

ОТ РЕДАКЦИИ



Продолжая нашу постоянную рубрику «Дискуссионный клуб», представляем вам ответ специалистов в области лучевой терапии на ранее предложенную к дискуссии статью **«Риск развития вторых опухолей у детей, излеченных от злокачественных новообразований, снижается, но по-прежнему остается высоким»**.

Рецензия на статью М. Штенгера «Риск развития вторых опухолей у детей, излеченных от злокачественных новообразований, снижается, но по-прежнему остается высоким»*

К.М. Фатеев^{1,2}, А.В. Нечеснюк¹

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;
²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; Россия, 115409, Москва, Каширское шоссе, 31

Контактные данные: Константин Михайлович Фатеев k.m.fateev@gmail.com

Review of the article by M. Stenger

“Decreasing but still elevated risk for subsequent neoplasms in survivors of childhood cancers”

К.М. Фатеев^{1,2}, А.В. Нечеснюк¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²National Research Nuclear University MEPHI (Moscow Engineering Physics Institute); 31 Kashirskoe shosse, Moscow, 115409, Russia

В последние десятилетия совершенствуются подходы в комбинированном и комплексном лечении пациентов детского возраста с онкологической патологией. Появляются новые лекарственные препараты, совершенствуются хирургические технологии, лучевая терапия реализуется на качественно новом уровне. Это, в свою очередь, снижает смертность больных от этой грозной патологии. При этом увеличивается доля выздоровевших пациентов, увеличиваются сроки наблюдения за ними (рис. 1).

Одна из наиболее вероятных причин смерти после излечения от опухоли — это вторичные опухоли (рис. 2).

В ретроспективном мультицентровом когортном исследовании, опубликованном в JAMA [3], авторы обнаружили, что риск развития вторичных опухолей в 1990-х годах снизился по сравнению с 1970-ми годами. Авторы статьи главным образом ссылаются на уменьшение терапевтических доз облучения пациентов. В данном обсуждении мы хотим показать, что существуют и другие факторы, влияющие на риск возникновения вторичных опухолей. Прежде всего, это объем облучения и методики лечения, а также совершенствование оборудования для радиотерапии.

* Опубликована в РЖДГО № 2 за 2017 г.

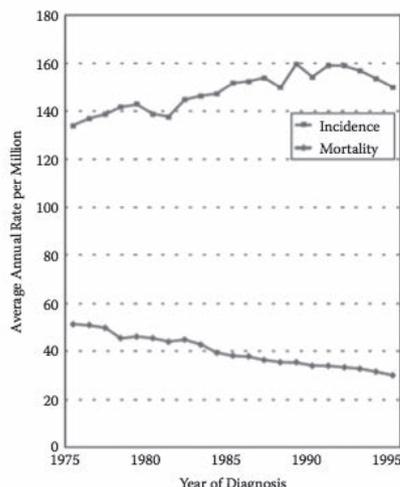


Рис. 1. Кривая заболеваемости и смертности всех детских онкологических заболеваний для лиц младше 20 лет, для мужчин и женщин всех рас, наблюдаемых на территории США [1]

Fig. 1. The incidence and mortality rate of all childhood cancers for persons under 20, for men and women of all races observed in the United States [1]

Так, совершенствование программ комплексного лечения лимфомы Ходжкина (уменьшение объемов облучения с радикальной программы, т. е. облучения ВСЕХ лимфатических коллекторов, до облучения только пораженных лимфатических коллекторов или лимфатических узлов) значительно уменьшило вероятность возникновения вторичных опухолей молочных желез у женщин [4].

В исследованиях, в которых сообщалось о местонахождении вторичных опухолей по отношению к полям лечения, 65 % вторичных опухолей находились внутри поля излучения, а около 20 % были обнаружены на его границе. В целом было отмечено, что лишь небольшой процент вторичных опухолей был отдален от облученного объема [5].

Большинство исследований основаны на опыте лечения пациентов, проведенного до 1990-х годов. За прошедшее с тех пор время также многое изменилось в технологиях подведения дозы. Аппаратура для проведения лучевой терапии с 1990-х годов перешла на качественно новый уровень. При формировании пучков свинцовыми блоками доза под ними достигала 20 % от предписанной. В 2000-е годы развитие средств коллимации позволило сократить дозу за пределами поля до 1,3 % [6]. Современные медицинские ускорители оборудуются коллиматорами, которые позволяют проводить однородное облучение опухоли и пропускают около 0,3 % дозы за пределы лечебного поля и минимизируют вклад от рассеянного излучения [7].

Уменьшение объема, получающего большую дозу, достигается за счет улучшения визуализации опухоли, внедрения лучевой терапии с контролем изображения опухоли (IGRT), методик облучения с модуляцией

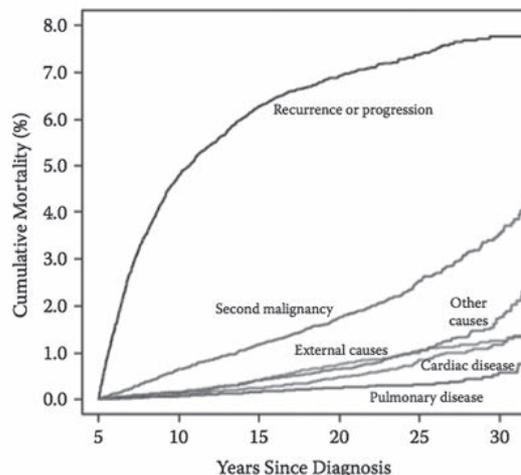


Рис. 2. Совокупная смертность пациентов с онкологическими заболеваниями из-за рецидива рака (recurrence of cancer), вторичных опухолей (second malignancy), сердечной болезни (cardiac disease), легочной болезни (pulmonary disease), внешних причин (external causes) и всех других причин (other causes) [2]

Fig. 2. Cumulative mortality of patients with cancer due to recurrence of cancer, second malignancy, cardiac disease, pulmonary disease, external causes and all other causes [2]

интенсивности излучения (IMRT, VMAT), включая томотерапию, а также облучение протонным пучком.

