное отношение заболеваемости (SIR) составило 210,0% (95% CI 139,0÷282,0) (таблицы 2.3.1 и 2.3.2). При этом изменилось соотношение полов от явного преобладания девочек в 1995–2000 гг. к примерно одинаковой заболеваемости лиц обоих полов в 2001–2007 гг. ($p<0,01$).

Таблица 2.3.1. Заболеваемость вторыми опухолями

Параметры	1989–1994 гг.	1995–2000 гг.	2001–2007 гг.	1989–2007 гг.
Случаи (n)	0	18	41	59
Случаи (0–19 лет)	0	15	33	48

Отношение м/д (0–19 лет)	–	0,67	1,06	0,92
Грубый интенсивный показатель (0–19 лет)	–	0,090	0,192	0,092 (0,066–0,118)
Стандартизованный показатель (0–19 лет)	–	0,077	0,176	0,083 (0,059–0,107)

Таблица 2.3.2. Фактические и ожидаемые случаи заболевания вторыми опухолями в РБ в 1995–2000 и 2001–2007 гг. в возрастной группе 0–19 лет

Возраст, лет	Фактические случаи в 1995–2000 гг.	Ожидаемые случаи в 2001–2007 гг.	Фактические случаи в 2001–2007 гг.	Стандартизованное отношение заболеваемости (SIR) (95%CI)
	n	n	n	%
0	0	0	0	–
1–4	0	0	3	–
5–9	4	3,50	7	200,0 (52,0÷348,0)
10–14	5	4,86	9	370,0 (249,0÷491,0)
15–19	6	7,32	14	190,0 (90,0÷290,0)
Итого	15	15,69	33	210,0 (139,0÷282,0)

Претерпела изменение и структура заболеваемости вторыми опухолями по периодам. В 2001–2007 гг. увеличилась заболеваемость ОЛ, опухолями ЦНС, КЩЖ (таблица 2.3.3).

Из 21 умершего от вторых опухолей 14 (66,7%) пациентов умерли в возрасте до 19 лет (таблица 2.3.4). При этом показатели смертности были выше в 2001–2007 гг. по сравнению с предыдущим периодом.

Соответственно изменениям в структуре заболеваемости вторыми опухолями наблюдался рост смертности при ОЛ, опухолях ЦНС (таблица 2.3.5).

Таблица 2.3.3. Структура заболеваемости вторыми опухолями по периодам

Вторая опухоль	1995–2000 гг.		2001–2007 гг.		1995–2007 гг.	
	n	%	n	%	n	%
Острый лейкоз (ОЛЛ/ОМЛ)	1	5,6	6	14,6	7	11,9
Лимфома (ЛХ/НХЛ)	1	5,6	1	2,4	2	3,4
Опухоль ЦНС	2	11,1	7	17,1	9	15,3

Опухоль костей	1	5,6	2	4,9	3	5,1
Саркома мягких тканей	2	11,1	1	2,4	3	5,1
КЩЖ	9	50,0	19	46,3	28	47,5
Другие опухоли	2	11,1	5	12,2	7	11,9
Всего	18	100	41	100	59	100

Таблица 2.3.4. Смертность от вторых опухолей

Параметры	1989–1994 гг.	1995–2000 гг.	2001–2007 гг.	1989–2007 гг.
Случаи	0	8	13	21
Случаи (0–19 лет)	0	5	9	14
Отношение м/д (0–19 лет)	–	0,25	0,50	0,40
Грубый интенсивный показатель (0–19 лет)	–	0,030	0,050	0,027 (0,012–0,047)
Стандартизованный показатель (0–19 лет)	–	0,025	0,052	0,024 (0,011–0,037)

Таблица 2.3.5. Структура смертности от вторых опухолей по периодам

Вторая опухоль	1995–2000 гг.		2001–2007 гг.		1995–2007 гг.	
	n	%	n	%	n	%
Острый лейкоз (ОЛЛ/ОМЛ)	1	4,8	2	9,5	3	14,3
Лимфома (ЛХ/НХЛ)	1	4,8	0	0	1	4,8
Опухоль ЦНС	1	4,8	4	19,1	5	23,8
Опухоль костей	1	4,8	2	9,5	3	14,3
Саркома мягких тканей	1	4,8	1	4,8	2	9,5
КЩЖ	2	9,5	2	9,5	4	19,1
Другие опухоли	1	4,8	2	9,5	3	14,3
Всего	8	38,1	13	61,9	21	100

Основными причинами смерти являются первичная резистентность второй опухоли к проводимому лечению (n=9) и рецидив/прогрессия второй опухоли (n=6) (таблица 2.3.6). Умерли оба пациента, у которых развилась третья опухоль.

Таблица 2.3.6. Причины смерти в группе больных со вторыми опухолями

Причины смерти	1989–1994 гг.	1995–2000 гг.	2001–2007 гг.	1989–2007 гг.
Смерть, связанная со второй опухолью и ее лечением	0	7	10	17
Смерть до начала спецлечения	0	0	1	1
Смерть на этапе индукции ремиссии	0	1	0	1
Смерть вследствие первичной резистентности	0	3	6	9
Смерть от рецидива/ прогрессии	0	3	3	6
Смерть, связанная с первой опухолью	0	1	1	2
Смерть от третьей опухоли	0	0	2	2

Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости и смертности вторыми опухолями в группе 0–19 лет представлен на рисунке 2.3.1.

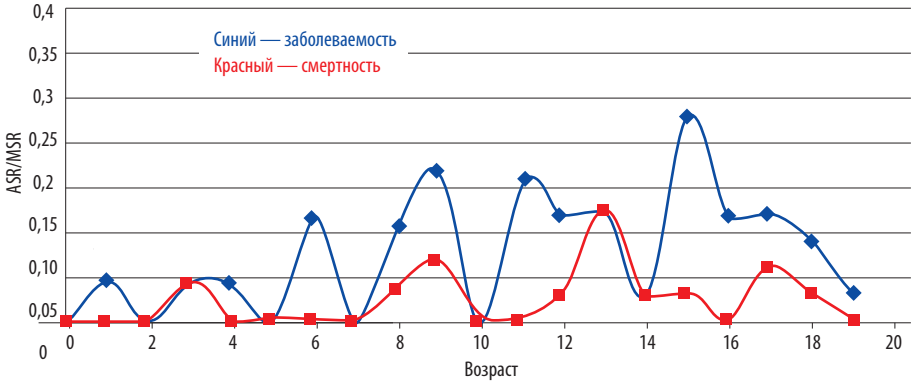


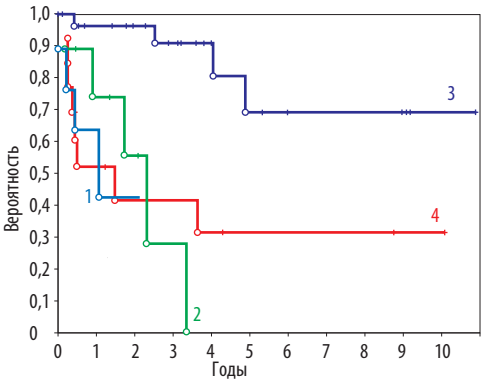
Рисунок 2.3.1. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости (ASR) вторыми опухолями в группе 0-19 лет и смертности (MSR) от них

В 2001–2007 гг. одногодичная и 5-летняя общая выживаемость больных со вторыми опухолями повысилась (p=0,0453) до 84% и 51% соответственно по сравнению с предыдущим периодом (таблица 2.3.7).

Таблица 2.3.7. Общая выживаемость больных со вторыми опухолями

Общая выживаемость	1989–1994 гг.	1995–2000 гг.	2001–2007 гг.	1989–2007 гг.
1 год	–	66,67	84,01	77,72
5 лет	–	44,44	51,18	46,54
10 лет	–	44,44	–	46,54

При анализе общей выживаемости в основной группе пациентов, у которых развились вторая и последующие опухоли после лечения ЗН в детском возрасте, выявлено, что самый низкий показатель имеет место при опухолях ЦНС, самый высокий — при КЩЖ (p=0,038) (рисунок 2.3.2).



1. ОЛ/лимфомы n=9, живы 5, OS=0,42±0,16 медиана наблюдения 6 мес. (1–744 дн.)

2. Опухоли ЦНС n=9, живы 4, OS=0,00±0,00 медиана наблюдения 6,3 мес. (69–1223 дн.)

3. КЩЖ n=28, живы 24, OS=0,69±0,09 медиана наблюдения 38,4 мес. (1–3973 дн.)

4. Другие опухоли n=13, живы 5, OS=0,31±0,13 медиана наблюдения 6,1 мес. (88–3678 дн.)

2 & 3 p=0,038
1 & 3 p=0,042

Рисунок 2.3.2. Общая выживаемость больных вторыми опухолями в зависимости от типа второй опухоли

ГЛАВА 3

ВТОРИЧНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И ПРИОБРЕТЕННЫХ АПЛАСТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

3.1 Частота возникновения вторичных острых лейкозов у детей и подростков Республики Беларусь, характеристика предшествующих заболеваний и их лечение

В РБ за период с 1989 по 2007 гг. вторичный ОМЛ выявлен у 6 из 8 377 пациентов после терапии ЗН, и у 3 из 136 — после терапии приобретенных апластических анемий. Таким образом, частота развития вторичного ОМЛ после терапии ЗН составляет 0,07%, после терапии ПАА — 2,2%. В структуре всех ОМЛ доля вторичного ОМЛ составила 2,5% (9 из 360 зарегистрированных случаев). Все вторичные ОМЛ за указанный период развились без предшествующей фазы МДС. Единственный случай вторичного острого лимфобластного лейкоза, который мы наблюдали, развился после терапии рака щитовидной железы.

Медиана латентного периода до выявления вторичного ОЛ составила 2,25 года (минимум — 1,20 года; максимум — 8,19 года), при вторичных ОМЛ — 1,78 года (минимум — 1,19 года; максимум — 7,65 года), при вторичных ОМЛ после диагностики ПАА — 3,11 года (минимум — 2,49 года; максимум — 3,73 года). Латентный период вторичного ОЛЛ составил 8,18 года.

3.2 Клинико-лабораторная характеристика вторичных острых лейкозов

Для уточнения особенностей вторичных острых лейкозов проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик вторичных ОМЛ и *de novo* ОМЛ.

3.2.1 Сравнительная клинико-лабораторная характеристика вторичных ОМЛ и общей группы *de novo* ОМЛ

Как видно из таблицы 3.2.1.1, в группе вторичных ОМЛ отмечается преобладание девочек (соотношение мальчики/девочки составило 0,5), а в группе пациентов с *de novo* ОМЛ преобладают мальчики (соотношение мальчики/девочки составило 1,37), статистически значимых различий не найдено, p=0,28. При сравнении возрастных характеристик выявлено преобладание пациентов в возрастной категории от трех до 10 лет (55,6%) при вторичном ОМЛ, в сравнении с *de novo* ОМЛ статистически незначимое. Медиана возраста при вторичном ОМЛ составляет 9,7 года против 10,9 года при *de novo* ОМЛ (p=0,53). При сравнении клинических проявлений (поражение ЦНС, хлоромный рост, гепато- и спленомегалия) достоверных различий не выявлено (p>0,5). По морфологической характеристике не обнаружено преобладания каких-либо FAB-вариантов при *de novo* ОМЛ в сравнении с вторичным ОМЛ. При сравнении лабораторных показателей периферической крови не выявлены статистически значимые различия по количеству лейкоцитов, тромбоцитов и уровню гемоглобина (p>0,3) (таблица 3.2.1.1).

Таблица 3.2.1.1. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов со вторичными ОМЛ и общей группы *de novo* ОМЛ

Показатели		Вторичный ОМЛ		*de novo* ОМЛ		p
		n	%	n	%	
Всего пациентов		**9**	**100**	**128**	**100**	
Пол	Мальчики	3	33,3	74	57,8	0,28
	Девочки	6	66,7	54	42,2	
Возраст	До 1 года	0	0	7	5,5	0,95
	>1 и ≤3	0	0	14	10,9	0,63
	>3 и ≤10	5	55,6	33	25,8	0,12
	>10 и ≤15	1	11,1	43	33,6	0,23
	>15	3	33,3	31	24,2	0,54
	Me (лет) (min–max)	9,7 (6,3–18,4)		10,9 (0,02–18,7)		0,53
Поражение ЦНС		1	11,1	5	3,9	0,86
Хлоромный рост		0	0	9	7,0	0,90
Гепатомегалия ≥3см		4	44,4	41	32,0	0,69

Спленомегалия ≥3см		3	33,3	24	18,8	0,53
Морфология	M0	1	11,1	6	4,7	0,95
	M1	3	33,3	27	21,1	0,66
	M2	3	33,3	37	28,9	0,92
	M3	0	0	25	19,5	0,31
	M4	1	11,1	16	12,5	0,69
	M5	1	11,1	13	10,2	0,63
	M6	0	0	3	2,3	0,48
	MX	0	0	1	0,8	0,08
	M1-M2	6	66,7	64	50,0	0,53
	M4-M5	2	22,2	29	22,7	0,70
Показатели периферической крови	Лейкоциты×10^9/л, Me (min-max)	3,5 (1,3–300)		12,6 (0,6–292)		0,42
	Тромбоциты×10^9/л, Me (min-max)	76 (27–263)		39,5 (1–888)		0,45
	Гемоглобин г/л, Me (min-max)	87 (75–120)		88 (42–151)		0,95

С целью уточнения генетических особенностей вторичных ОМЛ в сравнении с *de novo* ОМЛ проведен молекулярно-генетический анализ (таблица 3.2.1.2). Материал для генетического анализа был доступен только у 7 пациентов из 9 в группе вторичных ОМЛ. При сравнении обнаружено статистически значимое (p=0,002) превышение моносомии 7 при вторичных ОМЛ (42,9%) в сравнении с *de novo* ОМЛ (4,7%). При вторичных ОМЛ встретился один случай редкой хромосомной аберрации — del(7q)(q22q34).

Таблица 3.2.1.2. Сравнительный анализ распределения хромосомных аберраций у пациентов со вторичными ОМЛ и общей группы *de novo* ОМЛ

Хромосомные аберрации/ химерные онкогены	Вторичный ОМЛ (n=9)		*de novo* ОМЛ (n=128)		p
	n	%	n	%	
Выполнен генетический анализ	**7**	**100**	**128**	**100**	
Нормальный кариотип 46XY/46XX	2	28,6	24	18,7	0,88
t(8;21) (AML1/ETO)	0	0	21	16,4	0,53
inv(16)/t(16;16) (CBFβ/MYH11)	0	0	5	3,9	0,62
t(9;11) (MLL/AF9)	1	14,3	11	8,6	0,87

11q23 (кроме t(9;11)) (MLL аномалии)	0	0	14	10,9	0,77
Патология хромосомы 7	4	57,1	6	4,7	<0,0001
Моносомия 7	3	42,9	6	4,7	0,002
• del(7q)(q22q34)	1	14,3	0	0	0,06
• Трисомия 8	0	0	14	10,9	0,77
t(15;17) (PML/RARα)	0	0	24	18,7	0,45
Комплексные	0	0	20	15,6	0,56

В нашем исследовании только один пациент получал предшествующую противоопухолевую терапию с изолированным использованием ингибиторов топоизомеразы II, все остальные — в комбинации с алкилирующими агентами и/или ЛТ. Среди пациентов, у которых вторичные ОМЛ развились после терапии с использованием алкилирующих препаратов в сочетании с ингибиторами топоизомеразы II (n = 2), у одного была выявлена транслокация t(9;11) с аномалией региона 11q23 и у одного — моносомия 7. После ИСТ по поводу ПАА у всех 3 больных были зарегистрированы аномалии с вовлечением хромосомы 7 (моносомия 7 — у 2 пациентов, делеция 7q — у 1) (таблица 3.2.1.3).

Таблица 3.2.1.3. Сравнительный анализ распределения хромосомных аберраций у пациентов со вторичными ОМЛ

Хромосомные аберрации/ химерные онкогены	После ЗН	После ПАА	p (точный тест Фишера)
Всего	**4**	**3**	
Патология хромосомы 7	1	3	0,14
t(9;11) (MLL/AF9)	1	0	1,00
Нормальный кариотип 46XY/46XX	2	0	0,40

Для иллюстрации вышеуказанного материала, с учетом редкости патологии, приводим клинический случай.

Клинический случай

Мальчику в возрасте 5,5 года был выставлен диагноз приобретенной трехростковой апластической анемии, в связи с чем были проведены 2 курса иммуносупрессивной терапии, включающей в себя антитимоцитарный глобулин и циклоспорин. У пациента был достигнут частичный ответ на проводимую терапию. В течение двух лет периодически проводилась гемокомпонентная заместительная терапия, терапия персистирующей

цитомегаловирусной инфекции. Спустя 2,5 года после диагностики ПАА у пациента появились жалобы на множественные геморрагические высыпания в виде петехий и экхимозов, носовые кровотечения, подъем температуры тела до фебрильных цифр. При объективном осмотре обращали на себя внимание выраженный геморрагический синдром, гиперплазия десен, гепатоспленомегалия (печень пальпировалась на 4 см ниже реберной дуги, селезенка — на 3 см). Поражения ЦНС не отмечалось, равно как отсутствовал и хлоромный рост опухоли. В общем анализе крови лейкоциты составляли $7{,}9\times10^9$/л, гемоглобин — 78 г/л, тромбоциты — 27×10^9/л, бластные клетки — 5%. В миелограмме обнаружено 34% бластных клеток, которые по морфологии соответствовали М1 варианту по ФАБ-классификации. При цитохимическом исследовании пероксидаза была положительной в 19% бластных клеток, липиды — в 40%, гликоген диффузный и мелкогранулярный — в 20%. При проведении цитогенетического исследования клеток костного мозга была выявлена моносомия 7 хромосомы и мутация в 4 экзоне гена RUNX1. Таким образом, был выставлен диагноз: вторичный ОМЛ, М1 вариант, период разгара. Пациент получил лечение по программе ОМЛ-ММ, согласно протоколу для группы высокого риска. После первого курса химиотерапии была достигнута ремиссия заболевания, в миелограмме определялось 4% бластных клеток. Через 2,5 месяца после диагностики вторичного ОМЛ была выполнена неродственная частично не совместимая аллогенная трансплантация костного мозга. Цитопенический синдром сохранялся 17 дней, клинических проявлений РТПХ не отмечалась. Осложнениями ТКМ были геморрагический цистит, цитомегаловирусная инфекция, герпетическая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 6-го типа. Проводился цитогенетический мониторинг моносомии 7. Спустя два месяца в костном мозге был отмечен полный химеризм, моносомия 7 не выявлена. В результате проведенного программного лечения пациент находится в полной продолжительной ремиссии более пяти лет.

3.2.2 Сравнительная клинико-лабораторная характеристика вторичных ОМЛ и группы высокого риска *de novo* ОМЛ

Учитывая, что при проведении сравнительного анализа клинико-лабораторных характеристик вторичных ОМЛ и *de novo* ОМЛ не получено достоверных различий, выполнен анализ клинико-лабораторных показателей пациентов со вторичными ОМЛ в сравнении с пациентами группы высокого риска *de novo* ОМЛ как сопоставимых в соответствии с критериями протокола ОМЛ-ММ. Как видно из данных, представленных

в таблице 3.2.2.1, не было выявлено достоверных различий (p>0,05) по половозрастным показателям, клинической манифестации заболевания, морфологической характеристике. Следует отметить, что у пациентов со вторичным ОМЛ, развившимся после перенесенного ЗН, превалировали М1- и М2-варианты (4 случая из 6), а в случае возникновения вторичного ОМЛ после ПАА преобладал М1-вариант (2 случая из 3). Также не выявлено статистически значимых различий при сравнении лабораторных показателей периферической крови в этих группах.

