ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 1'2021 ТОМ 16 | ONCOHEMATOLOGY 1'2021 VOL. 16

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-36-46

CC BY

Проблема развития вторых опухолей у детей с гемобластозами

Н.А. Сусулева[1, 2], Т.Т. Валиев[1, 2], Н.С. Мартынова[1, 2], С.Н. Михайлова[2]

[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Введение. Совершенствование методов терапии гемобластозов у детей привело к тому, что в большинстве случаев болезнь удается излечить. Катамнестический период наблюдения превышает десятки лет, в течение которых становится актуальной проблема развития вторых опухолей (ВО).
Цель исследования – характеристика ВО у пациентов, перенесших в возрасте от 0 до 18 лет злокачественную опухоль гемопоэтической и лимфоидной тканей.
Материалы и методы. В исследование были включены 64 пациента с развитием ВО в сроки от 1 года до 38 лет.
Результаты. Наиболее часто ВО развивались после терапии лимфомы Ходжкина (45,3 %) и острого лимфобластного лейкоза (35,9 %), чему способствовали высокие кумулятивные дозы алкилирующих препаратов и проводимая лучевая терапия. Среди ВО в 35,9 % случаев диагностирован рак щитовидной железы, в 10,9 % – острые лейкозы, в 9,4 % – опухоли центральной нервной системы.
Результаты лечения ВО существенно хуже, чем первичных опухолей. Так, из 64 пациентов с ВО живы 46 (71,9 %), смерть от прогрессирования ВО отмечена в 18 (28,1 %) случаях.
Заключение. Совершенствование современных программ лечения гемобластозов, направленное на редукцию показаний к лучевой терапии и уменьшение суммарных курсовых доз алкилирующих агентов, наряду с разработкой эффективных катамнестических программ наблюдения за детьми, излеченными от гемобластозов, вероятно, поможет снизить частоту развития ВО.

Ключевые слова: гемобластозы, вторая опухоль, химиотерапия, лучевая терапия, дети

Для цитирования: Сусулева Н.А., Валиев Т.Т., Мартынова Н.С., Михайлова С.Н. Проблема развития вторых опухолей у детей с гемобластозами. Онкогематология 2021;16(1):36–46.

Second tumors in children with hematological malignancies

N.A. Susuleva[1, 2], T.T. Valiev[1, 2], N.S. Martynova[1, 2], S.N. Mikhaylova[2]

[1]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;
[2]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Background. Hemoblastoses treatment success in children made it possible to cure the vast majority of patients. The follow-up period exceeds tens of years, during which the problem of second tumors (ST) becomes urgent.
The objective of the study was to characterize ST in patients who underwent a malignant tumor of hematopoietic and lymphoid tissues at the age of 0 to 18 years.
Materials and methods. The study included 64 patients with ST development in the period from 1 to 38 years.
Results. Most frequently ST developed after treatment of Hodgkin's lymphoma (45.3 %) and acute lymphoblastic leukemia (35.9 %), supported by high cumulative doses of alkylating agents and radiation therapy. Among STs, in 35.9 % of cases, thyroid cancer was diagnosed, in 10.9 % – acute leukemia, in 9.4 % – tumors of the central nervous system.
The results of ST treatment are significantly worse than those of primary tumors. Thus, of 64 patients with ST, 46 (71.9 %) are alive, death from ST progression was noted in 18 (28.1 %) cases.
Conclusion. Improvement of modern treatment protocols aimed at reducing the indications for radiation therapy and cumulative doses of alkylating agents, along with the development of effective follow-up programs for children cured of hematological malignancies, will probably help reduce the ST incidence.

Key words: hematological malignancies, second tumor, chemotherapy, radiation therapy, children

For citation: Susuleva N.A., Valiev T.T., Martynova N.S., Mikhaylova S.N. Second tumors in children with hematological malignancies. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(1):36–46. (In Russ.).

Введение

За последние десятилетия 5-летняя общая выживаемость детей с гемобластозами значительно возросла и превысила 80 % [1]. С каждым годом благодаря совершенствованию терапии все больше пациентов, перенесших онкологическое заболевание в детстве, достигают зрелого возраста. Однако увеличение выживаемости сопровождается проявлением поздних осложнений терапии. Наиболее серьезным из них является развитие вторых злокачественных новообразований (ВЗН) [2]. Во многих публикациях описан повышенный риск возникновения ВЗН после эпизода онкологического заболевания, перенесенного в детстве [3]. Как показали результаты нескольких крупных эпидемиологических исследований в США и Европе, временны́е рамки появления вторых опухолей (ВО) могут варьировать от нескольких месяцев до нескольких лет и даже десятилетий после завершения лечения первичных опухолей. В исследовании выживаемости детей, больных раком (CCSS), сообщается, что в течение 30 лет ВЗН были диагностированы у 14 359 детей, а их 5-летняя выживаемость составила 20,5 % [4]. Согласно данным, предоставленным в базе the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Национального института онкологии США, в период с 1973 по 2010 г. было выявлено более 1800 случаев ВЗН, диагностированных у лиц, излеченных от злокачественного новообразования в детстве [5]. Сообщается, что в долгосрочной перспективе, через 25 лет после постановки онкологического диагноза, у детей, излеченных от первичного заболевания, смертность от ВЗН будет превышать смертность от всех других причин, включая рецидив первичной опухоли [6].

