

Вторичные опухоли после химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков Республики Беларусь

А.Ф. Марковец¹, М.В. Борисевич¹, Т.В. Савич¹, О.В. Красько², О.А. Мишкова¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43;

²ГУН «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси»; Республика Беларусь, 220012, Минск, ул. Сурганова, 6

Контактные данные: Алеся Фёдоровна Марковец markovetc@mail.ru

Введение. В статье представлен анализ частоты развития вторичных опухолей после проведения терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ) у 508 пациентов в возрасте 0–18 лет в Республике Беларусь.

Материалы и методы. Пациенты получали программную терапию в рамках протокола DAL-HD-90(m). Сроки наблюдения составили от 10 мес до 25 лет. За весь период наблюдения у 26 (4,1 %) пациентов было диагностировано 27 вторичных злокачественных опухолей (ВО): рак щитовидной железы – 11 (40,7 %), рак желудка – 2 (7,4 %), рак верхнедолевого бронха – 1 (3,7 %), карцинома околоушной слюнной железы – 2 (7,4 %), рак молочной железы – 1 (3,7 %), гепатоцеллюлярный рак печени – 1 (3,7 %), саркома мягких тканей – 2 (7,4 %), почечно-клеточный рак – 1 (3,7 %), опухоль яичника – 1 (3,7 %), базальноклеточный рак кожи – 2 (7,4 %), острый миелоидный лейкоз – 2 (7,4 %), миелодиспластический синдром – 1 (3,7 %). Все случаи ВО системы крови были с летальным исходом.

Результаты. Установлено, что солидные ВО развивались в пределах области лучевого воздействия на органы и ткани. Риск развития ВО у пациентов с ЛХ усиливался с увеличением времени наблюдения после окончания лечения. Совокупная частота ВО составила $3,4 \pm 0,8$ % через 10 лет, $4,6 \pm 1,0$ % через 15 лет и $7,0 \pm 1,6$ % через 20 лет после постановки диагноза ЛХ. Латентный период развития ВО после ЛХ – 8,4 года (от 5 мес до 23 лет).

Выводы. Полученные данные подтверждают необходимость оптимизации объемов лечения, уменьшения доз и сокращения показаний к лучевой терапии (ЛТ) с учетом прогностических факторов, внедрения новых методик ЛТ и использования новых схем лечения пациентов детского возраста с ЛХ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, дети, подростки, химиолучевое лечение, протокол DAL-HD-90(m), отдаленные последствия, вторичные опухоли

Для цитирования: Марковец А.Ф., Борисевич М.В., Савич Т.В., Красько О.В., Мишкова О.А. Вторичные опухоли после химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков Республики Беларусь. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(1):11–8.

Информация об авторах

А.Ф. Марковец: младший научный сотрудник лаборатории клинических исследований РНПЦ ДОГИ, e-mail: markovetc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9443-7569>

М.В. Борисевич: к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе РНПЦ ДОГИ, e-mail: borisevich10@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5180-5584>

Т.В. Савич: заведующий отделением эпидемиологии злокачественных новообразований у детей РНПЦ ДОГИ, e-mail: tatyana.savich@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3855-4995>

О.В. Красько: к.т.н., доцент, ведущий научный сотрудник ОИПИ НАН Беларуси, e-mail: olga.krasko.ok@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>, SPIN-код: 7464-8750

О.А. Мишкова: научный сотрудник лаборатории клинических исследований РНПЦ ДОГИ, e-mail: volhamishkova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6566-3137>

Вклад авторов

А.Ф. Марковец: разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, написание текста рукописи

М.В. Борисевич: научное редактирование

Т.В. Савич: сбор материала, формирование базы данных

О.В. Красько: статистическая обработка данных

О.А. Мишкова: подготовка списка литературы, составление резюме

Secondary tumors after chemoradiotherapy of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents of the Republic of Belarus

A.F. Markavets¹, M.V. Borisevich¹, T.V. Savich¹, O.V. Krasko², O.A. Mishkova¹

¹Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany village, Minsk district, Minsk region, 223053, Republic of Belarus;

²United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus; 6 Sarganova St., Minsk, 220012, Republic of Belarus

Introduction. The article analyzes the incidence of secondary malignant tumors (SMT) after therapy of Hodgkin's lymphoma (HL) in 508 patients aged 0–18 years in the Republic of Belarus.