Таблица 3.2.2.1. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов со вторичными ОМЛ и группы высокого риска *de novo* ОМЛ

Показатели		Вторичный ОМЛ		*de novo* ОМЛ высокого риска		p
		n	%	n	%	
	Всего пациентов	**9**	**100**	**40**	**100**	
Пол	Мальчики	3	33,3	24	60	0,28
	Девочки	6	66,7	16	40	
Возраст	До 1 года	0	0	5	12,5	0,61
	>1 и ≤3	0	0	8	20	0,33
	>3 и ≤10	5	55,6	9	22,5	0,12
	>10 и ≤15	1	11,1	9	22,5	0,76
	>15	3	33,3	9	22,5	0,80
	Me (лет) (min-max)	9,7 (6,3–18,4)		7,7 (0–18)		0,53
Поражение ЦНС		1	11,1	3	7,5	0,75
Хлоромный рост		0	0	3	7,5	0,94
Гепатомегалия ≥3см		4	44,4	16	40	0,90
Спленомегалия ≥3см		3	33,3	14	35	0,77
Морфология	M0	1	11,1	3	7,5	0,75
	M1	3	33,3	12	30	0,96
	M2	3	33,3	7	17,5	0,43
	M4	1	11,1	8	20	0,88
	M5	1	11,1	7	17,5	0,98
	M6	0	0	3	7,5	0,94
	M7	0	0	0	0	–
	MX	0	0	0	0	–

Показатели периферической крови	Лейкоциты×10^9/л, Me (min-max)	3,5 (1,3–300)	12,5 (0,6–202)	0,42
	Тромбоциты×10^9/л, Me (min-max)	76 (27–263)	46,5 (1–390)	0,45
	Гемоглобин г/л, Me (min-max)	87 (75–120)	90 (60–131)	0,95

При анализе распределения хромосомных аберраций обнаружено статистически значимое преобладание патологии хромосомы 7 при вторичных ОМЛ (p=0,01) в сравнении с группой высокого риска *de novo* ОМЛ преимущественно за счет моносомии 7 (42,9% против 15%, p=0,08). В группе высокого риска *de novo* ОМЛ в 35% случаев отмечена аберрация 11q23 (p=0,06) и в 37,5% комплексные хромосомные аберрации (p=0,05) (таблица 3.2.2.2).

Таблица 3.2.2.2. Сравнительный анализ распределения хромосомных аберраций у пациентов со вторичными ОМЛ и группы высокого риска *de novo* ОМЛ

Хромосомные аберрации/ химерные онкогены	Вторичный ОМЛ (n=9)		*de novo* ОМЛ высокого риска (n=40)		p
	n	%	n	%	
Выполнен генетический анализ	**7**	**100**	**40**	**100**	
Нормальный кариотип 46XY/46XX	2	28,6	4	10	0,17
t(9;11) (MLL/AF9)	1	14,3	3	7,5	0,55
11q23 (кроме t(9;11)) (MLL аномалии)	0	0	14	35	0,06
del (5)/-5	0	0	5	12,5	0,32
Патология хромосомы 7	4	57,1	6	15	0,01
Моносомия 7	3	42,9	6	15	0,08
del(7q)(q22q34)	1	14,3	0	0	0,02
Трисомия 8	0	0	4	10	0,38
Комплексные	0	0	15	37,5	0,05

С учетом полученных выше данных выполнен анализ результатов лечения и исхода для пациентов со вторичными ОМЛ и пациентов группы высокого риска *de novo* ОМЛ.

3.3 Результаты лечения и исход вторичных ОМЛ

3.3.1 Сравнительный анализ результатов лечения и исхода вторичных ОМЛ и группы высокого риска *de novo* ОМЛ

Анализ результатов лечения проведен для восьми пациентов со вторичными ОМЛ (одна пациентка лечение не получала, т.к. смерть наступила до начала терапии). Как видно из таблицы 3.3.1.1, достижение полной ремиссии отмечено у всех восьми пациентов со вторичными ОМЛ, а в группе высокого риска *de novo* ОМЛ — у 82,5%, при этом у шести больных зафиксирована смерть в индукции и у одного — отсутствие ответа на лечение, однако различия не были статистически значимыми (p>0,2).

Таблица 3.3.1.1. Результаты выхода в ремиссию в группах вторичных ОМЛ и высокого риска *de novo* ОМЛ

Параметры	Вторичный ОМЛ (n =9)		*de novo* ОМЛ высокого риска (n =40)		p
	n	%	n	%	
Включено больных	**8**	**100**	**40**	**100**	
Смерть в индукции	0	0	6	15,0	0,24
Отсутствие ответа на терапию	0	0	1	2,5	0,65
Полная ремиссия	8	100	33	82,5	0,20

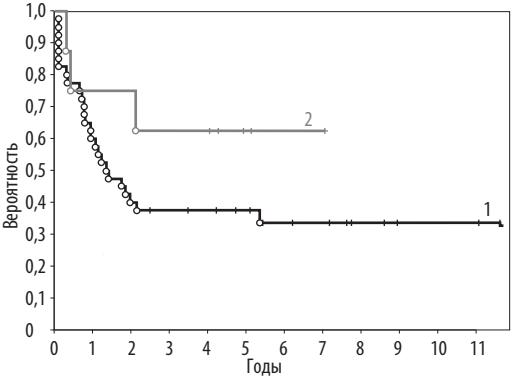
Как видно из данных, представленных в таблице 3.3.1.2, у пациентов группы высокого риска *de novo* ОМЛ достоверно чаще развивались рецидивы заболевания (p=0,05) за счет группы больных, получивших аутоТГСК (в группе детей со вторичным ОМЛ данный вид трансплантации не использовался). В полной продолжительной ремиссии находится 62,5% пациентов со вторичными ОМЛ, что выше в сравнении с группой *de novo* ОМЛ (p=0,06).

Таблица 3.3.1.2 Отдаленные результаты лечения в группах вторичных ОМЛ и высокого риска *de novo* ОМЛ

Параметры	Вторичный ОМЛ (n =9)		*de novo* ОМЛ высокого риска (n =40)		p
	n	%	n	%	
Включено больных	**8**		**40**		

Пациенты в полной ремиссии	8	100	33	100	
Смерть в ремиссии	2	25,0	1	3,0	0,03
Рецидив	1	12,5	18	54,5	0,03
• после аллоТГСК • после аутоТГСК • без ТГСК	1 0 0	12,5 0 0	1 9 8	3,0 27,3 24,2	0,26 0,09 0,12
Потеря из-под наблюдения	0	0	1	3,0	0,61
Полная продолжительная ремиссия	5	62,5	13	39,4	0,24

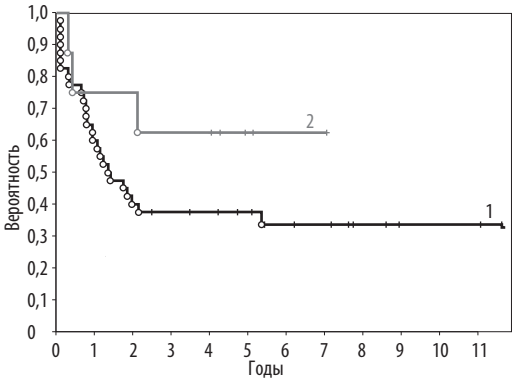
Как видно из рисунка 3.3.1.1, общая выживаемость пациентов со вторичными ОМЛ составила 63% против 39% для пациентов группы высокого риска *de novo* ОМЛ. Бессобытийная выживаемость пациентов со вторичными ОМЛ составила 63% против 34% для пациентов группы высокого риска *de novo* ОМЛ (рисунок 3.3.1.2). Учитывая малочисленность группы пациентов со вторичными ОМЛ, указанные различия не являются статистически значимыми.



1. Группа высокого риска *de novo* ОМЛ:
n=40,
живы — 16 [0,39±0,08];
медиана наблюдения=28,7 мес.

2. Вторичные ОМЛ:
n=8,
живы — 5 [0,63±0,17];
медиана наблюдения=46,65 мес.
p=0,4349

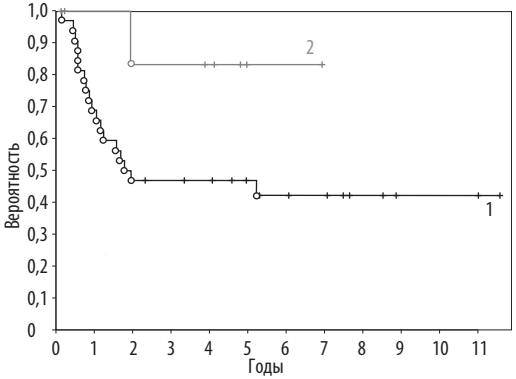
Рисунок 3.3.1.1. Общая выживаемость пациентов со вторичными ОМЛ и группы высокого риска de novo ОМЛ



1. Группа высокого риска *de novo* ОМЛ:
n=40;
в ППР — 13 [0,34±0,07];
медиана наблюдения=15,63 мес.

2. Вторичные ОМЛ:
n=8;
в ППР 5 [0,63±0,17];
медиана наблюдения=46,65 мес.
p=0,1200

Рисунок 3.3.1.2. Бессобытийная выживаемость пациентов со вторичными ОМЛ и группы высокого риска de novo ОМЛ



1. Группа высокого риска *de novo* ОМЛ: n=40;
18 рецидивов [0,42±0,09];
медиана наблюдения=21,98 мес.

2. Вторичные ОМЛ:
n=8;
1 рецидив [0,83±0,14];
медиана наблюдения=49,37 мес.
p=0,1042

Рисунок 3.3.1.3. Безрецидивная выживаемость пациентов со вторичными ОМЛ и группы высокого риска de novo ОМЛ

При анализе безрецидивной выживаемости также не выявлено достоверных различий — 83% при вторичных ОМЛ против 42% в группе высокого риска *de novo* ОМЛ (рисунок 3.3.1.3).

Полученные нами данные о выживаемости свидетельствуют о высокой эффективности лечения вторичных ОМЛ согласно программе терапии для первичных острых миелоидных лейкозов.

Для оценки исходов лечения вторичных ОМЛ и группы высокого риска *de novo* ОМЛ проведен сравнительный анализ причин смерти (таблица 3.3.1.3). Как следует из данных, представленных в таблице, при вторичных ОМЛ не наблюдалось смертей на этапе индукции и от

прогрессирования заболевания, в отличие от пациентов группы высокого риска *de novo* ОМЛ, при котором эти причины в структуре летальности составили 30%, различия не достоверны (p>0,05). Смерть в результате осложнений от ТГСК не встретилась ни в одной группе.

Таблица 3.3.1.3. Сравнительный анализ структуры летальности пациентов со вторичными ОМЛ и группы высокого риска *de novo* ОМЛ

Параметры	Вторичный ОМЛ (n=9)		*de novo* ОМЛ высокого риска (n=40)		p
	n	%	n	%	
Включено больных	**8**		**40**		
Умершие пациенты	3	100	23	100	
Ранняя смерть	0	0	6	26,1	0,31
Прогрессирование заболевания	0	0	1	4,3	0,71
Рецидив	1	33,3	15	65,2	0,29
Инфекционные осложнения в ремиссии	2	66,7	1	4,4	0,01
Осложнения после ТГСК	0	0	0	0	

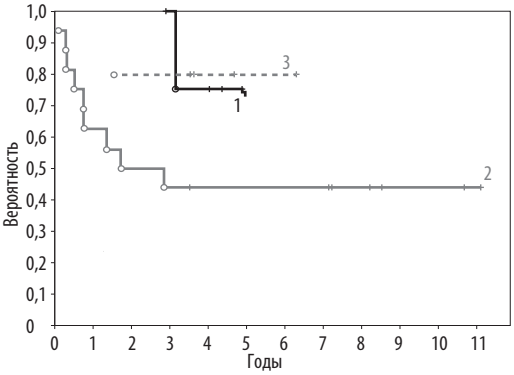
3.3.2 Роль ТГСК в терапии вторичных ОМЛ

В связи с неблагоприятным прогнозом у пациентов со вторичными ОМЛ всем им была показана аллоТГСК, однако была выполнена у пяти из восьми детей. 21 пациенту высокой группы риска *de novo* ОМЛ была выполнена ТГСК (таблица 3.3.2.1).

Таблица 3.3.2.1. Структура видов ТГСК для пациентов со вторичными ОМЛ и группы высокого риска *de novo* ОМ

Параметры	**Вторичный ОМЛ (n =9)**		***de novo* ОМЛ высокого риска (n =40)**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	
Включено больных	**8**	**100**	**40**	**100**	
ТГСК	5	62,5	21	52,5	0,90
алло	5	62,5	5	12,5	0,0069
ауто	0	0	16	40,0	0,075

Посттрансплантационная бессобытийная выживаемость пациентов со вторичными ОМЛ и группы высокого риска *de novo* ОМЛ представлены на рисунке 3.3.2.1, статистически значимых различий в выживаемости не выявлено. При проведении аллоТГСК у 80% пациентов со вторичными ОМЛ удалось добиться полной посттрансплантационной продолжительной ремиссии.



1. Группа высокого риска *de novo* ОМЛ после аллоТГСК: n=5,
4 в ППР [075±0,19],
медиана наблюдения=45,23 мес.

2. Группа высокого риска *de novo* ОМЛ после аутоТГСК: n=16,
7 в ППР [0,44±0,12],
медиана наблюдения=19,23 мес.

3. Вторичный ОМЛ: n=5,
4 в ППР [0,80±0,18],
медиана наблюдения=44,93 мес.
p(1&2)=0,1551; p(1&3)=0,9855; p(2&3)=0,1733

Рисунок 3.3.2.1. Посттрансплантационная бессобытийная выживаемость пациентов со вторичными ОМЛ и группы высокого риска de novo ОМЛ

Выводы

Результаты проведенного анализа показали, что в структуре вторичных лейкозов у детей и подростков ОМЛ составляют 90% (9 из 10). Более 57,1% случаев вторичных ОМЛ ассоциируются с генетическими поломками хромосомы 7. Результаты лечения вторичных ОМЛ и группы высокого риска *de novo* ОМЛ с применением аллоТГСК у детей являются сопоставимыми, что свидетельствует о высокой эффективности протокола ОМЛ-ММ как для первичных, так и для вторичных ОМЛ.

ГЛАВА 4

КАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ВТОРАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

4.1 Эпидемиологическая характеристика карциномы щитовидной железы как второй опухоли

В РБ за период с 1989 по 2007 гг. у 28 пациентов выявлена КЩЖ как вторая опухоль, из них 23 пациента были в возрасте до 19 лет. Грубый интенсивный показатель заболеваемости КЩЖ как второй опухолью за этот период составил 0,047±0,010, а стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости (мировой стандарт) — 0,039±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 4.1.1, рисунок 4.1.1.).

Таблица 4.1.1. Заболеваемость КЩЖ как второй опухолью

Параметры	1989–1994 гг.	1995–2000 гг.	2001–2007 гг.	1989–2007 гг.
Случаи	0	7	16	23
Отношение м/д	–	0,75	1,67	1,86
Грубый интенсивный показатель	–	0,044±0,014*	0,101±0,021*	0,047±0,010
Стандартизованный показатель (мировой стандарт)	–	0,036±0,012*	0,078±0,017*	0,039±0,008

*Примечание: * p<0,05 при сравнении с предыдущим сроком наблюдения*

Отмечается разнонаправленность трендов стандартизованной по возрасту заболеваемости первичной КЩЖ и КЩЖ как второй опухоли с течением времени (рисунок 4.1.1) Стандартизованный по возрасту 0–19 лет показатель заболеваемости КЩЖ как второй опухолью растет начи-

ная с 1989 г.: за период с 1989 по 2007 гг. среднегодовой прирост заболеваемости составил 13% ($p<0,05$). В то же время заболеваемость первичной КЩЖ снижается.

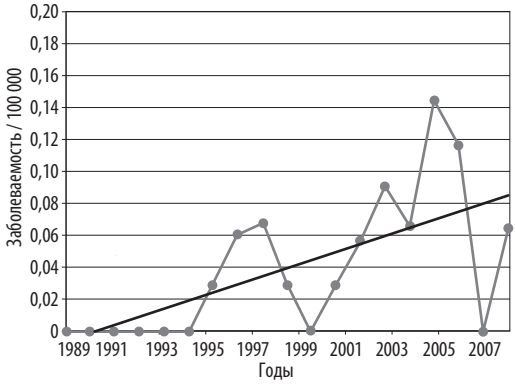
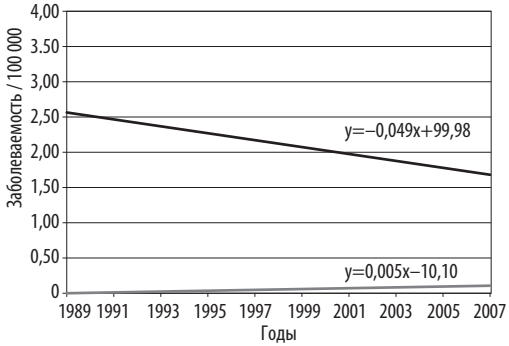


Рисунок 4.1.1. Тренд стандартизованной заболеваемости КЩЖ как второй опухолью



Черный — КЩЖ

Серый — КЩЖ как вторая опухоль

Рисунок 4.1.2. Тренды стандартизованной заболеваемости первичной КЩЖ и КЩЖ как второй опухоли

Медиана возраста пациентов на момент диагноза КЩЖ как второй опухоли составила 15,0 лет (минимум — 8,7 года; максимум — 18,2 года).

При анализе распределения КЩЖ как второй опухоли по возрасту выявлены возрастные пики, приходящиеся на 8, 13 и 15 лет. У троих пациентов КЩЖ как вторая опухоль развилась в возрасте до 10 лет. При первичной КЩЖ пик заболеваемости приходится на 15 лет.

Повозрастные стандартизованные показатели заболеваемости КЩЖ как второй опухолью представлены на рисунке 4.1.3. и в сравнении с первичной КЩЖ — на рисунке 4.1.4.

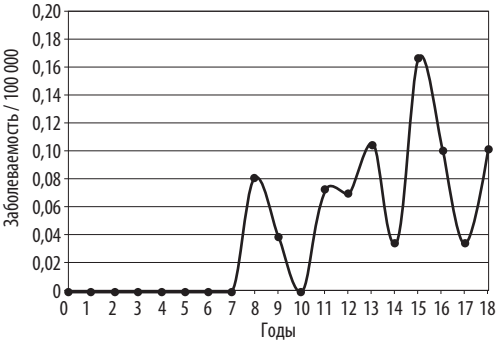


Рисунок 4.1.3. Распределение заболеваемости КЩЖ как второй опухолью по возрасту

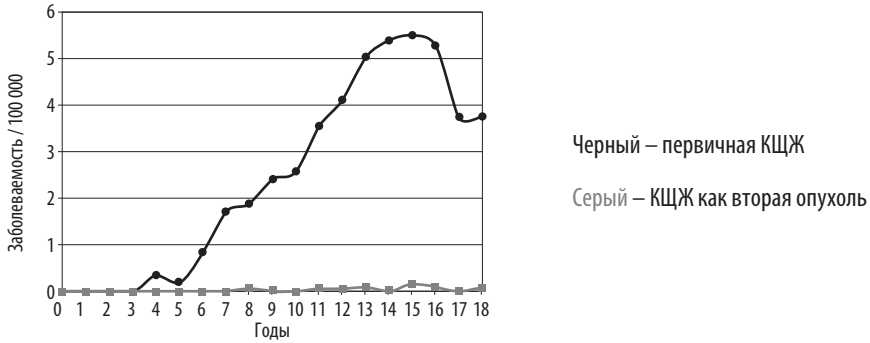


Рисунок 4.1.4. Повозрастной показатель заболеваемости первичной КЩЖ в сравнении с КЩЖ как второй опухоли

Таким образом, дети подросткового возраста являются наиболее уязвимым контингентом по развитию КЩЖ.

Анализ ЗН, после диагностики которых у детей и подростков развилась КЩЖ как вторая опухоль, представлен в таблице 4.1.2.