Потенциальными факторами риска развития ВЗН считаются генетическая предрасположенность к развитию онкологической патологии, проведенная при первичных опухолях химиотерапия, лучевая терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [2, 7]. Многие из алкилирующих агентов, такие как циклофосфамид, ифосфамид, мехлоретамин, мелфалан, бусульфан, дакарбазин, нитрозомочевина и цисплатин, включены в современные программы лечения злокачественных гематологических заболеваний и в режимы кондиционирования при ТГСК. В исследовании CCSS было показано, что алкилирующие агенты являются важным фактором развития ВО, при этом относительный риск ВЗН увеличивается в 1,5–2 раза [6]. Воздействие алкилирующих агентов было связано с повышенным риском развития ВЗН гематологической природы, в частности острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Цитогенетические нарушения у пациентов, у которых развивается ОМЛ после терапии алкилирующими агентами, как правило, связаны с потерей или делецией хромосом 5 или 7. Часть 5q31 длинного плеча хромосомы 5 содержит по меньшей мере 9 генов, участвующих в кроветворении. Дефекты любого из этих генов могут нарушать баланс между ростом и дифференцировкой клеток и играть определенную роль в инициации и прогрессировании лейкоза. Во многих случаях наблюдается развитие предшествующего миелодиспластического синдрома (МДС). Полные или частичные делеции длинного плеча хромосомы 7 (7q- и -7) являются неслучайными аномалиями, наблюдаемыми при МДС или ОМЛ, связанными с проводимой ранее противоопухолевой терапией. В случае моносомии 7 выявляли потерю аллелей для локусов как 7q31, так и 7q22 с сохранением последовательностей между этими 2 наборами локусов. Кроме этого, в случаях ОМЛ без цитогенетически обнаруживаемой аномалии хромосомы 7 был выявлен аллельный дисбаланс в атипичном дистальном локусе. Эти данные предполагают наличие 3 различных критических локусов на хромосоме 7, которые могут быть связаны, по отдельности или в комбинации, с развитием МДС и ОМЛ [8]. Также несколько исследовательских групп впоследствии сообщали о значительном увеличении частоты ОМЛ у пациентов с первичной лимфомой Ходжкина (ЛХ), получавших лечение алкилирующими агентами, входящими в схему MOPP [9, 10]. В исследовании A.J. Swerdlow и соавт. сообщалось о 5798 пациентах с ЛХ, получавших лечение в Великобритании с 1963 по 2001 г. с использованием схемы MOPP и в последующие годы – ABVD. У пациентов, получавших химиотерапию или химиолучевую терапию, наблюдалось общее повышение относительного риска ВЗН. Из 459 пациентов с ВЗН гематологические злокачественные новообразования составили 51 % [11].

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является немаловажной частью лечения злокачественных опухолей у детей. В исследовании K.S. Baker и соавт. с участием 3372 пациентов, перенесших ТГСК в период с 1974 по 2001 г., сообщалось о 8-кратном увеличении заболеваемости ВЗН по сравнению с населением в целом [12]. Интересно, что пациенты в возрасте до 20 лет составляли 45 % выборки, а дети младше 10 лет, перенесшие ТГСК, имели в 60 раз более высокий риск развития ВЗН. Такие аспекты ТГСК, как выбор режима химиотерапии, использование предтрансплантационного облучения и случаи реакций «трансплантат против хозяина», способствовали повышению риска развития ВЗН [13].

Ионизирующее излучение – стандарт лечения многих детских злокачественных новообразований, таких как ЛХ, злокачественные опухоли центральной нервной системы (ЦНС), солидные опухоли, а также часть режима кондиционирования при ТГСК. Роль ионизирующей радиации как канцерогена и последующего риска развития ВЗН хорошо описана в литературе. По данным, представленным CCSS, воздействие ионизирующего излучения было связано с относительным риском развития любого ВЗН [4]. Результаты CCSS также показали, что частота ВЗН была значительно выше у пациентов, получавших лучевую терапию, по сравнению с теми, кто ее не получал [4, 14]. Латентный период развития ВЗН после облучения обычно составляет 10–15 лет после первичного лечения [15].

Чаще всего ВЗН были отмечены у пациентов, перенесших в детстве гемобластозы (лейкозы и лимфомы), которые, в свою очередь, являются наиболее частыми формами злокачественных новообразований детского возраста и составляют 46,5 % всех злокачественных опухолей у детей [7, 16]. Современные программы лечения детей с гемобластозами дифференцированы с учетом факторов прогноза прогрессирования заболевания, при наличии которых используются интенсивные схемы химиотерапии с высокими дозами противоопухолевых препаратов. С ростом продолжительности жизни вследствие применения эффективного лечения первичных форм гемобластозов все более актуальными становятся различные аспекты проблемы, связанные с риском развития ВО. К ним относятся эпидемиологическая оценка риска развития ВО в зависимости от вида первичной опухоли, более глубокое понимание механизма канцерогенеза для создания и использования новых противоопухолевых препаратов и, наконец, разработка индивидуальных и популяционных мер профилактики (щадящие схемы химиотерапии первичной опухоли, скрининг и раннее выявление ВО и лечение их на ранних стадиях), т.е. весь спектр связи первичной опухоли и ВО.

Цель исследования – характеристика ВО у пациентов, перенесших в детстве злокачественную опухоль гемопоэтической и лимфоидной тканей.

Материалы и методы

В исследование были включены 64 пациента со ВО, которые в возрасте от 0 до 18 лет были излечены от гемобластоза в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с декабря 1978 г. по декабрь 2019 г. На основании имеющейся медицинской документации был проведен анализ первичных форм гемобластозов, характера проведенного лечения, оценены сроки развития ВО, особенности ее течения, лечебная тактика и эффективность терапии. У всех больных диагноз ВО был подтвержден данными гистологического исследования. Проведено современное комплексное обследование с уточнением распространенности процесса и прогностической группы риска. Больные в возрасте старше 17 лет с диагнозом ВО, которые в детском возрасте наблюдались и проходили лечение в НИИ детской онкологии и гематологии по поводу первичной формы гемобластоза, были обследованы и получали лечение во взрослых федеральных и региональных профильных клиниках с предоставлением подробной медицинской документации.

