

## Риск развития вторых опухолей у детей, излеченных от злокачественных новообразований, снижается, но по-прежнему остается высоким\*

М. Штенгер

Авторы перевода: Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов

В ретроспективном мультицентровом когортном исследовании, опубликованном в JAMA, L.M. Turcotte et al. обнаружили, что риск развития последующих опухолей у детей, переживших 5-летний рубеж после установления диагноза злокачественного новообразования (ЗНО), был ниже в случае его верификации в 1990-х годах по сравнению с 1970-ми годами, тем не менее оставался выше ожидаемого уровня. Снижение риска было связано с уменьшением терапевтических доз облучения.

### Детали исследования

В исследование были включены 23 603 пациента, переживших 5-летний рубеж от момента постановки диагноза ЗНО, в возрасте до 21 года (средний возраст на момент постановки диагноза – 7,7 года, из них 46 % лица женского пола). Пациенты получали лечение в 27 педиатрических больницах США и Канады в период с 1970 по 1999 г. Наблюдение за ними продолжалось до декабря 2015 г. Наиболее частыми видами первичных опухолей являлись острый лимфобластный лейкоз (35 %, все виды лейкозов – 39 %), лимфома Ходжкина (11 %, все виды лимфом – 18 %) и астроцитома (9,6 %, все опухоли центральной нервной системы – 16 %).

Стандартизованное отношение инцидентностей (Standardized incidence ratio), представляющее собой отношение наблюдаемого количества случаев вторых опухолей к ожидаемому их числу, рассчитывалось с использованием показателей заболеваемости, полученных с помощью программы регистрации статистических данных по онкологической заболеваемости и смертности (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) и включающих показатели заболеваемости в зависимости от возраста, пола и года постановки диагноза.

### Изменение терапевтической тактики

В течение среднего срока наблюдения, составившего 20,5 года (374 638 человеко-лет) у 1639 лиц, включенных в исследование, развились 3115 вторых опухолей, в том числе 1026 случаев ЗНО, 233 – доброкачественных менингиом и 1856 – немеланомного рака кожи. Среди последующих ЗНО наиболее часто

встречался рак молочной и щитовидной желез.

Полные данные о лечении были доступны у 83 % пациентов. За период с 1970 по 1999 г. удельный вес больных, получавших лучевую терапию, снизился с 77 до 54 % в 1980-х годах и до 33 % в 1990-х годах, а медиана дозы облучения – с 30 до 26 Гр. Доля пациентов, получавших алкилирующие агенты и антрациклины, увеличивалась от декады к декаде, однако при этом медиана кумулятивной дозы снижалась. Доля детей, получавших эпиподофиллотоксины и препараты платины, за исследуемый период увеличилась. Медиана кумулятивной дозы препаратов платины увеличивалась от десятилетия к десятилетию, тогда как медиана кумулятивной дозы эпиподофиллотоксинов увеличилась в 1980-х годах и уменьшилась в 1990-х годах.

### Изменение показателя риска развития вторых опухолей с течением времени

Через 15 лет после установления первичного диагноза кумулятивная частота развития вторых опухолей в зависимости от декады постановки диагноза составляла 2,9 % в 1970-х годах ( $p = 0,02$  по сравнению с 1980-ми годами,  $p < 0,001$  по сравнению 1990-ми годами), 2,4 % в 1980-х годах ( $p = 0,001$  по сравнению с 1990-ми годами) и 1,5 % в 1990-х годах. Кумулятивная частота развития вторых опухолей составляла 2,1 % в 1970-х годах ( $p = 0,07$  по сравнению с 1980-ми годами,  $p < 0,001$  по сравнению с 1990-ми годами), 1,7 % в 1980-х годах ( $p = 0,03$  по сравнению с 1990-ми годами) и 1,3 % в 1990-х годах. Кумулятивное число вторых опухолей на 100 выживших составляло 3,6 в 1970-х годах ( $p = 0,02$  по сравнению с 1980-ми годами,  $p < 0,001$  по сравнению с 1990-ми годами), 2,8 в 1980-х годах ( $p = 0,001$  по сравнению с 1990-ми годами) и 1,7 в 1990-х годах.