Таблица 4.1.2. Характеристика первого ЗН

Показатель		Острые лейкозы		Лимфомы		Солидные опухоли		Всего		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Всего пациентов		**5**	**21,7**	**12**	**52,2**	**6**	**26,1**	**23**	**100**	
Пол	Мальчики	2	40,0	9	75,0	3	50,0	13	56,5	0,34
	Девочки	3	60,0	3	25,0	3	50,0	10	43,5	
Возраст на момент первого ЗН	0–4 лет	4	80,0	7	58,3	4	66,7	15	65,2	>0,99
	5–9 лет	1	20,0	3	25,0	2	33,3	6	26,1	
	10–14 лет	0	0	1	8,3	0	0	1	4,3	
	15–19 лет	0	0	1	8,3	0	0	1	4,3	
Лечение первого ЗН	**ХТ**	5	100	12	100	5	83,3	22	95,7	0,79
	Алкилирующие препараты	5	100	12	100	4	66,7	21	91,3	0,09
	Ингибиторы топоизомеразы II	5	100	12	100	4	66,7	21	91,3	0,09
	Препараты платины	0	0	0	0	3	50,0	3	13,1	0,02
	ЛТ	5	100	11	91,7	5	83,3	21	91,3	0,001
	Краниальное (головной мозг)	5	100	1	8,3	3	50,0	9	39,1	
	Шея	0	0	9	75,0	2	33,3	11	47,8	
	Средостение	0	0	1	8,3	0	0	1	4,3	
	Дозы ЛТ (Гр) Me (min-max)	18 (12–23)		30*1-2 (20–40)		30*1-3 (20–56)		30 (12–56)		0,009
	Противорецидивное лечение	1	20,0	1	8,3	1	16,7	3	13,1	0,78
Статус первого ЗН на момент диагностики КЩЖ	Ремиссия	4	80,0	12	100	6	100	22	95,7	0,22
	Рецидив	1	20,0	0	0	0	0	1	4,3	
	Латентный период, лет Me (min-max)	9 (4,1–11,7)		8,55 (0,5–13,5)		10,85 (7,9–15,4)		9,1 (0,5–15,4)		0,17

*Примечание: *1–3 — значимые различия (p<0.05) при парных сравнениях групп с поправкой на множественность сравнений*

При анализе первых ЗН установлено, что у 73,9% пациентов детского и подросткового возраста КЩЖ как вторая опухоль развилась после гемобластозов. В качестве первой линии лечения все больные гемобластозами, за исключением одного пациента, получали комбинированную

терапию (ХТ и ЛТ) согласно стандартным протоколам; при солидных опухолях головы и шеи комбинированную терапию получили четыре пациента, только ЛТ — один, только хирургическое лечение — один. Дозы ЛТ варьировали от 12 до 54 Гр. 3 пациента из 23 (13%) получили повторный курс терапии первого ЗН в связи с развившимся рецидивом заболевания, в том числе один пациент, получивший в первой линии терапии только хирургическое лечение. Таким образом, до момента развития КЩЖ как второй опухоли все пациенты получили ПХТ и/или ЛТ (в т. ч. на область щитовидной железы). На момент развития КЩЖ все пациенты, за исключением одного, находились в ремиссии первой опухоли.

У пяти пациентов КЩЖ как вторая опухоль развилась после терапии ОЛ: у четырех — после ОЛЛ и у одного — после ОМЛ. Соотношение мальчики/девочки составило 0,7, т. е. отмечалось преобладание женского пола. Медиана возраста на момент ОЛЛ составила 3,6 года (минимум — 1,9 года; максимум — 4,6 года), возраст пациента с ОМЛ составил 5,6 года. Все пять пациентов получили высокодозную комбинированную полихимиотерапию с включением алкилирующих препараов и ингибиторов топоизомеразы II и ЛТ, которая представляла собой краниальное облучение с захватом глубоких структур ретроорбитальной области и заднечерепной ямки, а также шейных позвонков С1-С3. Дозы ЛТ составили от 12 до 23 Гр. У одного из пяти пациентов КЩЖ диагностирована на фоне рецидива острого лейкоза.

У 10 пациентов КЩЖ развилась после терапии ЛХ и у двух пациентов — после НХЛ. В группе лимфом чаще были зарегистрированы мальчики (соотношение мальчики/девочки составило 3,0). Медиана возраста при НХЛ составила 10,5 года (минимум — 8,7 года; максимум – 12,2 года), при ЛХ — 4,35 года (минимум — 3 года; максимум — 16,4 года). У всех пациентов КЩЖ выявлена на фоне ремиссии лимфомы, причем у одного на фоне второй ремиссии. 11 пациентов получили комбинированную терапию с включением ЛТ. ХТ включала в себя у всех пациентов алкилирующие препараты и ингибиторы топоизомеразы II. Дозы ЛТ составили от 20 до 40 Гр, один пациент получил краниальное облучение и 10 — облучение областей шеи и средостения. Один пациент получил только химиотерапию.

В группе пациентов, у которых КЩЖ развилась после терапии солидных опухолей, выявлено преобладание лиц женского пола (соотношение мальчики/девочки 0,7). Медиана возраста при солидных опухолях составила 4,6 года (минимум — 2,1 года; максимум — 8,6 года). Все шесть пациентов получили химиотерапию при лечении первой опухоли. ЛТ по-

лучили пять пациентов. Доза ЛТ составила от 20 до 56 Гр, три пациента получили облучение структур головного мозга и три — облучение области шеи. У всех пациентов КЩЖ диагностирована на фоне ремиссии первого ЗН.

При изучении половозрастных характеристик первых опухолей не выявлено статистически значимых различий по полу и возрасту.

Что касается сравнения терапии в разных группах первых опухолей, обращает на себя внимание преобладание использования в химиотерапии препаратов платины при солидных опухолях (p=0,02). При терапии гемобластозов чаще использовались алкилирующие химиопрепараты и ингибиторы топоизомеразы II (p=0,09).

Приведенные в таблице 4.1.2. данные свидетельствуют о статистически значимой неоднородности в получении лучевой терапии по зонам облучения. Так, все пять (100%) пациентов с ОЛ получали облучение ЦНС, у девяти (75%) пациентов с лимфомами в зону облучения попала область шеи, в то время как в случаях с солидными опухолями область шеи облучалась у двух пациентов (33,3%). Таким образом, облучение шеи при терапии лимфом проводилось чаще, чем при лейкозах и солидных опухолях (p=0,001). Кроме этого, дозы ЛТ при лимфомах и солидных опухолях превышали таковые при краниальном облучении у пациентов с ОЛ (p=0,009).

Анализируя длительность латентного периода в зависимости от первого ЗН, следует отметить, что после лечения солидных опухолей он был длиннее, чем после ОЛ и лимфом, хотя при этом не выявлено статистически значимых различий (p=0,17).

С учетом данных, представленных в главе 3, медиана латентного периода до развития КЩЖ как второй опухоли составила для всей группы пациентов (n=28) 9,2 года, при проведении анализа для группы из 23 пациентов детского и подросткового возраста медиана латентного периода составила 9,1 года (минимум — 0,5 года; максимум — 15,4 года). При этом после диагностики ОЛ латентный период составил 9 лет (минимум — 4,1 года; максимум — 11,7 года), лимфомы — 8,6 года (минимум — 0,5 года; максимум — 13,5 года) и солидных опухолей — 10,9 года (минимум — 7,9 года; максимум — 15,4 года) (рисунок 4.1.5).

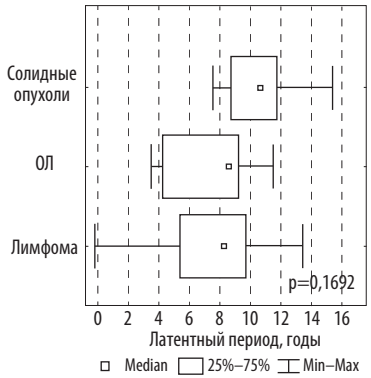


Рисунок 4.1.5. Латентный период в зависимости от первого ЗН

Исходя из показателей длительности латентного периода, а также из данных популяционного Детского канцер-субрегистра РБ о том, что наиболее частая заболеваемость первыми ЗН приходится на возрастную группу от одного года до четырех лет, можно объяснить возрастные пики развития вторичной КЩЖ (рисунок 4.1.2).

4.2 Особенности КЩЖ как второй злокачественной опухоли у детей и подростков

4.2.1 КЩЖ с признаками генетически детерминированной карциномы

У двух пациенток развитие КЩЖ было связано с наличием генетической предрасположенности (1 — синдром Тюрко, 1 — семейный медуллярный рак). У одной пациентки была обнаружена папиллярная карцинома щитовидной железы с мутацией в гене APC. Ниже представлен данный клинический случай.

Клинический случай

В 11 лет (2002 г.) у больной, находящейся в ремиссии после лечения опухоли головного мозга, при профилактическом осмотре по клиническим и лабораторным данным определен аутоиммунный тиреоидит, по поводу чего назначен левотироксин в дозе 150 мкг/день. В 2005 г. при очередном обращении были обнаружены узлы в обеих долях щитовидной железы и установлен клинический диагноз: многоузловой зоб, первичный гипотиреоз в стадии медикаментозной компенсации. В 2007 г. выполнена

аспирационная тонкоигольная биопсия из правой доли в связи с подозрением на наличие «фолликулярной опухоли» на фоне тиреоидита. Больная консультирована в Республиканском центре опухолей щитовидной железы. Повторно было проведено ультразвуковое исследование. В правой доле, объем которой 5,1 см^3, обнаружен гипоэхогенный узел 18х13 мм с четким контуром, в левой доле (ее объем 3,3 см^3) — тотальное замещение конгломератом гипоэхогенных узлов 8–14 мм. Вторично выполнена пункционная биопсия из узла правой доли и выявлены мелкие, с ядрами неправильной формы недифференцированные клетки в большом количестве, располагающиеся в виде солидных скоплений и розеток, что позволило диагностировать злокачественную опухоль со снижением дифференцировки. Отсутствие цитологических признаков, патогномоничных для первичных карцином щитовидной железы, дало основание заподозрить метастаз.

Было выполнено оперативное вмешательство в объеме тотальной тиреоидэктомии с медиастинальной и двусторонней латеральной модифицированной диссекцией шейных лимфатических узлов. Обе доли были представлены узлами 19 мм (правая) и 30х22 мм (левая), причем на разрезе ткань щитовидной железы была полностью замещена разрастаниями дольчатой светло-коричневой эластичной опухоли. При гистологическом изучении наблюдались характерные для САП-ассоциированного папиллярного рака зоны солидного, папиллярного, крибриформного строения, формирующиеся морулы.

Материалом для выявления мутации в гене APC послужила свежезамороженная опухолевая ткань щитовидной железы, хранившаяся в низкотемпературном морозильнике (при –70 °С). Мутации 3920T>A (I1307K) в гене APC были обнаружены методом аллель-специфической ПЦР. В результате проведенного молекулярно-генетического исследования КЩЖ диагностирована мутация 3920T>A гена APC в гетерозиготном состоянии. Это позволило высказать предположение о наличии у больной наследственного заболевания, связанного с мутацией гена APC. Главный аргумент в пользу этого диагноза — медуллобластома, которая была диагностирована у больной в 7-летнем возрасте. Эта опухоль имела краниоспинальную локализацию с поражением червя мозжечка, крыши 4-го желудочка и спинного мозга C1-C2 (T3N0G4). Была произведена радикальная операция с последующим лечением по протоколу комбинированной противоопухолевой терапии HIT-91 (краниоспинальная ЛТ в суммарной дозе 30 Гр плюс локально на ложе опухоли в суммарной дозе 26 Гр с введением винкристина в дозе 1,5 мг/м^2 еженедельно и восемь блоков

полихимиотерапии, включающих ломустин, винкристин и карбоплатину). Микроскопическая картина опухоли червя мозжечка и иммуногистохимический профиль ее клеток соответствовали «классической» медуллобластоме с нейрональной дифференцировкой.

Развитие папиллярного рака щитовидной железы с особенностями гистологического строения у пациентки, перенесшей успешное лечение по поводу опухоли головного мозга в детском возрасте, позволило предположить наличие генетически-детерминированной полинеоплазии в составе синдрома Тюрко 2 типа. Этот диагноз в определенной мере подтвердился обнаружением мутации гена APC в ткани КЩЖ (при синдроме Тюрко 1 типа наблюдается неполипозный рак толстого кишечника и низкодифференцированные глиомы).

4.2.2 КЩЖ без признаков генетически детерминированной карциномы

21 пациент из 23 не имел признаков генетически детерминированной КЩЖ.

При анализе характеристики папиллярной КЩЖ в зависимости от возраста пациентов выявлено статистически значимое преобладание распространения опухоли в периферические лимфатические узлы и массивного фиброза у детей в возрасте до 15 лет ($p<0,05$). У подростков выявлено статистически значимое преобладание лимфоидной инфильтрации опухоли ($p=0,04$) (таблица 4.2.2.1).

Таблица 4.2.2.1. Клинико-морфологическая характеристика папиллярной КЩЖ как второй опухоли у детей и подростков

	Показатель	Дети 4–14 лет		Подростки 15–18 лет		Всего		p
		n	%	n	%	n	%	
		10	47,6	11	52,4	21	100	
Возраст (лет)	Возраст на момент диагноза, среднее значение ± стандартное отклонение	11,0±2,0		16,3±1,3		13,8±3,1		
Пол	Девочки	5	50,0	3	27,3	8	38,1	>0,1
	Мальчики	5	50,0	8	72,7	13	61,9	

Размер опухоли, мм	Среднее значение ± стандартное отклонение	13,4±13,1		10,9±3,7		12,1±9,3		
	Me (min-max)	9 (5-50)		11 (3-17)		10 (3-50)		>0,1
	≤10 мм	7	70,0	5	45,5	12	57,1	>0,1
	1–5 мм	1		1		2		
	6–10 мм	6		4		10		
	≥11 мм	3	30,0	6	54,5	9	42,9	
Локализация	Под капсулой	6	60,0	9	81,8	15	71,4	>0,1
	Внутри доли	2	20,0	2	18,2	4	19,0	
	Перешеек	2	20,0	0	0	2	9,5	
pT-стадия	pT1-T2 (внутри органа)	2	20,0	5	45,5	7	33,3	>0,1
	pT3-T4 (за пределы капсулы)	8	80,0	6	54,5	14	66,7	
Распространение в лимфатические узлы	N0	0	0	5	45,5	5	23,8	0,04
	N+	10	100	6	54,5	16	76,2	
	N1a	6		3		9		
	N1b	4		3		7		
Органное (легкие) поражение, M1		1	10,0	0	0	1	4,8	N/A
Гистологический вариант	Классический	5	50,0	2	18,2	7	33,3	0,10
	Фолликулярный	1	10,0	4	36,4	5	23,8	
	Диффузно-склеротический	2	20,0	0	0	2	9,5	
	Высококлеточный	0	0	3	27,3	3	14,3	
	Солидный	2	20,0	2	18,2	4	19,0	
Мультифокальный рост		0	0	0	0	0	0	N/A
Характеристика роста опухоли	Инфильтрирующий	8	80,0	8	72,7	16	76,2	0,10
	Экспансивный	0	0	3	27,3	3	14,3	
	Диффузный	2	20,0	0	0	2	9,5	
Доминирующая архитектоника	Папиллярная	4	40,0	2	18,2	6	28,6	0,62
	Фолликулярная	4	40,0	7	63,6	11	52,4	
	Солидная	2	20,0	2	18,2	4	19,0	

Массивный фиброз		4	40,0	0	0	4	19,0	0,04
Инвазия кровеносных сосудов		4	40,0	4	36,4	8	38,1	>0,1
Инвазия лимфатических сосудов		10	100	7	63,6	17	81,0	0,09
Лимфоидная инфильтрация	Отсутствует	2	20	0	0	2	9,5	0,04
	Рассеянный тип	6	60	11	100	17	81	
	Нодулярный тип	2	20	0	0	2	9,5	
Фоновая патология (узловой зоб)		0	0	2	18,2	2	9,5	>0,1

Примечание: N/A-не применимо

Как видно из данных, представленных в таблице 4.2.2.1, наблюдается статистически значимая неоднородность по признаку лимфоидной инфильтрации в возрастной группе 15–19 лет, для которой в 100% случаев был характерен рассеянный тип, в то время как в возрасте 4–14 лет у двух пациентов (20%) лимфоидная инфильтрация отсутствовала, и у двух (20%) встречался нодулярный тип (p=0,04).

4.3 Клинико-лабораторная характеристика КЩЖ как второй опухоли в зависимости от чернобыльского фактора

В анализируемой группе случаев 12 из 21 (57,1%) пациентов с КЩЖ родились после аварии на ЧАЭС более чем через девять 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 ПХТ и ЛТ.

9 из 21 (42,9%) пациентов родились до аварии на ЧАЭС. Из них четыре ребенка (ж – 1, м – 3) проживали на загрязненных радионуклидами территориях, и период от аварии на ЧАЭС до развития КЩЖ составил от 7,8 года до 12,8 года, медиана 11,5 года. Медиана возраста на момент второй опухоли составила 17,2 года (от 10,4 года до 18,2 года). По морфологии им выставлен папиллярный тип КЩЖ. У остальных пяти пациентов факт проживания на загрязненных территориях на момент аварии на ЧАЭС не установлен и развитие КЩЖ после проведения ПХТ и ЛТ при «отрицательном чернобыльском анамнезе» мог указывать на вторичный, терапией обусловленный, характер возникновения опухоли.

Таким образом, у 17 (80,9%) из 21 больных можно было предполагать наличие папиллярной КЩЖ, возникшей как негативное последствие

проведения ПХТ и ЛТ по поводу ЗН. У четырех пациентов (19,1%) можно говорить о первично-множественном процессе, при котором имело место сочетанное действие чернобыльского и ятрогенного факторов.

В таблице 4.3.1 представлены клинико-лабораторные данные КЩЖ как второй опухоли в зависимости от чернобыльского фактора.

Таблица 4.3.1 – Характеристика КЩЖ в зависимости от чернобыльского фактора

Показатель		Родившиеся до аварии на ЧАЭС		Родившиеся после аварии на ЧАЭС		Всего		p
		n	%	n	%	n	%	
		9	42,9	12	57,1	21	100	
Возраст (лет)	Возраст на момент диагноза, среднее значение ± стандартное отклонение	15,1±2,8		12,8±3,1		13,8±3,1		0,08
Пол	Девочки	4	44,4	4	33,3	8	38,1	>0,1
	Мальчики	5	55,6	8	66,7	13	61,9	
Размер опухоли, мм	Среднее значение ± стандартное отклонение	11,6±4,3		12,5±12,0		12,1±9,3		>0,1
	Me (min-max)	12 (3–17)		10 (5–50)		10 (3–50)		
	≤10 мм	3	33,3	9	75,0	12	57,1	0,09
	1–5 мм	1		1		2		
	6–10 мм	2		8		10		
	≥11 мм	6	66,7	3	25,0	9	42,9	
Локализация	Под капсулой	7	77,8	8	66,7	15	71,4	>0,1
	Внутри доли	2	22,2	2	16,7	4	19,0	
	Перешеек	0	0	2	16,7	2	9,5	
pT-стадия	pT1-T2 (внутри органа)	5	55,6	2	16,7	7	33,3	>0,1
	pT3-T4 (за пределы капсулы)	4	44,4	10	83,3	14	66,7	

Распространение в лимфатические узлы	N0	4	44,4	1	8,3	5	23,8	>0,1
	N+	5	55,6	11	91,7	16	76,2	
	N1a	4		5		9		
	N1b	1		6		7		
Органное (легкие) поражение, M1		0	0	1	8,3	1	4,8	N/A
Гистологический вариант	Классический	3	33,3	4	33,3	7	33,3	>0,1
	Фолликулярный	3	33,3	2	16,7	5	23,8	
	Диффузно-склеротический	0	0	2	16,7	2	9,5	
	Высококлеточный	0	0	3	25,0	3	14,3	
	Солидный	3	33,3	1	8,3	4	19,0	
Мультифокальный рост		0	0	0	0	0	0	N/A
Характеристика роста опухоли	Инфильтрирующий	6	66,7	10	83,3	16	76,2	0,03
	Экспансивный	3	33,3	0	0	3	14,3	
	Диффузный	0	0	2	16,7	2	9,5	
Доминирующая архитектоника	Папиллярная	1	11,1	5	41,7	6	28,6	>0,1
	Фолликулярная	5	55,6	6	50,0	11	52,4	
	Солидная	3	33,3	1	8,3	4	19,0	
Массивный фиброз		1	11,1	3	25,0	4	19,0	>0,1
Инвазия кровеносных сосудов		4	44,4	4	33,3	8	38,1	>0,1
Инвазия лимфатических сосудов		6	66,7	11	91,7	17	81,0	>0,1
Лимфоидная инфильтрация	Отсутствует	0	0	2	16,7	2	9,5	>0,1
	Рассеянный тип	9	100	8	66,7	17	81,0	
	Нодулярный тип	0	0	2	16,7	2	9,5	
Фоновая патология (узловой зоб)		2	22,2	0	0	2	9,5	>0,1

N/A-не применимо

Как видно из данных, представленных в таблице 4.3.1, наблюдается статистически значимая неоднородность характеристики роста опухоли, а именно выявлено статистически значимое превышение частоты встречаемости экспансивного роста опухоли у пациентов, родившихся до чернобыльской катастрофы (p=0,03).