Materials and methods. Patients received program therapy under the DAL-HD-90(m) protocol. The observation period is from 10 months to 25 years. During the entire follow-up period, 27 secondary malignant tumors were diagnosed in 26 (4.1 %) patients: thyroid cancer – 11 (40.7 %), acute myeloid leukemia – 2 (7.4 %), stomach cancer – 2 (7.4 %), upper lobe bronchus cancer – 1 (3.7 %), parotid salivary gland carcinoma – 2 (7.4 %), breast cancer – 1 (3.7 %), hepatocellular liver cancer – 1 (3.7 %), soft tissue sarcoma – 2 (7.4 %), renal cell carcinoma – 1 (3.7 %), ovarian tumor – 1 (3.7 %), myelodysplastic syndrome – 1 (3.7 %), basal cell skin cancer – 2 (7.4 %). All cases of secondary hematological tumors were fatal.

Results. It was found that solid SMT developed within the area of radiation exposure to organs and tissues. The risk of developing SMT in patients with HL increases with increasing follow-up time after treatment. The cumulative incidence of SMT was 3.4 ± 0.8 % after 10 years, 4.6 ± 1.0 % after 15 years, and 7.0 ± 1.6 % 20 years after the diagnosis of HL. The latent period of SMT development after HL was 8.4 years (from 5 months to 23 years).

Conclusion. The data confirmed the need to optimize the therapy volume, reduce doses and indications for radiation therapy (RT), consider prognostic factors, introduce new RT methods, and use new treatment regimens for children with HL.

Key words: Hodgkin's lymphoma, children, adolescents, chemoradiotherapy, DAL-HD-90(m) protocol, long-term complications, secondary malignant tumors

For citation: Markavets A.F., Borisevich M.V., Savich T.V., Krasko O.V., Mishkova O.A. Secondary tumors after chemoradiotherapy of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents of the Republic of Belarus. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(1):11–8.

Information about the authors

A.F. Markavets: Junior Researcher Clinical Research Laboratory of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: markavets@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9443-7569>

M.V. Borisevich: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Organizational and Methodological Work of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: borisevich10@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5180-5584>

T.V. Savich: Head of the Department of Epidemiology of Malignant Neoplasms in Children of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: tatyana.savich@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3855-4995>

O.V. Krasko: Cand. of Sci. (Tech.), Docent, Leading Researcher of the United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, e-mail: olga.krasko.ok@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>, SPIN-code: 7464-8750

O.A. Mishkova: Researcher Clinical Research Laboratory of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: volhamishkova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6566-3137>

Authors' contributions

A.F. Markavets: concept development and article design, collection of material, writing the text of the article

M.V. Borisevich: scientific editing

T.V. Savich: collecting material, creating a database

O.V. Krasko: statistical data processing

O.A. Mishkova: preparing a list of references, composing a resume

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) относится к злокачественным новообразованиям лимфоидной ткани, результаты лечения которых позволяют достигать стойкой ремиссии более чем у 90 % заболевших [1] и многолетней общей выживаемости (ОВ) до 97,7 % [2]. В Республике Беларусь 20-летняя ОВ пациентов с ЛХ составляет $92,5 \pm 1,2$ %, бессобытийная выживаемость (БСВ) – 85 ± 2 % [3]. Достижение высоких результатов стало возможным благодаря применению комбинированной химиолучевой терапии, оптимальных схем химиотерапии (ХТ) с высокой эффективностью и низкой токсичностью [1].

Проблема отдаленных последствий и качества жизни больных ЛХ, излеченных в детском возрасте, привлекает многих исследователей. Чаще всего анализируются развитие вторичных злокачественных опухолей (ВО), нарушения функции щитовидной железы, сердечно-сосудистой системы и фертильности [4, 5].

Более высокая частота развития ВО у пациентов с ЛХ после химиолучевой терапии по сравнению с общей популяцией известна давно. Все ВО делятся на 2 большие группы – опухоли системы крови и солидные опухоли [6]. Установлено, что общий риск развития ВО у больных ЛХ в 18,5 раза выше, чем

в прочей популяции, а кумулятивная частота развития ВО через 20 и 30 лет после лечения ЛХ составила 10,6 % и 26,3 % соответственно [7].

Наряду с поиском новых возможностей для дальнейшего улучшения результатов лечения ЛХ все более актуальным направлением считается снижение токсичности терапии при сохраненной эффективности в целях уменьшения рисков отдаленных осложнений и улучшения качества жизни излеченных пациентов. Из-за благоприятного отдаленного прогноза у большинства больных ЛХ стала моделью для изучения отдаленных эффектов ХТ и лучевой терапии (ЛТ). Канцер-регистры позволяют выполнить качественный анализ проведенного химиолучевого лечения, оценить точность соблюдения доз и сроков введения цитостатических лекарственных препаратов, полей и доз ЛТ, изучить отдаленные результаты противоопухолевого лечения. Накопленный опыт показывает, что пациенты, ставшие взрослыми, страдают от отдаленных последствий противоопухолевой терапии, которые ухудшают качество жизни, приводят к ограничению жизнедеятельности, инвалидизации. Излеченные от ЛХ пациенты подвержены риску развития вторичных злокачественных новообразований, включая лейкемию, саркомы, рак молочной железы (РМЖ), рак щитовидной железы (РЩЖ), рак желудочно-кишечного тракта и легких [8–10].

