DOI 10.34883/PI.2021.7.4.001

Борисевич М.В., Кальченко К.О., Быданов О.И.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Borisevich M., Kalchenko K., Budanov O.
Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Minsk, Belarus

Отдаленные последствия противоопухолевого лечения детей с рабдомиосаркомой в Республике Беларусь

Late Effects of Cancer Therapy in Children
with Rhabdomyosarcoma in Belarus

Резюме

За последние 20 лет успехи детских онкологов, связанные с увеличением показателя выживаемости, привели к растущему числу лиц трудоспособного возраста, излечившихся от злокачественного новообразования в детском возрасте.

Цель исследования. Изучить негативное влияние противоопухолевого лечения у пациентов детского возраста с рабдомиосаркомой; определить время отдаленных последствий, связанных с сердечно-сосудистой и нервной системами.

Материалы и методы. В исследование включено 62 пациента в возрасте от 8 до 33 лет, заболевших и излеченных от рабдомиосаркомы в возрасте до 18 лет. Все пациенты лечились в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Беларусь). Медиана периода наблюдения от даты окончания противоопухолевого лечения составила 11 лет (5–22).

Результаты. Выявлено увеличение числа и степени тяжести отдаленных последствий у пациентов в возрастной группе 18–33 года по сравнению с наблюдаемыми пациентами до 18 лет. Среди отдаленных последствий лечения пациентов с рабдомиосаркомой преобладали болезни эндокринной системы (41%), нервной системы (15%) и болезни глаза (15%). Кумулятивная частота развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у исследуемых составила $9,2 \pm 4,7\%$, со стороны нервной системы – $29,4 \pm 8,2\%$.

Выводы. При наблюдении за пациентами, излеченными от рабдомиосаркомы в детском возрасте, необходимо помнить о повышении накопленного риска развития осложнений противоопухолевого лечения в отдаленном периоде. Использование в лечении детей с рабдомиосаркомой цитостатических лекарственных средств, обладающих кардио- и нейротоксичностью, методов лучевой терапии может привести к нежелательным явлениям со стороны указанных систем спустя 5–15 лет после терапии. Заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы могут носить скрытый характер и требуют активного выявления с применением дополнительных методов исследования.

Ключевые слова: отдаленные последствия, дети, рабдомиосаркома.

Abstract

Over the last 20 years, the successes of pediatric oncologists associated with an increase in the survival rate have led to a growing number of people of working age who have recovered from malignant neoplasms in childhood.

Purpose of the study. To study the negative impact of cancer treatment in pediatric patients with rhabdomyosarcoma; determine the time of long-term effects associated with the cardiovascular and nervous systems.

Materials and methods. The study included 62 patients aged 8 to 33 years old, who fell ill and were cured of rhabdomyosarcoma before the age of 18 years. All patients were treated at the Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Belarus). The median follow-up period from the end date of anticancer treatment was 11 years (5 years – 22 years).

Results. An increase in the number and severity of long-term effects was revealed in patients in the 18–33 age group compared with the observed patients under 18 years of age. Among long-term effects of cancer treatment diseases of the endocrine system (41%), nervous system (15%) and eye diseases (15%) were most frequently. The cumulative incidence of cardiovascular disorders in the subjects was $9.2\% \pm 4.7\%$, nervous late effects – $29.4\% \pm 8.2\%$.

Conclusions. When observing patients cured of rhabdomyosarcoma in childhood, it is necessary to remember that the accumulated risk of developing complications of cancer treatment in the long-term period increases. Due to the use of chemotherapy drug with cardio- and neurotoxicity, radiation therapy in children with rhabdomyosarcoma, cardiovascular and nervous systems may be affected in long-term period (5–10–15 years after therapy). Active monitoring cardiotoxicity with additional methods is necessary to early detection asymptomatic cardiovascular diseases.

Keywords: long-term effects, children, rhabdomyosarcoma.

■ ВВЕДЕНИЕ

Интерес к изучению отдаленных последствий (осложнений) лечения злокачественных новообразований в детском возрасте связан, прежде всего, с растущим числом излеченных лиц и увеличивающейся продолжительностью жизни. Наблюдение и изучение состояния здоровья и качества жизни этой группы людей является актуальным направлением исследований последние 10–15 лет. Это связано в первую очередь с социальной и экономической значимостью данных исследований.