Таким образом, наличие вторичного, т. е. терапией обусловленного, характера возникновения КЖЩ можно предположить только у пациентов, имеющих «отрицательный чернобыльский анамнез» и отсутствие видимых признаков генетически детерминированной КЩЖ. У остальных пациентов в причинах развития КЩЖ как второй опухоли имело место сочетанное действие факторов. При этом определенные гистологические особенности КЩЖ наблюдались в генетически детерминированных случаях. При анализе рисков возникновения КЖЩ как отдаленного эффекта проведенной ХТ/ЛТ у жителей Беларуси должен учитываться факт проживания на загрязненных по радиоактивному йоду территориях и наличие генетической предрасположенности.

4.4 Результаты терапии и исход КЩЖ как второй опухоли

Хирургическое и послеоперационное лечение КЩЖ было стандартизировано: выполняли тотальную тиреоидэктомию с двусторонней модифицированной радикальной шейной диссекцией пре- и паратрахеальной, а также параюгулярной клетчатки с удалением лимфатических узлов. Для абляции остаточной тиреоидной ткани или по причине метастатического поражения проводилась терапия радиоактивным йодом. Во всех случаях лечения были достигнуты положительные результаты, а именно — длительная ремиссия КЩЖ. Умерла одна пациентка из группы индуцированной КЩЖ. Причиной летального исхода стал сепсис, развившийся у пациентки с ОМЛ в период получения лечения по поводу третьего рецидива гемобластоза.

На 01.01.2014 продолжительность наблюдения за детьми и подростками с КЩЖ как второй опухолью составила от 48,2 до 217,3 месяца. Общая выживаемость составила 96%±4% (рисунок 4.4.1).

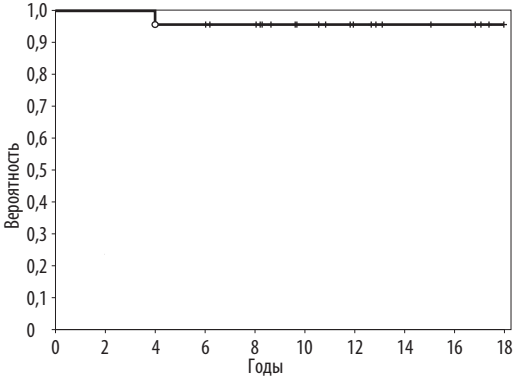


Рис. 4.4.1. Общая выживаемость пациентов с КЩЖ как вторым ЗН

Выводы

В Республике Беларусь КЩЖ как вторая опухоль занимает первое место в структуре вторых ЗН у детей и подростков. В 73,9% случаев КЩЖ развилась после терапии гемобластозов. За период с 1986 по 2008 гг. прирост заболеваемости КЩЖ у детей и подростков после перенесенного ЗН составил 13% в год ($p<0,05$).

Распространение в периферические лимфоузлы и массивный фиброз являются морфологическими особенностями КЩЖ как второй опухоли у детей в возрасте до 15 лет ($p<0,05$).

Показатели общей выживаемости составили 96%±4%, что свидетельствует о благоприятном прогнозе и высокой эффективности проводимого лечения КЩЖ как второй опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. За период с 1989 по 2007 гг. у 59 детей, подростков и молодых взрослых в РБ были зарегистрированы вторые злокачественные опухоли, что составляет 0,7% в популяции пациентов детского и подросткового возраста со злокачественными заболеваниями. 48 вторых ЗН (81,3%) развились в возрасте до 19 лет. Относительный риск развития вторых злокачественных опухолей у лиц со ЗН в детском и подростковом возрасте в 43,3 раза был выше по сравнению со здоровой популяцией (95%CI 33,5–56,9). Среди вторых злокачественных опухолей у детей, подростков и молодых взрослых РБ преобладала КЩЖ (47,5%).

2. В структуре первых ЗН преобладали гемобластозы, они составили 66,1%. Наибольший процент вторых опухолей развился после диагностики ЛХ в детском и подростковом возрасте — 1,73%. После терапии гемобластозов наиболее часто в последующем развивалась КЩЖ (59%) и опухоли ЦНС (17,9%). В структуре вторых ЗН после ОЛЛ преобладали опухоли ЦНС (38,9%) и КЩЖ (33,3%).

3. Медиана латентного периода развития второй опухоли в общей группе (n=59) составила 7,19 года (минимум — 0,11 года; максимум — 18,4 года). При этом медиана латентного периода развития вторых ЗН у пациентов после диагностики ЛХ составила 9,32 года (минимум — 0,45 года; максимум — 18,4 года), что статистически значимо длиннее, чем у пациентов, получавших лечение по поводу ОЛ (медиана — 6,17 года; минимум — 1,44 года; максимум — 15,46 года) (p=0,0477). Вторичные лейкозы имели самый короткий латентный период (медиана 2,25 года, минимум — 1,19 года; максимум — 8,19 года), по сравнению с КЖЩ как второго ЗН (медиана — 9,2 года, минимум — 0,4 года; максимум — 5,6 года, p=0,0004), с опухолями ЦНС (медиана — 7,53 года, минимум — 5,49 года; максимум — 15,46 года, p=0,0089), а также по сравнению с другими типами вторых неоплазий (медиана 6,14 года, минимум — 0,11 года; максимум — 18,4 года).

4. Кумулятивная частота возникновения второй опухоли росла с течением времени после диагностики первой опухоли: через пять лет составила 0,26±

0,07%, через 10 лет — 1,11±0,18%, через 15 лет — 2,0±0,32%, через 19 лет — 3,74±1,32. Кумулятивная частота развития вторых опухолей в течение 5, 10, 15 и 19 лет после диагностики ЛХ составила 0,22±0,15%, 1,9±0,66%, 4,15±1,22% и 10,65±5,76% , после ОЛЛ — 0,69±0,31%, 2,81±0,73%, 3,18±0,82% и 4,18±1,29%, после других ЗН — 0,18±0,07%, 0,58±0,14%, 1,26 ±0,32% и 1,5±0,4% соответственно. Кумулятивная частота развития ОЛ как второго ЗН увеличивалась в два раза через 10 лет по сравнению с первым пятилетним периодом после диагностики первого ЗН и осталась практически неизменной в течение последующих девять лет. Кумулятивная частота развития КЩЖ через 10 лет после диагностики первого ЗН увеличилась вшесть раз по сравнению с первым 5-летним периодом и продолжала возрастать в последующие девять лет.

5. Заболеваемость вторыми злокачественными опухолями в период 2001–2007 гг. в возрастной группе 0–19 лет была достоверно ($p<0,05$) выше, чем в 1995–2000 гг. В 2001–2007 гг. увеличилась заболеваемость ОЛ, опухолями ЦНС, КЩЖ. Основными причинами смерти были первичная резистентность второй опухоли к проводимому лечению и рецидив/прогрессия второй опухоли. В 2001–2007 гг. одногодичная и 5-летняя общая выживаемость больных со вторыми опухолями повысилась ($p=0,0453$) по сравнению с предыдущим периодом.

6. В структуре вторичных лейкозов у детей и подростков ОМЛ составили 90% (9 из 10). Частота развития вторичных ОМЛ после диагностики первого ЗН составиа 0,07%, после диагностики ПАА — 2,2%. В структуре всех ОМЛ доля вторичного ОМЛ составила 2,5%. Медиана латентного периода после диагностики ЗН при вторичных ОМЛ составила 1,78 года (минимум — 1,19 года; максимум — 7,65 года), при вторичных ОМЛ после диагностики ПАА — 3,11 года (от 2,49 года до 3,73 года). 57% случаев вторичных ОМЛ ассоциировались с генетическими поломками хромосомы 7. Результаты лечения вторичных ОМЛ и группы высокого риска de novo ОМЛ с применением аллоТГСК у детей являются сопоставимыми, что свидетельствует о высокой эффективности протокола ОМЛ-ММ как для первичных, так и для вторичных ОМЛ.

7. В РБ КЩЖ как вторая опухоль заняла первое место в структуре вторых ЗН. У детей и подростков в 73,9% случаев КЩЖ развилась после терапии гемобластозов. За период с 1989 по 2007 гг. прирост заболеваемости КЩЖ у детей и подростков после ЗН составил 13% в год ($p<0,05$). Распространение в периферические лимфоузлы и массивный фиброз явились морфологическими особенностями КЩЖ как второй опухоли у детей в возрасте до 15 лет ($p<0,05$). Показатели общей выживаемости составили 96%, что свидетельствует о благоприятном прогнозе и высокой эффективности проводимого лечения КЩЖ как второй опухоли.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leone G., Mele L., Pulsony A. et al. The incidence of secondary leukemias. // Haematologica – 1999. – Vol. 84. – P. 937-45.

2. H.L. Howe (ed). A review of the definition for multiple primary cancers in the United States. Workshop proceedings from December 4–6, 2002, in Princeton, New Jersey. // Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries. – 2003. – P.40.

3. Угляница, К.Н. Общая онкология / Угляница К.Н., Луд Н.Г., Угляница Н.К. –2007. – Гл. 7. – С. 304–307.

4. Залуцкий, И.В. Онкология // Антоненкова, Н.Н. [и др.]; под ред. Залуцкого И.В. – Выш. шк. 2007. – Гл. 5. – С. 60–78.

5. Заева, Г.Е. Вторые опухоли у детей, излеченных от онкологических заболеваний / Валентей, Л.В. // Медицинская, психологическая и социальная адаптация детей, излеченных от онкологических заболеваний / Валентей, Л.В. [и др.]; под ред. Алиева М.Д. – Москва, 2012. – Гл. 4. – С. 109–124.

6. Maule M., et al. Risk of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma: an international study. // J. Natl. Cancer Inst. – 2007.– Vol. 99. – P. 790 – 800.

7. Schmiegelow K., Levinsen M., Attarbaschi A. et al. Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. // J Clin Oncol – 2013. – Vol. 31 (19). – P. 2469-76.

8. Tucker M.A., Coleman C.N., Cox R.S. et al. Risk of second cancer after treatment for Hodgkin's disease // N. Engl. J. Med. – 1988. – Vol. 93. – P. 618-629.

9. Weid N.X. Adult life after surviving lymphoma in childhood. // Support Care Cancer. – 2008. – Vol. 16. – P. 339–345.

10. Bhatia S., Sklar C. Second cancers in sur vivors of childhood cancer. // Nat Rev Cancer. – 2002. – Vol. 2(2). – P. 124–32.

11. Loning L., Zimmermann M., Reiter A.et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. // Blood. – 2000. – Vol.95 (9). – P. 2770–75.

12. Kaatsch P., Spix J. German Childhood Cancer Registry – Annual Report 2011 (1980-2010). // Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics at the University Medical Centre of the Johannes Gutenberg University Mainz. – 2012. – P. 11-57.

13. Neglia J.P., Meadows A.T., Robison L.L. et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 1330.

14. Socie G., Curtis R.E., Deeg H.G., et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 348.

15. Rosso P., Terracini B., Fears T.R., et al. Second malignant tumors after elective end of therapy for a first cancer in childhood: a multicenter study in Italy // Int. J. Cancer. – 1994. – Vol. 59. – P. 451.

16. Neglia J.P., et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – Vol.98. – P. 1528 – 1537.

17. Relling M.V., Rubnitz J.E., Rivera G.K., et al. High incidence of second¬ary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. // Lancet. – 1999. – Vol. 254. – P. 34.

18. 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. – Vol.143 (3). – P. 387 – 94.

19. Eguiguren J.M., Ribeiro R.C., Pui C.H. et al. Secondary non-Hodgkin's lymphoma after treatment for childhood cancer. // Leukemia. – 1991. – Vol.5 (10). – P. 908 – 11.

20. Bhatia S., Robinson L.L., Oberlin O., et al. Breast cancer and other solid neoplasms after childhood Hodgkin's disease. // N. Engl. J. – 1996. – Vol. 334. – P. 745.

21. Heyn R., Haberlen V., Newton W.A., et al. Second malignant neoplasms in patients treated for rhabdomyosarcoma. // J. Clin. Oncol. – 1993. – Vol. 11. – P. 262.

22. Hancock S.L., Tucker M.A., Hoppe R.T. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. // J. Nat. Cancer Inst. – 1993. – Vol. 85. – P. 25.

23. Modan B., Chetrit A., Alfandary E., et al. Increased risk of breast cancer after low-dose irradiation. // Lancet. – 1989. – Vol. 1. – P. 629.

24. Bölling T., et al. Late effects of thoracic irradiation in children. // Strahlenther. Onkol. – 2008. – Vol. 184. – P. 289–295.

25. Modan B., Baidatz D., Mart H., et al. Radiation-induced head and neck tumours. // Lancet. – 1974. – Vol. 1. – P. 277.

26. Blatt J., Olshan A., Gula M.J., et al. Second malignancies in very long

term survivors of childhood cancer. // Am. J. Med. – 1992. – Vol. 93. – P. 57.

27. Green D.M, Hyland A., Barcos M.P., et al. Second malignant neo¬plasms after treatment for Hodgkin's disease in childhood or adoles¬cence. // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 1492.

28. Best T., Li D., Skol A. et al. Variants at 6q21 implicate PRDM1 in the etiology of therapy-induced second malignancies after Hodgkin's lymphoma. // Nat Med – 2011. – Vol. 17 (8). – P. 941-3.

29. Островская, А. В., Тюкалова, Н. Р., Новичкова, Г. А. и др. Вторичные опухоли: частота развития, особенности биологии, прогноз. // Детская онкология/гематология. – 2002. – Том 4, №2. – С. 34-40.

30. Inskip P.D., Curtis R.E. New malignancies following childhood cancer in the United States, 1973-2002. // Int. J. Cancer. – 2007. – Vol. 121 (10). –P. 2233-40.

31. Olsen J.H., Garwicz S., Hertz H. et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence. Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology Association of the Nordic Cancer Registries. // Br. Med. J. – 1993. – Vol. 307 (6911). – P. 1030 -36.

32. 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. – Vol. 91 (11). –P. 1905-10.

33. MacArthur A.C., Spinelli J.J., Rogers P.S. 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. – Vol. 48 (4). –P. 453-9.

34. Качанов, Д. Ю., Абдуллаев, Р. Т., Крючко, Н. В. и др. Вторые злокачественные опухоли у детей и подростков Московской области. // Онкогематология. – 2009. – 3. – С. 34-40.

35. Lois B. Travis, Andrea K. Ng, James M. Allan et al. Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. // J Natl Cancer Inst. – 2012. – Vol. 104 (5). – P. 357-70.

36. Kaatsch P., et al. Case–control study on the therapy of childhood cancer and the occurrence of second malignant neoplasms in Germany. // Cancer Causes Control. – 2009. – Vol. 20, №6. – P. 965–980.

37. Loening L., et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Muenster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. // Blood. – 2000. – Vol. 95. – P. 2770-75.

38. Bhatia S., et al. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. // Blood. – 2002. – Vol. 99.–P. 4257-4264.

39. Leone G., Pagano L., Ben-Vehuda D. et al. Therapy-related leukemia

and myelodysplasia: susceptibility and incidence. // Haematologica. – 2007. – Vol. 92(10). – P. 1389-1398.

40. Mike V., Meadows A.T., D'Angio G.J. Incidence of second malignant neoplasms in children: results of an international study. // Lancet. – 1982. – Vol. 2. – P. 1326.

41. Hijiya H., et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. // JAMA. – 2007.–Vol. 297(11). – P.1207-1215.

42. Mulrooney D.A., et al. Twenty years of follow-up among survivors of childhood and young adult acute myeloid leukemia: A report from the childhood cancer survivor study. // Cancer. – 2008. – Vol. 112. – P. 2071–2079.

43. Schmiegelow K., Modhwahi I., Klarskov M. et al. Methotrexate/6-mercaptopurine maintenance therapy influences the risk of a second malignant neoplasm after childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-92 study. // Blood – 2011. – Vol. 113 (7). – P. 6077-84.

44. Henderson T.O., et al. Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. // J. Natl. Cancer Inst. – 2007.– Vol. 99. – P. 300 –308.

45. Henderson T., Rajaraman P., Stovall M. et al. Risk Factors Associated with Secondary Sarcomas in Childhood Cancer Survivors: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2012. – Vol. 84 (1). – P. 224-30.

46. Copelan E., Hoshaw-Woodard S., Elder P., et al. Therapy-related myelodysplasia and leukemia occur infrequently following VP-16 priming and autotransplantation without total body irradiation. // Bone Marrow Transplant. – 2004. – Vol. 34. – P. 85-87.

47. Valagussa P., Bonadonna G. Hodgkin's disease and risk of acute leukemia in successfully treated patients. // Haematologica. – 1998. – Vol. 83. – P. 769–770.

48. Borgmann A., et al. Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. // Eur. J. Cancer. – 2008. – Vol. 44, №2. – P. 257-268.

49. Socié G., Baker S., Bhatia S. et al. Subsequent Malignant Neoplasms after Hematopoietic Cell Transplantation. // Biol Blood Marrow Transplant. – 2012. – Vol. 18 (1). – P. 139-150.

50. Green D.M, Hyland A., Barcos M.P., et al. Second malignant neoplasms after treatment for Hodgkin's disease in childhood or adoles¬cence. // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 1492.

51. van Leeuwen F.E., Klokman W.J., van't Veer M.V., et al. Long-term

risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 487.

52. Olsen J., Möller T., Anderson H. Lifelong cancer incidence in 47697 patients treated for childhood cancer in the Nordic countries / J.H. Olsen // J. Natl. Cancer Inst. – 2009. – Vol. 101, № 11. – P. 806–813.

53. Schmiegelow K., Levinsen M., Attarbaschi A. et al. Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. // J Clin Oncol – 2013. – Vol. 31 (19). – P. 2469-76.

54. Mertens A.C., Yasui Y., Neglia J.P. et al. Late mortality experience five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the childhood cancer survivor study. // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19 (13).– P. 3163.

55. MacArthur A.C. et al. Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada. // Pediatr. Blood Cancer. – 2007. – Vol. 48(4). – P. 460-67.

56. Mody R. Twenty-five year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. // Blood. – 2008. – Vol. 111. – P. 5515-5523.

57. Barnard D., Lange B., Alonzo T. et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children treated for cancer: comparison with primary presentation. // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P. 427-34.

58. Pagano L., Pulsony A., Mele L. et al. Acute myeloid leukemia in patients previously diagnosed with breast cancer: Experience of the GIMEMA group. // Annals of oncology. – 2001. – Vol. 12. – P. 203-207.

59. Pui C.H., Pei D., Sandlund J. et al. Risk of adverse events after completion of therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 7936-7941.

60. Bhatia S., Yasui Y., Robison L et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. // J. Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 4386–94.

61. Sankila R., Garwicz S., Olsen H. et al. Risk of subsequent malignant neoplasms among 1,641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population-based cohort study in the five Nordic countries. // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 14. – P. 1442-5.

62. Kaatsch P. et al. Case–control study on the therapy of childhood cancer and the occurrence of second malignant neoplasms in Germany. // Cancer Causes Control. – 2009. – Vol. 20, N6. – P. 965–980.

63. von der Weid N.X. Adult life after surviving lymphoma in childhood. // Support Care Cancer. – 2008. – Vol. 16. – P. 339–345.

64. Sankila R., Garwicz S., Olsen H. et al. Risk of subsequent malignant

neoplasms among 1,641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population-based cohort study in the five Nordic countries. // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 14. – P. 1442–45.

65. Shellong G., Riepenhausen M., Creutzig, Ritter J., et al. Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease. // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 15. – P. 2247–53.

66. Beany O., Hudson M.M., Greenwald G., et al. Subsequent malignacies in children and adolescents after treatment for Hodgkin's disease. // J. Clin. Oncol. – 1995. – Vol. 13. – P. 603.

67. van Leeuwen F.E., Chorus A.M.J., van den Belt-Dusebout A.W., et al. Leukemia risk following Hodgkin's disease. // J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol. 10. – P. 1063.

68. Travis L.B., Curtis R.E., Stoval M., et al. Risk of leukemia following treatment for non Hodgkin's lymphoma. // J. Natl. Cancer Inst. – 1994. – Vol. 86. – P. 1450–57. 69. Armitage J.O., Carbone P.P., Connors J.M., et al. Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 897–906.

70. Pagano L., Annino L., Ferrari A., et al. Secondary haematological neoplasm after treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: analysis of 1170 adult ALL patients enrolled in the GIMEMA trials. // Br. J. Haematol. – 1998. – Vol. 100. – P. 669–76. 71. Latagliata R., Petti M., Fenu S., et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome-acute myelogenous leukemia in patients treated for acute promyelocytic leukemia: an emerging problem. // Blood. – 2002. – Vol. 99. – P. 822–24.