Результаты

Всего было установлено 64 случая развития ВО у пациентов, ранее получавших лечение по поводу различных форм злокачественных опухолей кроветворной и лимфоидной ткани. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Мальчиков было 31 (48,4 %), девочек – 33 (51,6 %). Возраст больных при диагностике первичного заболевания составил 1–14 лет, средний возраст – 8,3 ± 0,9 года. При этом 57 % пациентов при установлении им первичного диагноза были в возрасте до 10 лет и 43 % – старше 10 лет.

Наиболее часто ВО развивались у пациентов с первичными злокачественными опухолями лимфоидной ткани: ЛХ – 29 (45,3 %) случаев, неходжкинские лимфомы (НХЛ) – 10 (15,6 %) случаев. Среди пациентов с первичными опухолями гемопоэтической ткани, развившими впоследствии ВО, главным образом были больные с ОЛЛ – 23 (35,9 %) и только 2 (3,1 %) пациента с ОМЛ.

Средний возраст больных с первичным диагнозом гемобластоза различался в зависимости от его формы. Так, средний возраст пациентов с первичным ОЛЛ был наименьший – 5,23 ± 3,4 года, возраст 85 % больных составлял менее 10 лет. При этом средний возраст пациентов с НХЛ и ЛХ был 9,2 ± 3,5 и 9,6 ± 3,8 года соответственно, доля детей младше 10 лет при НХЛ составила 60 %, при ЛХ – 40 %, и в этой группе преобладали пациенты старшего возраста. Также отмечены различия по полу: при ОЛЛ преобладали пациенты женского пола (16 из 23), при ЛХ и НХЛ – мужского (17 из 29 и 7 из 10 соответственно).

Больные ЛХ более чем в половине случаев имели распространенные формы заболевания (III стадия – у 37 %, IV стадия – у 19 %), значительное поражение лимфатических узлов средостения, поражение более 5 лимфатических зон, выраженные симптомы интоксикации, преобладали случаи морфологического варианта нодулярного склероза ЛХ. В связи с этим лечебные программы включали интенсивные схемы химиотерапии с использованием высоких кумулятивных доз алкилирующих препаратов, антрациклинов, облучение зон первичного поражения (наиболее часто шеи и средостения) в суммарной очаговой дозе 30–42 Гр.

Больные НХЛ, у которых впоследствии были установлены ВО, исходно имели как Т-линейный вариант НХЛ ($n = 5$), так и В-вариант ($n = 4$), в 1 случае зарегистрирована анапластическая крупноклеточная

Таблица 1. *Характеристика больных с первичными гемобластозами, в результате которых развились вторые опухоли*

Table 1. *Characteristics of patients with primary hematological malignancies, as a result of which the second tumors developed*

Характеристика Characteristic	ОЛЛ (*n* = 23) ALL (*n* = 23)	ОМЛ (*n* = 2) AML (*n* = 2)	НХЛ (*n* = 10) NHL (*n* = 10)	ЛХ (*n* = 29) HL (*n* = 29)	*Всего (n = 64)* *Total (n = 64)*
Средний возраст при первичном диагнозе, лет Average age at primary diagnosis, years	5,23 ± 3,4	3	9,2 ± 3,5	9,56 ± 3,8	*8,3 ± 0,9*
Число больных при первичном диагнозе, % The number of patients at the initial diagnosis, %:					
до 10 лет under 10 years old	85	100	60	40	*57*
старше 10 лет over 10 years old	15	–	40	60	*43*
Пол, *n*: Gender, *n*:					
мужской male	7	–	7	17	*31*
женский female	16	2	3	12	*33*
Вторая опухоль, *n*: Second tumor, *n*:					
ОЛЛ ALL	–	1	–	1	*2*
ОМЛ AML	2	–	1	2	*5*
НХЛ NHL	–	–	–	1	*1*
ЛХ HL	3	–	–	–	*3*
опухоли центральной нервной системы central nervous system tumors	5	–	1	–	*6*
нейробластома neuroblastoma	–	–	1	–	*1*
рак щитовидной железы thyroid cancer	10	–	2	11	*23*
рак молочной железы breast cancer	2	–	–	1	*3*
рак желудка stomach cancer	–	–	1	2	*3*
рак поджелудочной железы pancreatic cancer	–	–	–	1	*1*
рак печени liver cancer	–	–	1	–	*1*
рак толстой кишки colon cancer	–	–	–	2	*2*
рак яичника ovarian cancer	1	–	–	–	*1*
рак шейки матки cervical cancer	–	–	–	1	*1*
остеосаркома osteosarcoma	–	–	–	2	*2*
саркома Юинга Ewing's sarcoma	–	–	2	1	*3*
саркома мягких тканей soft tissues sarcoma	–	–	1	2	*3*
мезотелиома плевры pleural mesothelioma	–	–	–	2	*2*
меланома melanoma	–	–	1	–	*1*
Средний возраст при развитии второй опухоли (диапазон), лет Average age at second tumor diagnosis (range), years	13 ± 1,2 (6–26)	10	13,6 ± 1,74 (11–15)	24,15 ± 13,2 (6–51)	*18,8 ± 11,37* *(6–51)*
Средний интервал времени между первой опухолью и развитием второй опухоли (диапазон), лет Average time interval between primary and second tumor (range), years	7,7 ± 3,6 (2–12)	7	3,6 ± 2,8 (1–7)	15,2 ± 12,04 (2–38)	*11 ± 9,8* *(1–38)*

Примечание. *Здесь и в табл. 2: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; НХЛ – неходжкинская лимфома; ЛХ – лимфома Ходжкина.*

Note. *Here and in table 2: ALL – acute lymphoblastic leukemia; AML – acute myeloid leukemia; NHL – non-Hodgkin's lymphoma; HL – Hodgkin's lymphoma.*

лимфома, ALK-позитивная. Больные имели неблагоприятные факторы прогноза, III и IV стадии заболевания (в 8 из 10 случаев). Программная химиотерапия проводилась по протоколам, разработанным группой BFM, с использованием интенсивной химиотерапии, профилактического краниального облучения при Т-линейных НХЛ в дозе 12 Гр.