Цель исследования — провести популяционный анализ частоты ВО после химиолучевого лечения у детей и подростков с ЛХ в Республике Беларусь за 20-летний период (1998–2017 гг.).

Материалы и методы

С 1998 по 2017 г. в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИ) получили лечение 508 пациентов детского возраста (0–18 лет) с ЛХ. Родителями или законными представителями было подписано информированное согласие на проведение терапии и согласие на обработку персональных данных. Данные о случаях развития ВО были получены из Детского канцер-регистра (членство в Международной ассоциации канцер-регистров (IACR)) и клинического регистра пациентов детского возраста с диагнозом ЛХ. Анализировались данные по полу, возрасту, первичной регистрации ЛХ (дата диагноза, возраст на дату установления диагноза, стадия, гистологический вариант опухоли), вид лечения, результаты лечения. В случае проведения ЛТ регистрировались зоны, подвергнутые облучению, и суммарная облучающая доза (СОД). У всех больных диагноз ВО был подтвержден морфологическим исследованием. Данные о ВО включали дату постановки диагноза, диагноз согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и Международной классификации онкологических заболеваний (МКБ-О-3). Различные ВО, выявленные у одного и того же больного, регистрировались отдельно. Критериями включения

в исследование являлись срок 5 лет и более от даты установления диагноза ЛХ, ремиссия по ЛХ, единый протокол лечения.

Лечение проводилось по протоколу DAL-HD-90(m), в основу которого был положен разработанный немецкими учеными протокол DAL-HD-90. Были применены модификации оригинального протокола, подразумевающие использование системной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ОРРА с использованием прокарбазина вне зависимости от пола, а также снижение дозовой нагрузки ЛТ для ЛХ I–III стадий распространения опухолевого процесса. Пациентам с ЛХ осуществлялось стадирование согласно системе Анн-Арбор. Дополнительно пациенты стратифицировались на 3 терапевтические группы (ТГ) в зависимости от стадии и системных симптомов группы В (не связанное с другими причинами повышение температуры выше 38 °С, потеря 10 % и более от массы тела в течение предыдущих 6 мес или сильная ночная потливость).

В качестве терапии 1-й линии пациенты с ранними стадиями, ТГ1 (клинические стадии IA, IB, IIA) получали лечение в объеме 2 циклов ПХТ по схеме ОРРА (винкристин, прокарбазин, преднизолон, адриамицин) вне зависимости от пола. Пациенты с промежуточными стадиями, ТГ2 (клинические стадии IAE, IBE, IIAE, IIB, IIIA) дополнительно получали 2 блока СОРР (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, прокарбазин). При стадиях IIIE, IIIAE, IIIB, IIIBE, IVA и IVB (ТГ3, продвинутые стадии) больные получали 2 блока ОРРА и 4 блока СОРР. После окончания ПХТ все пациенты получали ЛТ на область инициального поражения. Стандартная СОД составляла 20 Гр (фракции по 2 Гр), дополнительно облучалась область с остаточной массой опухоли > 50 мл в дозе 6–10 Гр. Легкие и почки не включали в программу ЛТ в случае полной регрессии опухолевых очагов в процессе ПХТ. ЛТ проводилась с использованием гамма-терапевтических установок с источником ⁶⁰Со и линейных ускорителей.

После окончания лечения все пациенты продолжали наблюдаться в РНПЦ ДОГИ с проведением обследования в декретированные сроки в объеме контроля качества ремиссии и оценки отдаленных осложнений лечения. Дополнительно анализировались выписки из медицинских карт, полученные по запросу учреждения из регионов проживания пациентов.

Анализ данных

Анализ результатов лечения выполнен по состоянию на 1 сентября 2023 г. Сроки наблюдения за пациентами составили от 3,3 до 25 лет (медиана — 15,7 года).

Кодирование вторичных опухолей осуществлялось согласно МКБ-10. Оценивался кумулятивный показатель развития ВО в общей группе пациентов. Временем наступления события считалось время от даты установления диагноза ЛХ до даты события (ВО).