72. Pui C.H., et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. // New Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P.640-649.

73. Tavernier E., et al. Secondary or concomitant neoplasms among adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia and treated according to the LALA-87 and LALA-94 trials. // Cancer. – 2007. – Vol. 110. – P. 2747–2755.

74. Smith M.A., Rubinstein L., Anderson J.R., et al. Secondary leukemia, myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotox // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 569.

75. Thomsen J.B., Schroder H., Kristinsson J., et al. Possible carcinogenic effect of 6-mercaptopurine on bone marrow stem cells. // Cancer. – 1999. – Vol. 86. – P. 1080.

76. Latagliata R., Petti M., Fenu S., et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome-acute myelogenous leukemia in patients treated for acute promyelocytic leukemia: an emerging problem. // Blood. – 2002. – Vol. 99.–P. 822-24.

77. Hake C.R., Graubert T.A., Fenske T.S., et al. Does autologous

transplantation directly increase the risk of secondary leukemia in lymphoma patients? // Bone Marrow Transplant. – 2007. – Vol. 39. – P. 59-70.

78. Kojima S., Ohara A., Tsuchida M., et al. Risk factors for evolutions of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. // Blood. –2002. – Vol. 100. – P. 786–790.

79. Maciewski J., Risitano A., Sloand E., et al. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. // Blood. –2002. – Vol. 99. – P. 3129-3135.

80. Leleu X., Terriou L., Duhamel A., et al. Long-term outcome in acquired aplastic anemia treated with an intensified dose schedule of horse antilymphocyte globulin in combination with androgens. // Ann. Hematol.–2006. – Vol. 85. – P. 711-716.

81. Socie G., Mary J.Y., SchrezenmeierH., et al. Granulocyte-stimulating factor and severe aplastic anemia: a survey by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). // Blood.–2007. – Vol. 109. – P. 2794-2796.

82. Pedersen-Bjergaard J., Andersen M.K., Andersen M.T., et al. Genetics of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. // Leukemia.–2008. – Vol. 22. – P. 240-248.

83. Focosi D. Acute myeloid leukemia and follicular lymphoma after very low dose radioiodine therapy for thyroid diseases. // Hematologica. – 2007. – Vol. 92. – P. 96-97.

84. Mauritzson N., Albin M., Rylander L., et al. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1974–2001 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974–2001. // Leukemia. – 2002. – Vol. 16. – P. 2366-2378.

85. Pedersen-Bjergaard J., Rowley J.D. The balanced and unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation. // Blood. – 1994. – Vol. 83. – P. 2780-2786.

86. Pedersen-Bjergaard J., Phillip P. Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II. // Blood. – 1991. – Vol. 78. – P. 1147-1148.

87. Gill Super H.J., McCabe N.R., Thirman M.J., et al. Rearrangements of the MLL gene in therapy-related acute myeloid leukemia in patients previously treated with agents targeting at DNA-topoisomerase II. // Blood. – 1993. – Vol. 82. – P. 3705-3711.

88. Pedersen-Bjergaard J., Philip P. Two different classes of therapy-related and de novo acute myeloid leukemia? // Cancer Genet. Cytogenet. – 1991. – Vol. 55. – P. 119-124.

89. Leone G., Fianchi L., Pagano L. et al. Incidence and susceptibility to therapy-related myeloid neoplasms. // Chem Biol Interact – 2010. – Vol. 184 (1-2). – P. 39-454.

90. Maule M., et al. Risk of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma: an international study. // J. Natl. Cancer Inst. – 2007.– Vol. 99. – P. 790 – 800.

91. Pagano L., Pulsony A., Vignetti M., et al. Secondary acute myeloid leukemia: results of conventional treatments. Experience of GIMEMA trials. // Annals of oncology. – 2005. – Vol. 16 (2). – P. 228-233.

92. Tabori U., Revach G., Nathan P.C., et. al. Toxicity and outcome of children with treatment related acute myeloid leukemia. // Pediatr. Blood Cancer. – 2008. – Vol. 50. – P. 17-23.

93. Rowe J. Therapy of secondary leukemia. // Leukemia. – 2002. – Vol. 16. – P. 748-750.

94. Kern W., Haferlach T., Schnitter S., et al. Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype. // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – P. 2510-2511.

95. Inskip P.D. Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer. // Med. Pediatr. Oncol. – 2001. –Vol. 36. –P. 568–573.

96. Tucker M.A., et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. // Cancer Res. –1991. – Vol. 51. – P. 2885–2888.

97. Hieb B.A., S.K. Ogle, A.T. Meadows Second malignancies following treatment for childhood cancer / B.A. Hieb, S.K. Ogle, A.T. Meadows // Survivors of Childhood and Adolescent Cancer / C.L. Schwartz [et al.]. – Berlin, 2005. – Chapter 18. – P. 283-294.

98. Sklar C., Whitton J., Mertens A., et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's Disease: Data from the Childrens Cancer Survivor Study (CCSS). // Proc APS/SPR 199. – 1999. – Vol. 45. – P. 98a.

99. Rogers P.C., Fryer C.J., Hussein S. Radiation dose to the thyroid treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL). // Med. Pediatr. – 1982. – Vol. 10. – P. 385.

100. Tang T., Holcenberg J., Duck S., et al. Thyroid carcinoma following treatment for acute lymphoblastic leukemia // Cancer. – 1980. – Vol. 46. – P. 1572.

101. Hosoya R., Eiraku K., Saiki S., et al. Thyroid carcinoma and acute lymphoblastic leukemia in childhood. // Cancer. – 1983. – Vol. 51. – P. 1931.

102. Veiga L., Bhatti P., Ronckers C. et al. Chemotherapy and thyroid cancer risk: a report from the childhood cancer survivor study. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev – 2012. – Vol. 21 (11). – P. 92-101.

103. Kovalchik S., Ronckers C., Veiga L. et al. Absolute risk prediction of second primary thyroid cancer among 5-year survivors of childhood cancer. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev – 2013. – Vol. 31 (1). – P. 119-27.

104. 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. – Vol. 365 (9476). – P. 2014-23.

105. Black P., Straaten A., Gutjahr P. Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer. // Med Pediatr Oncol – 1998. – Vol. 31 (2). – P. 91-5.

106. Harada H., Harada Y., Kimura A. High incidence of somatic mutations in the AML1/RunX1 gene in myelodysplastic syndrome and low blast percentage myeloid leukemia with myelodysplasia. // Blood – 2004. – Vol. 103. – P. 2316–24.

107. Савва, Н.Н. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь: Заболеваемость, выживаемость, смертность, паллиативная помощь. / Савва Н.Н., Зборовская А.А., Алейникова О.В. – 2008. – Гл. 1. – С. 15–27.

108. Neglia J.P., Friedman D.L., Yasui Y. et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivors study // J. Natl. Cancer Inst. – 2001. – Vol. 93(8). – P. 618-29.

109. Meadows A.T., Friedman D.L., Neglia J.P. et al. Second Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: Findings From the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27(14). – P. 2356–62.

110. Ng A., Kenney L., Gilbert E. et al. Secondary malignancies across the age spectrum. // Semin Radiat Oncol. – 2010. – Vol. 20(1).

111. Constine L., Tarbell N., Hudson M. et al. Subsequent malignancies in children treated for Hodgkin's disease: associations with gender and radiation dose. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2008. – Vol. 72. – P. 24–33.

112. Чиссов, В.И., Трахтенберг, А.Х. Первично-множественные опухоли. // Под ред. Чиссова В.И., Трахтенберга А.Х. Руководство для врачей. – М.: Медицина. – 2000. – Гл. 1. – С. 7–29.

113. Беннет, Б., Репачоли, М., Карр, Ж. Медицинские последствия Чернобыльской аварии и специальные программы здравоохранения Первично-множественные опухоли. // Под ред. Балонова М. Доклад экспертной группы «Здоровье» Чернобыльского форума ООН. – Женева. – 2006. – Гл. 3, 4, 5. – С. 27–81.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ИНСТРУКЦИЯ
для оказания консультативно-диагностической и стационарной медицинской помощи

1. В Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (далее ГУ «РНПЦДОГИ») направляются дети в возрасте от 0 до 18 лет при наличии следующих медицинских показаний:

1.1. установленный диагноз злокачественного новообразования[1];

1.2. подозрение на злокачественное новообразование.

1.2.1. При подозрении на злокачественное новообразование на районном уровне выполняются в обязательном порядке следующие исследования:

- клинический осмотр с пальпацией всех групп периферических лимфатических узлов, осмотр кожных покровов (обращается внимание на цвет, элементы геморрагической сыпи), определение размеров печени и селезенки ниже реберной дуги, у мальчиков обязательна пальпация яичек;
- общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, уровнем тромбоцитов, СОЭ. В формуле крови обратить особое внимание на морфологию клеток.

1.2.2. По мере возможности выполняются:

- цитологическое/гистологическое исследование пораженных зон; биохимический анализ крови;
- УЗИ органов брюшной полости, у девочек УЗИ органов малого таза с оценкой размеров и структуры яичников;
- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях;
- при подозрении на опухоль брюшной полости, забрюшинно-

го пространства, почек выполняется обзорная рентгенография брюшной полости;

- при подозрении на опухоль костей выполняется рентгенография пораженной части скелета;
- при подозрении на опухоль головного мозга выполняется у детей младшей возрастной группы УЗИ исследования головного мозга (нейросонография), при невозможности проведения – рентгенография черепа в двух проекциях, а также консультация оториноларинголога, невролога, окулиста.

При получении данных, свидетельствующих о злокачественном новообразовании[2] (обнаружение злокачественных клеток), ребенок сразу должен быть направлен в ГУ «РНПЦДОГИ» (республиканский уровень) по согласованию с администрацией или заведующим приемным отделением ГУ «РНПЦДОГИ» по тел. (017) 265-48-81 или (017) 265-42-22.

При установлении диагноза лейкоза или лимфомы дети, проживающие в областях, имеющих детские специализированные онкогематологические отделения, направляются на областной уровень: Могилевская область — в детскую областную больницу, Гомельская область — в Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

При спорной трактовке данных полученных клинико-лабораторных исследований, необходимости дифференциальной диагностики, пациент направляется на областной уровень (детские областные больницы).

1.2.3. При подозрении на злокачественное новообразование на областном уровне выполняется первичный диагностический комплекс районного уровня, если он не был выполнен, а также дополнительно (в зависимости от диагностических возможностей областной детской больницы) выполняются следующие исследования:

- костномозговая пункция с иммунофенотипированием клеток (бластов) костного мозга;
- иммуноцитохимическое/гистохимическое исследование злокачественных клеток;
- вирусологическое исследование (ВИЧ, маркеры вирусных гепатитов);
- ликворограмма с оценкой морфологии клеток;
- трепанобиопсия;
- при подозрении на поражение органов грудной клетки, брюшной полости — компьютерная томография;
- при подозрении на поражение спинного мозга и его оболочек —

ЯМР исследование:

• ФГДС;

• консультация узких специалистов (по показаниям).

При получении данных, свидетельствующих о злокачественном новообразовании, дети направляются на лечение в ГУ «РНПЦДОГИ».

Дети с подозрением на опухоль головного мозга (по данным КТ или МРТ) направляются в детский нейрохирургический центр по согласованию с главным внештатным детским нейрохирургом Министерства здравоохранения или заведующим детским нейрохирургическим отделением.

Дети с подозрением на рак щитовидной железы направляются в Республиканский центр опухолей щитовидной железы.

При установлении диагноза лейкоза или лимфомы дети, проживающие в Могилевской и Гомельской областях, проходят лечение в специализированных отделениях по месту жительства, при необходимости проведения высокотехнологичных видов диагностики и лечения, включая трансплантацию костного мозга, эти дети направляются в ГУ «РНПЦДОГИ».

При спорной трактовке данных полученных клинико-лабораторных исследований, необходимости дифференциальной диагностики пациент консультируется с привлечением профессорско-преподавательского состава профильных кафедр медицинских университетов (вузов), главных специалистов Министерства здравоохранения Республики Беларусь, областных управлений здравоохранения, комитета по здравоохранению, областных детских онкологов.

2. Консультативно-диагностическая помощь детям с подозрением на злокачественное новообразование осуществляется в рабочие дни с 8.00 до 16.00 на базе консультативно-поликлинического отделения ГУ «РНПЦДОГИ», экстренная консультативная помощь (в вечернее, ночное время, выходные и праздничные дни) осуществляется дежурными врачами ГУ «РНПЦДОГИ».

3. Для консультации (госпитализации) в ГУ «РНПЦДОГИ» пациенты должны при себе иметь:

3.1. свидетельство о рождении, паспорт (свой или одного из родителей). При сопровождении ребенка третьим лицом необходимо письменное заявление родителей, заверенное нотариусом, о возможности принятия решений, касающихся медицинского вмешательства у данного ребенка;

3.2. направление с указанием основного диагноза и сопутствующих заболеваний, цели направления (консультация, дообследование, госпитализация для подбора дозы и др.);

3.3. выписку из амбулаторной карты или истории болезни с указанием всех проведенных ранее клинико-лабораторных обследований и лечебных мероприятий (с указанием препаратов, длительности и дозы назначения, динамики состояния);
3.4. справка об отсутствии контакта с инфекционными больными;
3.5. сведения о проведенных профилактических прививках;
3.6. рентгенологические снимки и их описание (если таковые имеются): КТ/ЯМР и магнитный носитель (если таковые имеются);
3.7. микропрепараты выполненных исследований опухолевого материала (если таковые имеются). Микропрепараты должны представляться полностью, а не выборочно. В случае, если микропрепараты не сохранились, направляются парафиновые блоки и сырой (фиксированный) архивный материал с обязательным указанием локализации удаленного образования, его размеров, формы, консистенции. Микропрепараты должны быть пронумерованы, подписаны, направление на морфологическое исследование заполняется врачом по установленной форме;
3.9. мазки с исследованием костного мозга (если таковые имеются);
3.10. для оперированных больных прилагается протокол операции.

4. Результаты консультации (лечения) оформляются консультативным заключением (эпикризом) с данными о проведенных обследованиях (лечении) и рекомендациями по дальнейшему лечению, диспансерному наблюдению и выдаются на руки родителям (другим законным представителям ребенка) и направляются в организацию по месту проживания и обслуживания ребенка.

Диспансерное наблюдение детей со злокачественными и доброкачественными новообразованиями проводится в ГУ «РПГЩДОГИ», в организациях здравоохранения, где имеются детские специализированные онкологические отделения и врачи-онкологи, оказывающие помощь детскому населению.

В ГУ «РНПЦДОГИ» ежемесячно проводится анализ причин позднего выявления злокачественных новообразований у детей, дефектов направления пациентов с последующим ежеквартальным информированием управлений здравоохранения облисполкомов (комитета по здравоохранению г. Минска) и главного педиатра Министерства здравоохранения.

Примечание:

[1]Гемобластозы у детей, проживающих в Могилевской и Гомельской областях, лечатся на областном уровне.

[2]Кроме пациентов с опухолями центральной нервной системы и щитовидной железы

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИСПАНСЕРНОМУ НАБЛЮДЕНИЮ ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Шифр и диагноз заболевания по МКБ-10	Основные методы обследования	Частота (кратность)	Критерии эффективности, снятие с учета
1	2	3	4
С 00-С 80 Злокачественные новообразования III клиническая группа	Осмотр онколога	1 год «Д» наблюдения — 1 раз в квартал, по показаниям чаще. 2–4 год «Д» наблюдения — 1 раз в полугодие. >5 лет «Д» наблюдения — 1 раз в год	Отсутствие ближайших и отдаленных последствий перенесенного лечения. С «Д» учета не снимаются При достижении 18-летнего возраста передаются под наблюдение в онкологический диспансер по месту жительства
	Общий анализ крови (с лейкоцитарной формулой, уровнем тромбоцитов, СОЭ), далее ОАК	1 год «Д» наблюдения — 1 раз в квартал, по показаниям чаще. 2–4 год «Д» наблюдения — 1 раз в полугодие. >5 лет «Д» наблюдения — 1 раз в год	
	Биохимический анализ крови (исследование функции печени, почек, уровня электролитов, белка, лактатдегидрогеназы), далее — б/х	1 год «Д» наблюдения — 1раз в квартал, по показаниям чаще 2–4 год «Д» наблюдения — 1 раз в полугодие >5 лет «Д» наблюдения — 1 раз в год	
	Общий анализ мочи, далее ОАМ	1 год «Д» наблюдения — 1 раз в квартал, по показаниям чаще 2–4 год «Д» наблюдения — 1 раз в полугодие >5 лет «Д» наблюдения — 1 раз в год	

1	2	3	4
	Уровни онкомаркеров: нейронспецифическая энолаза (при нейробластоме)	1–4 годы «Д» наблюдения — 2 раза в год, затем — по показаниям	
	Альфа фетопротеин (при гепатобластоме и гепатоцеллюлярной карциноме)	1–4 годы «Д» наблюдения — 2 раза в год, затем — по показаниям	
	Альфа фетопротеин и хореонический гонадотропин (при герминоклеточных опухолях)	1–4 годы «Д» наблюдения — 2 раза в год, затем — по показаниям	
	В других случаях	По назначению онколога	
	Ультразвуковое исследование, далее УЗИ первичного опухолевого очага	1–4 годы «Д» наблюдения — 2 раза в год, затем — по показаниям	
	Рентгенография органов грудной клетки, костей и др.	По показаниям	
	Компьютерная томография (далее КТ) или магнитно-резонансная томография (далее МРТ) первичного опухолевого очага	По показаниям	
	УЗИ органов брюшной полости	По показаниям	
	Миелограмма	У пациентов с инициальным поражением костного мозга и после ТКМ на 1 году «Д» наблюдения — 1 раз, далее — по показаниям	

1	2	3	4
	Электрокардиография, далее ЭКГ	1–4 годы «Д» наблюдения — 2 раза в год >5 лет «Д» наблюдения — 1 раз в год	
	УЗИ сердца	У пациентов, получавших лекарственные средства группы антрациклинов и у пациентов после лучевой терапии на область средостения — 1 раз в год, в остальных случаях — по показаниям	
	Консультация кардиолога	По показаниям	
	Консультация невролога	1–4 годы «Д» наблюдения 1 раз в год, по показаниям — чаще >5 лет «Д» наблюдения — по показаниям	
	Консультация эндокринолога	У пациентов после лучевой терапии на область шеи, органов малого таза, головного мозга, после удаления опухолей головного мозга — 1 раз в год, в остальных случаях — по показаниям	
	Исследование уровня гормонов	По назначению эндокринолога	
	УЗИ щитовидной железы, органов малого таза	По назначению эндокринолога	
	Консультация офтальмолога	По показаниям	
	Консультация реабилитолога	До снятия инвалидности — 1 раз в год	
	Консультация инфекциониста	По показаниям	
	Консультация оториноларинголога	По показаниям	
	Консультация психолога	1–4 годы «Д» наблюдения — 1 раз в год, по показаниям — чаще >5 лет «Д» наблюдения — по показаниям	
	Консультация нефролога	По показаниям	

1	2	3	4
	Клиренс по эндогенному креатинину	По назначению нефролога	
	Консультация гинеколога	По показаниям	
	Консультации других узких специалистов	По показаниям	
	Назначение других лабораторных обследований	По назначению узких специалистов	
	Профилактические прививки	Проводятся по индивидуальному графику в поликлинике по месту жительства, по согласованию с онкологом	
С81-С96 Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей III клиническая группа	Осмотр гематолога	1 год «Д» наблюдения — 1 раз в квартал, по показаниям чаще 2–4 год «Д» наблюдения — 1 раз в полугодие >5 лет «Д» наблюдения — 1 раз в год	Отсутствие ближайших и отдаленных последствий перенесенного — лечения. С «Д» учета не снимаются При достижении 18-летнего возраста передаются под наблюдение в онкологический диспансер по месту жительства
	ОАК	1 год «Д» наблюдения — 1 раз в квартал, по показаниям чаще 2–4 год «Д» наблюдения — 1 раз в полугодие >5 лет «Д» наблюдения — 1 раз в год	
	Б/х	1 год «Д» наблюдения — 1 раз в квартал, по показаниям чаще 2–4 год «Д» наблюдения — 1 раз в полугодие >5 лет «Д» наблюдения — 1 раз в год	
	ОАМ	1 год «Д» наблюдения — 1 раз в квартал, по показаниям чаще 2–4 год «Д» наблюдения — 1 раз в полугодие >5 лет «Д» наблюдения — 1 раз в год	