Для пациентов с первичными лейкозами (ОЛЛ – 23 и ОМЛ – 2) также было характерно наличие неблагоприятных факторов прогноза, критериев прогностических групп среднего и высокого риска. Программное лечение проводилось по протоколам ALL-IC BFM 90/95/2002, AML-BFM 90/95 с использованием краниального облучения в дозе 12–18 Гр, интенсивных схем химиотерапии в группах высокого риска ОЛЛ и при лечении ОМЛ.

Сроки возникновения ВО после первичной диагностики гемобластоза колебались в широком диапазоне – от 1 года до 38 лет, средний срок – 11 ± 9,8 года. При этом в первые 5 лет после первичного диагноза ВО развилась у менее трети всех прослеженных больных. Минимальный срок до развития ВО был отмечен у пациентов с первичным диагнозом НХЛ – от 1 года до 7 лет, средний срок – 3,6 ± 2,8 года, самый большой зафиксирован у пациентов с ЛХ – от 2 до 38 лет, средний срок – 15,2 ± 12,0 года. Больше половины всех случаев первичной ЛХ, в дальнейшем развивших ВО, приходилось на срок более 10 лет от установления первичного диагноза. Возраст больных во время диагностики ВО составил от 6 до 51 года, средний возраст – 24,15 ± 13,1 года. ВО у больных с первичным диагнозом ОЛЛ возникали преимущественно в возрасте до 20 лет, средний возраст – 13 ± 5,2 года, и диагноз ВО в большинстве случаев устанавливали детские онкологи, в отличие от больных с первичным диагнозом ЛХ. Это же относилось и к больным с первичным диагнозом НХЛ, средний возраст которых при развитии ВО был 13,6 ± 1,74 года.

В структуре ВО преобладали случаи солидных опухолей. Из них наиболее часто – рак щитовидной железы (РЩЖ), который был диагностирован у 23 (35,9 %) из 64 больных. Диагноз опухолей ЦНС установлен у 6 (9,4 %) пациентов с первичным диагнозом ОЛЛ (n = 5) и НХЛ (n = 1). Вторые лейкозы (ОЛЛ (n = 2) и ОМЛ (n = 5)) диагностированы у 7 (10,9 %) пациентов, а вторые лимфомы – у 4 (6,2 %), из них 3 случая ЛХ у пациентов с первичным ОЛЛ и 1 случай НХЛ у пациента с первичной ЛХ.

Наиболее широкий спектр ВО отмечен у пациентов с первичными лимфомами (ЛХ и НХЛ). Из 29 (45,3 %) случаев развития ВО у пациентов, перенесших в детстве ЛХ, опухоли гемопоэтической природы зарегистрированы только в 3 случаях (ОМЛ/МДС – у 2 и ОЛЛ – у 1). В 1 случае ВО диагностирована НХЛ, остальные 25 (39,1 %) случаев ВО пришлись на опухоли солидной природы, среди них до 50 % (n = 11) – РЩЖ, который устанавливали через 5–18 лет от первичного диагноза ЛХ; в среднем интервал между первой опухолью и ВО составил 10,4 ± 4,2 года. РЩЖ, как правило, обнаруживался у пациентов пубертатного возраста (10–16 лет) и в возрастной группе молодых взрослых (до 24 лет), средний возраст составил 17,1 ± 5,13 года.

У пациентов с первичным диагнозом НХЛ в 2 из 10 случаев ВО через 7 лет развился РЩЖ. Возраст при диагностике первичной опухоли у обоих больных был 8 лет, а во время диагностики РЩЖ – 15 лет. В 1 случае у девочки, больной В-НХЛ IV стадии, через год после окончания лечения развился вторичный ОМЛ, М5-вариант, высокого риска. В остальных 7 случаях ВО при первичном диагнозе НХЛ были единичные случаи различных опухолей солидной природы. Сроки возникновения этих ВО колебались от 1 до 11 лет, в среднем интервал от первой опухоли до ВО составил 7 ± 5,4 года.

У детей с первичными лейкозами ВО развились главным образом после ОЛЛ – у 23 (35,9 %), и лишь в 2 (3,1 %) случаях – после ОМЛ. Сроки возникновения ВО составили от 2 до 13 лет, в среднем интервал от первой опухоли до ВО – 7,2 ± 3,6 года.

В структуре ВО у пациентов с первичным ОЛЛ преобладал РЩЖ (n = 10), возникший в сроки 4–13 лет, в среднем интервал между первичным диагнозом ОЛЛ и РЩЖ составил 7 ± 3,4 года. Больные ОЛЛ, развившим в последующем РЩЖ, были в возрастной группе 1–8 лет, преимущественно дети раннего возраста – 3,4 ± 2,3 года. РЩЖ развился у них в возрасте 6–16 лет, средний возраст – 11,7 ± 3,3 года.