Анализ ОВ и БСВ проводился путем построения кривых по методу Каплана–Майера. БСВ, ОВ, куму-

лятивная частота рецидива (КЧР) и кумулятивная частота ВО исчислялись от даты постановки инициального диагноза. Также в исследовании проведена оценка кумулятивной инцидентности ряда неблагоприятных событий, выступающих в качестве конкурирующих в течение периода наблюдения. К ним отнесены рецидивы, вторичные опухоли и смерть по иным причинам, не связанным с основным диагнозом.

Кумулятивный показатель развития ВО рассчитывался на основе кумулятивной функции инцидентности и представлен в тексте в виде % и стандартного отклонения на срок 20 лет. Сравнение показателей инцидентности осуществлялось с помощью критерия Грея. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с применением пакета статистических программ R, версия 4.1.

Результаты и обсуждение

Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Анализ показателей выживаемости показал высокий уровень излечения у детей и подростков с ЛХ в Республике Беларусь. ОВ пациентов через 10, 15 и 20 лет составила $94,3 \pm 1\%$, $92,5 \pm 1,2\%$ и $90,9 \pm 1,5\%$ соответственно. БСВ — $84,9 \pm 1,6\%$, $82,7 \pm 1,8\%$ и $78,9 \pm 2,2\%$ соответственно. У длительно живущих больных мы наблюдали поздние осложнения лечения, в частности имеющие инвалидизирующий и даже фатальный характер. Наиболее тяжелыми были случаи развития ВО. За 20-летний период наблюдения было диагностировано 27 ВО у 26 (4,1 %) пациентов. Сроки их выявления составили от 5 мес до 23 лет (медиана — 8 лет 5 мес) после установления диагноза ЛХ.

Показатель кумулятивной частоты ВО у пациентов, излеченных от ЛХ в детском возрасте, через 10, 15 и 20 лет был $3,4 \pm 0,8\%$, $4,6 \pm 1,0\%$ и $7,0 \pm 1,6\%$ соответственно. Отмечается рост кумулятивной частоты ВО с течением времени, что наглядно представлено на рис. 1.

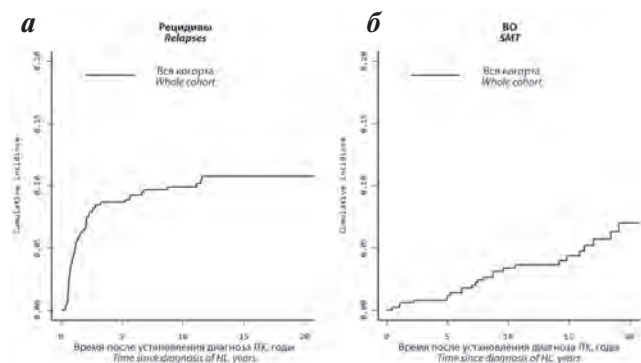


Рис. 1. Кумулятивная частота рецидивов и ВО у пациентов с ЛХ: а — рецидивы; б — ВО

Fig. 1. Cumulative incidence of relapses and SMT in patients with HL: а — relapses; б — SMT

Таблица 1. Характеристика пациентов с ЛХ

Table 1. Characteristics of patients with HL

Показатель Index	n	%
Число больных Number of patients	508	100
Возраст: Age:		
< 10 лет < 10 years old	85	16,7
10–15 лет 10–15 years old	257	50,6
> 15 лет > 15 years old	166	32,7
Пол: Gender:		
мальчики boys	253	49,8
девочки girls	255	50,2
Стадия по системе Анн-Арбор: Stage according Ann Arbor:		
I	29	5,7
II	279	54,9
III	133	26,2
IV	67	13,2
Системные симптомы: Systemic symptoms:		
A	267	52,6
B	241	47,4
Морфологический вариант: Morphological variant:		
классическая ЛХ, богатая лимфоцитами (9651/3) classic HL rich in lymphocytes (9651/3)	18	3,5
классическая ЛХ с нодулярным склерозом (9663/3) classical HL with nodular sclerosis (9663/3)	383	75,4
классическая ЛХ, смешанно-клеточная (9652/3) classic mixed-cell HL (9652/3)	96	19
классическая ЛХ с лимфоцитарным истощением (9653/3) classical HL with lymphocyte depletion (9653/3)	5	1
нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием (9659/3) nodular HL with lymphoid predominance (9659/3)	6	1,1
ТГ: Therapeutic group:		
1	147	28,9
2	136	26,8
3	225	44,3
Суммарная доза ЛТ (СОД): Total irradiation dose of radiation therapy (RT) (TID):		
без ЛТ without RT	16	3,1
20 Гр 20 Gy	265	52,9
> 20 Гр > 20 Gy	227	47