1	2	3	4
	Миелограмма	У — пациентов с инициальным поражением костного мозга и после ТКМ на 1 году — 1 раз, далее — по показаниям	
	Исследование спинномозговой жидкости	У пациентов с инициальным поражением нервной системы на 1 году — 1 раз, затем — по показаниям	
	Рентгенография органов грудной клетки	По показаниям	
	КТ / МРТ головного / спинного мозга	У пациентов с инициальным поражением нервной системы — по показаниям	
	УЗИ органов брюшной полости	1–4 годы «Д» наблюдения — 2 раза в год, затем по показаниям	
	ЭКГ	1–4 годы «Д» наблюдения — 2 раза в год >5 лет «Д» наблюдения — 1 раз в год	
	УЗИ сердца	У пациентов, получавших лекарственные средства группы антрациклинов, после облучения средостения — 1 раз в год, в остальных случаях — по показаниям	
	Консультация кардиолога	По показаниям	
	Консультация невролога	1–4 годы «Д» наблюдения 1 раз в год, по показаниям — чаще >5 лет «Д» наблюдения — по показаниям	
	Консультация эндокринолога	У пациентов после лучевой терапии на область шеи, органов малого таза, головного мозга, после удаления опухолей головного мозга — 1 раз в год, в остальных случаях — по показаниям	

1	2	3	4
	Исследование уровня гормонов	По назначению эндокринолога	
	УЗИ щитовидной железы, органов малого таза	По назначению эндокринолога	
	Консультация офтальмолога	По показаниям	
	Консультация реабилитолога	До снятия инвалидности — 1 раз в год	
	Консультация инфекциониста	По показаниям	
	Консультация оториноларинголога	По показаниям	
	Консультация психолога	1–4 годы «Д» наблюдения -1 раз в год, по показаниям — чаще >5 лет «Д» наблюдения — по показаниям	
	Консультация нефролога	По показаниям	
	Клиренс по эндогенному креатинину	По назначению нефролога	
	Консультация гинеколога	По показаниям	
	Консультации других узких специалистов	По показаниям	
	Назначение других лабораторных обследований	По назначению узких специалистов	
	Профилактические прививки	Проводятся по индивидуальному графику в поликлинике по месту жительства, по согласованию с детским гематологом	

1	2	3	4
D 00-D 09 Новообразования in situ после радикального лечения	Консультация онколога	1 раз в год	Выздоровление. Снятие с «Д» учета через 5 лет или при достижении 18-летнего возраста
	Лабораторные анализы	По назначению онколога	
	Инструментальные методы обследования	По назначению онколога	
	Консультации узких специалистов	По назначению онколога	
D 10-D36 Доброкачественные новообразования, состояние после хирургического и комбинированного лечения	Консультация онколога	1 раз в год	Выздоровление. Снятие с «Д» учета через 1 год
	Лабораторные анализы	По назначению онколога	
	Инструментальные методы обследования	По назначению онколога	
	Консультации узких специалистов	По назначению онколога	
D 37-D 48 Новообразования неопределенного или неизвестного характера, состояние после хирургического и комбинированного лечения	Консультация онколога	1 раз в год	Выздоровление. Снятие с «Д» учета через 5 лет или при достижении 18-летнего возраста
	Лабораторные анализы	По назначению онколога	
	Инструментальные методы обследования	По назначению онколога	
	Консультации узких специалистов	По назначению онколога	

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Нозологическая форма, код МКБ-10	Медицинская реабилитационно-экспертная диагностика	
	Обязательная	дополнительная (по показаниям)
Опухоли центральной нервной системы (С 70, С 71, С 72, С 75.1, С 75.2, С 75.3, D 32, D 33, D 35.2, D 35.3, D 35.4, D 42, D 43, D 44.3, D 44.4, D 44.5)	Осмотр онколога (лечащего врача) Осмотр невролога Общий анализ крови Биохимический анализ крови Общий анализ мочи. ЭКГ Выявление сопутствующей патологии Осмотры специалистов: врача-реабилитолога, врача ЛФК, врача физиотерапевта Оценка степени выраженности клинико-функциональных нарушений и ограничений жизнедеятельности по функциональным классам Определение реабилитационного потенциала Определение цели реабилитации. Определение клинико-реабилитационной группы Психодиагностика • выявление личностных особенностей пациента и его родителей • выявление отклонений • исследование механизмов защиты, стратегии преодоления кризисных ситуаций • исследование типа реакций на болезнь, отношения к обследованию и лечению • исследование рентных установок, вторичной выгоды заболевания • исследование познавательных процессов, эмоционально• волевой сферы, особенностей поведения	Компьютерная томография (КТ) головного мозга МРТ головного мозга Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) Реоэнцефалограмма (РЭГ) Консультации специалистов: офтальмолога, стоматолога, психотерапевта

Мероприятия медицинской реабилитации		
Перечень мероприятий	**Время проведения, продолжительность**	**Критерии эффективности**
1.Режимы • постельный; • палатный; • свободный.	индивидуально, по показаниям	
2. Диета сбалансированная по белкам, жирам, углеводам, минеральным солям и витаминам: • парентеральное питание • зондовое • столы № 5, № 15	индивидуально, по показаниям	нормализация массы тела
3. Лекарственная: • дегидратирующие препараты: ацетазоламид 0,05–0,25 г в сутки, фуросемид 1–2 мг/кг в сутки;	по показаниям с учетом выраженности неврологических нарушений, назначается неврологом	уменьшение выраженности гипертензионно-гидроцефального синдрома
• гормональные препараты: дексаметазон 0,00025–0,002 г в сутки в 2–3 приема, преднизолон внутрь 0,001–2 мг/кг в сутки или парантерально 10 мг/кг в сутки, десмопрессин внутрь по 2 капли 2–3 раза в сутки;		положительная неврологическая динамика
• медиаторы: неостигмин 0,05% раствор — 0,1 мл/год жизни, ипидакрин 0,5% раствор в дозе 1 – 1,5 мг /кг в сутки парентерально (в возрасте 3-6 месяцев — 0,1–0,15 мл; 7–9 мес — 0,1–0,2 мл) или внутрь (детям до года по 5 мг (1/4таб.) 1 раз сутки, с 2 до5 лет по 1/4 таб. 2–3 раза в сутки, детям 5–12 лет по 1/2 таб. 2–3 раза в сутки, старше 12 лет по 1 таб. 2–3 раза в сутки), курс — 1 месяц;		купирование болевого синдрома

• средства, улучшающие мозговое кровообращение: винпоцетин внутрь по 5 мг 2–3 раза в сутки, ницерголин 2–4 мг 2 раза в сутки парантерально или внутрь по 5–10мг 3 раза в сутки; эмоксипин в/в по 0,5–2 мл 2–3 раза в сутки; пентоксифиллин по 100–200 мг в сутки внутрь или в/в;	улучшение микроциркуляции, кровообращения и лимфооттока, улучшение процессов регенерации
• противоэпилептические средства: карбамазепин внутрь 10–20 мг/кг в сутки, фенобарбитал 3–5 мг/кг в сутки, препараты вальпроевой кислоты 20–50 мг/кг в сутки, клоназепам внутрь 1,5–6 мг в сутки;	купирование судорог
• миорелаксанты: баклофен внутрь 5–50 мг в сутки, толпиризон внутрь по 0,05 мг 2–3 раза в сутки;	нормализация мышечного тонуса
• аминокислоты: глицин (амино-уксусная кислота) сублингвально по 0,1 г 2–3 раза в сутки, метионин внутрь 0,25–0,5 г в сутки, гидролизат пептидов головного мозга (церебролизат) 10–20 мл. внутривенно капельно или внутримышечно (далее в/м) по 1,0 мл в сутки;	улучшение когнитивных функций
• ноотропные препараты: пирацетам внутрь по 0,4–1,2 г в сутки, гамма-аминомасляная кислота внутрь по 0,5–1,5 г в сутки, пиритинол внутрь 0,05–0,3 г в сутки, фенибут внутрь 0,15–0,25 г 2–3 раза в сутки;	
• психотропные вещества: диазепам в/в 0,1–0,3 мг/кг, медазепам 0,01 г 2–3 раза в сутки, нитразепам по 5мг 2–3 раза в сутки;	уменьшение тревожности, агрессивности, нормализация сна
• витаминные препараты: токоферол внутрь 0,025–0,1 г в сутки, цианокобаламин в/м. 200–500 мкг в сутки, пиридоксин 0,01–0,03 г в сутки, тиамин 0,005–0,03 г в сутки (5% р-р в ампулах по 1 мл);	
• антигипоксанты: гемодериват крови телят (актовегин) в/м 2,0–4,0 мл в сутки, триметилгидразиния пропионат (милдронат) внутрь 0,25 г 2–4 раза в сутки, этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) внутрь или парантерально (0,125 г в таблетках , ампулах 5% р-р по 2 мл) в возрастной дозировке;	нормализация окислительно-восстановительных и обменных процессов в тканях

• препараты, стимулирующие метаболические процессы: оротовая кислота (калия оротат) внутрь 0,1–0,5 г 2–3 раза в сутки, левокарнитин внутрь по 0,1–0,3 г 2–3 раза в сутки, экстракт алоэ в/м. 0,3–1,0 мл, депротеинизированный диализат из крови телят (солкосерил) 2,0–5,0 мл в/м.		стимуляция процессов регенерации
4. Лечение положением: коррегирующие позы	с 1 дня, смена положения больного в постели через каждые 2 часа днем и 3–4 часа в ночное время	отсутствие трофических осложнений, нормализация функции внутренних органов.
5. Лечебная физкультура (ЛФК). Режимы: • щадящий • щадяще-тренирующий • тренирующий	индивидуально, по показаниям	
5.1 Лечебная гимнастика		полное или частичное восстановление объема движений в пораженных конечностях
5.1.1.Дыхательная гимнастика	с 1 дня на протяжении всего курса, по 10–15 минут	улучшение вентиляции легких
5.1.2. Пассивные и активные с вспоможением упражнения: • сгибание и наружная ротация плеча • разгибание и супинация предплечья • разгибание кисти и пальцев руки • отведение и противопоставление большого пальца руки • сгибание и ротация бедра • сгибание голени (при разогнутом бедре) • тыльное сгибание и пронация стопы	по показаниям с 1–2 дня после операции, при отсутствии противопоказаний и на протяжении всего курса, 15–20 минут	профилактика контрактур; увеличение силы мышц и мышечного тонуса

5.1.3 Нейромоторное переобучение (индивидуальные занятия) • восстановление двигательной активности лежа • обучение самостоятельному сидению • обучение самостоятельному вставанию • тренировка равновесия • тренировка координации • тренировка навыков самостоятельной ходьбы	по показаниям; с 3–4 дня, при отсутствии противопоказаний, по 25–30 минут, ежедневно	восстановление навыков самообслуживания освоение навыков самостоятельной ходьбы улучшение координации движений
5.1.4 Групповые занятия (малыми группами) под контролем ЧСС, АД и самочувствия	с 8 дня, на протяжении всего курса, продолжительность занятия 30 минут	полное или частичное восстановление функции самообслуживания, полное или частичное восстановление движений в паретических конечностях, полное или частичное восстановление функции передвижения
5.1.5. Эрготерапия: • тренировка тонкой моторики и чувствительности • тренировка графомоторики (письма) • тренировка навыкам самообслуживания	с 3–4 дня: ежедневно по 30 минут, 1–2 раза в день	улучшение мелкой моторики
5.1.6. Терапия занятостью: • игры на месте: мозаика, игра в шашки, шахматы, нарды • лепка из пластилина, глины • бисероплетение, вышивание • малоподвижные игры	с 3–4 дня, ежедневно 1–2 раза в день, 30–45 минут (с перерывами через 15 минут)	улучшение концентрации внимания
5.1.7. Занятия в тренажерном зале на тренажерах общего типа Методические указания: под контролем ЧСС, АД, самочувствия, продолжительность и нагрузки назначаются индивидуально	индивидуально; по показаниям, ежедневно или через день по 5–30 минут	тренировка силы и выносливости мышц
5.1.8. Гидрокинезотерапия (лечебная гимнастика в бассейне, лечебное плавание)	индивидуально, по показаниям, ежедневно или через день 30–45 минут	повышение толерантности к физическим нагрузкам

5.1.9 Прогулки на улице	ежедневно, 30–45 минут	укрепление мышц туловища и конечностей
6. Массаж лечебный: • классический • рефлекторный	с 3 дня: 10–15 процедур 25–35 минут 15–20 минут	нормализация мышечного тонуса профилактика контрактур
7. Водолечение:	по показаниям	
7.1 Души: • подводный душ-массаж • душ циркулярный • душ веерный	8–10 процедур ежедн. или через день 15–20 минут 3–5 минут 3–5 минут	улучшение микроциркуляции в тканях, лимфооттока
7.2 Вихревые ванны для конечностей	по показаниям, ежедневно или через день, 10–15 минут, 8–10 процедур	нормализация чувствительности и мышечного тонуса
8. Аэротерапия: • кислородный коктейль • аэроароматерапия	с 1 дня, на протяжении всего курса, 10–15 процедур	повышение адаптационных и иммунных способностей организма
9. Фитотерапия: • фитогор • седативный сбор • витаминный сбор	по 1–2 мл/кг настоя или отвара 2–3 раза в сутки между приемами пищи, курс 20 дней	повышение устойчивости к интеркуррентным заболеваниям
10. Психокоррекция: • индивидуальные занятия • групповые занятия	2–3 раза в неделю продолжительность занятия 1 час	формирование адекватного понимания здоровья и болезни; подготовка к возможности сосуществования с отдельными проявлениями болезни; адекватная оценка своего положения; готовность к обучению и получению профессионального образования

Токсические полинейропатии, обусловленные химиотерапией злокачественных новообразований у детей (С 00–С 97).

Медицинская реабилитационно-экспертная диагностика	
Обязательная	**дополнительная (по показаниям)**
Осмотр гематолога, онколога (лечащего врача) Осмотр невролога Общий анализ крови Общий анализ мочи. ЭКГ Выявление сопутствующей патологии Осмотры специалистов: рача-реабилитолога, врача ЛФК, врача физиотерапевта Оценка степени выраженности клинико-функциональных нарушений и ограничений жизнедеятельности по функциональным классам Определение реабилитационного потенциала Определение цели реабилитации Определение клинико-реабилитационной группы Психодиагностика: • выявление личностных особенностей пациента и его родителей • выявление отклонений • исследование механизмов защиты, стратегии преодоления кризисных ситуаций • исследование типа реакций на болезнь, отношения к обследованию и лечению • исследование рентных установок, вторичной выгоды заболевания • исследование познавательных процессов, эмоционально-волевой сферы, особенностей поведения	УЗИ сердца Электронейромиография Биохимическое исследование крови

Мероприятия медицинской реабилитации		
Перечень мероприятий	**Время проведения, продолжительность**	**Критерии эффективности**
1. Режимы: • постельный • палатный • свободный	индивидуально по показаниям	полное восстановление функции мобильности, способности к самообслуживанию

	2. Диета: сбалансированное по белкам, жирам, углеводам, минеральным солям и витаминам питание в пределах стола № 15; ежедневно в рационе продукты, богатые магнием и витаминами гр. В.	постоянно	
	3. Лекарственная:	по показаниям, назначается неврологом	
	• антихолинэстеразные препараты: неостигмин 0,05% р-р подкожно, 0,1 мл/год жизни, (не более 10 инъекций), ипидакрин — 0,5 % р-р в дозе 1 — 1,5 мг/кг в сутки парентерально (в возрасте 3–6 месяцев: 0,1–0,15 мл; 7–9 мес: 0,1–0,2 мл); или внутрь (детям до года – по 5 мг (1/4 таб) 1 раз в сутки, детям 2–5 лет — по 1/4 таб 2–3 раза в сутки, детям 5–12 лет — по 1/2 таб. 2–3 раза в сутки, старше 12 лет по 1 таб. 2–3 раза в сутки), курс 1 месяц;		ликвидация парестезий, болевого синдрома, улучшение процессов регенерации
	• витаминные препараты: токоферол внутрь 0,025–0,1 г в сутки, цианокобаламин в/м 200–500 мкг в сутки, пиридоксин 0,01–0,03 г в сутки, тиамин 0,005–0,03 г в сутки; магния лактат+пиридоксин (магне В6) по 1 таб.2–3 раза в сутки;		восстановление неврологического дефицита
	• производные никотиновой кислоты: ксантинола-никотинат внутрь по 150 мг 3 раза в сутки или парентерально по 300 мг 1 раз в сутки; никотиноил гамма-аминомасляная кислота, комбинированные препараты, содержащие никотиновую кислоту и спазмолитические средства;		улучшение микроциркуляции, кровоснабжения и лимфооттока в тканях конечностей
	• средства, улучшающие кровоток: пентоксифиллин внутрь по 100–200 мг в сутки в/в или внутрь по 100 мг 2–3 раза в сутки, курс 3–4 недели.		
	4. ЛФК режимы: • щадящий • щадяще-тренирующий • тренирующий	индивидуально по показаниям	восстановление неврологического дефицита

4.1 Утренняя гигиеническая гимнастика, дыхательная гимнастика	с 1-го дня, ежедневно на протяжении всего курса по 10–15 минут	нормализация чувствительности и мышечного тонуса в конечностях
4. 2 Лечебная гимнастика • пассивные упражнения • активные с вспоможением упражнения • активные упражнения для конечностей	индивидуально по показаниям 15–20 минут ежедневно 20–30 минут ежедневно	увеличение силы мышц конечностей восстановление нормальной биомеханики ходьбы
4.3 Гидрокинезотерапия (лечебная гимнастика в бассейне, лечебное плавание)	индивидуально, по показаниям, ежедневно или через день 30–45 минут	
4.4 Занятия на тренажерах общего типа: велоэргометр, кросстренажер, беговая дорожка под контролем ЧСС, самочувствия	индивидуально по показаниям 15–30 минут ежедневно	увеличение толерантности к физическим нагрузкам
4.5. Эрготерапия: • тренировка тонкой моторики и чувствительности • тренировка графомоторики (письма) • тренировка навыкам самообслуживания	с 3–4 дня: ежедневно по 30 минут 1–2 раза в день	улучшение мелкой моторики улучшение координации движений
4.6. Терапия занятостью: • игры на месте: мозаика, игра в шашки, шахматы, нарды • лепка из пластилина, глины • бисероплетение, вышивание • малоподвижные игры	с 3–4 дня, ежедневно 1–2 раза в день, 30–45 минут	улучшение концентрации внимания нормализация чувствительности и мышечного тонуса
4.7. Прогулки на улице	ежедневно, 30–45 мин	увеличение толерантности к физическим нагрузкам
4.8 Спортивные игры (настольный теннис, бадминтон, танцы)	индивидуально, ежедневно или через день, 15–30 минут	
5. Массаж лечебный: • классический • рефлекторный	с 1 дня 10–15 процедур 25–35 минут 15–20 минут	улучшение микроциркуляции в тканях, лимфооттока

6. Водолечение:	через день или ежедневно 8–10 процедур	нормализация чувствительности и мышечного тонуса
6.1 Вихревые ванны для конечностей.	8–10 процедур по 10–15 минут	
6.2 Души: • душ циркулярный • душ веерный	 3–5 минут 3–5 минут	
7. Аэротерапия • кислородный коктейль • аэроароматерапия	с 1 дня, на протяжении всего курса, 10–15 процедур	повышение адаптационных и иммунных способностей организма
8. Фитотерапия: • фитогор • витаминный сбор • общеукрепляющий сбор	по 1–2 мл/кг настоя или отвара 2–3 раза в сутки между приемами пищи, курс 20 дней	повышение устойчивости к интеркуррентным заболеваниям
9. Психокоррекция: • индивидуальные занятия • групповые занятия • тренинги.	2–3 раза в неделю, 1 час по возрастным группам	формирование адекватного понимания здоровья и болезни, подготовка к возможности сосуществования с отдельными проявлениями болезни, восстановление социально-бытовой активности и способности к обучению, выработка навыков общения, личностный рост, релаксация