Вторыми по частоте ВО были опухоли ЦНС (n = 5), возникшие через 3–9 лет от первичного диагноза ОЛЛ, в среднем через 5,4 ± 2,7 года. У 2 больных в возрасте 3 и 4 лет при первичном ОЛЛ развился ОМЛ через 7 и 4 года, у 3 (в возрасте от 2 до 6 лет, средний возраст – 3,6 ± 1,3 года) – ЛХ в сроки от 9 до 12 лет, средний интервал – 10,3 ± 1,09 года. Из 3 случаев ВО больных с первичным ОЛЛ имело место развитие меланомы через 7 лет (пациент ОЛЛ в возрасте 3 лет) и 2 случая рака молочной железы (РМЖ) с интервалом от первичного диагноза 12 и 9 лет (пациенты ОЛЛ в возрасте 14 и 11 лет соответственно).

Характеризуя ВО, необходимо отметить, что в большинстве случаев диагноз ВО был установлен с запозданием и процесс, как правило, носил распространенный характер. Не было ни одного случая постановки диагноза во время профилактических осмотров. Онкологическая настороженность со стороны врачей общелечебной сети отсутствовала, жалобы и клинические проявления трактовались в отношении неспецифических процессов, без принятия во внимание онкологического анамнеза. Развитию ВО ОМЛ предшествовали симптомы МДС. У большинства пациентов с ВО отмечался неспецифический симптомокомплекс онкологического заболевания в виде слабости, прогрессирующего снижения массы тела, аппетита. При опухолях желудочно-кишечного тракта наблюдались различные нарушения пищеварения,

Таблица 2. *Исход вторых опухолей у пациентов с первичными гемобластозами*

Table 2. *Outcome of second tumors in patients with primary hematological malignancies*

Вторая опухоль Second tumor	Статус (жив/умер) Status (alive/dead)	Нозология первичной опухоли (гемобластоза), *n* Nosology of primary tumor (hematological malignancies), *n*				*Всего (n = 64), n* *Total (n = 64), n*
		ОЛЛ (*n* = 23) ALL (*n* = 23)	ОМЛ (*n* = 2) AML (*n* = 2)	НХЛ (*n* = 10) NHL (*n* = 10)	ЛХ (*n* = 29) HL (*n* = 29)	
ОЛЛ (*n* = 2) ALL (*n* = 2)	Жив Alive	–	1	–	1	*2*
	Умер Died	–	–	–	–	–
ОМЛ (*n* = 5) AML (*n* = 5)	Жив Alive	–	–	1	1	*2*
	Умер Died	2	–	–	1	*3*
НХЛ (*n* = 1) NHL (*n* = 1)	Жив Alive	–	–	–	1	*1*
	Умер Died	–	–	–	–	–
ЛХ (*n* = 3) HL (*n* = 3)	Жив Alive	3	–	–	–	*3*
	Умер Died	–	–	–	–	–
Опухоли центральной нервной системы (*n* = 6) Central nervous system tumors (*n* = 6)	Жив Alive	–	–	–	–	–
	Умер Died	5	–	1	–	*6*
Нейробластома (*n* = 1) Neuroblastoma (*n* = 1)	Жив Alive	–	–	1	–	*1*
	Умер Died	–	–	–	–	–
Рак щитовидной железы (*n* = 23) Thyroid cancer (*n* = 23)	Жив Alive	10	–	2	11	*23*
	Умер Died	–	–	–	–	–
Рак молочной железы (*n* = 3) Breast cancer (*n* = 3)	Жив Alive	2	–	–	1	*3*
	Умер Died	–	–	–	–	–
Рак желудка (*n* = 3) Stomach cancer (*n* = 3)	Жив Alive	–	–	–	1	*1*
	Умер Died	–	–	1	1	*2*
Рак поджелудочной железы (*n* = 1) Pancreatic cancer (*n* = 1)	Жив Alive	–	–	–	–	–
	Умер Died	–	–	–	1	*1*
Рак печени (*n* = 1) Liver cancer (*n* = 1)	Жив Alive	–	–	1	–	*1*
	Умер Died	–	–	–	–	–

Окончание табл. 2
End of table 2

Вторая опухоль Second tumor	Статус (жив/умер) Status (alive/dead)	Нозология первичной опухоли (гемобластоза), *n* Nosology of primary tumor (hematological malignancies), *n*				*Всего (n = 64), n* *Total (n = 64), n*
		ОЛЛ (*n* = 23) ALL (*n* = 23)	ОМЛ (*n* = 2) AML (*n* = 2)	НХЛ (*n* = 10) NHL (*n* = 10)	ЛХ (*n* = 29) HL (*n* = 29)	
Рак толстой кишки (*n* = 2) Colon cancer (*n* = 2)	Жив Alive	–	–	–	2	*2*
	Умер Died	–	–	–	–	–
Рак яичников (*n* = 1) Ovarian cancer (*n* = 1)	Жив Alive	–	1	–	–	*1*
	Умер Died	–	–	–	–	–
Рак шейки матки (*n* = 1) Cervical cancer (*n* = 1)	Жив Alive	–	–	–	1	*1*
	Умер Died	–	–	–	–	–
Остеосаркома (*n* = 2) Osteosarcoma (*n* = 2)	Жив Alive	–	–	–	–	–
	Умер Died	–	–	–	2	*2*
Саркома Юинга (*n* = 3) Ewing's sarcoma (*n* = 3)	Жив Alive	–	–	1	–	*1*
	Умер Died	–	–	1	1	*2*
Саркома мягких тканей (*n* = 3) Soft tissues sarcoma (*n* = 3)	Жив Alive	–	–	–	1	*1*
	Умер Died	–	–	1	1	*2*
Мезотелиома плевры (*n* = 2) Pleural mesothelioma (*n* = 2)	Жив Alive	–	–	–	2	*2*
	Умер Died	–	–	–	–	–
Меланома (*n* = 1) Melanoma (*n* = 1)	Жив Alive	1	–	–	–	*1*
	Умер Died	–	–	–	–	–
Всего (*n* = 64) Total (*n* = 64)	Жив Alive	16	2	6	22	*46*
	Умер Died	7	–	4	7	*18*