Частота выявления ВО не зависела от возраста ребенка на момент получения лечения, стадии заболевания и ТГ. Отмечена более высокая частота развития ВО у лиц женского пола. Не было выявлено ни одного случая ВО у пациентов, в программу терапии которых не была включена ЛТ. Частота развития ВО у пациентов, получивших ЛТ, не зависела от СОД. В структуре ВО преобладали солидные опухоли (88,9 %): РЩЖ — 11 (40,7 %), рак желудка — 2 (7,4 %), рак верхнедо-

левого бронха — 1 (3,7 %), карцинома околоушной слюнной железы — 2 (7,4 %), РМЖ — 1 (3,7 %), гепатоцеллюлярный рак печени — 1 (3,7 %), саркома мягких тканей — 2 (7,4 %), почечно-клеточный рак — 1 (3,7 %), опухоль яичника — 1 (3,7 %), базальноклеточный рак кожи — 2 (7,4 %). У 22 из 24 больных с вторичными солидными неоплазиями опухоли развились в пределах ранее облученного поля (91,6 %). Высокий процент РЩЖ (40,7 %) в структуре ВО можно объяснить преобладающим вовлечением шейно-надключичной зоны в область облучения.

Опухоли системы крови в структуре ВО составили 11,1 %: острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — 2 (7,4 %), миелодиспластический синдром (МДС) — 1 (3,7 %).

Интересным представляется изучение влияния различных факторов на кумулятивную частоту ВО. Нами были проанализированы такие факторы, как пол, возраст, стадия заболевания (рис. 2).

Отмечена более высокая кумулятивная частота развития ВО у пациентов женского пола ($11,3 \pm 2,8$ %) в отличие от мужского ($2,7 \pm 1,2$ %) при отсутствии влияния возраста больных на момент установления диагноза. Превалирование пациентов женского пола среди развивших ВО после противоопухолевого лечения по поводу ЛХ согласуется с данными зарубежных исследователей [11].

Пациенты с продвинутыми (III–IV) стадиями заболевания в группе исследования имеют более высокий риск развития ВО в отдаленном периоде, что связано с интенсификацией лечения ЛХ.

Характеристика пациентов с ВО после лечения ЛХ в детском или подростковом возрасте представлена в табл. 2.

Различные гистологические варианты ВО развиваются в различные сроки от момента постановки диагноза ЛХ. ВО системы крови были обнаружены в достаточно короткий срок после лечения ЛХ, а вторичные солидные опухоли выявлялись позднее [11]. В нашем исследовании минимальный срок выявления ВО у пациентов, включенных в исследование, составил 5 мес.

Доказано, что вторичные солидные злокачественные опухоли чаще всего развиваются в пределах ранее облученного поля. Так, в исследовании Travis сообщается о 2742 пациентах с ЛХ, из которых 94 % получали ЛТ, среди них развилось 149 случаев ВО, их 30-летняя кумулятивная частота составила 10,9 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 8,3–13,4) для лиц мужского пола и 26,1 % (95 % ДИ 22,4–29,8) для лиц женского пола. Чаще всего выявлялись следующие нозологии: опухоли костей, РЩЖ, РМЖ [12]. У 22 (91,6 %) из 24 пациентов в нашем исследовании вторичные солидные злокачественные опухоли также развились в пределах поля ЛТ.

Щитовидная железа является наиболее чувствительной к воздействию противоопухолевой химиолучевой терапии в плане канцерогенеза. Основной вклад в развитие РЩЖ вносит ЛТ на область шеи. Было обнаружено, что у пациентов с ЛХ риск развития РЩЖ повышен в 27,7 раза по сравнению с общей популяцией. При этом он был выше у женщин и у тех, кто лечился в возрасте до 10 лет [11]. В нашем исследовании РЩЖ (гистологический вариант папиллярного рака) выявлен у 11 пациентов (10 — женского пола, 1 — мужского). Все они подверглись ЛТ на область шеи.

Развитие рака слюнной железы, по данным литературы, также может быть индуцировано ЛТ. Кроме того, ПХТ с использованием алкилирующих агентов (иных противоопухолевых препаратов, нарушающих структуру ДНК) также может индуцировать канцерогенез в слюнных железах. Чаще всего опухоль локализуется в околоушной слюнной железе, наиболее распространенный гистологический вариант — мукоэпидермоидная карцинома [13]. Два пациента в исследуемой нами группе, у которых был установлен диагноз рака околоушной слюнной железы (мукоэпидермоидная карцинома), получили ЛТ в СОД 20 Гр на область шеи, включая лимфоидное кольцо Вальдейера–Пирогова и ПХТ по протоколу лечения ЛХ. Оба пациента живы.