Новые методики облучения фотонами на линейных ускорителях предполагают увеличение количества полей и в некоторых случаях увеличение количества мониторинговых единиц, например при IMRT. Сообщалось, что риск развития вторичных опухолей повышается с увеличением интегральной дозы, другим языком — с увеличением энергии ионизирующего излучения, переданного телу [8–10]. Многие авторы показали, что увеличение числа полей не увеличивает интегральную дозу. W.D. D'Souza et al. [11] сравнили интегральную дозу для нормальной (здоровой) ткани (ИДНТ) для конформных планов с 2, 4, 8, 12, 36 компланарными пучками, имеющими одну и ту же интегральную дозу для опухоли. Вне зависимости от количества пучков разброс в ИДНТ составлял менее 5 %. Авторы указывают на то, что уменьшение объема мишени (например, уменьшение отступов от клинического объема) приводит к выраженному снижению ИДНТ. U. Hermanto et al. [12] выявили, что интегральная доза уменьшилась на 7–10 % с помощью IMRT по сравнению с трехмерной конформной лучевой терапией для глиом с высоким риском метастазирования с эквивалентным охватом мишени и уменьшились дозы для нормальных тканей без значительного увеличения объема, получающего дозу 0,5–5 Гр.

Н. Aoyama et al. [13] сравнили 7 конформных планов с идентично расположенными пучками или IMRT-планов с планами томотерапии (Accuray) для случая простаты и обнаружили, что разброс ИДНТ составлял не более 5 % для всех 3 методик.

Бытует мнение, что облучение протонами позволяет исключить риск вторичных опухолей, но исследование, проведенное С.С. Chung et al. [14] продемонстрировало иное. Безусловно, облучение протонами по сравнению с облучением фотонами имеет ряд преимуществ. Основное — это уменьшение дозы на здоровые ткани вокруг мишени по сравнению с аналогичным облучением мишени фотонами. Это также влияет на вероятность образования вторичных опухолей. Исследователи представили сравнение вероятностей получения вторичных опухолей у 558 пациентов, получивших терапию протонными пучками, и 558 пациентов, получивших терапию пучками фотонов. Вторичные опухоли обнаружены у 5,2 % больных, пролеченных на протонных пучках, против 7,5 % пациентов, пролеченных на фотонных

пучках. Среднее время после облучения до возникновения вторичных новообразований — 6,7 года после протонной терапии и 6,0 года после терапии фотонами. Таким образом, облучение протонами уменьшает риск возникновения вторичных опухолей, но не является методикой, которая полностью исключает эту вероятность.

В настоящее время появились возможности международных исследований, основанных на анализах планов проведенного облучения пациентов, хранящихся в электронном формате. Для выяснения достоверных зависимостей возникновения вторичных опухолей от всевозможных факторов необходимо продолжить наблюдение за больными и собирать данные для последующей тщательной их обработки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995, National Cancer Institute, SEER Program. Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., Linet M., Tamra T., Young J.L., Bunin G.R. (eds.). NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
2. 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.
3. Turcotte L.M., Liu Q., Yasui Y. et al. Temporal Trends in Treatment and Subsequent Neoplasm Risk Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer, 1970–2015. *JAMA* 2017;317(8):814–24. doi: 10.1001/jama.2017.0693.
4. 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.
5. Olch A.J. *Pediatric Radiotherapy. Planning and Treatment*. CRC Press, 2013. P. 24.
6. Huq M.S., Das I.J., Steinberg T., Galvin J.M. A dosimetric comparison of various multileaf collimators. *Phys Med Biol* 2002;47(12):N159–70. PMID: 12118609.
7. Cui J., Liu C., Meng L., Benedict S. SU-E-T-128: A Comprehensive Dosimetric Characterization of the New 160 Leaf Elekta Agility Collimator System. *Medical Physics* 2013;40(6):233. doi: 10.1118/1.4814563.
8. Karlsson P., Holmberg E., Lundell M. et al. Intracranial tumors after exposure to ionizing radiation during infancy: a pooled analysis of two Swedish cohorts of 28,008 infants with skin hemangioma. *Radiat Res* 1998;150(3):357–64. PMID: 9728664.
9. Nguyen F., Rubino C., Guerin S. et al. Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: correlation with the integral dose restricted to the irradiated fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(3):908–15. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.034.
10. Tukenova M., Guibout C., Hawkins M. et al. Radiation therapy and late mortality from second sarcoma, carcinoma, and hematological malignancies after a solid cancer in childhood. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(2):339–46. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.004.
11. D'Souza W.D., Rosen I.I. Nontumor integral dose variation in conventional radiotherapy treatment planning. *Med Phys* 2003;30(8):2065–71. doi: 10.1118/1.1591991.
12. Hermanto U., Frija E.K., Lii M.J. et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and conventional three-dimensional conformal radiotherapy for high-grade gliomas: does IMRT increase the integral dose to normal brain? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(4):1135–44. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.032.
13. Aoyama H., Westerly D.C., Mackie T.R. et al. Integral radiation dose to normal structures with conformal external beam radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(3):962–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.11.005.
14. Chung C.S., Yock T.I., Nelson K. et al. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(1):46–52. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.04.030.