диспепсия, метеоризм, отрыжка, чередующиеся запоры, болевой синдром; при опухолях костей – выраженный болевой синдром; при РЩЖ – появление асимметрии в области шеи и уплотнения в области щитовидной железы, увеличение шейных групп лимфатических узлов, астенический синдром. При развитии ВО лечебные подходы детских и взрослых онкологов разнились. ВО в онкопедиатрии всегда рассматривались как неблагоприятный прогностический фактор, влияющий на интенсивность лечения. Взрослые онкологи с учетом возраста пациента и наличия отягощенного коморбидного фона применяли менее интенсивные режимы терапии.

Данные по исходам у пациентов с гемобластозами, развившими ВО, представлены в табл. 2. Из 64 пациентов с ВО живы 46 (71,9 %) больных. Умерли от прогрессии

ВО 18 (28,1 %) пациентов. Наилучшие результаты лечения со 100 % выживаемостью при развитии ВО были достигнуты в случаях РЩЖ, РМЖ, рака толстой кишки, ЛХ, ОЛЛ. Наихудшие результаты зарегистрированы при развитии остеосаркомы, рака поджелудочной железы, опухоли ЦНС. Неудовлетворительные результаты лечения ВО были получены и при развитии ОМЛ, рака желудка, саркомы Юинга, саркомы мягких тканей.

Обсуждение

Как уже отмечалось, лица, излеченные от гемобластозов в детском возрасте, имеют более высокий риск развития злокачественных опухолей по сравнению с общей популяцией. Структура ВО зависит от характера лечения по поводу первичного гемобластоза, наличия генетических поломок, сроков от ранее проведенного лечения. Так, для развития вторых лейкозов наибольший риск приходится на первые 5 лет от окончания лечения первичного заболевания с дальнейшим снижением частоты вторых лейкозов, а риск развития лимфом, особенно ЛХ, и ВО солидной природы возрастает с каждым прожитым десятилетием. Вид ВО с некоторым омоложением свойственен тому возрастному периоду, которого достигает пациент с первичной опухолью при развитии у него ВО. В нашем исследовании это отчетливо проявилось у пациентов, достигших возраста 30 лет и более, у которых были выявлены случаи рака толстой кишки, поджелудочной железы, мезотелиомы плевры, рака шейки матки, а нейробластома, гемобластозы, опухоли ЦНС, саркома Юинга имели место у пациентов до 16 лет. Дополнительные неблагоприятные факторы в виде стрессов, курения, употребления алкоголя, наркотиков, нерегулярного, несбалансированного питания, профессиональных вредностей, психоэмоциональных перегрузок способствовали реализации отсроченного онкогенного действия проведенной в детстве химиолучевой терапии. Первичное интенсивное лечение с использованием высоких доз алкилирующих препаратов, доксорубицина, этопозида, высокодозная химиотерапия, ТГСК, сопровождающаяся необходимостью терапии проявлений реакции «трансплантат против хозяина», использование колониестимулирующих факторов играли при этом немаловажную роль.

Среди пациентов с первичными гемобластозами развитие ВО чаще всего встречается у больных, получавших лечение по поводу ЛХ и ОЛЛ. В нашем исследовании наибольшее число случаев ВО было у пациентов с первичной ЛХ. Это объясняется, с одной стороны, особенностью применяемых программ лечения (до 90-х годов прошлого столетия) в виде продолжительной химиотерапии и высокими дозами и объемами лучевой терапии, с другой – большим числом длительно живущих пациентов. Поэтому проблемы развития ВО у пациентов с первичными ЛХ и ОЛЛ особенно актуальны. По мере улучшения результатов лечения и роста числа долгоживущих пациентов с первичными НХЛ и ОМЛ увеличивается актуальность проблем развития ВО и у этих категорий больных.

Лидирующее положение в своевременной диагностике ВО отводится РЩЖ. Эта проблема возникает как у педиатров, так и у специалистов, занимающихся наблюдением и лечением пациентов старше 18 лет.

Вторичные злокачественные новообразования щитовидной железы, чаще всего представленные папиллярными карциномами, связаны с облучением ЦНС при лечении и профилактике нейролейкоза больных первичным ОЛЛ и НХЛ, с облучением шейных лимфатических узлов при лечении первичной ЛХ, а также с режимом кондиционирования с включением тотального облучения тела (TBI) при ТГСК [17–19]. Злокачественная опухоль щитовидной железы, как правило, развивается через 10 лет и более. В работе L.H.S. Veiga и соавт. проанализировано несколько когорт, включая CCSS, и отмечено, что линейная экспоненциальная модель лучше всего описывает относительный риск развития РЩЖ. Относительный риск увеличивается при проведении лучевой терапии в суммарной очаговой дозе более 10 Гр до 13,7 Гр, затем достигает плато при дозе 30 Гр, после которого наблюдается спад соотношения «доза–ответ» [20]. На эту закономерность влияет схема химиотерапии (алкилирующие агенты, блеомицин, антрациклины), которая увеличивает относительный риск у пациентов, получавших дозу менее 20 Гр. Пол (более высокий риск у женщин), возраст при облучении (радиационный риск более высокий в младшем возрасте), время после облучения (риск выше при более длительном времени) существенно влияют на уровень радиационного риска развития вторичного РЩЖ [21].