Основной задачей, которая стоит перед детскими онкологами, является оптимизация противоопухолевой терапии, направленная на уменьшение токсичности и предупреждение отдаленных последствий лечения без снижения показателя выживаемости. Специалисты вынуждены балансировать между успехом от проводимого лечения с выраженной токсичностью и сохранением качества жизни пациентов.

В Республике Беларусь достигнуты высокие результаты лечения детей со злокачественными новообразованиями. С учетом 5-летней выживаемости пациентов детского возраста ($78 \pm 1\%$) сегодня в стране проживает около 1500 человек в возрасте от 18 до 40 лет, диагноз злокачественного новообразования которым был установлен в период с 1997 по 2001 г. Период времени после окончания противоопухолевой терапии, по данным детского канцер-субрегистра, составил более 10 лет у 2500 человек. Большинство отдаленных последствий

противоопухолевого лечения, как правило, характеризуются хроническим течением, что требует длительного динамического наблюдения за излеченными пациентами. Отсутствие настороженности врачей в отношении отдаленных последствий при проведении диспансеризации и четких рекомендаций по объему обследования пациентов, завершивших лечение по поводу онкологического заболевания, ведет к поздней диагностике патологических состояний. Исследования в указанном направлении необходимы для разработки индивидуальных программ наблюдения за отдаленными последствиями лечения онкологических заболеваний в детском возрасте. Кроме того, своевременное выявление и лечение возникающих осложнений позволяют снизить частоту и степень их выраженности, а разработка методов профилактики обеспечит рациональные действия в этой области и, следовательно, будет способствовать оптимизации расходования финансовых средств, направленных на лечение и реабилитацию данной категории пациентов. Пациенты могут столкнуться с такими негативными последствиями, как проблемы с обучением и памятью, депрессия, потеря слуха, сердечная дисфункция, эндокринопатии, бесплодие, вторые опухоли и др. Риск поздних осложнений зависит от диагноза и проведенного лечения [1]. Риск фатальных исходов у данной категории пациентов выше в 9–11 раз в сравнении с общей популяцией, при этом чуть более половины смертей (62,2%) связаны с рецидивами первичного опухолевого процесса, а 22,4% являются следствием проводившегося лечения (вторые опухоли, сердечно-сосудистые заболевания и прочие поздние ятрогенные эффекты) [2].

Далеко не все страны могут позволить себе популяционные исследования отдаленных последствий лечения онкологических заболеваний в детском возрасте. Это обусловлено отсутствием качественной системы регистрации событий и исходов в процессе продленного слежения за судьбой пациента. В Республике Беларусь с 1998 г. благодаря созданию детского канцер-субрегистра и грамотной централизации ресурсов, необходимых для длительного наблюдения за пациентами, существует уникальная возможность изучать отдаленные последствия противоопухолевого лечения. Данного рода исследования должны выполняться в каждой стране в целях разработки алгоритма прогнозирования и воздействия на отдаленные последствия, а также для модификации протоколов лечения.

Изучение отдаленных последствий можно проводить как в общей когорте пациентов, излеченных от онкологических заболеваний, так и в рамках изучения отдаленных результатов лечения конкретной нозологической единицы.

Рабдомиосаркома является наиболее распространенной саркомой мягких тканей у детей (более 60% всех случаев), обладающей доказанной чувствительностью к химиотерапии [3, 4]. По данным белорусского национального канцер-регистра, заболеваемость детей рабдомиосаркомой в Республике Беларусь составляет $0,265 \pm 0,017$ на 100 000 детского населения. Показатель 5-летней выживаемости пациентов детского возраста с рабдомиосаркомой составляет $61,3 \pm 3,5\%$. В арсенале цитостатических лекарственных средств, применяемых для лечения пациентов с рабдомиосаркомой, используются в том числе и препараты, обладающие доказанной кардио- и нейротоксичностью. В связи с этим

данная группа пациентов представляет большой интерес в плане изучения состояния их здоровья спустя 5–10 лет после окончания противоопухолевой терапии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить негативное влияние противоопухолевого лечения у пациентов детского возраста с рабдомиосаркомой; определить время отдаленных последствий, связанных с сердечно-сосудистой и нервной системами.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 62 пациента в возрасте 8–33 лет (медиана – 17 лет, отношение мужской пол / женский пол – 1,8/1) с установленным диагнозом «рабдомиосаркома» в период с 1998 по 2012 г., получавших специализированное лечение в возрасте до 18 лет. На начало исследования пациенты в возрасте до 18 лет ($n=32$) продолжали наблюдаться в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии. Пациенты старше 18 лет ($n=30$) наблюдались по месту жительства. Критерии исключения: рецидив заболевания, тяжелая сопутствующая патология.