	Медицинская реабилитационно-экспертная диагностика	
	Обязательная	**дополнительная (по показаниям)**
Злокачественные опухоли костей (С 40–С 41). Состояние после ампутации или эндопротезирования сустава. Ранний реабилитационный период.	Осмотр онколога (лечащего врача) Осмотр ортопеда Общий анализ крови Общий анализ мочи ЭКГ Рентгенограмма культи Выявление сопутствующей патологии Осмотры специалистов: врача-реабилитолога, врача ЛФК, врача физиотерапевта, психолога Оценка степени выраженности клинико-функциональных нарушений и ограничений жизнедеятельности по функциональным классам Определение реабилитационного потенциала Определение цели реабилитации Определение клинико-реабилитационной группы Психодиагностика: • выявление личностных особенностей пациента и его родителей • выявление отклонений • исследование механизмов защиты, стратегии преодоления кризисных ситуаций • исследование типа реакций на болезнь, отношения к обследованию и лечению • исследование рентных установок, вторичной выгоды заболевания • исследование познавательных процессов, эмоционально-волевой сферы, особенностей поведения	МРТ (локализации опухоли) КТ грудной клетки Остеосцинтиграфия с технецием Консультация специалистов: • психотерапевта • невролога • стоматолога

Мероприятия медицинской реабилитации		
Перечень мероприятий	**Время проведения, продолжительность**	**Критерии эффективности**
1.Режимы: • постельный • палатный • свободный	по показаниям 1–7 день после операции с 8-го дня индивидуально постоянно	полное восстановление функции мобильности, способности к самообслуживанию
2. Диета: сбалансированное по белкам, жирам, углеводам, минеральным солям и витаминам питание, в пределах стола № 5, № 15.	постоянно	
3. Лекарственная: • нестероидные противовоспалительные средства: ацетилсалициловая кислота внутрь 15–60 мг/кг в сутки, ибупрофен 10–50 мг/кг в сутки, индометацин 2–10 мг/кг в сутки, целекоксиб 200 мг в сутки внутрь (под контролем анализа крови и тромбоцитов); • анальгетики-антипиретики: метамизол внутрь 5–10 мг/кг 3–4 раза в сутки, парацетамол внутрь 10 мг/кг 2–3 раза в сутки, трамадол внутрь; • средства, улучшающие микроциркуляцию: пентоксифиллин 0,05–0,1 г 2 раза в сутки внутрь или в/в 0,1–0,3 г в 250–300 мл изотонического р-ра или 5% р-ра глюкозы № 10–12, ксантинола никотинат внутрь по 0,15 г 3 раза в день или в/м 0,3 г (2 мл) 1–3 раза в сутки; • венотоники: троксерутин местно 2% гель при нарушении венозного оттока в культе, внутрь 0,3 г в день, курс 10–14 дней или в/м по 0,5 г через день 7–10 инъекций ; • витаминные препараты: токоферол внутрь 0,025–0,1 г в сутки, кислота никотиновая 0,005–0,03 г 2–3 раза в день, курс 2–3 недели; • препараты кальция: холекальциферол по 1 таб. 1–2 раза в сутки. Местно: обработка культи 3% спиртовым раствором борной кислоты, слабым раствором перманганата калия, 1% раствором бриллиантового зеленого.	по показаниям с учетом выраженности болевого синдрома, воспалительных изменений в культе	уменьшение интенсивности болевого синдрома уменьшение отека тканей культи профилактика трофических осложнений стимуляция процессов регенерации нормализация кровообращения и лимфооттока в культе стимуляция процессов регенерации профилактика инфекционных осложнений

4. Лечение положением: коррегирующие позы для туловища и конечностей	с 1 дня, частая смена положения ампутационной культи, не реже, чем через 2 часа днем и 3–4 часа в ночное время	профилактика трофических осложнений
5. ЛФК 5.1 Дыхательная гимнастика (статическая и динамическая)	с 1-го дня, ежедневно на протяжении всего курса по 10–15 минут	полное или частичное восстановление опорно-двигательной функции, способности к самообслуживанию
5.2 Лечебная гимнастика • пассивно-активная гимнастика • специальные упражнения • общеукрепляющая гимнастика для непораженных конечностей		профилактика гипотрофии мышц культи восстановление нормальной биомеханики ходьбы
5.3 Гидрокинезотерапия (лечебная гимнастика в бассейне, лечебное плавание)	индивидуально по показаниям ежедневно или через день, 30–40 минут	увеличение силы мышц конечностей
5.4 Занятия на тренажерах под контролем ЧСС, самочувствия	индивидуально по показаниям	увеличение толерантности к физическим нагрузкам
5.5. Прогулки на улице	по показаниям ежедневно, 30–45 мин	
6. Массаж	индивидуально по показаниям	нормализация мышечного тонуса
7. Эрготерапия: • тренировка тонкой моторики и чувствительности • тренировка навыкам самообслуживания	с 8 дня: ежедневно по 15–20 минут, 1–2 раза в день	улучшение мелкой моторики улучшение координации движений

8. Терапия занятостью: • игры на месте: мозаика, игра в шашки, шахматы, нарды • лепка из пластилина, глины • бисероплетение, вышивание • малоподвижные игры	индивидуально ежедневно 1–2 раза в день, 30–45 минут	улучшение концентрации внимания
9. Водолечение:	индивидуально по показаниям	улучшение микроциркуляции в тканях и лимфооттока
9.1 Вихревые ванны для конечности	ежедневно или через день, 15–30 минут	
9.2 Души: • душ циркулярный • душ веерный	ежедневно или через день, 3–5 минут	
10. Аэротерапия: • кислородный коктейль • аэроароматерапия	с 1 дня, на протяжении всего курса, 10–15 процедур	
11. Ингаляции (по показаниям: при постинтубационных осложнениях дыхательных путей, застойных явлениях в легких) с противовоспалительными и бронхолитическими препаратами.	по показаниям, ежедневно, курс 8–10 процедур	санация дыхательных путей
12. Фитотерапия: • фитогор • витаминный сбор • общеукрепляющий сбор	по 1–2 мл/кг настоя или отвара 2–3 раза в сутки между приемами пищи, курс 20 дней	
13. Психокоррекция: • индивидуальные занятия • групповые занятия • тренинги	2–3 раза в неделю. Продолжительность занятия 1 час	формирование адекватного понимания здоровья и болезни, подготовка к возможности сосуществования с отдельными проявлениями болезни, восстановление социально-бытовой активности.

	Медицинская реабилитационно-экспертная диагностика	
	Обязательная	**Дополнительная (по показаниям)**
Состояние после завершения специального лечения злокачественных новообразований у детей (С 00–С 97)	Осмотр лечащего врача (гематолога, онколога) Общий анализ крови Анализ крови биохимический Общий анализ мочи ЭКГ УЗИ органов брюшной полости Выявление сопутствующей патологии Осмотры специалистов: врача-реабилитолога, врача ЛФК, врача физиотерапевта, психолога Оценка степени выраженности клинико-функциональных нарушений и ограничений жизнедеятельности по функциональным классам Определение реабилитационного потенциала Определение цели реабилитации Определение клинико-реабилитационной группы Психодиагностика: • выявление личностных особенностей пациента и его родителей • выявление отклонений • исследование механизмов защиты, стратегии преодоления кризисных ситуаций • исследование типа реакций на болезнь, отношения к обследованию и лечению • исследование рентных установок, вторичной выгоды заболевания • исследование познавательных процессов, эмоционально-волевой сферы, особенностей поведения	Осмотр специалистов (по показаниям): • эндокринолога • невролога • гинеколога • офтальмолога • ортопеда • стоматолога • отоларинголога Исследование крови на маркеры гепатитов, простого герпеса и др. инфекций (по показаниям). Исследование крови на гормоны щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин, тириотропный гормон), гормон роста, половые гормоны (по показаниям) УЗИ сердца УЗИ щитовидной железы УЗИ органов малого таза R-грамма и КТ грудной клетки по протоколу лечения основного заболевания

Мероприятия медицинской реабилитации		
Перечень мероприятий	**Время проведения, продолжительность**	**Критерии эффективности**
1.Режимы: • палатный • свободный	индивидуально по показаниям	восстановление нарушенных функций жизнедеятельности, способности к обучению, социально-бытовой активности
2. Диета: сбалансированное по белкам, жирам, углеводам, минеральным солям и витаминам питание в пределах стола № 15 или № 5. При наличии сопутствующей патологии — соответствующая диета.	постоянно	нормализация веса
3. Лекарственная: • витаминные препараты: ретинол в возрастных дозировках, токоферол внутрь 0,025–0,1 г в сутки, аскорбиновая кислота 0,25–0,5 г в сутки	3–4 недели	повышение адаптационных и иммунных способностей организма
4. ЛФК 4.1. Утренняя гигиеническая гимнастика, дыхательная гимнастика	с 1-го дня курса ежедневно 10–15 минут	коррекция осанки, профилактика нарушения осанки
4.2 Лечебная гимнастика (общеукрепляющие упражнения) • индивидуальные занятия • малогрупповые занятия	индивидуально по показаниям ежедневно 15–45 минут	улучшение функции сердечно-сосудистой, дыхательной систем повышение толерантности к физическим нагрузкам
4.3. Занятия на тренажерах общего типа. Методические рекомендации: под контролем ЧСС, АД, самочувствия, нагрузка и интенсивность занятий определяется индивидуально.	индивидуально по показаниям, по 15–20 минут через день	тренировка силы и выносливости мышц
4.4 Гидрокинезотерапия (лечебная гимнастика в воде или лечебное плавание)	индивидуально по показаниям, ежедневно или через день 30–45 минут	укрепление мышц туловища, конечностей

4.5. Прогулки на улице, дозированная ходьба, терренкур	ежедневно по 30–45 минут	повышения физической работоспособности и психоэмоционального тонуса
4.6. Спортивные игры (настольный теннис, бадминтон, танцы и т. д.).	индивидуально по показаниям ежедневно или через день по 20–45 минут	восстановление социально-бытовой активности
5. Массаж лечебный: • классический • рефлекторный	индивидуально по показаниям 25–35 минут 15–20 минут 10–15 процедур	
6. Эрготерапия: • тренировка тонкой моторики и чувствительности	ежедневно по 15–20 минут, 1–2 раза в день	улучшение мелкой моторики
7. Терапия занятостью: • игры на месте: мозаика, игра в шашки, шахматы, нарды • лепка из пластилина, глины • бисероплетение, вышивание • малоподвижные игры	индивидуально ежедневно 1–2 раза в день, 30–45 минут	улучшение концентрации внимания
8. Водолечение 8.1 Души: • подводный душ-масаж • душ циркулярный • душ веерный		
9. Аэротерапия • кислородный коктейль • аэроароматерапия	с 1 дня, на протяжении всего курса, 10–15 процедур	улучшение функции сердечно-сосудистой, дыхательной систем
10. Ингаляции	по показаниям, 8–10 процедур	санация очагов хронической инфекции носоглотки

	11. Фитотерапия • витаминный сбор • седативный сбор • желчегонный сбор	индивидуально по показаниям ежедневно по 1–2мл/кг настоя или отвара 2–3 раза в сутки между приемами пищи, курс 20 дней	повышение устойчивости к интеркуррентным заболеваниям
	12. Психокоррекция: • индивидуальные занятия • групповые занятия • тренинги	2 раза в день ежедневно 2 недели	формирование адекватного понимания здоровья и болезни, подготовка к возможности сосуществования с отдельными проявлениями болезни, адекватная оценка своего положения, готовность к обучению и получению профессионального образования, восстановление социально-бытовой активности, коррекция отклонений поведения (в т.ч. агрессивного), выработка навыков общения, личностный рост, релаксация

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

АЛГОРИТМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ МЕДИЦИНСКОГО ПРОФИЛЯ И СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СОЦИАЛЬНОЙ РАБОТЕ В РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Субъект-ориентированность технологии комплексной реабилитации детей со злокачественными новообразованиями определяет необходимость четкого, алгоритмичного определения механизмов взаимодействия специалистов медицинского профиля и специалистов по социальной работе в данном процессе.

Эффективность реабилитации как полной социальной, средовой, профессиональной реинтеграции ребенка как личности может быть достигнута при учете следующего ряда факторов.

Антропологические факторы:

1. возраст ребенка;
2. конституциональный тип;
3. особенности темперамента.

Медицинские факторы:

1. клинический прогноз результативности лечения основного заболевания;
2. долгосрочный прогноз вероятности рецидива;
3. характер и степень выраженности осложнений и сопутствующей патологии;
4. характер и степень выраженности функциональных нарушений.

Микросоциальные факторы:

1. проживание в семье или в стационарном социальном учреждении;
2. полная или неполная семья;
3. наличие других детей в семье;
4. характер отношений детей и родителей;

Социально-средовые факторы:

1. местность проживания (городская, сельская);
2. степень развития социальной инфраструктуры;
3. степень доступности учреждений здравоохранения (удаленность от места проживания);
4. степень доступности учреждений образования;

5. степень доступности учреждений социальной защиты;
6. регионарные возможности последующей профессиональной интеграции;

Психологические факторы:

1. степень осознания и тип отношения к болезни ребенка;
2. тип отношения к болезни ребенка родителей;
3. уровень гиперопеки ребенка ближайшими родственниками;
4. степень благополучия семьи (благополучная, с наличием аддикций);
5. наличие или отсутствие рентных установок.

Превалирование тех или иных факторов в структуре ограничений жизнедеятельности ребенка определяет характер и объем необходимых реабилитационных мероприятий, а также профессиональный состав специалистов, входящих в непосредственную реабилитационную команду.

Принципиальное отличие в объеме и характере реабилитационных мероприятий, а также, соответственно, в профессиональном составе членов реабилитационной команды зависит от возрастного и геосоциального факторов. В связи с этим алгоритм взаимодействия между специалистами медицинского профиля и специалистами по социальной работе будет изменяться в зависимости от характера и степени выраженности ограничений жизнедеятельности ребенка и степени присутствия и влияния тех или иных факторов.

Разработка алгоритма взаимодействия специалистов медицинского профиля и специалистов по социальной работе требует четкого квалификационного определения, в первую очередь, специалистов по социальной работе с учетом направлений данной специальности. Должностные обязанности специалистов медицинского профиля в настоящее время четко определены. В Едином квалификационном справочнике должностей существуют и четкие квалификационные характеристики для медицинских специальностей.

В отношении специалистов по социальной работе действует единая квалификационная характеристика, регламентирующая их деятельность на уровне ЕКСД. Наряду с этим, с 2013 г. действует Государственный стандарт специальности «Социальная работа», определяющий пять направлений специальности. Для реабилитации детей со злокачественными новообразованиями является принципиальным привлечение к реализации реабилитационных модулей технологий специалистов определенных направлений.

Специфика направлений деятельности специалиста по социальной работе в зависимости от квалификационного направления

Подготовка специалиста по специальности «Социальная работа» (по направлениям) обеспечивает получение профессиональной квалификации по направлениям: «Социально-педагогическая деятельность» – «Специалист по социальной работе — педагог», «Социально-психологическая деятельность» — «Специалист по социальной работе — психолог», «Социально-реабилитационная деятельность» — «Специалист по социальной работе — реабилитолог», «Социально-экономическая деятельность» — «Специалист по социальной работе — экономист», «Социальное проектирование» — «Специалист по социальной работе и управлению проектами».

Специальность в соответствии с ОКРБ 011-2009 относится к профилю подготовки специалистов с высшим образованием «Социальная защита» и имеет обозначение 1-86 01 01.

При планировании и реализации реабилитационных мероприятий для детей со злокачественными новообразованиями задействуются специалисты первых трех направлений.

Сферы профессиональной деятельности специалистов по социальной работе

Сфера профессиональной деятельности специалиста: социально-профилактическая, социально-реабилитационная, социально-психологическая, социально-педагогическая, медико-социальная, социально-правовая и социально-проектная деятельность, социальная помощь и поддержка.

Объекты профессиональной деятельности специалистов по социальной работе

Объектами профессиональной деятельности специалиста являются:

- семья, детские сады, школы, гимназии, лицеи, колледжи, школы-интернаты, дома-интернаты, территориальные центры социального обслуживания населения, детские дома, учреждения для лиц с особенностями психофизического развития, внешкольные учреждения, культурно-досуговые учреждения, подростковые клубы, детские и молодежные объединения, государственные учреждения социального обслуживания населения, социальные приюты, социальные службы помощи, центры реабилитации, управления по труду, занятости, социальной защите, центры и отделения занятости населения,

управления фонда социальной защиты, отделы социальной защиты населения, центры по начислению и выплате пенсий и пособий;
- психологические службы министерств, ведомств и организаций республиканского, областного, городского, районного и учрежденческого уровней, специализированные центры с психологическими службами в своем составе;
- учреждения здравоохранения;
- учреждения и предприятия социальной сферы.

Виды профессиональной деятельности специалистов по социальной работе

Специалист по социальной работе должен быть компетентен в следующих видах деятельности:
- социально-педагогической;
- социально-психологической;
- медико-социально-профилактической;
- организационно-управленческой;
- социально-реабилитационной;
- социально-экономической;
- социальном обеспечении;
- инновационной;
- управление социальными проектами, программами, процессами.

Задачи профессиональной деятельности специалистов по социальной работе:

- реализация государственной политики в сфере труда, занятости, социальной защиты и страхования населения;
- социально-педагогическая и психологическая диагностика развития и формирования личности;
- постановка социального диагноза и разработка программы социальной коррекции выявленных социальных проблем;
- проектирование и прогнозирование процессов в социальной сфере;
- организация и координация социальной помощи и поддержки детям, подросткам и их социальному окружению;
- определение и использование оптимальных форм, методов оказания социальной помощи;
- проведение исследований в социальной сфере;

- выполнение комплекса социо-медико-психологических задач, решаемых в учреждениях социальной сферы, образования, здравоохранения, культуры;
- разработка и реализация социального, профессионального разделов индивидуальных программ реабилитации лиц, страдающих социальной недостаточностью;
- оценка качества жизни личности;
- рассмотрение вопросов о назначении и перерасчете пенсий и пособий различным категориям граждан;
- осуществление социально-статистической деятельности.

Профессиональные компетенции специалиста по социальной работе в зависимости от направления специальности

Социально-педагогическая деятельность (Специалист по социальной работе — педагог):

- осуществлять педагогическое взаимодействие в учебных и трудовых коллективах;
- оценивать взаимодействие в сообществах с точки зрения педагогических норм и принципов;
- оценивать педагогический потенциал клиента, прогнозировать развитие его воспитательного и образовательного потенциала;
- выявлять и анализировать педагогические потребности клиента;
- варьировать специфику педагогического взаимодействия в соответствии с возрастными и статусными особенностями клиента;
- осуществлять педагогический анализ развития личности;
- корректировать педагогическое взаимодействие в семье;
- формировать установку на ответственное родительство;
- осуществлять планирование педагогической работы в различных типах учреждений с учетом особенностей клиента;
- осуществлять педагогическую диагностику и педагогическое консультирование;
- оказывать помощь в жизненном самоопределении и самоактуализации.

Социально-психологическая деятельность (Специалист по социальной работе — психолог):

- диагностировать психологические особенности личности;

- оценивать уровень психологического развития личности с учетом возрастных периодов;
- анализировать особенности девиантного поведения подростков и других категорий населения и давать рекомендации по их коррекции;
- выявлять неблагоприятные психические состояния и провоцирующие их факторы;
- взаимодействовать с психиатрической службой в случае необходимости консультации психиатра;
- осуществлять психологическое консультирование;
- осуществлять психологическую коррекцию кризисных и других неблагоприятных психических состояний;
- формировать тренинговые группы по направлениям и осуществлять в них коррекционную работу;
- организовывать и проводить социально-психологическое исследование.

Социально-реабилитационная деятельность (Специалист по социальной работе — реабилитолог):

- обеспечивать социальный блок работы в деятельности медико-социальных экспертных комиссий;
- формулировать социальный диагноз с учетом ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности исходя из соответствующей международной классификации;
- выполнять социально-реабилитационные функции в бригадной форме организации реабилитационной работы;
- разрабатывать и обеспечивать реализацию социального, профессионального блоков индивидуальной программы реабилитации;
- проводить информационную работу в обществе по социальным проблемам реабилитации лиц с ограничениями жизнедеятельности, в том числе лиц, имеющих особенности психофизического развития;
- обеспечивать профессиональную диагностику и профориентацию лиц с ограничениями жизнедеятельности;
- применять в практике социальной работы Международную классификацию ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности;
- анализировать значение социальных детерминант здоровья с учетом социальных теорий медицины и выдавать рекомендации по их коррекции;
- анализировать социальные составляющие, входящие в сферу социаль-

ной медицины, используя их для социальной защиты человека через профилактику болезней, обусловленных социальными факторами;
- оценивать уровень риска неинфекционных заболеваний и осуществлять профилактические меры на индивидуальном, групповом и популяционном уровне, включая лекционную деятельность и взаимодействие со средствами массовой информации.