Пациенты, получившие лечение по поводу ЛХ в детском возрасте, имеют повышенный риск развития злокачественной опухоли системы крови с относительно коротким периодом ее возникновения [11]. Основным индуцирующим фактором в развитии вторичного лейкоза — использование алкилирующих агентов (мехлорэтамин и прокарбазин) или производных подофиллотоксина (этопозид) [14]. Пациенты нашей группы, развившие вторичный ОМЛ, получали прокарбазин в схеме терапии ЛХ. Вторичный ОМЛ был диагностирован у 2 пациентов через 1 и 2 года после установления диагноза ЛХ.

Было обнаружено, что пациенты с ЛХ имеют повышенный риск развития вто-

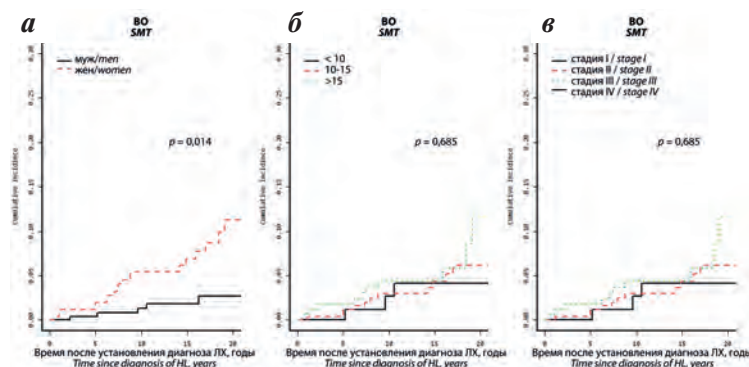


Рис. 2. Влияние различных факторов на кумулятивную частоту ВО: а — пол; б — возраст; в — стадия заболевания

Fig. 2. The influence of various factors on the cumulative frequency of SMT: а — gender; б — age; в — disease stage

Таблица 2. Характеристика пациентов с ЛХ и ВО после лечения ЛХ в детском или подростковом возрасте

Table 2. SMT in patients after HL treatment in childhood or adolescence

№	ВО SMT	Возраст на момент установления диагноза ЛХ, годы Age at the time of diagnosis of HL, years	Стадия ЛХ HL stage	ТГ TG	Сроки выявления ВО после лечения ЛХ, годы Time of detection SMT after treatment of HL, years	Режим ПХТ (число курсов) PCT regimen (number of courses)	ЛТ (СОД, Гр) RT (TID, Gy)	Клинический статус Clinical status
1	РЩЖ Thyroid cancer (TC)	4	IIIA	3	10	OPPA/COPP (6)	30	Жив Alive
2	РЩЖ TC	3	IIIBE	3	4	OPPA/COPP (6)	20	Жив Alive
3	РЩЖ TC	15	IIIB	3	15	OPPA/COPP (6)	30	Жив Alive
4	РЩЖ TC	16	IIIA	3	6	OPPA/COPP (6)	20	Жив Alive
5	РЩЖ TC	14	IIA	1	8	OPPA/COPP (2)	20	Жив Alive
6	РЩЖ TC	15	IIA	2	9	OPPA/COPP (3)	30	Жив Alive
7	РЩЖ TC	15	IIAE	2	7	OPPA/COPP (4)	30	Жив Alive
8	РЩЖ TC	16	IVA	3	1	OPPA/COPP (6)	20	Жив Alive
9	РЩЖ TC	14	IIIB	2	5	OPPA/COPP (4)	25	Жив Alive
10	РЩЖ TC	16	IVA	3	16	OPPA/COPP (6)	30	Жив Alive
11	РЩЖ TC	17	IIIBE	3	7	OPPA/COPP (6)	26	Жив Alive
12	РМЖ Breast cancer	13	IVB	3	17	OPPA/COPP (6)	20 Гр (+12 Гр на легкие) 20 Gy (+12 Gy for lungs)	Жив Alive
13	Рак желудка Stomach cancer	17	IIA	1	8	OPPA/COPP (2)	24	Умер Dead
14	Рак желудка Stomach cancer	15	IIIBE	3	16	OPPA/COPP (6)	36	Умер Dead
15	Рак околоушной слюнной железы Parotid cancer	10	IIIBE	3	6	OPPA/COPP (6)	20 (+ кольцо Вальдейера) 20 (+Waldeyer's ring)	Жив Alive
16	Рак околоушной слюнной железы Parotid cancer	16	IIA	2	19	OPPA/COPP (3)	20 (+ кольцо Вальдейера) 20 (+Waldeyer's ring)	Жив Alive
17	Рак верхнедолевого бронха Upper lobe bronchus cancer	12	IIIAE	3	5	OPPA/COPP (6)	20	Жив Alive
18	Гепатоцеллюлярный рак печени Hepatocellular liver cancer	3	IIIA	2	23	OPPA/COPP (4)	26	Жив Alive
19	Веретенноклеточная недифференцированная саркома мягких тканей Spindle cell undifferentiated soft tissue sarcoma	17	IVB	3	19	OPPA/COPP (6)	30	Жив Alive
20	Дерматофибросаркома мягких тканей Dermatofibrosarcoma of soft tissues	8	IIIB	3	9	OPPA/COPP (6)	20	Жив Alive
21	Рак почки Kidney cancer	8	IIIB	3	19	OPPA/COPP (6)	20	Жив Alive
22	Цистаденома яичника Ovarian cystadenoma	16	IIAE	2	1	OPPA/COPP (4)	20	Жив Alive
23	Базальноклеточный рак кожи Basal cell skin cancer	14	IIIA	2	14	OPPA/COPP (4)	20	Жив Alive
24	Базальноклеточный рак кожи Basal cell skin cancer	13	IIIA	2	23	OPPA/COPP (4)	26	Жив Alive
25	ОМЛ Acute myeloid leukemia (AML)	14	IIAE	2	1	OPPA/COPP (4)	26	Умер Dead
26	ОМЛ AML	17	IIIBE	3	2	OEPA/COPP (6)	20	Умер Dead
27	МДС Myelodysplastic syndrome	16	IIIB	2	9	OPPA/COPP (5)	36	Умер Dead