Данные для ретроспективного анализа получены из детского канцер-субрегистра Республики Беларусь. Оценка степени тяжести отдаленных последствий проводилась с использованием универсальной шкалы токсичности CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events – общие критерии токсичности) [5]. Кодирование отдаленных последствий осуществлялось согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Оценивался кумулятивный показатель развития отдаленных последствий в общей группе пациентов и в зависимости от периода наблюдения; бремя отдаленных последствий: низкая степень бремени регистрировалась при наличии 1 и более отдаленного последствия 1-й степени; средняя степень бремени – при наличии 1 и более отдаленного последствия 2-й степени и/или 1 эффекта 3-й степени; высокая степень бремени – при наличии 2 и более последствий 3-й степени или хотя бы 1 эффекта 4-й степени; тяжелая степень бремени регистрировалась у пациентов с несколькими эффектами 3-й и 4-й степени; среднее количество событий (по классам нарушений) на человека в возрастных группах (до 18 лет, 18–33 года). Проводились дополнительные лабораторные и инструментальные обследования пациентов в целях оценки состояния сердечно-сосудистой, нервной систем. Дополнительно анализировались выписки из медицинских карт, полученные по запросу центра из регионов проживания пациентов, а также опросники, заполненные пациентами (законными представителями). Отдаленные последствия были сгруппированы по классу нарушений, степени тяжести, категории, типу события. Кумулятивный показатель развития отдаленных последствий рассчитывался с использованием метода Каплана – Мейера [6]. Моментом наступления события считалось время от окончания лечения до даты события (отдаленного последствия). Для расчета p при сравнении 2 относительных показателей в малых группах использовался точный критерий Фишера. Для сравнения 2 категориальных показателей в группах пациентов до 18 лет и старше 18 лет применялся критерий χ^2 .

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациентам (n=62) на основании первичного диагностического комплекса обследований в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии был выставлен диагноз «рабдомиосаркома», исключена тяжелая сопутствующая патология и проведена комбинированная противоопухолевая терапия (химиотерапия, хирургическое лечение, лучевая терапия). В зависимости от гистологического варианта опухоли пациенты разделились следующим образом: 52 (84%) пациента имели альвеолярный вариант рабдомиосаркомы, 10 (16%) пациентов – эмбриональный. Превалирующими локализациями первичной опухоли были область голова/шея (47%), мочеполовая система (31%). Медиана периода наблюдения от даты окончания противоопухолевого лечения составила 11 лет (5–22). Все 62 пациента на момент исследования отдаленных последствий находились в стойкой ремиссии по основному заболеванию, 18 пациентов старше 18 лет были сняты с диспансерного учета онколога по причине длительной ремиссии. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

При анализе отдаленных последствий за события принимались только те патологические состояния, которые, вероятнее всего, связаны с противоопухолевым лечением (химиотерапия, лучевая терапия,

Таблица 1
Характеристика пациентов с рабдомиосаркомой

Table 1
Characteristics of patients with rhabdomyosarcoma

Показатель	Количество пациентов (n=62)	
	Чел.	%
Возраст, лет: медиана (минимум-максимум)	17 (8–33)	
менее 18 лет	32	52
18–33 года	30	48
Пол:		
мужской	40	65
женский	22	35
Первичная локализация опухоли:		
голова/шея	29	47
мочеполовая система	19	31
корпусные/смешанные локализации	10	16
конечности	4	6
Лучевая терапия:		
да	35	56
нет	27	44
Антрациклиновые антибиотики:		
не получали	25	40
изотоксическая* доза ≤ 250 мг/м ²	30	48
изотоксическая доза ≥ 250 мг/м ²	7	12

Примечание: * изотоксическая доза антрациклинов по доксорубину с использованием коэффициента пересчета: даунорубин – кумулятивная доза (мг/м²) · 0,5; доксорубин – кумулятивная доза (мг/м²) · 1,0.