Референсные абсолютные показатели развития вторых опухолей на 1000 человеко-лет, рассчитанные с использованием специальной модели для лиц, переживших первичные ЗНО, с референсными характеристиками, включающими отсутствие проведения химиотерапии, спленэктомии и лучевой терапии, мужской пол и достигнутый возраст 28 лет, составили

\*Оригинальная заметка "Decreasing but Still Elevated Risk for Subsequent Neoplasms in Survivors of Childhood Cancers" была опубликована в онлайн-издании ASCOPost 8 марта 2017 г.

4,21 для вторых опухолей, 1,12 – для ЗНО, 0,16 – для менингиом и 1,71 – для немеланомного рака кожи.

Стандартизованное отношение инцидентностей для вторых опухолей снижалось от декады к декаде в соответствии с более высоким достигнутым возрастом. Например, стандартизованное отношение инцидентностей у лиц в возрасте от 20 до 29 лет составляло 5,7 в 1970-х годах, 4,8 – в 1980-х годах и 3,6 – в 1990-х годах ( $p = 0,004$ ), а у лиц в возрасте от 30 до 39 лет – 5,6; 4,9 и 3,1 соответственно ( $p = 0,03$ ).

### Факторы риска

При проведении анализа, учитывавшего пол, возраст на момент постановки диагноза и достигнутый возраст, относительные показатели заболеваемости (relative rates – RR) снижались для каждого последующих 5 лет исследования для вторых опухолей (0,81;  $p < 0,001$ ), ЗНО (0,87;  $p < 0,001$ ), менингиом (0,85;  $p = 0,03$ ) и немеланомного рака кожи (0,75;  $p < 0,001$ ). В результате многофакторного анализа было выявлено, что пациенты женского пола по сравнению с больными мужского пола были ассоциированы с повышенным риском развития вторых опухолей и менингиом; лечение с использованием более высоких доз алкилирующих агентов и препаратов платины – с повышенным риском развития вторых опухолей; применение любых доз лучевой терапии – с повышенным риском развития вторых опухолей (RR = 1,67–2,94;  $p < 0,002$ ), менингиом (RR =

10,91–34,93;  $p < 0,001$ ) и немеланомного рака кожи (RR = 4,82–8,57;  $p < 0,001$ ).

Включение всех терапевтических опций при мультивариантном анализе существенно снижало влияние временного интервала (декады) на момент постановки диагноза на частоту развития вторых опухолей ( $p < 0,001$ ), ЗНО ( $p < 0,001$ ), менингиом ( $p = 0,03$ ) и немеланомного рака кожи ( $p < 0,001$ ). Анализ, оценивающий связь изменений показателя заболеваемости на протяжении времени в зависимости от модификации терапии (например, максимальные дозы лучевой терапии, дозы химиопрепаратов и спленэктомия), показал, что изменение дозы лучевой терапии являлось ведущим фактором, обуславливающим снижение риска развития вторых опухолей. При проведении анализа, учитывавшего изменение дозы лучевой терапии, относительные показатели заболеваемости составили 0,93 ( $p = 0,02$ ) для вторых опухолей, 0,96 ( $p = 20$ ) – для ЗНО, 1,01 ( $p = 0,90$ ) – для менингиом и 0,87 ( $p = 0,01$ ) – для немеланомного рака кожи.

Исследователи пришли к выводу, что риск развития вторых опухолей у лиц, перенесших ЗНО в детском возрасте, через 15 лет от момента постановки диагноза остается повышенным. Однако в когорте пациентов с установленным диагнозом в 1990-е годы риск был ниже, чем у пациентов с установленным диагнозом в 1970-е годы. Снижение риска развития вторых опухолей было обусловлено уменьшением дозы лучевой терапии.

*Работа была поддержана Национальным центром продвижения трансляционных наук Национального института здравоохранения и Национального института рака.*

*Содержимое публикации не подвергалось рецензированию Американским обществом клинической онкологии, Inc. (ASCO®) и не обязательно отражает идеи и мнение ASCO®.*