ричного РМЖ. РМЖ, по данным различных авторов, наблюдался в среднем через 22 года (диапазон — 14,3–32,1 года) после лечения ЛХ. Факторами риска вторичного РМЖ считаются лечение ЛХ в возрасте от 10 до 19 лет и ЛТ на органы грудной клетки [8, 11]. Нами был выявлен 1 случай вторичного РМЖ, который развился через 17 лет после лечения ЛХ. Пациентка получала ЛТ на область средостения в СОД 20 Гр и ЛТ на область легких в СОД 12 Гр. Учитывая сроки наблюдения за больными, получившими терапию по поводу ЛХ (максимально 25 лет), вероятность выявления вторичного РМЖ в будущем остается довольно высокой.

В нашем исследовании зафиксирован 1 пациент, у которого были выявлены 2 вторичные злокачественные солидные опухоли: дерматофибросаркома мягких тканей и почечно-клеточный рак (светлоклеточная аденокарцинома) — через 9 и 19 лет соответственно после лечения ЛХ. Обе опухоли были локализованы в пределах поля ЛТ. Пациент получил ЛТ в СОД 20 Гр на области средостения, брюшной полости и подвздошные лимфатические узлы.

Развитие 2 опухолей у одного пациента может быть случайным совпадением либо быть связано с генетической предрасположенностью, нарушением функции иммунной системы, влиянием канцерогенных факторов окружающей среды [15].

Заключение

Современные терапевтические подходы к терапии ЛХ у детей учитывают стратификацию по группам риска, которая определяет продолжительность и интенсивность ХТ, дозу облучения, используя для оценки ответа позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с рентгеновской компьютерной

томографией (ПЭТ/КТ) [16]. В Республике Беларусь ПЭТ/КТ стала активно применяться для оценки статуса ремиссии и ответа на терапию у пациентов детского возраста с ЛХ с 2017 г. и была включена в план обязательных обследований на этапах промежуточного контроля. До 2017 г. практически все больные получали ЛТ в рамках протокольного лечения ЛХ. На сегодняшний день при проведении исследований по изучению отдаленных последствий у пациентов с ЛХ важно учитывать этот момент и подходить к анализу дифференцированно. Актуальной является задача снижения интенсивности ПХТ и отказ от ЛТ для пациентов с благоприятным клиническим исходом, использование возможностей современной радиотерапевтической аппаратуры для проведения облучения с минимальным повреждением критических органов. Перспективной является разработка новых схем лечения ЛХ с включением таргетных противоопухолевых препаратов. Генетический скрининг для выявления потенциального риска развития ВО также может способствовать прогрессу в направлении персонализированного лечения ЛХ у детей. Так, например, пациентам с синдромами Ли–Фраумени и Ниймегена следует отказаться от проведения ЛТ в связи с высоким риском развития ВО.