Специалисты по социальной работе (по направлениям) должны уметь:
- консультировать клиентов по основным правовым вопросам в области социального обеспечения;
- участвовать в установлении социальных пособий и пенсий в соответствии с действующим законодательством;
- выявлять лиц, нуждающихся в адресной помощи, планировать и осуществлять меры обеспечения этой помощи;
- владеть современными информационными технологиями коммуникации, образования, социальной защиты, используемыми в основных сферах деятельности, ориентированной на защиту социально уязвимых слоев населения;
- обладать теоретической подготовкой и практическими навыками для развития и использования в сфере основных направлений социальной работы инновационных форм деятельности, опирающихся на новейшие достижения в информатике, педагогике, медицине, психологии, культурологии, реабилитологии, общественной социальной защите, этике.

В управлении социальными проектами, программами, процессами:
- определять ресурсы, которые должны быть задействованы для реализации социальных не государственных проектов, оценивать стоимость данных ресурсов;
- разрабатывать социальные проекты и программы и обеспечивать их реализацию в соответствии с установленными сроками исполнения;
- анализировать общие ресурсы и этапы выполнения социальных проектов в материальной и нематериальной сфере.

Специфика формирования индивидуальных программ реабилитации детей со злокачественными новообразованиями в зависимости от возраста ребенка

Возраст ребенка во многом определяет характер и объем реабилитационных мероприятий. Учитывая тот факт, что социализация личности детей происходит поэтапно и те или иные навыки формируются в определенные

онтогенетические периоды (теория личности А. Маслоу), реабилитационные мероприятия должны четко учитывать эту специфику. В младшем возрасте будут превалировать восстановительные и педагогические мероприятия, вместе с этим в старших возрастных группах акценты будут переноситься в сторону социальных и профессионально-трудовых аспектов.

Схематично реабилитационная помощь детям со злокачественными новообразованиями в зависимости от возрастного фактора включает следующие модули:

Дети до двух лет:

- восстановительные мероприятия;
- определение возможностей посещения общих либо специализированных ДДУ;
- коррекционно-развивающие реабилитационные мероприятия.

Дети дошкольного возраста:

- восстановительные мероприятия;
- определение возможностей посещения общих либо специализированных ДДУ;
- определение возможностей обучения в обычных школьных условиях либо специализированных школах;
- коррекционно-развивающие реабилитационные мероприятия;
- определение показаний для надомного обучения.

Дети младшего школьного возраста:

- восстановительные мероприятия;
- определение возможностей обучения в обычных школьных условиях, либо специализированных школах;
- определение показаний для надомного обучения;
- коррекционно-развивающие реабилитационные мероприятия.

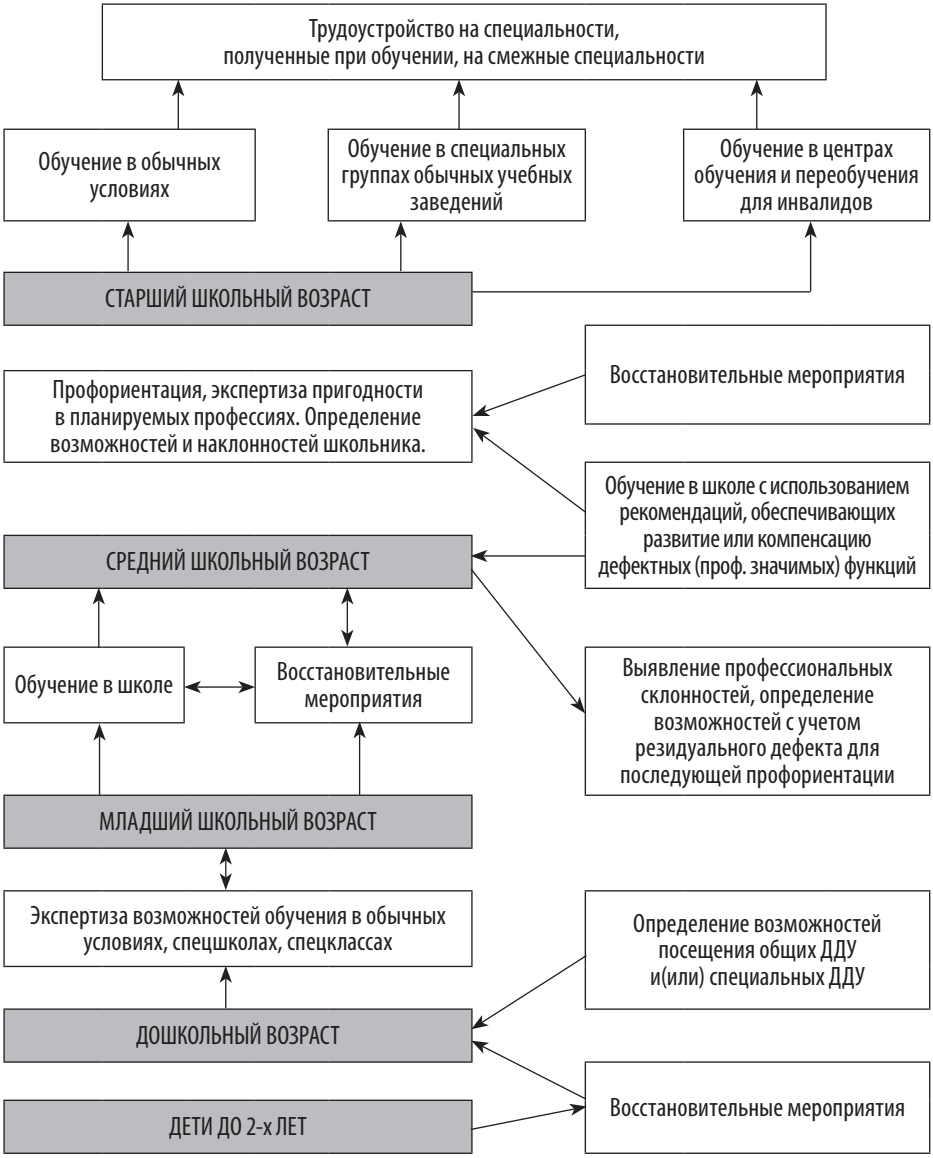
Дети среднего школьного возраста:

- восстановительные мероприятия;
- выявление профессиональных склонностей, определение их профессиональных возможностей с учетом функционального дефекта;
- обучение в школе с использованием рекомендаций, обеспечивающих развитие или компенсацию дефектных (ПЗФ).

Дети старшего школьного возраста:

- восстановительные мероприятия;
- профессиональная ориентация;
- экспертиза профессиональной пригодности в планируемых профессиях и возможностях получения образования (средние и высшие учебные заведения).

Содержание модулей ИПР детей, перенесших онкологические заболевания



Взаимодействие специалистов медицинского профиля, специалистов по социальной работе при реализации модулей индивидуальной программы реабилитации детей со злокачественными новообразованиями

В соответствии с одним из важнейших принципов реабилитации, восстановительные мероприятия у детей с онкологической патологией начинаются достаточно рано. На первичном этапе проводится комплекс социально-психологических мероприятий, направленный на формирование эмоционально устойчивой личности. Данный комплекс включает в себя становление конструктивной позиции на излечение, а также последующее неограниченное функционирование и достижение поставленных ранее целей. Безусловно, в ситуации с маленькими детьми — дошкольниками и младшими школьниками — данные мероприятия проводятся в большей степени с родителями. В данном случае очень важно повысить грамотность родителей в области заболевания ребенка, сделав их членами реабилитационной команды, осознающими конечную цель реабилитации — полную социальную, профессиональную реабилитацию. Без включения подобных реабилитационных мероприятий на ранних этапах происходит формирование гиперопеки ребенка, а в последующем рентных установок как у родителей, так и у детей, что определяет развитие личности-инвалида, возможно, на всю жизнь.

Таким образом, реабилитационные мероприятия на этапе лечения заболевания включают в себя:

- индивидуальную либо групповую реабилитационную психотерапию, направленную на профилактику и коррекцию нарушений, связанных с основным заболеванием и технологиями его лечения, выработку и поддержание мотивации на реабилитацию;
- физическую реабилитацию, направленную на коррекцию двигательных нарушений у лиц с развившимся двигательным дефектом;
- нейропсихологическую реабилитацию при наличии нарушений со стороны высших психических функций;
- эрготерапевтическую помощь, включающую как сенсомоторно-функциональные тренинги, так и формирование социально значимых навыков.

Важным в реабилитации на раннем этапе является адекватное проведение медико-социальной экспертизы с определением обоснованных

состоянием ребенка сроков инвалидности и степени утраты здоровья ребенка-инвалида. Раннее определение детям инвалидности максимальной 4-й степени утраты здоровья на длительный 5-летний срок приводит к абсолютной социальной дезадаптации ребенка в последующем. На наш взгляд, определение инвалидности целесообразно проводить не более, чем на два года, т. е. период активного стационарного и амбулаторного лечения ребенка. В это время более четко вырисовывается и клинико-реабилитационный прогноз в отношении течения как основного, так и сопутствующих заболеваний. Как указывалось выше, большинство функциональных нарушений и изменений, связанных с основным заболеванием, нивелируются к концу первого года лечения. На втором году лечения проводится, как правило, амбулаторная терапия остаточных явлений основного заболевания и сопутствующей патологии либо осложнений лечения основной нозологии.

В течение второго года лечения онкологических и гематологических заболеваний необходимо значительно расширять спектр реабилитационных мероприятий. В этом периоде реабилитационные мероприятия четко дифференцируются в зависимости от возрастной группы, к которой относится ребенок.

Так, для детей дошкольного возраста при наличии в регионе специализированного детского дошкольного учреждения программа реабилитации реализуется силами его специалистов. В случае отсутствия подобных учреждений в процесс реабилитации включаются специалисты районных центров коррекционно-развивающего обучения и реабилитации. Медицинское специализированное сопровождение проводится на базе медицинского специализированного учреждения в условиях дневных стационаров и в амбулаторных подразделениях.

Спектр реабилитационных мероприятий варьируется в зависимости от характера заболевания, особенностей его течения, наличия и характера сопутствующей патологии и осложнений, характера и степени выраженности функциональных нарушений. При составлении индивидуальной программы реабилитации важно учитывать специфику региона проживания ребенка и уровень развития в нем социальной инфраструктуры.

Так, примерный перечень реабилитационных мероприятий для детей дошкольного возраста должен включать в себя мероприятия, перечисленные выше. Кроме того, специалистами по социальной работе (реабилитологами) должны быть проведены следующие мероприятия:

1. Экспертиза уровня адаптивности возможностям ребенка условий непосредственного его проживания (данная задача реализу-

ется с привлечением специалистов по социальной работе — педагогов и психологов).

2. Разработка рекомендаций в ИПРР по адаптации жилища и вспомогательным реабилитационным средствам.
3. Организация консультации родителей по конструктивному, реабилитационно-нацеленному выстраиванию отношений с ребенком, исключающих гиперопеку (для реализации данной задачи, необходимо привлечение специалистов по социальной работе — психологов).
4. По возможности интеграция ребенка в обычные условия ДДУ (данная задача реализуется с привлечением специалистов по социальной работе — педагогов).

Для детей школьного возраста, наряду с перечисленными выше мероприятиями по социально-бытовой адаптации и социальному включению, уже на уровне общеобразовательной школы очень важно проведение коммуникативных тренингов общения на равных с обычными сверстниками, а также социально-адаптивного поведения, без преференций к статусу инвалида. На наш взгляд, необходимо акцентировать внимание при выборе формы обучения данной категории детей на то, что надомное либо другое специализированное обучение должно применяться в исключительных случаях. Основанием для определения надомной формы обучения должны стать либо резкое ограничение мобильности ребенка и невозможность добраться до школы, либо медицинские ограничения общения с широким кругом людей ввиду повышенного риска инфицирования. В остальных случаях реабилитационные мероприятия нацеливаются на полноценную интеграцию ребенка в обычное социальное образовательное окружение. Нужно иметь в виду, что родителями часто выдвигаются требования по организации индивидуального обучения ребенка только на основании его невысокой успеваемости и возможности в облегченном режиме получить хорошие оценки, сославшись на тяжелое заболевание. На наш взгляд, необходимо дифференцировать эти подходы и четко определять возможности ребенка по сравнению с таковыми до заболевания.

Данные мероприятия должны решаться силами специалистов по социальной работе — педагогов школ, а также с привлечением специалистов по социальной работе — реабилитологов из отделений реабилитации районных ТЦСОН (Территориального центра социального обслуживания населения).

Безусловно, процесс лечения онкологических заболеваний отличается высокой сложностью и тяжестью и не может не накладывать отпечатков

на возможности ребенка. С этой целью необходимо проведение плавного включения ребенка в общеобразовательный процесс с помощью социальных педагогов или специалистов по социальной работе педагогического профиля, а также организации факультативов и тренингов по адаптации в коллективе сверстников. В процессе обучения таких детей важнейшим моментом является их социально-реабилитационное сопровождение специалистами по социальной работе — реабилитологами или педагогами.

Дезинтегрированное обучение таких детей глобально нарушает процесс их последующей социализации и в дальнейшем может привести к невозможности самостоятельного проживания в будущем.

Для детей старшего школьного возраста, наряду с перечисленными мероприятиями по социально-средовой, школьной и т. д. реабилитацией, на фоне восстановительных мероприятий важнейшим моментом является первичная профессиональная ориентация (начиная с 13 лет) с проведением экспертизы профессиональной пригодности и последующей полноценной профессиональной реабилитацией.

Мероприятия по профессиональной диагностике, ориентации и консультированию должны проводиться специалистами по социальной работе — реабилитологами ТЦСОН в тесном контакте с Центром профессиональной ориентации молодежи.

Данный алгоритм призван обеспечить слаженное взаимодействие специалистов учреждений систем здравоохранения, образования, труда и социальной защиты.

Взаимодействие специалистов при реализации технологии комплексной реабилитации детей, перенесших онкологическое заболевание, состоит из следующих модулей:

1. Медицинский, включающий:

1.1. медикаментозную терапию, направленную на снижение проявлений основного и сопутствующих заболеваний;

Реализует:

- врач — профильный специалист;
- врачи — узкие специалисты по профилю сопутствующей патологии.

1.2. физическую реабилитацию, нацеленную на снижение выраженности двигательного дефекта;

Реализует:

- инструктор физической реабилитации;
- эрготерапевт;

- врач-физиотерапевт;
- врач — ЛФК;
- специалист по социальной работе — реабилитолог (со средним медицинским образованием и специализацией в области физической реабилитации).

1.3. психотерапию для коррекции личностных особенностей, нарушений психического статуса;

Реализует:
- психотерапевт;
- специалист по социальной работе — психолог;
- специалист по социальной работе — реабилитолог;

1.4. эрготерапию, ориентированную на увеличение объема самостоятельности в быту;

Реализует:
- эрготерапевт;
- специалист по социальной работе — реабилитолог.

1.5. логопедические занятия с целью стимуляции и развития артикулярной моторики, расширения словарного запаса и т.д.;

Реализует:
- логопед;
- эрготерапевт;

1.6. тренировку когнитивных функций;

Реализует:
- нейропсихолог;
- специалист по социальной работе — реабилитолог.

2. Психологический, включающий:

2.1. психологическую диагностику с целью выявления нарушений в психологическом статусе;

2.2. психологическую коррекцию нарушений и отклонений интеллектуально-мнестической, эмоционально-волевой и личностной сфер;

2.3. формирование мотивационных установок на обучение и труд;

2.4. формирование профессиональных намерений, интересов в сфере профессий, доступных по состоянию здоровья;

2.5. развитие профессионально значимых качеств и навыков (коммуникации, социальной компетенции и т. д.);

Реализует:
- специалист по социальной работе — реабилитолог;
- специалист по социальной работе — психолог;
- психолог.

3. Профориентационный, включающий:
3.1. психофизиологическую диагностику уровня развития профессионально значимых функций организма (ПЗФ);
3.2. коррекцию отстающих в развитии ПЗФ;
3.3. формирование адекватности и коррекцию (при необходимости) имеющихся профнамерений;
3.4. определение профпригодности в соответствии с разработанными медико-социальными оценочными критериями;
3.5. подбор доступных профессий, показанных по состоянию здоровья, с учетом психологических и психофизиологических возможностей подростков;
3.6. профессиографический анализ выбранных профессий, учитывающий требования профессии к человеку;
3.7. вынесение рекомендаций по условиям обучения и последующего рационального трудоустройства;

Реализует:
- специалист по социальной работе — реабилитолог;
- специалист в области профессиональной ориентации, физиологии труда, психофизиолог.

4. Социальный, ориентированный на:
4.1. обеспечение техническими средствами реабилитации, в том числе для обучения;
4.2. оказание консультативно-информационной, правовой помощи;
4.3. работу с родителями и ближайшим окружением реабилитантов для усиления эффективности результатов реабилитации («школа для родителей», обучение навыкам коррекционной работы в домашних условиях и т. д.).

Реализует:
- специалист по социальной работе — реабилитолог.

Основным инструментом реализации данной технологии является индивидуальная программа реабилитации (ИПР) ребенка, которая составляется по каждому ребенку и включает указанные выше разделы.

Особенности реализации комплексной ИПР у детей различного возраста

При работе с детьми младшего школьного возраста делается акцент на:
- дифференцированную клинико-психофизиологическую диагностику уровня развития ребенка для определения его актуальных и потенциальных возможностей (с оценкой реабилитационного

потенциала) и взятие этого процесса под медико-социально-педагогический контроль;
- выбор направлений и средств комплексной реабилитации для обеспечения снижения степени утраты здоровья и проявления ограничений жизнедеятельности ребенка;
- разработку индивидуальной программы реабилитации ребенка для реализации ее разделов в ЛПУ и спецшколах (отрывные талоны ИПР) с проведением оценки ее эффективности.

Реализация комплексной программы реабилитации, наряду с коррекцией основного дефекта и сопутствующих нарушений, должна обеспечить мотивационную, психологическую и психофизиологическую готовность ребенка к обучению, а также планомерное развитие биологических задатков способности к труду, что является предпосылкой для овладения профессиональными навыками в среднем школьном возрасте.

Программа реабилитации детей-инвалидов среднего школьного возраста предусматривает, наряду с реализацией мероприятий медицинского блока, усиление роли психолого-педагогического, профессионально-прикладного, профориентационного аспектов реабилитации. На этом этапе проводится первичное медико-профессиональное консультирование учащихся-инвалидов для диагностики и коррекции уровня развития профессионально значимых функций организма, имеющихся профнамерений, интересов, склонностей, формирования адекватных возможностям установок на профессиональное обучение и труд. В этой комплексной работе необходимо тесное взаимодействие учреждений Министерства здравоохранения (детские ЛПУ), Министерства образования (общеобразовательные школы, спецшколы), Министерства труда и социальной защиты (школы-интернаты, центры профориентации молодежи, территориальные центры социального обслуживания населения (ТЦСОН)).

В старшем школьном возрасте важным компонентом реабилитации подростков-инвалидов является повторное медико-профессиональное консультирование с научно обоснованным подбором конкретных профессий, видов труда, выбор в соответствии с критериями профотбора оптимальных форм профобучения, вынесение заключений — профрекомендаций. На этом этапе усиливается коррекционная роль и удельный вес методов профессионально-прикладной и физической подготовки, психологических консультаций и тренингов. Реабилитационная работа с подростками включает также и все указанные выше разделы.

Научное издание

Ромашевская Ирина Парфирьевна
Савва Наталья Николаевна
Зборовская Анна Анатольевна

Вторые злокачественные опухоли у детей и подростков Республики Беларусь

Ответственный за выпуск: И. П. Ромашевская

Подписано в печать 27.02.2015. Формат 60x90 1/16. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. . Уч.-изд. л. . Тираж 100 экз. Заказ 1274.

Выпущено по заказу ОДО телекомпания «ФилТВ»
ООО «Альтиора — Живые краски»
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий №1/27 от 19.08.2013
ул. Сурганова, д. 11, ком. 212, 220072, г. Минск
тел./факс: +375 172 949094

ООО «Альтиора Форте»
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий №2/172 от 18.12.2014
ул. Сурганова, д. 11, ком. 86, 220072, г. Минск
тел./факс: +375 172 949094