У пациентов после ТГСК риск РЩЖ выше в 3,3 раза по сравнению с общим популяционным. Младший возраст при ТГСК (<10 лет), облучение шеи, женский пол и хроническая реакция «трансплантат против хозяина» повышают риск развития вторичного РЩЖ [22].

В своевременной диагностике заболевания важная роль отводится динамическому наблюдению с проведением ультразвукового исследования регулярно, не менее 1 раза в год, всем пациентам, проходившим лечение в детстве по поводу гемобластоза, с консультациями эндокринолога, исследованием гормонального профиля щитовидной железы и маркера медуллярного РЩЖ – кальцитонина. Своевременная диагностика РЩЖ позволяет провести щадящий объем операций и улучшить последующее качество жизни больных.

Рак молочной железы является наиболее распространенным ВЗН у женщин, лечившихся в детстве по поводу ЛХ и получавших облучение мантийным полем. Риск развития вторичного заболевания остается высоким в течение многих десятилетий после облучения [23–25]. Излеченные от ЛХ пациенты имеют более высокий риск развития РМЖ по сравнению с населением в целом (в 55 раз), а кумулятивная частота развития вторичного РМЖ приближается к 20 % в возрасте 45 лет [18]. У 40 % пациентов с радиационным

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 1'2021 ТОМ 16 | ONCOHEMATOLOGY 1'2021 VOL. 16

РМЖ обычно в течение 1–3 лет развивается контралатеральное заболевание. Заболеваемость также увеличивается среди лиц, подвергшихся воздействию TBI как единственного источника облучения грудной клетки, по сравнению с теми, кто не получил TBI (17 и 3 % соответственно) [26]. Риск развития РМЖ возрастает в 11 раз с увеличением дозы облучения до 40 Гр при локальном облучении по сравнению с отсутствием облучения [27], и наоборот, уменьшение зоны облучения молочной железы у пациентов с ЛХ снижает риск развития РМЖ [28, 29]. С учетом этих данных изменена программа лечения ЛХ у детей с дифференцированным подходом в зависимости от пола [30]. В рекомендациях по дальнейшему наблюдению за пациентами уделяется особое внимание ранней диагностике РМЖ с необходимостью проведения маммографии в плане ежегодного диспансерного обследования.

Опухоли ЦНС развиваются после облучения черепа для профилактики и лечения нейролейкоза [17–19]. У пациентов, излеченных от ОЛЛ, риск развития ВО ЦНС в 16,9 раза выше, чем в общей популяции. Гистологически ВО ЦНС, связанные с облучением, включают глиомы высокой степени злокачественности (глиобластомы и злокачественные астроцитомы), периферические нейроэктодермальные опухоли, эпендимомы и менингиомы [31–33].

Глиомы диагностируют в среднем через 9 лет после облучения, менингиомы – через 17 лет. Проведение лучевой терапии повышает риск развития как глиом, так и менингиом, относительный риск составляет 6,8 и 9,9 соответственно [34].

Важным в ранней диагностике данного вида ВО являются правильная оценка ранних признаков заболевания, участие онколога в динамическом диспансерном наблюдении.

Известно, что риск развития вторичной саркомы у детей после первичного онкологического диагноза в 9 раз выше, чем в общей популяции. Риск особенно повышается после первичной ЛХ – в 11,7 раза [35]. Саркомы мягких тканей развиваются в среднем через 10 лет после облучения. Решающим в своевременной диагностике этих заболеваний является онкологическая настороженность с учетом перенесенного в детстве гемобластоза, при дифференциальной диагностике в первую очередь следует исключить ВО, проводя углубленное обследование, формулируя ранние показания к биопсии и проведению иммуногистохимического исследования биопсийного материала.

Заключение

Наши данные подчеркивают необходимость пожизненного, регулярного диспансерного сопровождения врачами различных профилей с участием в ежегодной диспансеризации детского онколога, а при достижении пациентом совершеннолетия и переходе из детской во взрослую сеть оказания медицинской помощи – врача-онколога.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. SEER Cancer Statistics Review 1975–2010. 2013. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/browse_csr.php?section=28&page=sect_28_table.08.html. Accessed 10.01.2013.
2. National Cancer Institute. Late Effects of Treatment for Childhood Cancer: Subsequent Neoplasms. 2013. Available at: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/lateeffects/HealthProfessional/page2#Reference2.18. Accessed 10.01.2013.
3. Meadows A., Friedman D., Neglia J. et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the childhood cancer survivor study cohort. J Clin Oncol 2009;27(14):2356–62. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.1920.
4. Friedman D.L., Whitton J., Leisenring W. et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst 2010;102(14):1083– 95. DOI: 10.1093/jnci/djq238.
5. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat. Research Data(1973–2010), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2013, based on the November 2012 submission. 2013.
6. Mertens A.C., Liu Q., Neglia J.P. et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst 2008;100(19):1368–79. DOI: 10.1093/jnci/djn310.
7. Choi D., Helenowski I., Hijiya N. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: perspectives and review of the literature. Int J Cancer 2014;135(8):1764–73. DOI: 10.1002/ijc.28991.
8. Davies S.M. Therapy-related leukemia associated with alkylating agents. Med Pediatr Oncol 2001;36(5):536–40. DOI: 10.1002/mpo.1126.
9. Hijiya N., Ness K.K., Ribeiro R.C., Hudson M.M. Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: current findings and issues. Cancer 2009;115(1):23–35. DOI: 10.1002/cncr.23988.
10. Kushner B.H., Zauber A., Tan C.T. Second malignancies after childhood Hodgkin's disease. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Cancer 1988;62(7):1364–70. DOI: 10.1002/1097-0142(19881001)62:7<1364::aid-cncr2820620721>3.0.co;2-t.
11. Swerdlow A.J., Higgins C.D., Smith P. et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. J Clin Oncol 2011;29(31):4096–104. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8268.
12. Baker K.S., DeFor T.E., Burns L.J. et al. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. J Clin Oncol 2003;21(7):1352–8. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.108.
13. Bhatia S., Davies S.M., Scott Baker K. et al. NCI, NHLBI first international consensus conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: etiology and pathogenesis of late effects after HCT performed in childhood – methodologic challenges. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17(10):1428–35. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.07.005.
14. Travis L.B., Ng A.K., Allan J.M. et al. Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following