Таблица 2**Сравнительный анализ отдаленных последствий в зависимости от возраста пациентов****Table 2**

Comparative analysis of long-term effects depending on the age of patients

Класс заболеваний по МКБ-10	Пациенты до 18 лет (n=32), n (%)	Пациенты старше 18 лет (n=30), n (%)	p
Число событий:			
0	6 (18,75)	4 (13,33)	0,5622
1	20 (62,5)	10 (33,33)	0,0216
2	5 (15,62)	10 (33,33)	0,1037
3	1 (3,12)	6 (20,00)	0,0358
Степень бремени:			
низкая	18 (56,25)	7 (23,33)	0,0082
средняя	8 (25,00)	18 (60,00)	0,0052
высокая	0	1 (3,33)	0,2977
тяжелая	0	0	–
Распределение по классам МКБ-10			
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90)	13 (40,62)	20 (66,67)	0,0400
Болезни системы кровообращения (I00–I99)	1 (3,12)	3 (10,00)	0,2708
Болезни нервной системы (G00–G99)	3 (12)	9 (35)	–
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00–M99)	6 (18,75)	4 (13,33)	0,5622
Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00–H59)	6 (18,75)	6 (20,00)	0,9009
Болезни уха и сосцевидного отростка (H60–H95)	1 (3,13)	1 (3,33)	0,9629
Болезни мочеполовой системы (N00–N99)	3 (9,38)	4 (13,33)	0,6226
Болезни органов дыхания (J00–J99)	0	1 (3,33)	0,2977

оперативные вмешательства), учитывались их число, степень тяжести, принадлежность к классам болезней, комбинация, влекущая за собой степень бремени. Сравнительный анализ основных характеристик отдаленных последствий в зависимости от возраста наблюдаемых пациентов продемонстрировал значимо большее число событий у пациентов старше 18 лет (табл. 2).

Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ выходят на первый план в числе осложнений, возникающих в отдаленном периоде у пациентов, получавших лечение по поводу рабдомиосаркомы (рис. 1). Болезни нервной системы наряду с болезнями глаза в группе исследования заняли 2-е место. Возможное объяснение значительного числа событий, связанных с нервной системой и глазом, заключается в преобладании пациентов (47%), имеющих первичную локализацию опухоли голова/шея, и применении методов лучевой терапии в лечении.

Рис. 1. Структура отдаленных последствий у пациентов с рабдомиосаркомой по классам МКБ-10

Fig. 1. Structure of long-term effects in patients with rhabdomyosarcoma according to ICD-10 classes

Достоверное увеличение числа и степени тяжести отдаленных последствий у пациентов в возрастной группе 18–33 года говорит о повышении накопленного риска развития осложнений противоопухолевого лечения в детстве (табл. 2).

Сердечно-сосудистая система. Благодаря постоянному совершенствованию протоколов лечения детей со злокачественными новообразованиями за счет ограничения суммарной дозы цитостатиков, повышению точности лучевых методов лечения, острые кардиотоксические эффекты по частоте возникновения снижены до 1% [7]. Однако в литературе все чаще встречаются сообщения о повышении накопленного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний с годами у излечившихся от рака в детском возрасте [8].

Антрациклины, такие как доксорубицин, часто используются в схемах противоопухолевого лечения пациентов детского возраста. Установлены их дозозависимый кардиотоксический эффект и predisposing факторы развития кардиомиопатии и заболеваний сосудов [9]. Однако в настоящее время нет четкого понимания влияния кумулятивной дозы антрациклинов на развитие сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших противоопухолевое лечение в детском возрасте. Лучевая терапия также может рассматриваться в качестве патологического агента, приводящего к развитию сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленном периоде. Она может послужить причиной развития перикардитов, заболеваний клапанного аппарата сердца, коронарных заболеваний сердца, а также кардиомиопатии и миокардиального фиброза [10, 11]. С учетом того что кардиомиопатии зачастую имеют бессимптомное течение на начальных этапах развития, необходимо их активное выявление с помощью инструментальных методов исследования.

По результатам анализа противоопухолевого лечения нами выделены пациенты, имеющие повышенный риск развития отдаленных последствий, связанных с сердечно-сосудистой системой: пациенты,

получавшие антрациклиновые антибиотики, лучевую терапию на область грудной клетки, шеи. Этим пациентам дополнительно выполнялись: ЭКГ, эхокардиограмма с оценкой фракции выброса левого желудочка, толщины стенки левого желудочка, оценка углеводного обмена и липидного профиля. Дополнительно анализировались выписки из медицинских карт с результатами обследования по месту жительства пациентов. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы выявлены у 4 (6%) пациентов: артериальная гипертензия, снижение сократительной способности миокарда, аритмия. 1 из 4 пациентов к моменту исследования состоял на диспансерном учете у кардиолога. У остальных 3 пациентов изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были выявлены впервые.