Врачи должны информировать пациентов о возможности поздних осложнений химиолучевой терапии и необходимости регулярного медицинского наблюдения. Информация об отдаленных последствиях лечения требует постоянного обновления и важна в клинической практике. Анализ поздних осложнений позволит оптимизировать методы лечения и обеспечить качество жизни за счет минимизации отдаленных последствий и улучшения качества жизни излеченных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mauz-Körholz C., Metzger M.L., Kelly K.M., Schwartz C.L., Castellanos M.E., Dieckmann K., Kluge R., Körholz D. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2975–85. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4853.
2. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *РМЖ. Мать и дитя.* 2020;3(2):149–54. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154. [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 Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):149–54. (In Russ.)].
3. Марковец А.Ф., Быданов О.И., Киселёв Л.П. Лимфома Ходжкина у детей и подростков в Республике Беларусь: анализ клинических исходов и выживаемости 606 пациентов за 23-летний период наблюдения. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2022;21(1):36–41. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-36-41. [Markavets A.F., Bydanov O.I., Kisialeu L.P. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents in Belarus Republic: 23-year survival rate of 606 pediatric patients. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022;21(1):36–41. (In Russ.)].
4. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф., Моисеенко Е.И., Медведовская Е.Г., Михайлова С.Н., Синягина Ю.В. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная онкология.* 2016;18(1):55–60. [Zaeva G.E., Valiev T.T., Gavrilenco T.F., Moiseenko E.I., Medvedovskaya E.G., Mikhailova S.N., Sinyagina Yu.V. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35 years of clinical experience. *Sovremennaya onkologiya* = Modern Oncology. 2016;18(1):55–60. (In Russ.)].
5. Behringer K., Josting A., Schiller P., Eich H.T., Bredenfeld H., Diehl V., Engert A.; German Hodgkin Lymphoma Study Group. Solid tumors in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol.* 2004;15(7):1079–85. doi: 10.1093/annonc/mdh273.
6. Bhatia S., Yasui Y., Robison L.L., Birch J.M., Bogue M.K., Diller L., DeLaat C., Fossati-Bellani F., Morgan E., Oberlin O., Reaman G., Ruymann F.B., Tersak J., Meadows A.T.; Late Effects Study Group. 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.
7. Bhatia S., Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(2):124–32. doi: 10.1038/nrc722.
8. Dörffel W., Riepenhausen M., Lüders H., Brämswig J., Schellong G. Secondary Malignancies Following Treatment for Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(18):320–8. doi: 10.3238/arztebl.2015.0320.
9. O'Brien M.M., Donaldson S.S., Balise R.R., Whittemore A.S., Link M.P. Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1232–9. doi: 10.1200/JCO.2009.24.8062.
10. Щербенко О.И., Пархоменко Р.А., Зелинская Н.И. Отдаленные последствия химиолучевого лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2013;2(3):36–9. [Shcherbenko O.I., Parkhomenko R.A., Zelinskaya N.I. Long-term consequences of chemoradiation treatment for Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = P.A. Herzen Journal of Oncology. 2013;2(3):36–9. (In Russ.)].
11. Holmqvist A.S., Chen Y., Teh J.B., Sun C., Birch J.M., van den Bos C., Diller L.R., Dilley K., Ginsberg J., Martin L.T., Nagarajan R., Nathan P.C., Neglia J.P., Terenziani M., Tishler D., Meadows A.T., Robison L.L., Oberlin O., Bhatia S. Risk of solid subsequent malignant neoplasms after childhood Hodgkin lymphoma-Identification of high-risk populations to guide surveillance: A report from the Late Effects Study Group. *Cancer.* 2019;125(8):1373–83. doi: 10.1002/cncr.31807.
12. Travis L.B., Ng A.K., Allan J.M., Pui C.-H., Kennedy A.R., Xu X.G., Purdy J.A., Applegate K., Yahalom J., Constine L.S., Gilbert E.S., Boice J.D. Jr. Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(5):357–70. doi: 10.1093/jnci/djr533.
13. Whatley W.S., Thompson J.W., Rao B. Salivary gland tumors in survivors of childhood cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(3):385–8. doi: 10.1016/j.otohns.2005.10.022.
14. Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol.* 2013;40(6):666–75. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.013.
15. Travis L.B., Wahnefried W.D., Allan J.M., Wood M.E., Ng A.K. Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(5):289–301. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.41.
16. Coyle M., Kostakoglu L., Evens A.M. The evolving role of response-adapted PET imaging in Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 2016;7(2):108–25. doi: 10.1177/2040620715625615.

Статья поступила в редакцию: 23.10.2023. Принята в печать: 09.12.2023.

Article was received by the editorial staff: 23.10.2023. Accepted for publication: 09.12.2023.