radiotherapy. J Natl Cancer Inst 2012;104(5):357–70. DOI: 10.1093/jnci/djr533.
15. Goldsby R., Burke C., Nagarajan R. et al. Second solid malignancies among children, adolescents, and young adults diagnosed with malignant bone tumors after 1976: follow-up of a Children's Oncology Group cohort. Cancer 2008;113(9):2597–604. DOI: 10.1002/cncr.23860.
16. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В. и др. Совершенствование организационно-методических подходов к оказанию медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями. Онкопедиатрия 2017;4(2):91–104. [Rykov M.Yu., Baybarina E.N., Chumakova O.V. et al. Improvement of organizational and methodological approaches to the provision of medical care to children with cancer. Onkopediatriya = Oncopediatrics 2017;4(2):91–104. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/onco.v4i2.1703.
17. Neglia J.P., Friedman D.L., Yasui Y. et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. J Natl Cancer Inst 2001;93(8):618–29. DOI: 10.1093/jnci/93.8.618.
18. Bhatia S., Yasui Y., Robison L.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 Clin Oncol 2003;21(23):4386–94. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.059.
19. Bhatia S., Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. Nat Rev Cancer 2002;2(2):124–32. DOI: 10.1038/nrc722.
20. Veiga L.H.S., Lubin J., Anderson H. et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. Radiat Res 2012;178:365–76. DOI: 10.1667/rr2889.1.
21. Bhatti P., Veiga L.H.S., Ronckers C.M. et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the Childhood Cancer Survivor Study. Radiat Res 2010;174(6):741–52. DOI: 10.1667/RR2240.1.
22. Cohen A., Rovelli A., Merlo D.F. et al. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study. J Clin Oncol 2007;25(17):2449–54. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.9276.
23. Bhatia S., Robison L.L., Oberlin O. et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. N Engl J Med 1996;334(12):745–51. DOI: 10.1056/NEJM199603213341201.
24. Kenney L.B., Yasui Y., Inskip P.D. et al. Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Ann Intern Med 2004;141(8):590–7. DOI: 10.7326/0003-4819-141-8-200410190-00006.
25. Wolden S.L., Lamborn K.R., Cleary S.F. et al. Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1998;16(2): 536–44. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.2.536.
26. Friedman D.L., Rovo A., Leisenring W. et al. Increased risk of breast cancer among survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report from the FHCRC and the EBMT-Late Effect Working Party. Blood 2008;111(2):939–44. DOI: 10.1182/blood-2007-07-099283.
27. Inskip P.D., Robison L.L., Stovall M. et al. Radiation dose and breast cancer risk in the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol 2009;27(24):3901–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7738.
28. Travis L.B., Hill D., Dores G.M. et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst 2005;97(19): 1428–37. DOI: 10.1093/jnci/dji290.
29. De Bruin M.L., Sparidans J., van't Veer M.B. et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. J Clin Oncol 2009;27(26):4239–46. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.9174.
30. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. Русский медицинский журнал. Мать и дитя 2020;3(2):149–53. [Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya = Russian Medical Journal. Mother and Child 2020;3(2):149–53. (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154.
31. Neglia J.P., Meadows A.T., Robison L.L. et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med 1991;325(19):1330–6. DOI: 10.1056/NEJM199111073251902.
32. Hijiya N., Hudson M.M., Lensing S. et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. JAMA 2007;297(11):1207–15. DOI: 10.1001/jama.297.11.1207.
33. Pui C.H., Cheng C., Leung W. et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2003;349(7):640–9. DOI: 10.1056/NEJMoa035091.
34. Neglia J.P., Robison L.L., Stovall M. 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;98(21):1528–37. DOI: 10.1093/jnci/djj411.
35. Henderson T.O., Whitton J., Stovall M. et al. Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst 2007;99(4):300–8. DOI: 10.1093/jnci/djk052.

Вклад авторов
Н.А. Сусулева: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, окончательное одобрение рукописи;
Т.Т. Валиев: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, окончательное одобрение рукописи;
Н.С. Мартынова: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, окончательное одобрение рукописи;
С.Н. Михайлова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, окончательное одобрение рукописи.
Authors' contributions
N.A. Susuleva: study design, reviewing of publications on the article's topic, data collection and analysis, article writing, final approval of the manuscript;
T.T. Valiev: study design, reviewing of publications on the article's topic, data analysis, article writing, final approval of the manuscript;
N.S. Martynova: reviewing of publications on the article's topic, data collection, final approval of the manuscript;
S.N. Mikhaylova: data collection and analysis, final approval of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors
Н.А. Сусулева / N.A. Susuleva: https://orcid.org/0000-0002-0678-1720
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: https://orcid.org/0000-0002-1469-2365
С.Н. Михайлова / S.N. Mikhaylova: https://orcid.org/0000-0001-6734-7832

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 09.11.2020. **Принята к публикации:** 09.12.2020.
Article submitted: 09.11.2020. **Accepted for publication:** 09.12.2020.