В нашей группе пациентов кумулятивная частота развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы составила $9,2 \pm 4,7\%$. Сравнительно небольшое число пациентов с кардиологическими осложнениями противоопухолевого лечения мы связываем с несколькими причинами. Во-первых, антрациклиновые антибиотики применялись в лечении 37 (60%) пациентов, из них не было ни одного пациента с суммарной дозой препарата, превышающей общепризнанное пороговое значение в $450\text{--}500 \text{ мг/м}^2$, в нашем исследовании медиана изотоксической дозы по доксорубину составила 190 мг/м^2 ($20\text{--}300 \text{ мг/м}^2$). Во-вторых, длительность наблюдения за нашими пациентами была относительно небольшой – медиана составила 11 лет (5–22).

Нервная система. Хорошо известно, что ряд цитостатических лекарственных средств обладают высокой нейротоксичностью. Сегодня представлено незначительное число популяционных исследований в отношении отдаленных неврологических последствий у излечившихся от злокачественных новообразований в детском возрасте. Некоторыми авторами приводятся данные по высокой частоте встречаемости такой патологии, как эпилепсия, гидроцефалия, парезы, дегенеративные заболевания нервной системы, инфекционные заболевания центральной нервной системы, краниальные невралгии [12].

По результатам анализа противоопухолевого лечения выделены пациенты, имеющие повышенный риск развития отдаленных последствий, связанных с нервной системой: пациенты, в лечении которых применялись алкилирующие агенты, содержащие платину, лучевая терапия на область головы/шеи. Этим пациентам дополнительно выполнялись: осмотр невролога, при наличии жалоб – МРТ головного мозга, электроэнцефалография. В группе исследования ведущими клиническими проявлениями были церебрастенический синдром, хронический болевой синдром, судороги, нейропатии. В нашей группе пациентов кумулятивная частота развития нарушений со стороны нервной системы составила $29,4 \pm 8,2\%$ (рис. 2). При этом максимальное число событий было зарегистрировано в период 5–10 лет от окончания противоопухолевого лечения.

Интересным является изучение потенциальных факторов, влияющих на частоту отдаленных событий. Учитывая ограниченное число случаев нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, мы предприняли попытку выявить возможные факторы риска развития нарушений со стороны нервной системы. По результатам анализа удалось

Рис. 2. Кумулятивная частота развития неврологических осложнений в отдаленном периоде у пациентов, получавших лечение по поводу рабдомиосаркомы

Fig. 2. Cumulative incidence of long-term neurological complications in childhood rhabdomyosarcoma survivors

продемонстрировать роль таких факторов, как локализация первичной опухоли (голова/шея, n=29; другие локализации, n=33), суммарная облучающая доза (рис. 3, 4).

Выявлено значимо большее число отдаленных событий, связанных с нарушениями со стороны нервной системы, у пациентов с первичной локализацией опухоли голова/шея в отличие от других локализаций

Рис. 3. Кумулятивная частота развития неврологических осложнений в отдаленном периоде в зависимости от первичной локализации опухоли

Fig. 3. Cumulative incidence of neurological complications in the long-term period depending on the tumor localization

Рис. 4. Кумулятивная частота развития неврологических осложнений в зависимости от дозы облучения

Fig. 4. Cumulative incidence of neurological complications depending on the radiation dose

(55,5±15,3% vs 10,3±5,8%, $p=0,0125$). Не было выявлено значимого увеличения событий у пациентов, получавших лучевую терапию в суммарной облучающей дозе более 40 Гр. В связи с небольшим числом пациентов мы не проводили мультивариантный анализ влияния тех или иных факторов на развитие отдаленных последствий лечения пациентов с рабдомиосаркомой.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для своевременного реагирования и принятия решений на этапе противоопухолевого лечения, направленных на снижение токсичности и риска развития отдаленных последствий, необходим комплексный анализ груза накопленных патологических состояний и их связи с предшествующим лечением с последующей разработкой программы прогнозирования отдаленных последствий.

Превалирование нарушений определенного класса болезней у пациентов, получавших противоопухолевое лечение, зависит от онкологического диагноза, вида терапии, возраста пациентов на момент заболевания и ряда других причин. В нашем исследовании у пациентов, перенесших лечение по поводу рабдомиосаркомы, 1-е место заняли эндокринные нарушения (41%), 2-е место разделили болезни нервной системы и болезни глаз (по 15%). Возможное объяснение этого заключается в значительном числе пациентов, имеющих первичную локализацию опухоли голова/шея (47%), и применении методов лучевой терапии (56%). В последующих исследованиях важно отдельно проанализировать состояние здоровья пациентов старше 18 лет, получавших противоопухолевое лечение в детском возрасте. Кроме того, необходимы более длительный срок наблюдения и больший массив данных для

выявления ассоциативных связей и построения качественных математических моделей прогноза отдаленных последствий.

В настоящее время в нашей стране отсутствует научно обоснованный подход к наблюдению за пациентами старше 18 лет, перенесшими онкологическое заболевание в детском возрасте. Врачи-специалисты первичного звена при наблюдении за данной категорией лиц делают упор на оценке качества ремиссии по онкологическому заболеванию, упуская из внимания отдаленные осложнения по причине отсутствия знаний по механизмам негативного влияния основных видов противоопухолевой терапии. Персонализированный подход при диспансеризации населения после перенесенных онкологических заболеваний и своевременность профилактических мероприятий, направленных на снижение тяжести инвалидности, имеют огромную социальную и экономическую значимость. В этой связи похожие исследования по комплексному изучению отдаленных последствий специализированного лечения имеют большое значение в разработке программ наблюдения и реабилитации пациентов, излеченных от онкологических заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bhakta N., Qi Liu, Ness K.K., Baassiri M., Eissa H. (2017) The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *The Lancet*, vol. 390, no 10112, pp. 2569–2582.
2. Kolygin B.A., Kuleva S.A. (2011) Otdalennyye posledstviya protivopukhlevoy terapii, provedennoy v detskom i podrostkovom vozraste [Long-term consequences of anticancer therapy carried out in childhood and adolescence]. *Onkologiya*, vol. 12, pp. 50–68.
3. Miller R.W., Young J.L., Novakovic B. (1995) Childhood cancer. *Cancer*, vol. 75, no 1, pp. 395–405.
4. Ries L.A., Smith M.A., Gurney J.G. (1999) *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995*. National Cancer Institute, Bethesda, MD, NIH publication, 99–4649.
5. *Universal'naya shkala toksichnosti CTCAE (tekushchaya versiya №5) v sokrashchennom variante* [Universal toxicity scale CTCAE (current version No. 5) in an abridged form]. Available at: <http://www.bionco.ru/tables/common-toxicity-criteria/>.
6. Kaplan E.L., Meier P. (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. of the Amer. Statist. Assoc.*, vol. 53, no 282, pp. 457–481.
7. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Sallan S.E. (2005) Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, vol. 23, no 1, pp. 2629–2636.
8. Lipshultz S.E., Landy D.C., Lopez-Mitnik G. (2012) Cardiovascular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy. *J Clin Oncol*, vol. 30, no 10, pp. 1050–1057.
9. Armenian S.H., Armstrong G.T., Aune G. (2018) Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. *Journal of clinical oncology*, vol. 36, no 21, pp. 2135–2144.
10. Adams M.J., Lipshultz S.E., Schwartz C. (2003) Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol*, vol. 13, no 3, pp. 346–356.
11. Curigliano G., Cardinale D., Dent S. (2016) Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.*, vol. 66, no 4, pp. 309–325.
12. Kenborg L., Winther J.F., Linnet K.M. (2019) Neurologic disorders in 4858 survivors of central nervous system tumors in childhood. *Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS) study*, vol. 21, no 1, pp. 125–136.
13. Mulrooney D.A., Yeazel M.W., Kawashima T., Mertens A.C., Mitby P., Stovall M. (2009) Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ*, vol. 339, no b4606.
14. Van Dalen E.C., van der Pal H.J., Kok W.E., Caron H.N., Kremer L.C. (2006) Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer*, vol. 42, no 18, pp. 3191–3198.
15. Van der Pal H.J., van Dalen E.C., van Delden E., van Dijk I.W., Kok W.E., Geskus R.B. (2012) High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*, vol. 30, pp. 1429–1437.
16. Pein F., Sakiroglu O., Dahan M., Lebidois J., Merlet P., Shamsaldin A. (2004) Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer*, vol. 91, no 1, pp. 37–44.
17. Guldner L., Haddy N., Pein F., Diallo I., Shamsaldin A., Dahan M. (2006) Radiation dose and long term risk of cardiac pathology following radiotherapy and anthracyclin for a childhood cancer. *Radiother Oncol*, vol. 81, no 1, pp. 47–56.

Подана/Submitted: 12.10.2021

Принята/Accepted: 05.11.2021

Контакты/Contacts: druglova@mail.ru